

(Aus der histopathologischen Abteilung [Prof. Dr. *Hallervorden*] des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung in Berlin-Buch [Direktor: Prof. Dr. *Spatz*] und der eropathologischen Abteilung [Prof. *Curtius*] der I. Medizinischen Universitätsklinik in Berlin [Direktor: Prof. Dr. *Siebeck*].)

## Chronisch-progressive Chorea mit Kleinhirnatrophie<sup>1</sup>.

Von  
Günter Birnbaum.

Mit 7 Textabbildungen und 1 Stammtafel.

(Eingegangen am 2. Juli 1941.)

Aus der großen Zahl der erblichen Nervenkrankheiten hat *Spatz* eine umschriebene Gruppe als „systematischen Atrophien“ herausgehoben; diese sind charakterisiert durch die systematische Ausbreitung eines atrophisierenden Prozesses. Zu diesen Krankheiten gehören z. B. die *Picksche* Krankheit mit Atrophie bestimmter Großhirnrindenregionen, die chronisch-progressive Chorea mit bevorzugter Beteiligung des Striatums, die *Friedreichsche* Krankheit mit Atrophie der Hinterstränge, die spastische Spinalparalyse, spinale Muskelatrophie, cerebellare Ataxie usw. Mit der anatomischen Diagnose einer solchen Krankheit ist aber noch nichts über ihre Erbllichkeit ausgesagt, diese kann aus den histologischen Präparaten nicht erschlossen, sondern nur durch Familien- und Sippenforschung festgestellt werden. Von der chronisch-progressiven Chorea ist früher behauptet worden, daß anatomische Unterschiede, allerdings mehr quantitativer Natur, zwischen den erblichen und nicht-erblichen Fällen bestehen sollen, aber das Studium eines großen Materials hat einwandfrei bestätigt, daß bei dieser Krankheit so wenig als bei den anderen systematischen Atrophien Unterschiede zwischen den hereditären und nichthereditären Krankheitsbildern vorkommen. Die Beobachtung der erbbiologischen Zusammenhänge und die pathologisch-anatomische Beurteilung eines Krankheitsbildes sind zwei verschiedene Betrachtungsweisen, die zwar denselben Gegenstand gemeinsam haben, aber jede in sich geschlossen sind und nicht miteinander vermischt werden dürfen<sup>2</sup>.

Die enge Verwandtschaft dieser Krankheitsbilder verrät sich durch ihre Neigung, miteinander Kombinationen einzugehen. Manche dieser Verbindungen sind so häufig, daß man die reinen Formen nur selten zu sehen bekommt, so ist es z. B. bei der spinalen Muskelatrophie und der

<sup>1</sup> D 11.

<sup>2</sup> Für die erbliche Form hat sich die Bezeichnung *Huntingtonsche* Chorea durchgesetzt, weil *Huntington* bei seiner Schilderung die erblichen Fälle im Auge hatte, doch ist kein Grund mehr, diese Trennung beizubehalten, da es weder im klinischen Bild noch im anatomischen Befund Unterschiede gibt.

spastischen Spinalparalyse, die meist kombiniert als amyotrophische Lateralsklerose zusammen vorkommen, ferner die *Friedreichsche* Krankheit und cerebellare Ataxie usw. Andere wieder gehen so gut wie gar nicht Verbindungen ein. Eine solche relativ reine Form stellt die chronisch-progressive Chorea dar; bei ihr ist zwar eine Mitbeteiligung der Hirnrinde häufig, aber diese gehört schon fast zum Krankheitsbilde, dagegen sind andere Kombinationen kaum beschrieben.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, muß hier gesagt werden, daß eine strenge Beschränkung auf ein System fast niemals stattfindet, sondern daß auch andere Teile miterkrankt sein können, wenn auch weniger auffallend; so können z. B. bei der progressiven Chorea auch außerhalb des Striatums andere Gebiete, wie Corpus Luys, Thalamus, Mittelhirn usw. leichte Schädigungen aufweisen — beim Rückenmark ist dies sogar recht oft der Fall — aber diese treten gegen die weitaus schwerere Erkrankung des Hauptsystems, hier also des Striatums, an Bedeutung zurück.

