

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Genf
[Direktor: Prof. Dr. E. Rutishauser].)

**Eine mit örtlicher Pigmentspeicherung
einhergehende Kleinhirnatrophie im Greisenalter.
Ein Beitrag zu den systematischen Atrophien des Zentralnervensystems.**

Von
Friedrich Hiller.

Mit 13 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 17. März 1941.*)

Am 20. 7. 1940 starb im Genfer Kantonshospital Frau W. wenige Monate vor Vollendung ihres 104. Lebensjahres. Die Greisin war als die älteste Frau der welschen Schweiz eine bekannte Erscheinung der Stadt, und dies um so mehr, als sie bis zu ihrem Eintritt in das Krankenhaus (wegen einer hämorrhagischen Cystitis) eine erstaunliche geistige und körperliche Frische sich bewahrt hatte. Leute ihres täglichen Umgangs erzählen, daß sie bis zuletzt deutsch und französisch sprach und las, daß sie an der Unterhaltung teilnahm, sich für ihre eigenen Angelegenheiten wie für die allgemeinen Geschehnisse lebhaft interessierte, ohne Unterstützung ging, selbst Treppen stieg und sich noch mit Stricken beschäftigte. Ihr Sehen und Hören war intakt, ihr Appetit gut. Kurzum sie bot wenigstens für den Laien bis zuletzt das Verhalten einer rüstigen Greisin ohne besondere krankhafte Auffälligkeiten. Vermerkt wird allein ihre erhebliche Magerkeit. Sie wog bei ihrer Aufnahme im Krankenhaus nur 40 kg.

Die körperliche Untersuchung ergab einen Blutdruck von 150/65 und außer einer Bronchitis sowie der erwähnten urinären Infektion einen normalen Organbefund. Es scheint als ob der rasch sich verschlechternde Zustand manche Einzeluntersuchungen unmöglich gemacht hat. Jedenfalls bot die Patientin normale Reflexe, eine ungeschädigte Motorik und keine auffälligen Sensibilitätsstörungen. Unter der Wirkung ihrer fieberhaften Erkrankung verschlechterte sich ihr Zustand rasch und schließlich erlag sie ihrer Infektion. — Von früheren Erkrankungen wußte man nur eine abdominelle Operation im Jahre 1868. Kinder hat sie nicht gehabt. Über Krankheiten in der Familie konnte ich keine näheren Auskünfte erhalten.

Sektionsergebnis.

Die Leiche zeigt eine bleiche, faltige Haut und eine hochgradige allgemeine Abmagerung.

Gehirnsektion.

Der Schädel ist verdickt, die Calotte mißt 6 mm frontal und 9 mm occipital im Durchmesser. Die Dura haftet dem Knochen fest an, zeigt aber sonst keine krankhaften Veränderungen. Der Sinus longitudinalis wie die Sinus der Schädelbasis enthalten flüssiges Blut resp. Leichengerinnsel. Die weichen Hirnhäute sind durchsichtig. Der Subarachnoidalraum über der Hirnkonvexität enthält vorwiegend über den Stirnlappen, deren gleichmäßige Verschmälerung für eine regionale Atrophie spricht, Liquor in vermehrter Menge. Die Konfiguration des Großhirns bietet sonst keine Besonderheiten. Das Kleinhirn zeigt — vgl. Abb. I — eine deutliche

relative Verkleinerung; es bedeckt die Basis des Occipitalhirns ganz unvollkommen. Die Brücke und Medulla oblongata bieten eine normale Konfiguration. Die Arterien der Hirnbasis sind in diffuser Weise arteriosklerotisch und mäßig erweitert.

Das Gewicht des unfixierten Gehirns beträgt 880 g.

Nach kurzer Formolhärtung wird das Gehirn frontal geschnitten, wobei — vgl. Abb. 2 — eine gleichmäßige Erweiterung aller Ventrikel in Erscheinung tritt. Die abnormale Kleinheit des Gehirns erschwert die Beurteilung, in welchem Grad eine

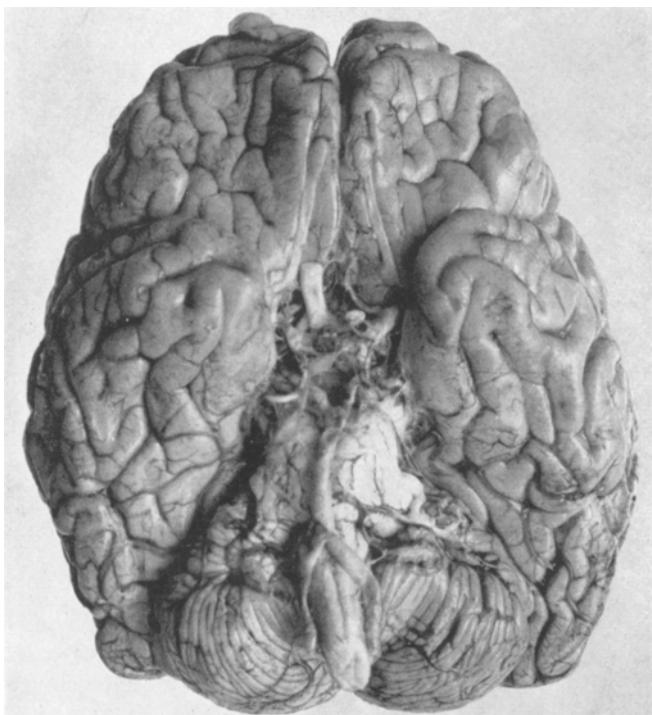


Abb. 1. Allgemeine Verkleinerung des Kleinhirns, diffuse Arteriosklerose der Basisarterien.

Atrophie der grauen bzw. weißen Substanz des Hirnmantels zu diesem Hydrocephalus int. beigetragen hat; doch spricht die normale Konfiguration der Hirnwindungen, ihr ungestörtes Verhältnis zur Masse ihrer Marksubstanz wie auch die normale Breite des Balkens gegen eine solche Annahme. Die allgemeine Verkleinerung der Stammganglien hingegen — vor allem die des Thalamus — ist offenkundig. Die übliche Reihe der Frontalschnitte lässt außer dem Klaffen der wandverdickten Gefäße, zumal jener der Cerebri media-Gruppe, keinerlei andere pathologische Veränderungen erkennen. Im besonderen entspricht auch die Naturfarbe der verschiedenen grauen Massen des Großhirns durchaus der Norm, wie es Abb. 2 am Putamen und Pallidum zeigt.

Der Frontalschnitt durch das Kleinhirn bietet ein ganz ungewöhnliches Bild beider Nuclei dentati des Kleinhirns, die — vgl. Abb. 3 — wie ein schwarzes, meanderförmiges Band im weißen Kleinhirnmark liegen. Die anderen Kerne des Kleinhirns nehmen in schwächerem Grad an dieser Dunkelfärbung teil. Auch die Klein-

hirnrinde zeigt — wenn auch erheblich schwächer — einen deutlicheren Hell-dunkel-Kontrast ihrer grauen Körnerschicht zur hellen Molekularlage samt Meninx, als

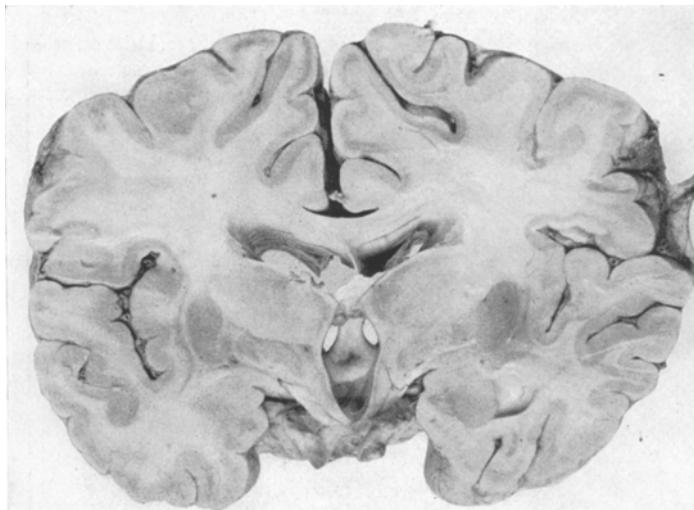


Abb. 2. Frontalschnitt von caudal nach oral gesehen. Hydrocephalus int., Atrophie der Stammganglien.

man es normalerweise sieht. Diese Dunkelfärbung zeigt sich am stärksten nahe dem zentralen Marklager des Kleinhirns und nimmt allmählich gegen die Oberfläche des Kleinhirns zu ab. Anderweitige makroskopische abnorme Befunde konnten weder im Kleinhirn noch in Mittelhirn, Brücke und Medulla oblongata erhoben werden.



Abb. 3. Pigmentierung des Nucl. dentatus und der Kleinhirnrinde (peripherwärts abnehmend).

Die auffällige Pigmentierung des Nucl. dentatus, welche erstmalig nach 3tägiger Formalinfixation des ungeschnittenen Gehirns erkannt worden war, ist während des Aufenthalts des Gehirns in Formalin über weitere Wochen völlig unverändert geblieben.

Das Ergebnis der *übrigen Körpersektion* kann in wenigen Worten zusammengefaßt werden: atrophische, blasse Muskulatur; Herz (340 g) mit einigen Schwielen seiner Muskulatur und vorgeschrittener Coronarsklerose; einige atheromatöse Herde in der Aorta; eitrige Bronchitis und Bronchiolitis; atrophische Nieren (150 g) mit granulöser Oberfläche und verschmälerter Rinde, von der die Kapsel nur schwer abziehbar ist; graubraune atrophische Leber (750 g); hämorrhagische Cystitis mit diphtheroiden Belägen; Fibromyom des Uterus. Ein kirschgroßer weißlicher Knoten im rechten Nierenbecken erwies sich bei mikroskopischer Untersuchung als ein kleines Carcinom.

Mikroskopischer Gehirnbefund.

Ungefärzte Gefrierschnitte durch den Nucl. dentatus bieten den in Abb. 4 wiedergegebenen Befund, d. h. fast das gesamte Zellband des Kernes ist übersät von verschiedenen großen Pigmentkörnchen. Kaum oder nicht pigmentiert ist lediglich — und dies nur in gewissen Schichten — der ventralste und median gelegene Abschnitt des Kernes. Der Nucl. emboliformis enthält vor allem in seiner dorsalen Hälfte Pigment, so auch der Nucl. globosus, während der Dachkern nur schwach pigmentiert ist. Das gesamte Zellband des Nucl. dentatus ist im ganzen verschmälert.

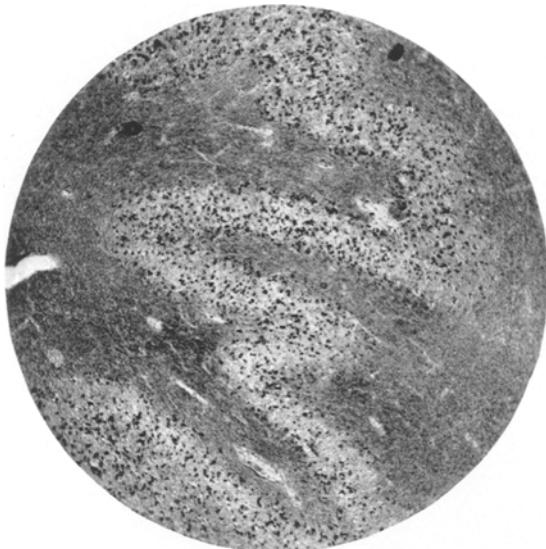


Abb. 4. Ungefärter Schnitt des Nucl. dentatus, welcher die auf die graue Substanz beschränkte Pigmentablagerung zeigt. Schwache Vergrößerung.

Nirgends greift diese Pigmentierung auf die benachbarte Marksubstanz über.

Die Größe der einzelnen Pigmentkörnchen schwankt zwischen feinsten, eben noch sichtbaren Kückchen bis zu amorphen Schollen von Ganglienzellgröße und darüber hinaus. Die Eigenfarbe des Pigments variiert zwischen einem hellgoldbraunen Ton der kleinsten Krümel bis zu schwarzbraun der großen Brocken. Während die Form der kleinsten Körnchen noch ziemlich rund ist, wird sie mit zunehmender Größe der Pigmentbrocken immer unregelmäßiger. Namentlich an den mittelgroßen Gebilden gewinnt man den Eindruck, daß sie ihr Wachstum teils einer Apposition (hellere Farbentöne in der Peripherie), teils einer Aggregation (mehrerer kleiner Pigmentkörnchen) verdanken. Die Begrenzung der einzelnen Pigmentkörnchen gegen ihre Umgebung ist überall scharf. Räumliche Beziehungen zu dem übermäßig reichlichen fetthaltigen Abnützungspigment der Ganglienzellen, dessen Naturfarbe deutlich um eine Nuance heller ist auch als jene der kleinsten beschriebenen Pigmentkörnchen, können nicht entdeckt werden. Nirgends finden sich in den Ganglienzellen Einschlüsse, die eine Ähnlichkeit mit unserem Pigment auf-

weisen. Dies tritt besonders bei Silbernitratimprägnationen (*Levaditi*) hervor, wo nur das zwischen den Ganglienzellen gelegene Pigment gebräunt bzw. geschwärzt wird, die lipoiden Körnchen in den Ganglienzellen aber hell bleiben. Die topographischen Beziehungen des Pigments zur Glia stellen sich — wie verschiedenartige Färbungen und Imprägnationen ergaben — folgendermaßen dar: Die Makroglia enthält eine nicht unerhebliche Menge Fett und weist in der unmittelbaren Umgebung ihrer Kerne, welche an sich vergrößert sind und eine deutliche Neigung zu bizarren Formen aufweisen, eine große Menge kleiner goldgelber, auch dunkler, Körnchen, meist mit unrunden Konturen auf, welche eine deutliche Neigung zum Konfluieren zeigen und deren Übergang in die größeren Pigmentbrocken sicher ist.

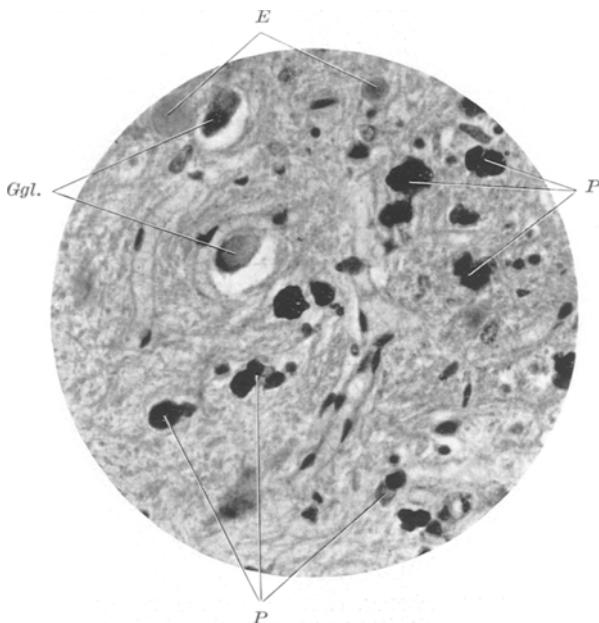


Abb. 5. Die topographischen Beziehungen des Pigments zu den Gewebelementen (van Gieson). *E* Eosinkugeln; *Ggl.* Ganglienzellen; *P* Pigment, große Gliakerne teilweise bedecken.

Eigenartigerweise erscheinen größere Pigmentkonkremente wie den Makrogliazellen aufgelagert, und nicht selten sieht man die Gliakerne, zum Teil überdeckt vom Pigment, noch seitlich unter dem Pigment hervortreten. Die Abb. 5 gibt von diesen Beziehungen des Pigments zur Makroglia eine Vorstellung. In der unmittelbaren Umgebung der kleinen runden Gliakerne, die wohl wenigstens zum Teil der Oligodendroglia angehören, findet sich kein Pigment. Markscheidenbilder lassen das Pigment zwischen normalen markhaltigen Fasern erscheinen. Die überwiegende Menge der großen Pigmentbrocken macht den Eindruck frei im Gewebe liegender Niederschläge. Zu den Gefäßwänden hat das Pigment keine Beziehungen; auch findet es sich nirgendwo in ihrem Lumen, gleichgültig ob dieses leer oder mit Erythrocyten bzw. Leukocyten angefüllt getroffen wird.

Der Umstand, daß ein kleiner Abschnitt des Nucl. dentatus erheblich weniger Pigment enthält, stellenweise sogar fast pigmentfrei gefunden wurde, gestattete vergleichende Untersuchungen über das gesamte Verhalten in pigmenthaltigen und pigmentfreien Bezirken des Nucl. dentatus.

Die Menge der Ganglienzellen in pigmenthaltigen und mehr oder minder pigmentfreien Partien des Nucl. dentatus wurde schätzungsweise durch Auszählen möglichst gleich großer und gleich gestalteter Abschnitte des Zellbandes bestimmt. Dabei

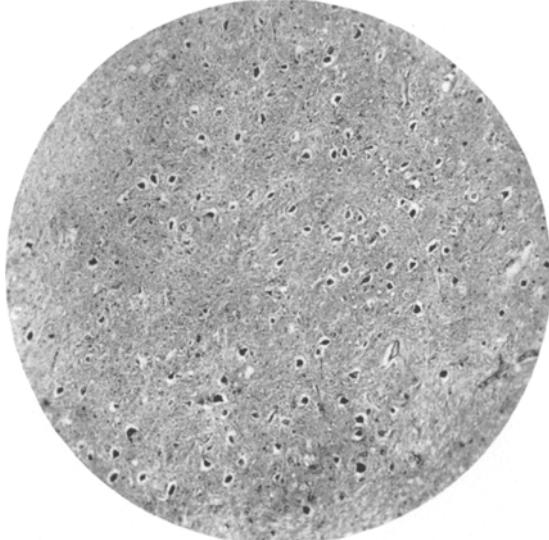


Abb. 6. Ganglienzellbild aus dem pigmentfreien (ventromedialen) Abschnitt des Nucl. dentatus (*Mallory*).

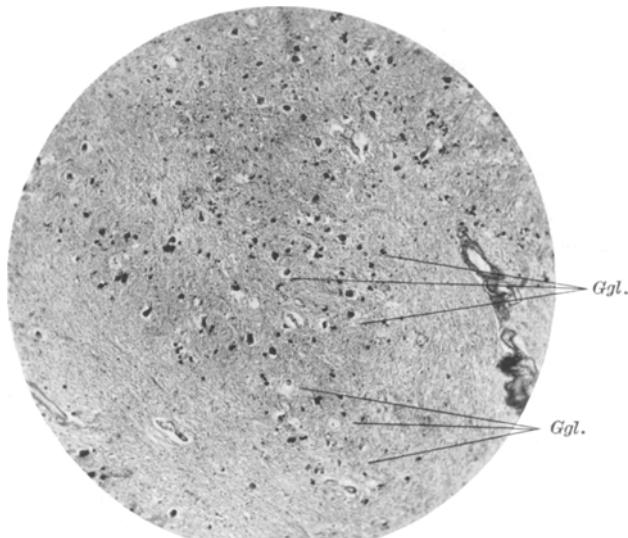


Abb. 7. Ganglienzellbild aus dem pigmentierten Bereich des Nucl. dentatus (*Mallory*).
Ggl. Ganglionzellen.

ergab sich, daß die Zahl der Ganglienzellen in pigmentierten Teilen auf etwa die Hälfte und weniger gegenüber einigermaßen normalen Bezirken herabgesunken ist. Die Abb. 6 und 7 — beide mit der gleichen Optik aufgenommen — geben von dieser

deutlichen Verschiedenheit eine Vorstellung, obschon die photographische Reproduktion die Identifizierung der Ganglienzellen gegenüber dem Pigment erschwert. Hierzu ist zu bemerken, daß die Zahl der Ganglienzellen auch in den pigmentfreien Teilen des Zahnkernes schon vermindert zu sein scheint. Hand in Hand mit dem übermäßig reichlichen Gehalt an lipoidem Abnützungspigment geht offensichtlich eine Schädigung der Ganglienzellen, welche als beginnende „Pigmentatrophie“ (*Spielmeyer*) der grauen Kleinhirnkerne aufzufassen ist. — Das mengenmäßige Verhalten der gliösen Zellelemente stellt sich beim Vergleich stark pigmentierter und mehr oder minder pigmentfreier Abschnitte folgendermaßen dar: Die Zahl der großen Gliakerne, zu denen das Pigment zweifellos in topographischen Beziehungen

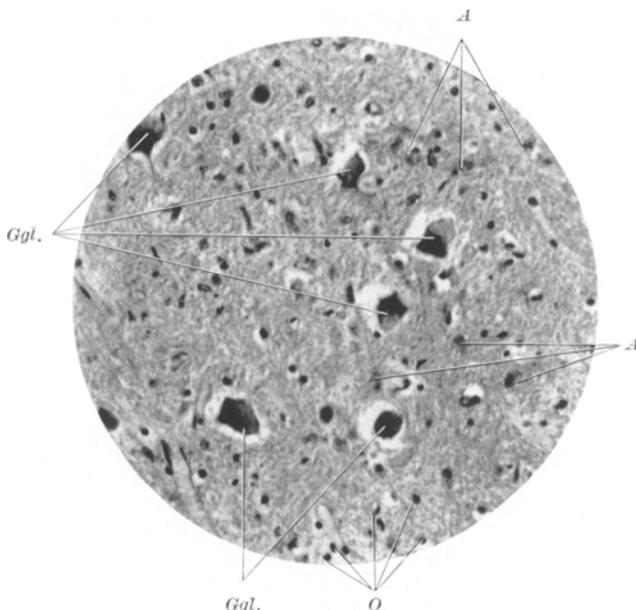


Abb. 8. Zellbild aus einem zentralen Bezirk im pigmentfreien (ventromedialen) Abschnitt des Nucl. dentatus. *A* Beispiele größerer (astrocytärer) Gliakerne; *Ggl.* Ganglienzellen; *O* Beispiele kleiner (zum Teil oligodendrocytärer) Gliakerne (*van Gieson*).

steht, ist in den pigmentierten Abschnitten nur mäßig vermindert, wohingegen die Zahl der runden dunkleren und kleineren Gliakernen hier ganz erheblich bis unter die Hälfte verringert ist. Ich verweise auf die Abb. 8 und 9, welche beide aus jeweilig zentralen Bezirken des Zellbandes stammen. Diese Verminderung der gliösen Zellelemente geht im Holzer-Bild mit einer geringen Verdichtung der Gliafasern einher, sowohl im Kerngebiet wie in den Markstrahlen des pigmentierten Nucl. dentatus. *Van Gieson*-Färbungen — zumal etwas Fuchsin überfärbte — sowie *Achucarro*-Imprägnationen lassen einen deutlichen Unterschied des Capillarverhaltens der pigmentfreien und pigmenthaltigen Abschnitte des Nucl. dentatus erkennen. Während die Capillaren im „normalen“ Kernabschnitt das gewohnte Bild bieten, fallen sie im pigmentierten Teil dadurch auf, daß sie dicker, fuchsinophile, knorriger und oft kürzer sind, sowie in einem helleren Grundgewebe zu liegen scheinen. Treten sie auf diese Weise zwar mehr in Erscheinung, so ist ihre Gesamtzahl doch eher niedriger als im pigmentfreien Teil. Die Markscheidenbilder bieten ebensowenig wie die Imprägnierungen der Achsenzylinder eindeutig pathologische Befunde.

Insgesamt erscheint also der bis auf unbedeutende basal und median gelegene Partien völlig mit Pigment übersäte Nucl. dentatus verschmälert, wobei Auszählungen der Zellelemente und vergleichende Schätzungen ergeben, daß parallel mit der Pigmentierung sowohl die Ganglienzellen als nach die kleinen runden Gliakerne — zum Teil wahrscheinlich der Oligodendroglia zugehörig — eine sehr erhebliche Verminderung erfahren haben. Gefäß- und Capillarbilder sprechen für eine Verdickung und Rarefizierung in den stark pigmentierten Bezirken, wobei offenbar auch das retikuläre Grundgewebe gelitten hat.

Die Pigmentverteilung in der Kleinhirnrinde verrät deutlich eine Bevorzugung der zentralen Partien des Organs. Sowohl die der Kleinhirnoberfläche wie die dem

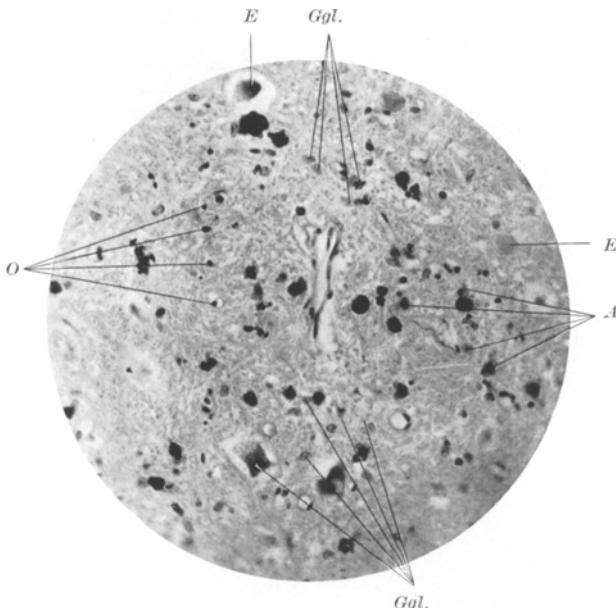


Abb. 9. Zellbild aus einem zentralen Bezirk im pigmentierten Abschnitt des Nucl. dentatus. A Beispiele größerer (astrocytärer) Gliakerne; E Eosinkugel; Ggl. Ganglienzellen; O Beispiele kleiner (zum Teil oligodendrocytärer) Gliakerne (van Gieson).

vierten Ventrikel nahen Rindenabschnitte enthalten wenig Pigment oder sind — wie die oberflächlichen Bezirke der Hemisphären — pigmentfrei. Irgendeine Bevorzugung palaeo- oder neocerebellarer Anteile liegt nicht vor. Das Pigment erweist sich als durchaus identisch mit jenem in den Kleinhirnkernen und ist auch hier — vgl. Abb. 10 — ausschließlich auf die graue Substanz beschränkt. Größere Pigmentbrocken finden sich in der Körnerschicht; doch lassen sich kleinere helle Körnchen auch zwischen den Purkinje-Zellen nachweisen. Wie in den Kernen bestehen keine örtliche Beziehungen zu den Ganglienzellen; vielmehr liegt das Pigment allerorten zwischen diesen Zellelementen. Die Zahl der Purkinje-Zellen ist wohl im ganzen — entsprechend dem hohen Alter des Individuums — vermindert; sie ist aber in pigmentierten Rindenbezirken nicht wesentlich niedriger als in pigmentfreien. Die Dichte der Körner hingegen hat mit Häufung von Pigmentpartikelchen zwischen ihnen abgenommen, wie überhaupt die Breite der pigmentierten Windungen etwas hinter jener der pigmentfreien zurückzustehen scheint. Die Fettfärbung zeigt rote Körnchen neben dem lipoidfreien Pigment in der Körnerschicht.