v. *Braunmühl* hat im Hinblick auf die starke Schrumpfung des Striatums bei manchen Fällen von *Pickscher* Krankheit auf die Möglichkeit hingewiesen, daß das Leiden auch einmal in diesem Gebiet beginnen, also klinisch mit den Erscheinungen einer Chorea einsetzen könne. Bisher ist zwar diese Annahme nicht verwirklicht worden, aber *Korbsch* konnte einen Fall von *Pickscher* Krankheit mitteilen, dessen Geschwister an Chorea leidet; dieser freilich ist anatomisch nicht untersucht. *Grotjahn* und *Creutzfeldt* beschrieben eine *Huntingtonsche* Chorea mit spinaler Muskelatrophie, die pathologisch-anatomisch sichergestellt ist. *Panse* erwähnt in einer Monographie (nicht veröffentlicht)<sup>1</sup> eine anatomisch untersuchte amyotrophische Lateralsklerose bei einem 37 Jahre alt gewordenen Manne aus einer Choreatikerfamilie, dessen einer Bruder neben der Chorea spastische Zeichen an den unteren Extremitäten mit doppelseitigem Babinski aufwies. Ferner berichtet er über einen Patienten, der im 47. Lebensjahr mit bulbärparalytischen Erscheinungen erkrankte, zu denen sich allmählich spastische Symptome hinzugesellten; er starb nach 10jähriger Krankheitsdauer. Er selbst hatte keine Chorea, wohl aber die Mutter und die Schwestern. Bei dem Bruder des erst-erwähnten Patienten bestand außerdem eine Ptosis; *Panse* weist auf eine Mitteilung von *Hamilton* hin, welcher häufigeres Vorkommen von Ptosis in einer Choreatikerfamilie beschrieben hat.

Ob ein von *Emma Christinger* (1913) beschriebenes komplexes Krankheitsbild bei 3 Schwestern hierhergehört, ist fraglich. Die Hauptsymptome bestanden in Schwachsinn, schweren epileptischen Anfällen, heftigen choreatisch-athetotischen Bewegungsstörungen und ausgesprochener Ataxie. Bei allen 3 Geschwistern fand sich eine gleichmäßige Atrophie des Kleinhirns und auch des Großhirns, aber die Kleinhirnschrumpfung übertraf verhältnismäßig die Großhirnatrophie

<sup>1</sup> Zit. bei *Entres*: Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 3, S. 221. 1940. Herr Dozent Dr. *Panse* war so liebenswürdig, uns das Manuskript zur Einsicht zu überlassen.

beträchtlich. Da der Befund der histologischen Untersuchung nicht bekanntgeworden ist (und auch auf Anfrage nicht in Erfahrung gebracht werden konnte), bleibt es ungeklärt, ob hier überhaupt eine echte Chorea vorgelegen hat und welcher Art die Kleinhirnatrophie war. Andere anatomisch nachgeprüfte Kombinationen sind im Schrifttum nicht mitgeteilt<sup>1</sup>. Wir konnten in 2 Fällen das Vorkommen von Chorea mit Kleinhirnrindenatrophie beobachten.

1. Thomas Ci., geb. 12. 12. 74, gest. 8. 8. 34, 60 Jahre. Über die Todesursache des Vaters ist nichts bekannt; die Mutter starb an Blutsturz; ein Bruder wurde 27 Jahre alt, eine Schwester starb mit 23 Jahren an Blutsturz, ein Bruder und eine Schwester leben.