Verlassen wir zunächst die Besprechung der Pigmentierung des Nucl. dentatus und der Kleinhirnrinde und wenden uns den anderen mikroskopischen Hirnbefunden zu.



Abb. 10. Pigmentablagerung im Grau (Körner- und Purkinje-Zellschicht der Kleinhirnrinde (*Niβl*)).



Abb. 11. Pseudokalk in den Gefäßwänden der Arterien im Hilus des Nucl. dentatus (*van Gieson*).

Die mittleren und größeren arteriellen Zweige im Hilus des Nucl. dentatus — gut sichtbar besonders bei Eisenhämatoxylinfärbung — bieten das typische Bild einer *Pseudoverkalkung* (Abb. 11). Diese Arterien teilen ferner mit einer großen Zahl

anderer Hirnarterien starke arteriosklerotische Veränderungen, deren nähere Schilderung sich wohl erübrigt. Erwähnt sei lediglich eine besonders hochgradige Aufsplitterung der inneren Wandschichten verkalkter Arterien. Ihr Gehalt an Pseudokalk, der zwar nicht allgemein aber doch in einer größeren Anzahl der betroffenen Gefäße im nach *Turnbull* gefärbten Schnitt eine positive Eisenreaktion gibt, betrifft in erster Linie die adventitiellen Gefäßschichten, zeigt sich aber auch bald isoliert, bald in Form eines zweiten konzentrischen Pseudokalkringes in der *Elastica interna*. Der Pseudokalk kann bis in die Arteriolen der Markstrahlen des *Nucl. dentatus* verfolgt werden; die zugehörigen Capillaren, wie die Gefäße aller übrigen Abschnitte des Kleinhirns sind völlig frei von Pseudokalk wie auch von



Abb. 12. Pseudokalk in den Gefäßen, vor allem den Capillaren der *Lamina medullaris circumvoluta* des Ammonshorns. (Cajals Modifikation der *Bielschowsky*-Methode.)

verwandten Niederschlägen, soweit sie sich durch eine positive Hämatoxylin- bzw. Eisenreaktion verraten könnten.

Auf der systematischen Suche nach weiterem Vorkommen von Pseudokalk im Hirn wurde lediglich in *beiden Ammonshörnern ganz symmetrisch der typische Befund einer auf einen ganz umschriebenen Bezirk der Lamina medullaris circumvoluta beschränkten Gefäßalteration erhoben* (Abb. 12). Die *Pseudoverkalkung* findet sich zwar auch an den *zuführenden Arterien* (vielleicht auch *einigen Venen*), befällt aber vor allem die Capillaren. Diese Capillaraffektion ist in allen ihren Stadien zu verfolgen. Angefangen von feinsten körnchenförmigen Pseudokalkniederschlägen an der Außenfläche der Capillaren, maulbeerartigen Bildungen, bis zur völligen Einscheidung der Capillaren und Verengerung ihres Lumens und schließlich der Verwandlung der Capillaren in solide „Korallenstücke“. Im *Turnbull* gefärbten Schnitt ist die Eisenreaktion da und dort aber nicht durchwegs positiv. Die *Kossasche* Reaktion ergibt hier, wie überhaupt, am Pseudokalk eine Bräunung aber keine Schwärzung der imprägnierten Gefäße. Gröberes Zusammensintern von Pseudokalk in Form kompakterer Niederschlagsmassen oder gar „Steinbildung“ findet sich nicht. Der beschriebene Befund ist einzig auf jenen Bezirk der *Lamina medullaris* beschränkt, der etwa der Mitte des *Sommerschen Sektors*, etwa dem Feld *h1b*

nach *C. und O. Vogt* des Ammonhorns entspricht. Eigenartigerweise sind nur die zur *Fascia dentata* ziehenden Capillaren befallen, wobei der *Pseudokalk* — von Spuren abgesehen — an der äußeren Grenze des dichten Ganglienzellbandes der *Fascia* Halt macht. Die zu den Pyramidenzellen des Ammonhorns ziehenden Capillaren sind demgegen nicht pseudoverkalkt. Die Ganglienzellausfälle im Sommerschen Sektor, welche man ja in einem so alten Hirn normalerweise erwartet — halten sich in mäßigen Grenzen. Nur in einzelnen Schnitten nimmt der Ganglienzellausfall im Sektor größere Ausmaße an. Die *Niobl*-Färbung zeigt, daß die Ganglienzellen zugrunde gehen unter Aufblähung ihres Zelleibes, krümeliger Auflösung der *Tigroidsubstanz*, Volumenzunahme und Ablassung des Kerns und Verkleinerung, Schrumpfung und Entrundung des Kernkörperchens. Die Verfettung der Ganglienzellen im ganzen Ammonhorn ist hochgradig. Besonders viel Fett findet sich auch in der *Glia* der Marklamelle im Bereich der Pseudoverkalkung; doch fehlen Körnchenzellen wie andere Merkmale einer schwereren ischämischen Läsion.

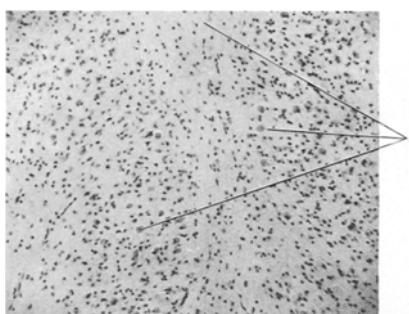


Abb. 13. Pigmentatrophie der Oliven. (*Niobl.*) A atrophierende Ganglienzellen (Schatten).

stellen lassen — zu wandständigen, meist unrunden, blassen Gebilden mit einem kaum sichtbaren Kernkörperchen verändert. Die Gesamtzahl der samt und sonders so geschädigten Ganglienzellen der Oliven ist sehr erheblich vermindert; doch ist die Zahl funktionierender Elemente offenbar doch noch groß genug, um das Achsenzylinderbild der Oliven nicht wesentlich verändert erscheinen zu lassen. Der elektive Charakter dieser Olivenschädigung ergibt sich aus dem Vergleich mit anderen Kernen der Medulla oblongata. Nirgends begegnet man ähnlichen verwaschenen Zellbildern bei der *Niobl*-Färbung, obschon die Scharlachrotfärbung da und dort hochgradigen Fett- bzw. Lipoidgehalt zeigt. Relativ lipoidarm sind die großen Ganglienzellen des XII. Kernes, während der VII. und der Nucl. ambiguus sehr lipoidreich sind. In der Subst. gelatinosa wechseln lipoidreiche mit lipoidarmen Ganglienzellen ab, und in der Subst. reticularis hält sich der Lipoidgehalt in mäßigen Grenzen. Die *Glia* enthält im Bereich der Oliven mehr Fett als in anderen Teilen der Medulla; doch fehlen Zeichen stärkerer Proliferation. Die Gefäße sind — abgesehen von den arteriosklerotischen Veränderungen der basalen Arterien und ihrer Äste sowie größeren Zweigen — normal.

Aus der *Großhirnrinde*, den *Stammganglien* und allen übrigen Gebieten des Gehirns wurden zahlreiche Schnitte mit den verschiedensten Methoden gefärbt untersucht. Überall erwiesen sich die *Pia* wie *Arachnoidea* intakt und die Arterien waren mehr oder minder arteriosklerotisch. Die Ganglienzellen sind ganz allgemein mit lipoiden Stoffen — sowohl lipoidem Abnutzungspigment wie Fett — gefüllt, während die *Glia* weniger Fett enthält und in den Gefäßwänden überhaupt nur Spuren davon vorhanden sind. In ähnlicher Weise wie in den Oliven aber nicht

Das *Niobl*-Bild der *Oliven* (Abb. 13) zeigt schon in der Schwierigkeit seiner photographischen Wiedergabe das abnorme Verhalten dieses Kerns. Kaum daß man an den Unterschieden der Dichte der Gewebsstruktur die Oliven überhaupt erkennt: Jede einzelne Ganglienzelle ist vollgestopft mit gelb-grünen Körnchen, deren positive Scharlach-Rot-Färbung sie als lipoidhaltiges Abnutzungspigment kennzeichnet. Die Protoplasmaleiber dieser Ganglienzellen sind von diesem Inhalt zum Teil ballonförmig aufgetrieben; von *Tigroidsubstanz* ist praktisch kaum eine Spur mehr zu sehen, und die Kerne sind — soweit sie sich überhaupt noch dar-

so hochgradig und nur in begrenzter Zahl verraten die Ganglienzellen der Hirnrinde wie der Stammganglien eine Schädigung durch Überfüllung mit den lipoiden Stoffen. *Niobl*-Bilder zeigen bei im allgemein gewahrter Zellarchitektonik doch eine gewisse Lichtung des Ganglienzellbestandes und Verschmälerung der grauen Substanz. Vasa bedingte Herde wie ischämische Ganglienzellveränderungen tragen in keinen der verschiedenen untersuchten Rindenbezirke zu diesem Befund bei. Von einigen wenigen neuronophagischen Reaktionen abgesehen verhält sich die Glia reaktionslos.

Der *Globus pallidus* zeigt die entsprechende, vielleicht etwas hochgradigere Ganglienzellschädigung, und sein Aussehen unterscheidet sich von den anderen grauen Massen nur dadurch, daß die Lipoide hier etwas großtropfiger und röter sind und die Gefäße mehr Fett enthalten. Was den Pseudokalk im Pallidum anbetrifft, so hält er sich nach Menge und Verteilung durchaus in normalen Grenzen. Er findet sich lediglich in den Gefäßwänden, weniger in krümeliger Form als in Gestalt kompakter Ringe, welche sich bald mehr in der Adventitia bald mehr den inneren Schichten finden und die Eisenreaktion geben. Die Gefäßwände zeigen hier und da eine hyaline Beschaffenheit.

Dem Alter des Gehirns entsprechend zeigt die Imprägnation nach *Levaditi senile Plaques* in erheblicher Menge. Besonders zahlreich fand ich sie in den tiefen Schichten des dem Subiculum benachbarten Rindenabschnitts. An einzelnen Stellen sieht man mit Silber tiefschwarz imprägnierte, in ihren Dendriten verdickte, knorrige, wie erstarrte Ganglienzellen sich mit einer zusammengesinterten, gleichfalls geschwärzten Grundsubstanz zur Plaquesbildung verklumpen. An besonders plaquesreichen Orten weisen im *Niobl*-Bild schmutzig graublaue Gewebsverdichtungen um Capillaren auf andere Entstehungsweisen dieser in ihrer Pathogenese noch nicht völlig aufgeklärten Gebilde hin. *Spielmeyer* hat solche Verdichtungen des retikulären Gewebes als die ersten Stadien von Plaquesbildung angesprochen.

Markscheidenbilder größerer subcorticaler Gebiete sowie der Stammganglien ergaben nichts Krankhaftes.

Besprechung der Hirnbefunde.

Das Gehirn dieser 104jährigen Greisin bot eine erhebliche Verminde rung seines Gewichts; wie die entracerebrale und intraventrikuläre Liquoransammlung zeigte, ein deutliches Defizit zwischen Schädelkapazität und Hirngewebsvolumen. Schon *Geist* hat in seiner „Klinik der Greisenkrankheiten“ (Erlangen 1860) die Hirngewichte von Frauen zwischen 85 und 93 Jahren mit 942 g angegeben, was ungefähr auch den alten *Brocaschen* Zahlen entspricht. Nach diesen und neueren statistischen Wägungen könnte ein Gewicht von 880 g bei einer 104jährigen also noch als dem Alter entsprechend betrachtet werden. Auffällig ist in unserem Fall weniger die deutlichere Atrophie im Bereich der frontalen Konvexität — ein sehr häufiger Befund im hohen Alter — als die relativ erheblichere Volumensverminderung des Kleinhirns. (Es wurde leider verabsäumt, das Kleinhirn allein zu wiegen.) Trotz der starken Arteriosklerose fehlen eindeutig gefäßabhängige Parenchymläsionen. Die Verkleinerung der Stammganglien, die fast ubiquitäre hochgradige Lipoidspeicherung in den Ganglienzellen und in geringerem Maß in der Glia, ferner die mit geringer Verschmälerung der Hirnrinde und überhaupt der Volumenverminderung aller grauen Massen einhergehende Lichtung des Ganglien-

zellbestandes sowie die reichliche Bildung von senilen Plaques vermitteln den Eindruck eines Hirnbefundes, wie wir ihn in Greisengehirnen — auch ohne senile Demenz — zu sehen gewohnt sind. *Spielmeyer* hat ja bereits 1911 in seinem Vortrag in Baden-Baden darauf hingewiesen, daß diese sog. Altersreduktion des Gehirns sich auch bei normalen Greisen findet, daß sie jedenfalls durchaus nicht stets mit einer merklichen psychischen Leistungsverminderung in Beziehung gebracht werden kann. *Grünthal* hat dies bestätigt.

Die Besonderheiten, welche einer eingehenden Besprechung bedürfen, sind drei:

1. *die abnorme Pigmentierung der Kleinhirnkerne und des Rindengraus der marknahen Kleinhirnwindungen;*
2. *die Ganglienzellveränderung der Oliven;*
3. *die Pseudoverkalkung einerseits der größeren arteriellen Gefäße des Kleinhirnmarks, andererseits eines umschriebenen Gefäßbereiches im Ammonshorn.*

Wir wollen jeden einzelnen dieser drei Befunde zunächst auf seine Art und Bedeutung prüfen, um dann zu sehen, ob sie sich womöglich auf einen gemeinsamen Nenner bringen lassen.

1. Die Pigmentierung des Kleinhirns.

Die qualitative Bestimmung des hier vorgefundenen Pigments muß mit dem einen Nachteil rechnen, daß seine Existenz erst nach 3tägiger Fixation in 5%igem Formalin entdeckt wurde. Handelt es sich also vielleicht um das sog. Formalinpigment? Gewiß bedarf es keiner längeren Begründung, um die Identität unseres Pigments mit dem tagtäglich in formolfixierten Organen auffindbaren und bekanntlich so störend wirkenden, meist feinkörnigen Niederschlägen zu verneinen, welche seit den ersten Untersuchungen von *Browicz* als ein Reaktionsprodukt des Blutfarbstoffes mit dem Formalin erkannt worden sind. Das Gehirn wurde wenige Stunden nach dem Tode fixiert, und weder die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe noch die des Gehirns boten irgendeinen Hinweis darauf, daß ein mit Blutauflösung oder hochgradiger Stauung einhergehendes Leiden bereits intra vitam die Voraussetzungen zu dieser Formolreaktion in den Geweben hätte schaffen können. Die Konzentration des angewandten Formalins wie die Dauer der Fixation sprechen dagegen, und vor allem tut es die sehr eigenartige Lokalisation des Pigments. Es sei überdies noch hervorgehoben, daß die blutgefüllten Gefäße im Kleinhirn nicht eine Spur von Formalinpigment aufwiesen.

Will man freilich den Begriff des Formalinpigments so erweitern, daß man nicht nur das bekannte braune Umwandlungsprodukt des Hämoglobins durch Formalin, welches *Kotert* und *Takayama* als braunes *Methämoglobin* erkannt haben und aus dem nach *Hueck* bei längerer Formalineinwirkung *Hämatin* entsteht, als Formalinpigment bezeichnet, sondern mit diesem Namen auch andere Reaktionsprodukte des Formalins benennt, dann ist Raum für allerhand Hypothesen. Ich

erinnere daran, daß *Schwartz* und *Bieling* in dem Auftreten des Formalinpigments, in dem sie eine Reaktion auf Eiweißbestandteile sehen, eine Antigen-Antikörperreaktion vermuten und die Methämoglobinnatur des Pigments anzweifeln. Immerhin läßt die eingehende Beschreibung dieses Pigments der genannten beiden Forscher doch wieder schon morphologisch jede Ähnlichkeit mit unserem Pigment vermissen.

Es kann wohl nicht absolut ausgeschlossen werden, daß das Pigment unseres Falles mit dem Formalin eine die Färbung beeinflussende Reaktion eingegangen ist; daß dies aber im besten Fall nur eine unwesentliche Begleiterscheinung wäre, dafür spricht allein schon die wechselnde Farbnuance, welche das Pigment angefangen mit den gelb-bräunlichen Körnchen bis zu den schwarzbraunen großen Brocken aufweist.

Eine Diskussion über den möglichen Formalincharakter unseres Pigments hat eine gewisse Berechtigung nur in der Tatsache, daß das *Pigment völlig eisenfrei* ist und auch *keinen Lipoidcharakter* hat. Die *Turnbull*-Reaktion ergibt auch nicht eine Spur von Eisen, wohingegen die pseudoverkalkten Gefäße und da und dort ein Krümelchen im Gewebe typische Blaufärbung zeigen. *Hämosiderin* ist also *nicht in diesem Pigment enthalten* und auch das im Nucleus dentatus normalerweise vermehrt anzutreffende „Gehirneisen“ (*Spertz*) spielt hierbei keine Rolle.

Bevor wir in die nähere Diskussion über den Charakter des vorliegenden Pigments eintreten, sei erst tabellarisch zusammengefaßt, welche Reaktionen außer der Eisenreaktion mit diesem Pigment und mit welchem Erfolg vorgenommen worden sind:

Scharlachrotfärbung	∅
Nilblausulfat am mit H_2O_2 gebleichten Pigment	grünl. Mischfarbe
Alkohol, Äther, Chloroform für mehrere Stunden	∅
Doppelbrechung des normalen wie gebleichten Pigments .	∅
Alkoholische Ferrocyanalkalilösung	∅
Säuren, konz. H_2SO_4 und HCl , wie 5% alkoholische und wässrige Säuren bis zu 4×24 Stunden bei 50°	∅
Alkalien (Ammoniak: ∅); 10% NaOH für 24 Stunden . .	Die dunklen Pig- mentbrocken werden gelblich

5% H_2O_2 für 4×24 Stunden läßt im Gefrierschnitt die größten Pigmentkonkremente gerade noch in bräunlichem Ton erscheinen; im Gelatineschnitt sind alle Konkremente bis zur Unsichtbarkeit abgeblaßt.

Eisenhämatoxylin färbt das Pigment tiefschwarz, Toluidinblau dunkelblau, *Feyrters* Lösung tiefdunkel.

Silbernitratbehandlung (*Levaditi*) schwärzt das Pigment. Hieraus ergab sich, daß das Pigment *nicht* sein kann:

Methämoglobin, welches von konzentrierter H_2SO_4 aufgelöst wird,

Kathämoglobin, das nach *Takayama* von alkoholischer Ferrocyanalkalilösung aufgelöst wird,

Hämatoidin, das mit konzentrierter H_2SO_4 — wie von *Virchow* gefunden — die typische Gallenfarbstoffreaktion gibt.

Lipochrom, das durch konzentrierter H_2SO_4 blau gefärbt wird.

Ein dem *Malariapigment* ähnliches Pigment (nach *Hueck* also auch das ihm qualitativ gleiche *Formolpigment*); das durch verdünnte alkoholische Säuren in der Wärme in 24 Stunden gelöst wird.

So bleiben denn nur 2 Arten von Pigmenten übrig: die große Gruppe der zu den *Abnützungspigmenten* gehörigen Ablagerungen und das *Melanin*.

Wer dem Abnützungspigment in jedem Fall die Eigenschaften des „*Lipofuscins*“ zuschreibt, d. h. es für einen nach *Lubarsch* und *Sehrt* die Lipoidreaktion gebenden Stoff anspricht, wird unser Pigment nicht für ein Abnützungspigment ansprechen. Die Scharlachrot- (wie auch die Nilblausulfatreaktion) war negativ, wohingegen die benachbarten Ganglienzellen eine deutliche Rot- bzw. Violettfärbung ihres bei der *Niobläufärbung* als grüngelbliche Körnchen erscheinenden Abnützungspigments erkennen ließen. Auch die völlige Unlöslichkeit in Alkohol, Äther und Chloroform würde gegen Abnützungspigment sprechen.

Nach *Hueck* entsteht das Abnützungspigment erst sekundär aus dem Fett, d. h. aus seinen Zersetzungprodukten. *Hueck* versteht unter Lipofuscin ein Pigment, das seiner Natur nach ein Phosphatid, Cerebrosid oder ein Gemisch dieser Stoffe mit Cholesterinen sei. Nun haben aber *Brahn* und *Schmidtmann* bereits vor 20 Jahren die von *Hueck* u. a. vertretene Anschauung von dem obligaten Lipoidcharakter des Abnützungspigments bestritten, und *Schmidtmann* hat am Abnützungspigment Kachektischer oft die Fettreaktion vermißt. Danach sollen wir im Lipoidgehalt des Abnützungspigments eben genau so eine — wenn auch sehr häufige — *Beimengung* sehen, wie es das Eisen in gewissen Pigmenten und Niederschlägen sein kann. *H. Spatz*, der ja den Pigmenten im Gehirn ein besonderes Interesse zugewendet hat, bestätigte insofern die *Schmidtmannschen* Ansichten, als er das mit Toluidinblau sich schwarzblau färbende und gerade das pathologisch vermehrte Abnützungspigment besonders häufig lipoidfrei, d. h. Scharlach- und Sudan-negativ fand. *Altschul* gibt zu erwägen, ob der lipoide und farbige Anteil des Abnützungspigments vielleicht nur in räumlicher Verbindung aneinander gekoppelt vorkommen. Er nimmt an, daß der lipoide Anteil bei zehrenden Krankheiten schwindet. Nun haben die *Brahn-* und *Schmidtmannschen* Experimente aber noch mehr ergeben. Extrakte aus braunen atrophischen Herzen (nach *Salkowski*) ergaben einen nach Aussehen und physikalischen Eigenschaften dem *Melanin* gleichenden Farbstoff, der auch in chemischer Hinsicht (seinem Schwefelgehalt entsprechend) dem Melanin glich. Nachdem freilich in den Abnützungspigment enthaltenden Organen keine Dopaoxydase, die nach *Bloch* als das echte melaninbildende Enzym angesprochen werden muß, gefunden werden konnte, schlossen *Brahn* und *Schmidtmann* auf eine andere Entstehungsweise dieses „*Abnützungsmelanins*“. (Damit würde auch die

Hypothese *Altschuls* von der funktionellen Aufgabe des Abnützungspigments — als einem „Träger einer Hilfsfunktion“ zur „Kompensation von Mängeln oder Funktionsschwächen“ — nicht gerade wahrscheinlich gemacht.)

Die immer noch strittige *Entstehung des Abnützungspigments* haben auch die *Lubarschschen* Versuche über Pigmentbildung in Gewebskulturen nicht geklärt. Nur so viel scheint bisher ziemlich sicher zu sein, daß man eine eiweißartige Grundsubstanz für das Abnützungspigment annehmen muß, in welche sich auch nach den Untersuchungen von *Bethe* und *Fluck* fettähnliche und herauslösbare Substanzen einlagern. Die Farbe hafte an der alkalibeständigen Grundsubstanz, nicht am Lipoid.

In der Tat teilt das Pigment unseres Falles mit dem *Melanin* die gleichen Reaktionen: er erwies sich unlöslich auch in heißen Fettlösungsmitteln, es färbte sich schwarz mit Silbernitrat und es wurde durch 5% Wasserstoffsuperoxyd gebleicht. Nach *H. Spatz* verhält sich das Abnützungspigment genau gleich. Die Schwärzung durch *Hämatoxylin* fand *Spatz* gelegentlich auch.

Wenn sich also die Frage, ob Abnützungspigment *oder* melanotisches Pigment so beantworten läßt, daß unser Pigment offenbar zu jenem Typ von Abnützungspigment gehört, welches die färberischen und chemischen Reaktionen des Melanins gibt, so möchte ich damit weder sagen, daß dieses Pigment identisch ist mit dem echten Melanin — z. B. dem der *Substantia nigra* — noch mit dem lipoiden Abnützungspigment der Ganglienzellen übereinstimmt. Bezüglich der letzteren Feststellung wiederholte ich, daß sich das Pigment *neben* typischem lipoiden Abnützungspigment in den Ganglienzellen des *Nucl. dentatus* findet. Ich hatte bereits hervorgehoben, daß keinerlei Anzeichen für den Übergang des lipoiden Pigments in das lipoidfreie bestehen. Unser Fall erweckt demnach ernste Zweifel daran, ob tatsächlich — vgl. oben! — sekundäre Einflüsse und Faktoren, wie z. B. eine Kachexie oder das Alter, aus einem lipoiden Abnützungspigment ein lipoidfreies machen. Viel wahrscheinlicher wäre es, daß das Milieu, in dem sich das Pigment bildet, entscheidet, und daß das intracelluläre Abnützungspigment — z. B. der Ganglienzellen — deswegen fast immer eine positive Scharlachrot-Reaktion gibt, weil es sich im Bereich der Fetttropfen im Protoplasma — sei es in chemischer oder nur physikalischer Bindung — entwickelt. Demnach könnte man in dem Fehlen der Lipoidreaktion unseres Pigments eine Bestätigung des topographischen Befundes sehen, der die Ganglienzellen als Quelle des Pigments ausschließt.