Pat. hatte 2 Jahre aktiv gedient. Vor dem Kriege brach er sich das linke Bein; er wurde deshalb  $\frac{1}{4}$  Jahr im Virchow-Krankenhaus behandelt. Im April 1926 wurde er überfahren und zog sich dabei einen Bluterguß im rechten Bein zu. Am 15. 9. 26, im 52. Lebensjahr, erfolgte seine Aufnahme in ein Obdach wegen Skorbut. Da er seit einigen Tagen über Schwäche im rechten Bein klagte, wurde er in das Hospital Rummelsburg eingewiesen.

Status vom 17. 6. 26. Pat. hatte einen betäubten Gesichtsausdruck mit angedeutetem Zwangswainen, der Gang war unsicher; beim Gehen hielt er das rechte Bein und Knie gestreckt, der rechte Fuß hinkte etwas nach. Bei Widerstandsbewegungen war der linke Arm etwas schwächer als der rechte, das rechte Bein schwächer als das linke. Die Reflexe waren lebhaft, Pyramidensymptome waren nicht nachweisbar. Es bestand eine lebhafte choreatische Unruhe, auch die Sprache war dadurch gestört. Der linke Arm war leicht hypertonisch, der rechte Arm dagegen etwas steif. Die damalige Diagnose lautete: Chorea chronica.

In den folgenden 2 Jahren war der Zustand im ganzen unverändert. Die Intelligenzprüfung fiel leidlich richtig aus. In den Jahren 1929—1931 (55.—57. Lebensjahr) war der Pat. häufig verwirrt und unruhig. Er machte einen zerfahrenen Eindruck, auf Fragen antwortete er nur zögernd, örtlich und zeitlich war er nur teilweise orientiert. Lähmungserscheinungen waren nicht vorhanden.

1932 (58. Lebensjahr) trat starkes Händezittern hinzu, Pat. gab undeutliche Antworten und war stark verwirrt. Er wurde der Pflegeanstalt Herzberge überwiesen. Wegen der Paresen konnte er kaum gehen. Er war deprimiert und stumpf, die Auffassung war erschwert, auch zeigten sich Wortfindungsschwierigkeiten. Bei den Intelligenzprüfungen versagte er vollständig. Die Sprache war undeutlich, verwaschen und verlangsam. Er zeigte große Ungeschicklichkeit und häufige Entgleisungen bei einfachen Bewegungen. An den oberen Extremitäten bestand keine Störung des Tonus und der Motilität. An den unteren Extremitäten war bei passiven Bewegungen eine große Steifigkeit zu überwinden. Beim Heben der Beine und beim Kniehackenversuch zeigte er eine deutliche Ataxie, ebenso beim Fingernasenversuch. Der Gang war steif und breitbeinig. Die Blut- und Liquorreaktionen fielen negativ aus. — In der Folgezeit bestanden dauernd choreiforme Zuckungen am ganzen Körper, unsicherer Gang und große Unbeholfenheit. Er war mangelhaft orientiert und besaß Störungen des Gedächtnisses und der Merkfähigkeit.

Am 4. 7. 34 erfolgte die Überweisung in die Landesanstalt Landsberg-Warthe. Dort war er bereits sehr hilflos und starb am 8. 8. 34 unter zunehmender Herzschwäche.

<sup>1</sup> Das gemeinsame Vorkommen von Syringomyelie mit *Huntington*scher Krankheit (*Hoffmann*, *Kalkoff* und *Ranke*, *Duchenne*, *Stern*) gehört nicht in diesen Zusammenhang, sagt übrigens auch nichts gegen die Auffassung des Begriffs der systematischen Atrophien.

Sektion des Gehirns. Die weichen Häute sind schwach getrübt, die Gefäße der Basis zart. Geringfügige Atrophie des Stirnhirns. Außer der mäßigen Erweiterung der vorderen Anteile der Seitenventrikel sind die Ventrikel sonst unauffällig. Das Kleinhirn ist etwas kleiner als normal; Brücke und Medulla oblongata o. B. Hirngewicht 1140 g, davon Kleinhirn allein 130 g.

Histologische Untersuchung. Bei der Betrachtung eines Frontalschnittes durch die Mitte einer Hemisphäre sieht man außer der geringen Erweiterung der Seitenventrikel keine wesentliche Verschmälerung der Marksubstanz oder der Rinde. Der Nucleus caudatus ist leicht nach dem Ventrikel zu vorgewölbt, aber doch etwas

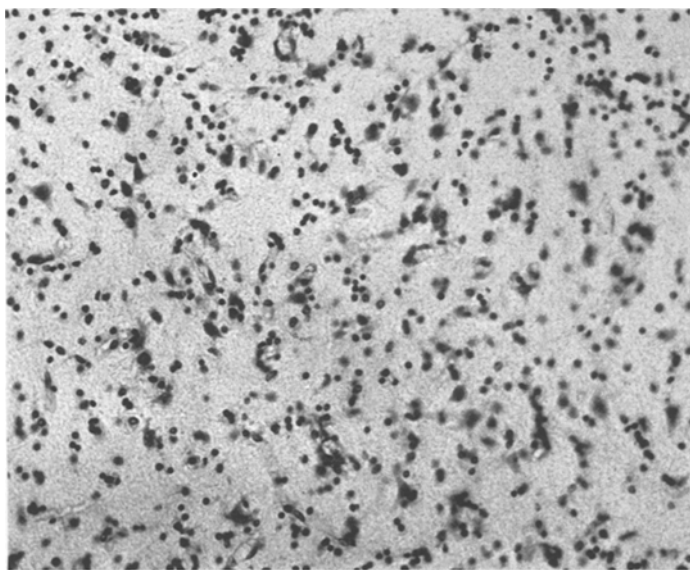


Abb. 1. Fall Ci. Aus dem Striatum, Thionin, Vergr. 200mal. Ausfall der kleinen Zellen und Vermehrung der Gliakerne.

verschmälert, auch das Putamen ist schwächlicher als normal, so daß die innere Kapsel und die vordere Commissur relativ breit erscheinen.

Die wesentlichen Veränderungen finden sich im Striatum, und zwar ziemlich gleichmäßig verteilt auf den Nucleus caudatus und das Putamen. Bei Übersichtsvergrößerungen erkennt man im Nissl-Präparat eine mäßige relative Vermehrung der großen Ganglienzellen bei sehr deutlicher Verminderung der kleinen Nervenzellen. Im allgemeinen sind die lateralen dorsalen Teile des Putamens schwerer geschädigt als die medialen unteren. Dabei tritt auch deutlich hervor, daß der Ausfall der kleinen Zellen nicht gleichmäßig, sondern mehr fleckweise im Gesichtsfeld verteilt ist, denn dazwischen liegen Inseln von besser erhaltenem Gewebe mit zum Teil unversehrt aussehenden Nervenzellen. Die Gliazellen sind in den betroffenen Gebieten deutlich vermehrt, und zwar sowohl die Oligodendrogliazellen als auch die Astrocyten, welche meist feine grünlich gefärbte Pigmentkörnchen in ihrem Plasma erkennen lassen (Abb. 1).

Die kleinen Nervenzellen zeigen verschiedenartige Veränderungen. Manche von ihnen haben einen leicht geschwollenen hellen Kern und ein gedunsenes Plasma mit plump aufgetriebenen Stummeln ihrer Ausläufer. Andere wieder sind geschrumpft, klein, dunkel gefärbt, ihre Ausläufer dünn und spitz. Einige von ihnen,