Die Ableitung des Pigments aus Niederschlägen im Protoplasma der Makroglia scheint eine gewisse Stütze in der Lagerung vieler Pigmentkonkremente in dichter Nachbarschaft großer Gliakerne zu haben. Die Form dieser Kerne gestattet sie als makrogliale Elemente zu betrachten.

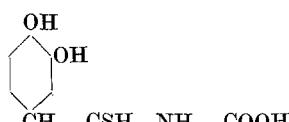
Da aber auch die kleinsten Pigmentpartikelchen keinerlei Übergänge zu dem reichlich vorhandenen lipoiden Pigment in der Glia zeigen und da andererseits — vgl. Abb. 9 — die großen Pigmentbrocken zum Teil auf den Makrogliazernen liegen, ohne diese anscheinend nennenswert zu schädigen, müssen ernste Zweifel daran auftauchen, ob das Pigment ein Ablagerungsprodukt im makroglösen Protoplasma ist.

Hat die Oligodendroglia etwas mit der Entstehung des Pigments zu tun? Räumliche Beziehungen des Pigments zu den restlichen kleinen Gliazernen bestehen anscheinend nicht, aber die erhebliche Verminderung dieser Gliaart in stark pigmentierten Abschnitten des Nucl. dentatus ist auffällig und läßt an kausale Beziehungen zur Pigmententstehung denken. Die einzige charakteristische Erkrankung der Oligodendroglia, die wir kennen und deren Vorhandensein für die Pigmententstehung aus der Oligodendroglia von größter Bedeutung wäre, ist die von *Penfield* erstmalig beschriebene „akute Schwellung“ dieser Zellen, welche nach *Bajley* und *Schaltenbrand* mit der von *Grynfeldt* in Greisengehirnen gefundenen mukösen Degeneration identisch sein soll. Ich habe Schnitte mit Mucicarmin gefärbt, ohne eine Spur von Mucin in unserem Fall zu finden. Die Möglichkeit, daß etwa die „Mucinphase“ des Degenerationsprodukts bereits allgemein abgeklungen ist und das Pigment nun ein Überbleibsel des Mucins sei, muß man wohl ausschließen. Denn rein quantitativ kann man ja die Entstehung unseres Pigments verfolgen, und da müßten doch wenigstens Spuren von Mucin zu sehen sein! — Es ist bekannt, daß sich die Oligodendrogliazellen im Kleinhirn zum Teil eng an die makro- wie mikroglösen Zellen anschmiegen. Wir wissen weiter, daß sie besonders reichlich in den grauen Kleinhirnkernen — zumal im Nucl. dentatus — und in der Körnerschicht, hingegen in der Molekularschicht sehr spärlich sind. Der Versuch, durch besondere Imprägnationsmethoden mehr Klarheit über die fraglichen Beziehungen des Pigments zur Oligodendroglia zu gewinnen, ist mir leider fehlgeschlagen. Immer zeigten die an sich gut gelungenen Präparate das Pigment in „leeren Räumen“.

Die faserigen Verästelungen der Makroglia kommen für die Pigmententstehung wohl nicht in Betracht, da gerade der Nucl. dentatus besonders arm an solchen Astrocyten ist. Schließlich fehlen auch alle Beziehungen des Pigments zu Achsenzylindern und Markscheiden.

Will man also die Verminderung der kleinen runden Gliakerne im Nucl. dentatus, von denen zum mindesten ein größerer Teil zur Oligodendroglia gehört, nicht als sekundärer Natur — wie jene der Ganglienzellen — betrachten, so ist zum wenigsten mit der Möglichkeit, daß ihre Zerfallsprodukte die Muttersubstanz des Pigments sind, zu rechnen. Stieß der Beweis für diese Vermutung schon im Nucl. dentatus auf unüberwundene Schwierigkeiten, so war er angesichts der morphologischen Eigenheiten der Körnerschicht erst recht nicht zu erbringen.

Die negativen Ergebnisse aller Bemühungen, sowohl den lipoiden Charakter wie eine lipoide Herkunft unseres Pigments zu erweisen, stützt die Annahme einer Verwandtschaft des Pigments mit albuminoiden Abbaustoffen des Zentralnervensystems. Die betrübliche Feststellung *W. Spielmeyers*, daß unser Wissen um solche albuminoide Abbaustoffe recht gering ist, gilt leider auch heute noch. *Spielmeyer* sagte von ihnen: „Wir sehen bei schweren Zerfallsvorgängen krümelige und körnige Produkte und auch fädige Stoffe in den Gliakammern um die Gefäße. Sie erscheinen sehr verschieden, je nach den angewandten Fixierungsflüssigkeiten. Wir können nicht sagen, inwieweit sie Niederschläge aus der veränderten Gewebsflüssigkeit sind“. Aber bereits *Spatz* hat die Bildung von Pigmenten- und zwar eines großen Teils unter ihnen — aus dem Eiweißstoffwechsel des Zentralnervensystems ausdrücklich hervorgehoben. Man könnte erwägen, ob unser Pigment vielleicht eine chemische Verwandtschaft mit den Corpora amylacea hat, die ja bekanntlich ein häufiger Befund sind und wahrscheinlich mit dem Altern des zentralen Gewebes in Beziehung zu bringen sind. Auch die Corpora amylacea haben offenbar — was die *Obersteiner*sche Schule gelehrt hat — „irgendetwas mit der Neuroglia zu tun“ (*Spielmeyer* und *Stürmer* nehmen an, daß es Niederschlagsprodukte sind). Sie treten nach *Obersteiner* in den Gliazellen auf, um nach deren Zerfall frei zu werden; während *Stürmer* meint, daß die Glia hierbei nur die Funktion eines Silters gegenüber Stoffen ausübe, die aus dem eigentlichen parenchymatösen Nervengewebe stammen. Die Menge der in unserem Fall gefundenen Corpora amylacea überschreitet nicht das gewohnte Maß, an den üblichen Orten; doch fanden sich immerhin auch im Nucl. dentatus ohne Zusammenhang mit den Gefäßen eine geringe Menge opaker rundlicher Gebilde (vgl. Abb. 4), welche nach ihrem färberischen Verhalten wohl mit den Corpora amylacea identisch sein dürften. Die für diese Körperchen charakteristischen färberischen Reaktionen — die Jodaffinität, die *Bestsche* Methode wie auch die Neutralrotfärbung, die wie die Nilblausulfatfärbung auch das Vorhandensein von Fettsäuren und Seifen anzeigt — erwiesen sich jedoch am Pigment als negativ. — Der Versuch einer Biuretreaktion am Schnitt verlief gleichfalls ergebnislos. Die mikrochemische Methodik ist eben noch nicht weit genug entwickelt, um die Natur fraglicher albuminoider Körper im Schnitt klarzustellen. *Brahn* und *Schmidtmann* waren in der Lage eine chemische Analyse des in größeren Mengen gewonnenen Abnutzungspigments durchzuführen. Darnach würden Pigmente dieser Art entweder ein Dioxyphenyl Cystein:



oder ein Körper mit nur einem OH, ein Thyrosincystein sein.

Zusammenfassend wäre also zu sagen, daß unser Fall eine außerordentlich starke Anhäufung eines nicht lipoiden Pigments in den Kleinhirnkernen und im Rindengrau des Kleinhirns bietet, welches nach seinem färberischen und chemischen Verhalten die Qualitäten jener Art von Abnützungspigment aufweist, das nach Brahn und Schmidtmann charakteristisch für ein melanotisches Pigment albuminoider Herkunft ist. Dabei ist nicht allein die ungewöhnliche Masse des Pigments sondern auch seine prädilektive Anhäufung in einem Gehirngebiet bemerkenswert, in dem nach H. Spatz Abnützungspigment in der Glia nur in sehr spärlicher Menge gefunden wird.

Die Pigmentanhäufung im Nucl. dentatus geht einher mit einer deutlichen Verminderung der Ganglienzellen und der kleinen Gliakerne, sowie einer Veränderung der Capillaren dieses Graus, die einerseits durch den Ausfall einer gewissen Zahl der feinsten Gefäßchen, andererseits durch eine Wandverdickung der restlichen Capillaren gekennzeichnet ist. Dieses Gesamtverhalten des Gewebes spricht für einen Gewebsuntergang in Zusammenhang mit der massiven Pigmentanhäufung. Die Verminderung der kleinen Gliakerne darf wohl als Untergang eines erheblichen Teiles der Oligodendroglia aufgefaßt werden; doch bleibt unentschieden, ob die Kern- bzw. Zellsubstanz dieser Elemente die Muttersubstanz des Pigments ist. Dieses könnte auch ein freies albuminoides Niederschlagsprodukt im Gewebe sein. Eindeutige zirkulatorisch bedingte Läsionen würden nicht gefunden:

Wir haben hier ein typisches Beispiel von *Pigmentspeicherung* vor uns, da alle Merkmale eines Stofftransports fehlen. Spatz betont, daß gerade die Speicherung unter Umständen mit einer ganz scharfen Beschränkung auf die Grenzen bestimmter Zentren oder funktionell zusammengehöriger Systeme von Zentren einhergeht. Wir werden am Ende der Befragung der übrigen Befunde darauf zurückkommen, welche Bedeutung dieser Feststellung für unseren Fall zukommt.

2. Die Ganglienzellveränderung der Oliven.

Die auf S. 584 beschriebene Veränderung der Oliven ist charakteristisch für eine sog. *Pigmentatrophie* dieses Kerns. W. Spielmeyer bezeichnete bekanntlich die krankhafte Anhäufung des schon normalerweise in den Ganglienzellen vorhandenen Ganglienzellpigments als „*Pigmentatrophie*“, und er wies auf die Schwierigkeiten hin, hier einen krankhaften Vorgang von einer physiologischen Vermehrung des Ganglienzellpigments, wie sie sich normalerweise im hohen Alter einstellt, zu unterscheiden. Als morphologische Eigenheiten der *Pigmentatrophie* hätten wir die pathologische Vergrößerung des normalen Pigmentflecks in dem Protoplasma der Ganglienzellen anzusehen, ein Bild, das sich deutlich von der diffusen Verteilung lipoider Körnchen über den ganzen Zelleib unterscheidet; ferner die gelbliche, gelbgrüne Eigenfarbe des Lipofucsins gegenüber der Farblosigkeit reiner Fettsubstanzen, deren Anwesenheit sich im *Niobl*bild nur durch eine wabige Zeichnung des

Protoplasmas zu verraten pflegen, ein Befund, der sich aus der Lösbarkeit rein lipoider Einlagerungen in alkoholischen Lösungen erklärt, eine Eigenschaft, welche dem Lipofuscin mit seinem komplizierten molekulären Bau (Albuminoide, Lipoide, Fettsäuren usw.) nicht zukommt.

Die färberischen und morphologischen Qualitäten des lipoiden Stoffes in den Ganglienzellen der Oliven kennzeichnet ihn mit Sicherheit als lipoides Abnützungspigment. Wie wir sahen, sind ja fast ubiquitär die Ganglienzellen des Großhirns — zumal die der Rinde — Träger großer Mengen dieses Pigments und zeigen dementsprechend auch einen deutlichen Ausfall, im Grunde also auch eine Pigmentatrophie. Solche Großhirnrindenveränderungen sind ja gemeinsam mit dem Auftreten seniler Plaques — ein ganz gewöhnlicher und meist stark ausgeprägter Befund des Greisen Gehirns. Während solche Fälle aber meist viel weniger deutliche pigmentatrophische Veränderungen im Kleinhirn und der Medulla oblongata zeigen, ist unser Fall — man darf wohl sagen — durch eine prädilektive *Pigmentatrophie der Oliven* ausgezeichnet.

Die ersten Mitteilungen über derartig lokalisierte senil-regressive Prozesse im Olivengebiet stammen von *v. Braunmühl* (1928). Wie bei *v. Braunmühl* hat auch in unserem Fall die Pigmentatrophie beide ganzen Oliven betroffen (wodurch in der Tat ja irgendwelche gefäßabhängige Prozesse ausgeschlossen werden).

3. Die Pseudokalkablagerung der Gefäße im Kleinhirnmark und im Ammonshorn.

Mit der Erörterung dieses Befundes besprechen wir die dritte, in prädilektiver Weise auf symmetrische Hirngebiete beschränkte Läsion. Seit den Untersuchungen von *Weimann*, *Ostertag*, *Dürck*, *Spatz*, *Schiele*, *W. C. Meyer* u. a. sind wir ja über diese eigenartige, und zwar nur auf das Gehirn beschränkte Störung eingehend unterrichtet. *Ostertag* und *Spatz* haben hervorgehoben, daß trotz der Schwarzfärbung mit Hämatoxylin (!) die *eigentlichen Kalkreaktionen* (Gipsreaktion, Kossà) *negativ ausfallen* und um dies zu betonen, haben sie von „*Pseudokalk*“ gesprochen. Die Übergänge zu jener Gruppe mit echter Verkalkung, die *Fahr* als „*idiopathische, nichtarteriosklerotische, intracerebrale Gefäßkrankung*“ bezeichnet hat, scheinen aber fließend zu sein. Jedenfalls sagt der Befund einer Pseudokalkablagerung nichts über eine irgendwelche *primäre* Gefäßkrankung aus. Das Vorkommen von Pseudokalk in ganz normalen Gehirnen — vor allem im Pallidum — ist ja seit den *Ostertag*- und *Spatzschen* Untersuchungen sichergestellt, und gerade dieses physiologische Vorkommen dieser Substanz in diesem besonders eisenreichen extrapiramidal-motorischen Grau schien dazu beizutragen uns einigen Einblick in die pathologischen Ansammlungen von Pseudokalk zu verschaffen. *Volland* hat erst kürzlich über diese Dinge unter Berücksichtigung des Schrifttums in dieser Zeitschrift eingehend berichtet.

Die bisher veröffentlichten Fälle lehren uns, daß als Prädilektionsorte der Pseudokalkablagerung immer wieder gefunden werden: das Pallidum (viel weniger das Putamen und der Thalamus), der Nucleus dentatus mit dem angrenzenden Mark, die Körnerschicht des Kleinhirns und das Ammonshorn. Das Pallidum erweist sich in unserem Fall (abgesehen von den wenigen noch physiologischen Pseudokalkablagerungen) als ungeschädigt. Das Kleinhirnmark zeigt nur eine Pseudokalkablagerung in den größeren und mittleren Markgefäße, wohingegen interessanterweise die von anderer Seite — vgl. *Weimann, Ostertag, Schiele, Altschul, W. C. Meyer* — als zumeist befallenen Gebiete (Nucl. dentatus und Körnerschicht des Kleinhirns) von jener eingehend beschriebenen Pigmentierung befallen sind. Im Ammonshorn erweist sich wieder einmal die Pseudoverkalkung der mittleren Gefäße und vor allem der Capillaren auf die Mitte der Lamina medullaris circumvoluta beschränkt, so wie es auch *Schiele* und später andere in Bestätigung der *Weimann*- und *Ostertagschen* Befunde beschrieben haben.

Die Natur und Entstehungsweise dieses Pseudokalks ist zwar noch nicht völlig geklärt, aber *Dürck, Spielmeyer, Weimann, Lubarsch, Spatz* u. a. gehen wohl sicher nicht fehl in der Annahme, daß es sich hier um ein Stoffwechselprodukt, einen eiweißartigen Niederschlag handelt, der sowohl für Eisen wie Kalk eine starke Affinität besitzt, und dessen Ausfällung durch Störungen des Stoffwechsels im Hirngewebe (*Schiele*) begünstigt wird.

Weimann nahm an, daß es sich hierbei um Störungen der Lymphzirkulation mit Ausfällungen in den Spalten zwischen den Gewebelementen der Gefäßwände und in der diffus das nervöse Parenchym durchdringenden Gewebsflüssigkeit, im wesentlichen um einen degenerativen Prozeß handeln dürfte. *W. C. Meyer*, der an der opaken Grundsubstanz des Pseudokalks die Xanthoproteinreaktion feststellte, meinte, daß es sich um ein kolloidales Eiweiß handle, das normalerweise in kolloidal gelöster Form im Lymphstromkreise und durch Veränderungen im Salzgehalt in eine Gallerte überführt worden sei. Dementgegen kommt *Volland*, nachdem er die Herkunft des Produktes aus primär nekrotischem Material und aus dem Mischkolloiden des Serums, seinem Charakter als kolloidales Degenerationsprodukt sowie eine Präzipitatbildung im Sinn einer Antigen-Antikörperreaktion ausgeschlossen hat, zu der Schlußfolgerung, daß es sich um ein Produkt der Glia handle. *Volland* weist auf die Anstauung von Stoffwechselprodukten in den Adventitialräumen um Tumoren, auf die bekannten Bilder bei der *Sturge-Weberschen* Erkrankung sowie auf die ja schon von *Virchow* beobachtete Schleimbildung gewisser Gliome hin.

Die Ursache der auffälligen Prädilektion der Pseudokalkablagerung für bestimmte Hirngebiete ist noch nicht befriedigend geklärt. Die außergewöhnliche relative Häufigkeit, mit der dieser Befund im Ammonshorn erhoben werden konnte (in 31 von 56 Fällen *Ostertags*), läßt sich weder mit der sonst ja bestechenden Theorie des vorzugsweisen Befallenseins des extrapyramidal-motorischen Systems noch mit jener von der Affinität eisenreicher Zentren in Einklang bringen. Die *Ostertagschen* Annahme einer bevorzugten Niederschlagsbildung in Grenzgebieten, wo sich zwei

Gebiete mit verschiedenem Stoffwechsel im Gleichgewicht halten müssen, sollte eigentlich eine viel größere Anzahl von Hirnregionen für die Pseudokalkniederschläge empfänglich machen.

Schlußfolgerungen.

Die geschilderten Hirnbefunde sind typische Beispiele für elektive Läsionen bestimmter Gebiete des Gehirns und legen die Frage nahe, ob nach unseren Erfahrungen Zusammenhänge irgendwelcher Art zwischen den ja an sich verschiedenen Prozessen bestehen könnten.

Die Pigmentatrophie — wie wir sie am stärksten in den Oliven unseres Falles sehen — dürfen wir als Teilerscheinung allgemeiner seniler Hirnveränderungen betrachten. Der Befund ist allerdings nicht alltäglich — sieht man doch in senilen Gehirnen in der Regel vorwiegend die Ganglienzellen der Großhirnrinde im Zustand der Pigmentatrophie. Das haben die Untersuchungen von *Alzheimer*, *Simchovicz* und *Jakob* ja klargestellt. Aber schon *Obersteiner* hat auf die Pigmentatrophie des Nucl. dentatus und — wie bereits erwähnt — *v. Braunmühl* (bei ihm findet der Leser auch die Literatur!) auf jene der Oliven hingewiesen. Wahrscheinlich ist die Pigmentatrophie der Oliven (wie die des Nucl. dentatus) gar nicht so selten. Als Kerngebiete sind diese beiden Zentren ja bekannt vulnerabel, so daß ein Vorgang wie die krankhafte Anhäufung lipoiden Abnützungspigments in ihren an sich schon pigmentreichen Ganglienzellen — im Sinn eines relativ frühzeitigen Alterns (*Spatz* und *Onari*) — nichts außerordentliches wäre. Die Annahme *v. Braunmühls*, daß keine ursächlichen Beziehungen zwischen der senilen Pigmentatrophie der Oliven und den Kleinhirnveränderungen bestehen, wird auch durch unseren Fall gestützt.

Die Ansammlung des lipoidfreien Pigments im Kleinhirn einerseits, wie die Bildung von Pseudokalk an den Gefäßen um den Nucl. dentatus sowie in der Lamina medullaris circumvoluta des Ammonhorns andererseits, machen auf den ersten Blick den Eindruck zweier voneinander unabhängiger und verschiedener Vorgänge. Während die Pseudoverkalkung in ihrer Art und örtlichen Beschränkung ein wohl bekanntes Phänomen ist, scheint mir die hier vorliegende *Pigmentierung im Kleinhirn* ein bisher unbekannter Befund zu sein. Ich finde weder in der alten Literatur, welche, wie die monographische Bearbeitung *André Léris* des außerordentlichen Materials *Pierre Maries*, sich besonders auch mit den makroskopischen Auffälligkeiten seniler Gehirne beschäftigte, noch in den einschlägigen Kapitel moderner Handbücher einen einzigen Fall dieser Art. Auch *Spielmeyer* hat in seinem Vortrag „Über die Altersveränderungen des Zentralnervensystems“, in welchem er elektive Kleinhirnerkrankungen bei seniler Demenz — Wucherung des Stützgewebes in der Molekularschicht und Reduktion der *Purkinje*-Zellen — schildert,

Pigmentanhäufung in den Kleinhirnkernen und dem Rindengrau nicht erwähnt.

Die Einzigkeit dieser Beobachtung erschwert natürlich ihre Beurteilung außerordentlich. Allein der Umstand, daß die beiden verschiedenen Niederschlagsbildungen sich bei einem Individuum von abnorm hohem Alter ohne neurologische Krankheitserscheinungen fanden, legen zum mindesten den Gedanken nahe sie irgendwie zu koordinieren.

Ich habe bei der Besprechung der Pseudokalkablagerungen erwähnt, daß *Volland*, schon in Anbetracht der Beschränkung der Pseudokalkablagerungen auf das Gehirn, die Glia in Zusammenhang mit der Bildung dieser Produkte bringt. Meine Untersuchungen am Pigment haben Beziehungen zur Glia zum mindesten durchaus möglich erscheinen lassen. Lokale Beziehungen des Pigments zum Pseudokalk läßt unser Fall völlig vermissen. Die pseudoverkalkten Arterien finden sich im pigmentfreien Mark, und die pigmenthaltigen grauen Massen des Kleinhirns sind frei von pseudokalkhaltigen Capillaren. Trotz alledem scheint es mir doch bemerkenswert, daß die Lokalisation des Pigments so ausschließlich beschränkt ist auf jene Bezirke des Kleinhirns, welche in einschlägigen Fällen Träger einer Pseudokalkablagerung sind (wenn auch mit der Einschränkung der Bevorzugung der Gefäße seitens des Pseudokalks!). *Ostertag* fand in 30 von 50 Fällen seiner Pseudokalkbefunde den Nucl. dentatus befallen. In den 3 *Völlandschen* Fällen erwies sich der Nucl. dentatus und die Körnerschicht des Kleinhirns „verkalkt“, und entsprechend lauten die Angaben von *Weimann*, *W. C. Meyer* und *Schiele*. — Gegen die Hypothese, daß sich in unserem Fall die abnorme Pigmentierung gewissermaßen *an Stelle* der nicht so seltenen prädilektiven Verkalkung des Nucl. dentatus entwickelt habe, kann man leicht einwenden, daß ja auch das Palladium trotz seiner stärksten Neigung zu Pseudokalkablagerung bis auf physiologische Mengen frei von diesen Niederschlägen aber auch frei von dem hier beschriebenen Pigment ist. — Die chemische Natur des Pseudokalks einerseits und des Pigments andererseits zum Gegenstand vergleichender Betrachtungen zu machen, verbieten unsere mangelhaften Kenntnisse der einen wie der anderen Niederschlagsart. Vielerlei spricht dafür, daß beide albuminoide Stoffe sind; doch läßt die völlig negative Affinität des Pigments zum Eisen (und demnach wahrscheinlich auch zum Kalk) an einer Verwandtschaft der beiden „Albuminoide“ zweifeln. Der optische Eindruck, den das Pigment unseres Falles macht, erinnert wiederum so sehr an Pseudokalkablagerungen, daß sich mir (allerdings fehlgeschlagene) Versuche künstlich eine Anlagerung von Kalk und Eisen am Pigment zu erreichen, geradezu aufdrängten. Ich verweise den Leser auf die Abb. 4, S. 517 im 111. Band dieser Zeitschrift, wo *W. J. Eicke* Pseudokalkablagerungen im Pallidum zeigt. Die Gestalt, die Beziehungen zum Gewebe, das fremdkörperartige dieser Niederschläge gleicht ja ungemein unserem Pigment, wie es Abb. 5 und 9 wiedergeben.

Über den Entstehungsmodus der Pigmentanhäufung kommen wir über Vermutungen und gewisse Analogieschlüsse kaum hinaus. Man könnte den Befund als einen Sonderfall des „synäretischen“ *Syndroms* ansehen, wie es *v. Braumühl* an den degenerativen Hirnschäden des Rückbildungsalters dargelegt hat.

„Unter Synärese versteht man im wesentlichen jene Zustandsänderung im kolloidalen System, bei der die *Kondensation*, die Dispersitätsverringerung eines Anteils einhergeht mit der Abscheidung eines zweiten flüssigen Anteils.“ „Der synäretische Mechanismus begünstigt Fällungen, Ablagerungen *jeder Art*.“ „Anfänglich sind diese elementaren kolloidchemischen Mechanismen reversibel. Je mehr sich aber *Hysteresis* (partielle Irreversibilität von Zustandsänderungen) ausbildet, um so mehr nimmt die Reversibilität ab.“ „Altern ist Synärese im eigentlichen Sinn.“

Zukünftige Untersuchungen müssen wohl erst zeigen, inwieweit unsere Erkenntnisse von der Pathogenese verschiedenartiger Hirnerkrankungen durch die Anwendung kolloidchemischer Betrachtungsweisen gefördert werden können; sowie es *M. Bürger* an den Altersvorgängen in „bradytropen Geweben“ nachzuweisen begonnen hat. Daß gerade in ihrem Gewicht reduzierte senile Gehirne, deren Atrophie nach *Reichardt* auf dem Unvermögen des alten Gewebes, Gewebswasser in genügender Menge zurückzuhalten, beruhen soll, Störungen ihres kolloidalen Verhaltens erleiden, erscheint ja sehr wahrscheinlich. Die Bildung der *Corpora amyacea* wie der senilen Plaques und der Fibrillenveränderung beruht ja wahrscheinlich auf solchen Mechanismen.