aber diese sind in der Minderzahl, zeigen außerdem noch etwas vermehrtes Lipofuscin, welches dem geschrumpften Zelleib wie ein Säckchen anhängt. Die großen Nervenzellen sind sehr viel besser erhalten, doch gibt es auch darunter Exemplare, welche eine beginnende Schrumpfung zeigen, und andere, die wabig aufgelockert sind und reichlich Abnutzungspigment enthalten. Aber es scheinen nur unbedeutende Ausfälle vorgekommen zu sein. Im Fettpräparat nach *Herxheimer* sieht man nur eine geringfügige Vermehrung des Lipofuscins in den Nervenzellen, jedoch fast überall einzelne kleine Fetttropfchen in den kleinen Gliazellen. Die Markscheidenbündel im Striatum sind dichter zusammengerückt, zeigen aber keine pathologischen Veränderungen.

Im Nucleus caudatus ist das Bild das gleiche. Im Gliafaserpräparat sind im Striatum Astrocyten mit kurzen stummelartigen Ausläufern verteilt. Ein ausgesprochener Gliafilz ist nicht vorhanden.

Das Pallidum ist in allen Dimensionen deutlich verkleinert. Im Markscheidenpräparat ist keine wesentliche Abnahme der Markfasern zu erkennen. Die Nervenzellen sind zusammengerückt, so daß im Gesichtsfeld mehr als normal zu sehen sind. Neben weniger gut erhaltenen Exemplaren gibt es viele sklerotische und lipofuscinreiche Zellen, doch sind die Gliazellen reichlich vermehrt und enthalten wie im Striatum vielfach grünlches Pigment.

Das Corpus Luys zeigt eine normale Verteilung der Nervenzellen ohne Ausfälle und keine Vermehrung der Gliazellen. Ebenso sind auch der rote Kern und die Substantia nigra frei von krankhaften Veränderungen. — Im Thalamus sind die Ganglienzellen lipofuscinreich und zum Teil auch sklerotisch, aber wesentliche Ausfälle sind nicht zu erkennen.

In der Rinde finden sich mäßige diffuse Zellausfälle namentlich in der 3. Schicht, aber auch in geringerem Grade in der 5. und 6. Schicht. Auch die 4. Schicht ist vielfach gelichtet. Die vorhandenen Ganglienzellen sind zu einem großen Teil sklerotisch verändert und bieten teilweise das Bild der Pigmentatrophie; auch bei einem Teil der *Beetz*schen Zellen ist dies der Fall. Die Glia ist in der Rinde durchweg vermehrt, namentlich Astrocyten, aber auch Oligodendrogliazellen. Nur ganz vereinzelt gibt es manchmal auch Stäbchenzellen. Im Fettpräparat tritt die Vermehrung des Lipofuscins in den Ganglienzellen sehr deutlich hervor und man sieht auch reichlich Fettkörnchen in den Gliazellen.

Im Occipitalhirn fällt eine sehr beträchtliche Reduktion in der inneren Körnerschicht auf. — Faserausfälle oder eine Vermehrung der Glia findet sich im Marklager des Gehirns nicht.

Im Kleinhirn ist ein starker Ausfall von *Purkinje*-Zellen bemerkenswert (Abb. 2). Auf weite Strecken hin sind die Läppchen von den *Purkinje*-Zellen entblößt, nur hin und wieder sieht man einzelne, meist sklerotische Exemplare. Überall ist die *Bergmann*sche Glia gewuchert und bildet eine dünne Zellreihe über der Schicht der fehlenden *Purkinje*-Zellen; übrigens sind die Gliazellen im *Herxheimer*-Präparat mit feinen Fetttropfchen besetzt. Die Ausfälle betreffen hauptsächlich die dorsalen Anteile des Wurms und der Hemisphären, während die basalen Gebiete und die Flocke bedeutend mehr *Purkinje*-Zellen enthalten, welche aber auch meist sklerotisiert sind. Im Silberpräparat sieht man überall an Stelle der fehlenden *Purkinje*-Zellen die „leeren Körbe“. Die Molekularschicht ist kaum verschmälert, die Körnerschicht ist recht gut mit Zellen besetzt, nur gelegentlich scheint sie etwas aufgelockert zu sein. Der Nucleus dentatus zeigt keine Ausfälle von Ganglienzellen, doch sind diese im allgemeinen dunkler gefärbt als gewöhnlich; außerdem aber sind die Gliakerne innerhalb des Zellbandes vermehrt. Auf einem Markscheidenpräparat ist das Vlies deutlich aufgeheilt, während das übrige Marklager nicht verändert ist.