Hätten wir in unserer eigenartigen Pigmentierung einen Sonderfall von Destruktion gewisser Gewebskolloide („Hysteresis“) vor uns, so wäre bei der großen Häufigkeit der Ausfällung von Schlackensubstanzen und anderen Veränderungen in alternden Geweben es doch höchst merkwürdig, daß eine prädilektive Pigmentablagerung unserer Art bisher im Rahmen der vielen gründlichen Studien über Altersprozesse im Gehirn nicht einmal in Spuren nachgewiesen worden ist.

Solche Feststellungen legen nun eben doch die Erwägung nahe, daß diese außergewöhnliche Pigmentanhäufung auf einen besonderen Prozeß zurückgeführt werden muß, daß wir es hier mit anderen Worten vielleicht mit einer bisher unbekannten Erkrankungsform des Gehirns zu tun haben könnten. Die Auswahl unter jenen krankhaften pathologischen Syndromen des Gehirns, die für vergleichende Betrachtungen in Frage kommen, ist gering.

Bestehen vielleicht irgendwelche Vergleichsmöglichkeiten mit der *Hallervorden-Spatz*schen Erkrankung, zu der erst letzthin *Eicke* schöne neue Beobachtungen mitgeteilt hat? Auch diesem Leiden ist ja auf Grund übereinstimmender Angaben der Untersucher der Befund einer elektiven — hier besonders auf das Pallidum und die rote Zone der *Substantia nigra* beschränkten — Ablagerung von Pigment und Pseudokalk eigen. *Hallervorden* und *Spatz* haben von Anbeginn (1922) in diesen

„haarscharf lokalisierten“ Veränderungen ihrer Fälle das eigenartige Merkmal dieser bis dahin unbekannten Erkrankung gesehen.

Die Fälle von *Kalinowsky*, *Winkelmann* und der dritte Fall *Eickes* zeigen, daß die Ablagerungen dabei auch rein pigmentöser Natur sein können. Die nähere Betrachtung läßt freilich erkennen, daß dieses Pigment, obschon es nach *Hallervorden* und *Spatz* gleichfalls in die große Gruppe der Abnützungspigmente gehört, doch offensichtlich andersartige Beziehungen zur Glia hat, als unser Pigment. Die schönen farbigen Abbildungen, welche der Originalarbeit beigegeben sind, zeigen tatsächlich die Makrogliazellen *erfüllt* von dem Pigment, während in meinem Fall eher daran zu denken ist, daß das Pigment degenerativen bzw. atrophisierenden Vorgängen in der unmittelbaren Umgebung der Gliazellen entstammt. Wenn auch die großen Gliakerne meines Falles gelegentlich jene Vergrößerung und bizarre Form zeigen, welche in den Schilderungen der *Hallervorden-Spatzschen* Krankheit immer hervorgehoben worden ist, so könnte es sich dabei doch um uncharakteristische Kernreaktionen handeln (übrigens scheint mir auch normalerweise der Nucl. dentatus solche große Gliaelemente zu enthalten). Sehen *Hallervorden* und *Spatz* in ihrem Pigment „das Produkt des Eigenstoffwechsels der Gliazellen gerade dieser Hirnzentren“, so sprechen die Befunde im vorliegenden Fall mehr im Sinne einer Dekomposition von Gewebsbestandteilen und nicht einer „pathologischen Steigerung physiologischer Besonderheiten“ des Kleinhirngraus. — Eine Gemeinsamkeit hat aber unser Fall mit der *Hallervorden-Spatzschen* Krankheit, und dies ist, daß auch hier wieder ein exquisit eisenreiches Zentrum — der Nucl. dentatus steht in seinem Eisengehalt dem Pallidum und der Zona rubra sehr nahe — abnorm pigmentiert ist. Die Bedeutung dieses Umstands wird aber dadurch erheblich eingeschränkt, daß ja auch die Kleinhirnrinde dasselbe Pigment enthält; also ein Hirnteil, der hinsichtlich seines Eisengehaltes erheblich tiefer steht und nur eine „diffuse Eisendurchtränkung“ am makroskopischen Präparat erkennen läßt.

Die prädilektive Beschränkung der Pigmentierung auf einen umschriebenen Hirnbezirk muß immerhin daran denken lassen, ob wir es hier mit einer *Systemveränderung* zu tun haben (so wie es die *Hallervorden-Spatzsche* Krankheit ist, bei der die prädilektive, meist ausschließliche Läsion der als funktionelle Einheit zu betrachtende Gebiete des Pallidum und der Zona rubra den entscheidenden Befund darstellt). Fällt auch in unserem Fall die Elektivität der Pigmentierung mit einer *systematischen* — oder wie *O. Vogt* sagt *topistischen* — Einheit zusammen? Dann wäre unser Fall ein Beispiel für eine echte *Pathoklise* (*C.* und *O. Vogt*).

Bekanntlich haben ja gerade die Arbeiten *Spielmeyers* und seiner Schüler (vor allem *Neubürgers* und *v. Braunmühls*) u. a. an den Erkrankungen des Nucl. dentatus den Fall einer *Systemvulnerabilität* dargestellt

und (unabhängig von *C. und O. Vogt*) in Verfolgung der schon auf *G. Ehrlich* und *Niobl* zurückgehenden Auffassung von „*den inneren in den Geweben liegenden Ursachen*“ die „*elektive Verwandtschaft einer Substanz zu bestimmten Organen und Systemen*“ (*Spielmeyer*) zu klären versucht.

Die identische Pigmentierung des eisenreichen Nucleus dentatus und der viel eisenärmeren Kleinhirnrinde schließt wohl die Annahme, daß hier graue Massen mit eng verwandtem Eisenstoffwechsel gemeinsam krankhaft verändert sind, aus. Eisengehalt ähnlichen Grades ist ja aber schließlich kein konstantes Attribut zu Funktionseinheiten verbundener grauer Hirnmassen.

Wir hätten uns weiter zu fragen, ob alle grauen Massen des Kleinhirns als eine systematische bzw. topistische Einheit betrachtet werden können. Darüber geben die primär atrophisierenden Kleinhirnerkrankungen wohl die beste Auskunft. Reine cerebellare und „primäre“ Atrophien sind an sich schon selten, und soweit ich es übersehen kann, ist nur bei der von *Andre-Thomas* als „*Atrophie lamellaire*“, von *Pierre Marie* und seinen Mitarbeitern als „*Atrophie tardive cérébelleuse à prédominance corticale*“ bezeichneten Erkrankung ein Schwund der Ganglienzellen in der Rinde sowie im Nucl. dentatus beobachtet worden. Es ist dies der von *Murri* mitgeteilte Fall. Und da gilt noch die Einschränkung, daß — wie *Bielschowsky* meint — die zentrifugal fortschreitende Erkrankung den Nucl. dentatus erst sekundär ergriffen hat. Bei der olivoponto-cerebellären Atrophie ist die Kleinhirnrinde geschädigt aber der Nucl. dentatus intakt, und das gleiche gilt von der olivo-cerebellären Form, bei der *G. Holmes* gleichfalls die Kleinhirnkerne intakt fand. Die Kleinhirnläsionen bei der *Friedreichschen* Krankheit, die ja wie die ihr verwandte cerebelläre Heredoataxie keine reinen cerebellären Erkrankungen sind, wechseln offenbar stark von Fall zu Fall. Zeigen die klassischen Beobachtungen von *André-Thomas* und *Durupt* sowie von *R. Hunt* das Bild einer primären Erkrankung der Kleinhirnkerne, so sahen *Bing*, *Philippe* und *Oberthur* sowie *Vogt* und *Astwazaturow* in ihren Fällen die Kerne intakt, hingegen die Rinde schwer geschädigt. Nur *Raymond* und *Lhermitte* sowie *Welte* fanden eine kombinierte Atrophie von Rinde und Kernen! [Näheres findet der Leser bei *André-Thomas* und in der vor kurzem erschienenen Arbeit von *E. Welte* (in diesem Archiv), welche auf den Anschauungen von *H. Spatz* über die „*Systematischen Atrophien*“ (1938) aufbaut.]

Alles in allem überwiegt doch der Eindruck, daß atrophisierende Prozesse, welche die Kleinhirnrinde *und* die Kleinhirnkerne betreffen, sehr selten sind und dann immer noch mit großer Zurückhaltung beurteilt werden müssen. Wie ich einer Arbeit von *B. Brouwer* entnehme, verhalten sich die diesen menschlichen Erkrankungen entsprechenden Hypoplasien bei Katzen genau so. Nur *St. Cobb* berichtete über einen Befund, der eine allgemeine Kleinhirnrindenhypoplasie mit einer mangelhaften

Differenzierung der Nucl. dentati verband. In all diesen Fällen komplizieren jedoch bald oliväre, bald pontine Hypoplasien die Kleinhirnbefunde.

Wir erinnern uns, daß auch in unserem Fall die Kleinhirnpigmentierung sich mit einer „Pigmentatrophie“ der Oliven vergesellschaftet. Nur handelt es sich bei dieser massiven Schädigung beider Hauptoliven um eine Ganglienzellenatrophie infolge Überladung mit lipoidem Pigment, also doch um einen von der Kleinhirnpigmentierung so verschiedenen Prozeß, daß er zur Entscheidung des pathoklinen Typs der Pigmentablagerung nicht mit verwertet werden kann.

Man nimmt bekanntlich als die Basis für elektive, mehr oder minder ausschließlich cerebellare Atrophien und Hypoplasien Gemeinsamkeiten entwicklungsgeschichtlicher Natur an. So hat u. a. *Sven Ingvar* nachgewiesen, daß die Zellmatrix für die unteren Oliven, die Nucl. arcuati und die Nuclei sowie für die Kleinhirnrinde das gleiche dorso-laterale Areal der embryonalen Medulla oblongata ist. Im Kleinhirn unterscheiden wir phylogenetisch palaeo- und neocerebellare Anteile, welche sich auch in der ontogenetischen Entwicklung ganz gut auseinanderhalten lassen. Die Entwicklung der Kleinhirnkerne, welche aus den gleichen Keimzentren stammen wie die Kleinhirnhemisphären, geht vom 3. Embryonalmonat an, wo die ersten zentralen Kernanhäufungen erkennbar sind, bis zum 7. Monat, in dem diese Gebilde ihre endgültige Gestalt fast erreicht haben, der Hemisphärenentwicklung parallel. Dabei ergibt sich ontogenetisch eine Zuordnung der Nucl. tecti und globosi zum Wurm, der Nucl. emboliformis und des dorsomedialen Anteils des Nucl. dentatus zur Pars intermedia der Kleinhirnrinde und schließlich des übrigen Dentatusbandes zu den neocerebellaren Anteilen der Hemisphären. Die Pigmentverteilung läßt — wie ich schon eingangs erwähnt habe — nichts von einer Verteilung entsprechend dieser entwicklungsgeschichtlichen Gliederung erkennen. Ich möchte darin aber keinen sicheren Beweis gegen einen systematischen Prozeß erblicken; denn u. a. haben auch *Pierre Marie, Foix* und *Alajouanine* einen Fall einer systematischen Kleinhirnrindenatrophie beschrieben, bei dem die Atrophie der Rinden-elemente von oben nach unten sowie der Mitte nach seitlich allmählich abnahm, ohne sich an die phylogenetischen Grenzen zu halten.

All diese Erwägungen gelangen demnach zu dem Schluß, daß unsere Kenntnisse der atrophisierenden Kleinhirnerkrankungen sowie der Entwicklung des Kleinhirns in unserem Fall eine Systemerkrankung nicht sicherstellen aber auch nicht ausschließen. Die heutzutage weitgehend geteilte Ansicht, daß das gesamte Kleinhirn eine all seinen Teilen gemeinsame Funktion ausübt, wäre danach angetan, den systematischen Charakter der qualitativ gleichmäßigen Pigmentierung der grauen Massen des Kleinhirns eher zu bejahen; und dies um so mehr, als die Markanteile völlig pigmentfrei gefunden wurden. Die eng verwandte Funktion der grauen Kerne wie der Kleinhirnrunde ist wohl vereinbar mit der Annahme einander ähnlicher Stoffwechselvorgänge in diesen Gebieten — auch wenn der Eisengehalt dieser Gebiete voneinander erheblich abweicht. Ich sehe nicht, wie

man zumal bei der Einzigkeit unserer Beobachtung über dergleichen hypothetische Betrachtungen hinausgelangen könnte.

Es erscheint mir bei der Unsicherheit der vorstehenden Beweisführung aber doch erforderlich zu bedenken, ob die prädilektive Art der Pigmentierung durch die Mitwirkung anderer Faktoren besser erklärt werden kann. *Spielmeyer* hat in einer Reihe von Arterien, nachdem ich 1924 in einer Studie über die CO-Vergiftung das zirkulatorische Moment dem pathoklinen entgegengestellt hatte, den „*vasalen Typ*“ der Anfälligkeit bestimmter Hirngegenden für gewisse Schädigungen erwiesen. *Spielmeyer* hat bereits erwogen, ob nicht ein vasales Moment bei den elektiven Erkrankungen des Nucl. dentatus wirksam sei, und *v. Braunmühl* spricht bei der Beschreibung eines Falles „elektiv anmutender Ablagerung von sog. Pseudokalk im Nucl. dentatus und um größere und kleinere Gefäße des Zellbandes wie des Hilus“ von „nicht definierbaren Besonderheiten des Gefäßsystems“. Der Nachweis eines lokal spezifisch strukturierten Gefäßapparates, wie ihn *v. Braunmühl* erwägt, ist im Nucl. dentatus und der Körnerschicht bisher nicht erbracht worden. Durch die Untersuchungen von *A. Pfeifer* sind wir aber darüber unterrichtet, daß der Nucl. dentatus zu den reich durchbluteten Teilen des Kleinhirns gehört. Ja *Pfeifer* sagt sogar: „aus dieser Begünstigung folgt die relative Seltenheit einer Schädigung durch Kreislaufstörungen“. Nach *Aby* ergibt der Vergleich des Gefäßnetzes der verschiedenen Kleinhirnschichten die reichste Versorgung im Bereich der Körnerschicht. Auch *Jakob* fand, daß diese Schicht am reichsten mit Gefäßen ausgestattet ist. Nach seinen Untersuchungen würde dieses Areal sowohl von den mehr oberflächlichen Piaarterien wie auch durch die in die Tiefe der Rindenfurchen eintretenden, die Kleinhirnkerne und das Marklager versorgenden Arterien ernährt. (Dabei handelt es sich nicht um das Irrigationsgebiet einer bestimmten Kleinhirnarterie, da nach *Pfeifers* zuverlässigen Angaben im tiefen Mark und Bereich der Kleinhirnkerne alle 6 bzw. 8 Kleinhirnarterien untereinander anastomosieren.) Demnach würde die Pigmentierung die reich vaskularisierten grauen Teile des Kleinhirns befallen haben, soweit sie von den tiefen Kleinhirnarterien mitversorgt werden. Wir hätten es dann mit einer parenchymatösen Läsion zu tun, welche ein an sich besonders reichlich vaskularisiertes Grau betrifft, dessen gewebliche Integrität durch eine Störung seiner Blutversorgung, also eine Ernährungsstörung geschädigt worden ist. Daß dabei eine nennenswerte Ischämie — etwa infolge der Arteriosklerose und Pseudoverkalkung der Arterien des Nucl. dentatus — von entscheidender Bedeutung für die Pigmentniederschläge gewesen ist, darf man wohl angesichts des Fehlens anatomischer Ernährungsstörungen des Gewebes wie auch aus allgemeinen Gründen der Besonderheit des hier vorliegenden Bildes ausschließen. *Der vasale Faktor geht in unserem Fall vielmehr — entsprechend der Vogtschen Lehre — im Systemfaktor auf. Er hilft zum Verständnis*

der prädilektiven Erkrankung der besonders reichlich vaskularisierten und demnach auch besonders „ernährungsbedürftigen“ grauen Massen gegenüber dem spärlicher durchbluteten unverschriften Markgebiet. Die Annahme, der Mitwirkung eines so definierten Vaskularisationsmoments scheint mir in unserem Fall die Möglichkeit einer pathoklinen Läsion eher zu stützen. *Spielmeyer* selbst hat ja seine Ausführungen über die elektiven Hirnerkrankungen (1928) mit dem Satz beschlossen, daß „keine Lebenserscheinung durch einen einzigen Faktor sondern durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren in einer Konstellation (*Tendeloo*) bedingt wird“.

All unsere Erwägungen zur Deutung dieses besonderen Befundes sind nicht imstande, diesen Fall in seiner Pathogenese völlig aufzuklären. Es liegt natürlich nahe zu sagen, daß wir es hier letzten Endes einfach mit einer jener im Greisenalter doch nicht so seltenen allgemeinen Kleinhirnatrophien (vgl. u. a. *P. Schuster*) zu tun haben, und daß die Pigmentierung nichts anderes sei als eine dem hohen Alter überhaupt eigen-tümliche Niederschlagsbildung in wasserarmen Geweben mit einer Prä-dilektion in den funktionstragenden Anteilen eines deutlich atrophischen Organs. Dagegen erheben sicher aber einige gewichtige Einwände.

Die wohl allgemein bestätigten Untersuchungen von *Anglade* und *Calmette* an senil atrophischen Kleinhirnen haben als charakteristische Veränderungen ergeben: Gliafaservermehrung in der Molekularschicht und in der Lage der *Purkinje*-Zellen sowie um die Gefäße (auch in der gliafaserarmen Körnerschicht). Vor allem seien es partielle Atrophien, welche nicht mit einfachen kleinen Erweichungen und Lakunen zu verwechseln seien, welche für die senile Atrophie des Kleinhirns typisch seien. — All solche Befunde fehlen in unserem Falle völlig. Das einzige, was die senile Atrophie mit dem vorliegenden Kleinhirnbefund gemeinsam hat, ist die Bevorzugung der senilen Läsionen für die inneren Anteile der Kleinhirnhemisphären und den Bereich des *Nucl. dentatus*. Es unterliegt keinem Zweifel, daß die Kleinhirnatrophie im vorliegenden Fall mitverursacht wurde durch die mit der abnormalen Pigmentierung einhergehende Atrophie der grauen Massen, nicht aber durch einen „typischen senilen“ Prozeß. — Andererseits sehe ich keinen Grund für die Annahme, daß etwa die altersgebundene Gewebsatrophie an sich in unserem Fall einfach mit einer akzessorischen Pigmentanhäufung einhergehen soll; wenn so deutlich atrophische Hirnbezirke wie die Stammganglien — vgl. S. 584/85 — ohne Pigmentspuren gefunden werden.

Keinesfalls kann man sich meines Erachtens nach dem Beispiel *M. Mühlmanns* in seiner „Theorie des Alterns und des Todes“ — damit begnügen unseren unseren Fall als einen Beweis für die recht eigenwillige Auffassung zu betrachten, daß die „inneren Teile“ des Körpers mangelhaft ernährt werden und daß die Pigmentanhäufung eines der wichtigsten Merkmale des Absterbens sei.

Ich meine, es ließe die auffälligen Besonderheiten dieses Falles erkennen, würde man ihn einfach als eine Art umschriebener „brauner Atrophie“ des Kleinhirns buchen.

Wie *v. Braumühl* richtig hervorhebt, helfen uns die atrophisierenden Prozesse im Greisengehirn, genetisch unklare systematische Atrophien des Zentralnervensystems zu verstehen. Man muß sich also wohl fragen, ob der hier beschriebene krankhafte Vorgang nicht doch einmal *ein Analogon in einem ähnlichen Krankheitsbild in jüngeren Lebensaltern finden wird, ob nicht später in der Gruppe primär atrophisierender Kleinhirnerkrankungen Fälle zutage kommen werden, welche die Aufstellung eines klinischen wie pathologisch-anatomischen Syndroms, nämlich einer mit Pigmentspeicherung einhergehenden Kleinhirnatrophie, rechtfertigen könnten.* Daß wir in unserem Fall keinerlei Daten über Defektsymptome seitens des Kleinhirns besitzen, erklärt sich wohl einmal daraus, daß die hochbetagte Frau erst in einem schlechten Allgemeinzustand neurologisch untersucht wurde, ferner daß der Prozeß im Kleinhirngrau das nervöse Parenchym nur vermindert, aber nicht zerstört hat und schließlich, daß überhaupt — wie *P. Schuster* aus deinen Untersuchungen über Kleinhirnerkrankungen im höheren Lebensalter folgerte — Atrophien und Hypoplasien des ganzen Organs abgesehen von einer leichten Hypotonie kaum Symptome zu machen brauchen.

Zusammenfassung.

Im Vorliegenden wurde ein in seiner Art einziger Fall von Kleinhirnatrophie mit Pigmentierung des Nucl. dentatus und der übrigen grauen Massen des Kleinhirns bei einer 103jährigen Frau ohne senile Demenz und ohne neurologische Störungen beschrieben. Das Pigment erwies sich als in die Gruppe der lipoidfreien Abnützungspigmente gehörig. Als weitere wesentliche Befunde wurden eine Pigmentatrophie der Oliven und eine Pseudokalkablagerung in den Arterien im Hilus des Nucl. dentatus sowie in einem symmetrischen, umschriebenen Bezirk der beiden Ammonshörnern gefunden. Die Natur dieser Läsionen wurde sowohl in bezug auf ihren qualitativen wie topistischen Charakter erörtert. Es wurden vergleichende Betrachtungen gegenüber anderen prädilektiven Ablagerungsbildungen im Gehirn angestellt und gezeigt, daß hier mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit eine Läsion von pathoklinem Typ vorliegt. Es muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, ob aus der großen Gruppe der Kleinhirnatrophien ein eigener Typ von „systematischer Atrophie mit Pigmentspeicherung“ abgesondert werden kann.

Diese Arbeit wurde mit Hilfe eines von Herrn *Fred. Firmenich*, Genf, zur Verfügung gestellten Fonds durchgeführt.

Literatur.

Aby, F. S.: J. compt. Neur. **9**, 26 (1899). — *Altschul, R.:* Virchows Arch. **298**, 400 (1936). — *Bailey, P. u. G. Schaltenbrand:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **97**, 231

(1927). — *Bethe, A. u. M. Fluck*: Z. Zellforsch. **27**, 211 (1937). — *Brahn, B. u. M. Schmidtmann*: Virchows Arch. **227**, 137 (1920). — *Braunmühl, A. v.*: Krkh.forsch. **1928**. — Z. Neur. **112**, 213 (1928); **142** (1932); **148**, 1 (1933); **167**, 78 (1939). — *Brouwer, B.*: Psychiatr. Bl. (holl.) **1934**, 1. — *Bürger, M.*: Z. Neur. **167**, 11 (1939). — *Dejerine et A. Thomas*: Nouv. iconogr. Salpêtrière **1900**. — *Eicke, W. J.*: Arch. f. Psychiatr. **111**, 514 (1940). — *Grünthal, E.*: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 7, S. 638. 1930. — *Grynfeltt, E.*: Mucocytes et leur signification . . . Communicat. à la Soc. de Biol., 22. Dec. 1923. — *Hallerworden, J. u. H. Spatz*: Z. Neur. **79**, 254 (1922). — *Hiller, F.*: Z. Neur. **93**, 594 (1924). — *Hueck, W.*: Beitr. path. Anat. **54**, 68 (1912). — *Ingvar, Ivan*: Fol. neurobiol. **11** (1911). — *Jakob, A.*: Das Kleinhirn. In v. *Möllendorffs* Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. IV, Nervensystem. Berlin: Julius Springer 1928. — *Léri, A.*: Le cerveau sénile. Lille: Le Bigot frères 1906. — *Lubarsch, O.*: Beitr. path. Anat. **87**, 323 (1931). — *Marie, P., Ch. Foix et Th. Alajouanine*: Revue neur. **1922**. — *Meyer, W. C.*: Z. Neur. **146**, 393 (1933). — *Mühlmann, M.*: Virchows Arch. **253**, 225 (1924). — *Penfield, W. and W. Cone*: Arch. of Neur. **16**, H. 2 (1926). — *Pfeifer, R. A.*: Grundlegende Untersuchungen der Angloarchitektonik des menschlichen Gehirns. Berlin: Julius Springer 1930. — *Schiele, G. B.*: Virchows Arch. **282**, 790 (1931). — *Schuster, P.*: Z. Neur. **91**, 531 (1924). — *Schwartz, Ph. u. R. Biebling*: Z. exper. Med. **52**, 678 (1926). — *Spatz, H.*: Z. Neur. **77**, 261 (1922); **89**, 130 (1923). — Arch. f. Psychiatr. **108**, 1 (1938). — *Spielmeyer, W.*: Dtsch. med. Wschr. **1911** II, 1377, 1433. — Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1922. — *Thomas, A.*: „Pathologie du cervelet“ dans „Nouveau Traité de Médecine“, Vol. XIX. Paris: Masson & Cie. 1925. — *Vogt, C. u. O. Vogt*: J. Psychol. u. Neur. **47**, 237 (1936). — *Volland, W.*: Arch. f. Psychiatr. **111**, 6 (1940). — *Weimann, W.*: Z. Neur. **77**, 533 (1922). — *Welte, E.*: Arch. f. Psychiatr. **109**, 649 (1939). — *Winkelmann, N. W.*: Arch. of Neur. **27**, 1 (1932).