Die Hauptoliven in der Medulla oblongata zeigen einen bedeutenden Ausfall ihrer Ganglienzellen, und zwar sind die oberen und seitlichen Windungen ein wenig mehr gelichtet als die unteren (Abb. 3). Die medialen Nebenoliven haben nur

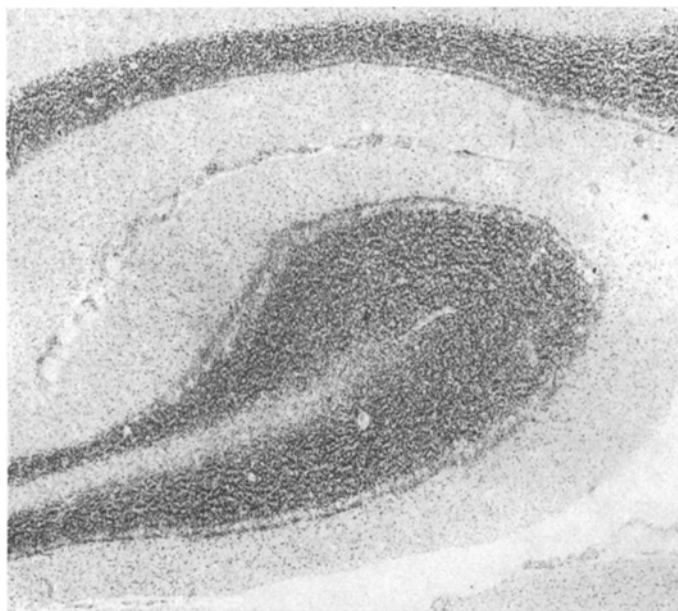


Abb. 2. Fall Ci. Kleinhirnrinde, Thionin, Vergr. 30mal. Ausfall der *Purkinje*-Zellen und Wucherung der *Bergmannschen* Gliazellen.



Abb. 3. Fall Ci. Olive, Thionin, Vergr. 20mal. Ausfall von Nervenzellen, besonders in den dorsalen Teilen, Vermehrung der Gliakerne.

unbedeutende, die dorsalen ein wenig mehr Zellverluste. Die Gliazellen in den Hauptoliven sind vermehrt. Die vorhandenen Ganglienzellen sind durchweg geschrumpft. Die olivo-cerebellare Bahn ist im Markscheidenbilde deutlich aufgeheilt.

Als ein besonderer Befund ist noch eine symmetrische Degeneration der oberen Olive und ihres Fasersystems hervorzuheben, welche bereits von *Weisschedel* in seiner Arbeit berücksichtigt ist.

*Zusammenfassung.* Es handelt sich um einen 60 Jahre alten Mann, welcher im 52. Lebensjahr überfahren wurde. 5 Monate später traten angeblich zum erstenmal choreatische Symptome auf. Nach 6 Jahren wurden außerdem noch ataktische Erscheinungen bemerkt. Er starb im 60. Lebensjahr.

Außer einer mäßigen Erweiterung der Seitenventrikel vorne fand sich eine Verkleinerung des Cerebellum. Die histologische Untersuchung zeigt eine deutliche Schrumpfung der Stammganglien mit beträchtlichen Ausfällen der kleinen Nervenzellen mit Vermehrung der Gliakerne und des Pigments im Striatum. Das Pallidum ist nur wenig geschädigt. In der Hirnrinde finden sich diffuse Ausfälle von Ganglienzellen in verschiedenen Schichten. Im Kleinhirn gibt es einen ausgedehnten Verlust der *Purkinje*-Zellen, besonders in den dorsalen Anteilen. In den Hauptoliven sind die Nervenzellen stark reduziert, vorwiegend im oberen Teil. Die olivo-cerebellare Bahn ist geschädigt.

Der Befund im Striatum ist in jeder Weise charakteristisch für die chronisch-progressive Chorea. Die Schädigung des Kleinhirns mit Ausfall der *Purkinje*-Zellen in den dorsalen Gebieten des Wurms und der Hemisphären bei Erhaltung des Nucleus dentatus stellt jene Kleinhirnrindenatrophie dar, welche wegen des quantitativ und lokalisatorisch parallel gehenden Unterganges der Zellen der Hauptoliven als „Olivo-cerebellare Atrophie“ bezeichnet wurde. Aus den Untersuchungen von *Bielschowsky* u. a. wissen wir, daß diese Olivenschädigung durch retrograde Degeneration infolge des Ausfalls der *Purkinje*-Zellen zustande kommt. Diese Form systematischer Degeneration stellt die *Mariesche Krankheit* (Heredoataxie cerebelleuse) dar; solche Fälle sind von *Gordon-Holmes*, *Thorpe* und *Richter* beschrieben worden, die Beobachtungen dagegen, aus denen *Marie* dieses Krankheitsbild ableitete, erwiesen sich später als Kombination mit der *Friedreichschen Ataxie*. Die Kleinhirnrindenatrophie kommt aber auch isoliert als nicht erbliche Krankheit vor, diese Fälle sind sogar die häufigeren; sie wurden als „Atrophie lamelleuse des cellules de Purkinje“ (*Thomas*) oder als „Atrophie cérébelleuse tardive a prédominance corticale“ (*Foix* und *Alajouanine*) bezeichnet. Da es sich oft um eine Erkrankung des höheren Lebensalters handelt, wurde ihr auch der Name einer „Spätatrophie des Kleinhirns“ zugelegt. Eine große Zahl sehr verschiedenartiger „Ursachen“ wurde beschuldigt, aber gerade dies spricht für ihre anlagemäßige Bedingtheit (*Scherer*).

Die Erkrankung beginnt regelmäßig in dem dorsalen Teil des Wurms und der Hemisphären und breitet sich gewöhnlich in den Hemisphären

aus. Die übrigen Teile des Wurms und die Flocke werden nur wenig oder spät betroffen. Auch die Körnerschicht wird in den befallenen Gebieten mit der Zeit in Mitleidenschaft gezogen und erscheint dann gelichtet. In unserem Falle sind die basalen Teile der Kleinhirnhälften, Flocken und unteren Teile des Wurms noch recht gut erhalten, die Körnerschicht nur wenig aufgelockert, auch sind in den geschädigten Gebieten immer noch einige *Purkinje*-Zellen zu finden. Man kann daraus schließen, daß der Prozeß hier noch nicht sehr lange besteht, wie dies auch mit dem klinischen Verlauf übereinstimmt. Man sieht dies auch an den Oliven, welche entsprechend stärkere Ausfälle in ihren dorsalen Teilen zeigen, wobei aber auch noch viele Nervenzellen erhalten geblieben sind.

Eine Besonderheit stellt der Ausfall der *oberen Olive* und ihres Fasersystems dar. *Weisschedel* hat an einer Reihe von 8 Beobachtungen bei chronisch progressiver Chorea und bei *Friedreichscher Ataxie* nachgewiesen, daß dieses Zentrum mit seinen Verbindungen unabhängig von anderen einer Atrophie anheimfallen kann. Darin offenbart sich wieder die Neigung der systematischen Atrophie zu Kombinationen. Welche klinische Bedeutung diesem Befunde zukommt, ist noch nicht sicher festgestellt, mit einer Hörstörung hat dieser Ausfall aber nichts zu tun.

Es hat sich also hier im Verlaufe einer chronisch progressiven Chorea eine Kleinhirnrindenatrophie entwickelt.

Daß auch der umgekehrte Hergang vorkommen kann, lehrt die folgende Beobachtung.

2. Gustav Eg., geb. 17. 5. 99, gest. 3. 2. 29; 30 Jahre. Pat. lernte mit  $1\frac{1}{2}$  Jahren laufen. Obwohl er angeblich als Kind nie ernstlich krank war, blieb er doch immer schwächlich; in der Schule lernte er schwer. 1914 wurde er an der Nase operiert. Im folgenden Jahre (16. Lebensjahr) bemerkte er eine allmähliche Steifigkeit im ganzen Körper und eine Schwäche im linken Fuß. In der Folgezeit konnte er nicht viel laufen und schlecht Treppen steigen, er ging schließlich auf Krücken. Die Sprache wurde auch schlechter, er konnte nicht mehr so laut sprechen und ermüdete leicht dabei; vorher hatte er immer glatt und fließend gesprochen. Von 1915—1918 machte Pat. noch leichte Landarbeit, von 1918—1919 war er als Hausdiener tätig, dann verschlimmerte sich jedoch der Zustand, das Gehen auf dem linken Fuß wurde noch schlechter und die Steifigkeit im ganzen Körper nahm zu. Wegen Lungenkrankheit war er nun  $\frac{1}{4}$  Jahr in der Lungenheilstätte Grabowsee in Behandlung. 1920 wurde er für invalide erklärt und hat seit dieser Zeit nicht mehr gearbeitet. Es setzte dann eine weitere Verschlechterung des Zustandes ein, die Stimme, welche früher immer hoch geblieben war, wurde in letzter Zeit etwas dumpfer und undeutlicher, auch die Sprache wurde langsamer und weniger laut. Beim Sprechen ermüdete er noch schneller als früher und die Gliedersteifigkeit nahm zu.

Im 23. Lebensjahr wurde er in der Charité behandelt. Es bestand Hypogenitalismus und Infantilismus. Pupillen o. B., kein Nystagmus, Sprache undeutlich verwaschen, schwierige Probewörter vermochte er gar nicht wiederzugeben, doch es bestand kein eigentliches Silbenstolpern. Tonus und Trophik der Arme normal, keine Paresen. Beim Fingernasenversuch bds. deutliche Ataxie. Adiadochokinese war deutlich vorhanden. Patellar- und Achillessehnenreflexe bds. sehr lebhaft. Leichte Ataxie beim Kniehackenversuch, li. stärker als re. Der Gang war sehr unsicher, breitbeinig, taumelnd, mit der Tendenz, nach vorn zu fallen (cerebellarer Gang). Deutliche Babinskistellung der großen Zehe, doch erfolgte Plantarflexion

ohne die große Zehe. Sensibilitätsstörungen waren nirgends vorhanden. Während seines Krankenhausaufenthaltes ging sein Zustand weiter zurück. Die Ataxie nahm zu, es kam zu einem Wackeln des Rumpfes und zu einem grobschlägigen Tremor des Kopfes. Der Tonus der unteren Extremitäten war herabgesetzt. Beim Sprechen machte sich eine schlechte Artikulation bemerkbar. An seiner Umgebung nahm er nur noch wenig Interesse. Er wurde am 23. 4. 23 in das Siechenhaus Küstrin überwiesen, von wo aus er am 6. 10. 28 wegen „*Friedreichscher Ataxie mit Verblödung*“ in die Landesanstalt Landsberg-Warthe verlegt wurde. Hier fielen zunächst die starken choreatischen Bewegungen auf. Nach Angabe des Bruders haben die Zuckungen erst im letzten halben Jahre vor der Aufnahme in Landsberg begonnen, auch die Sprache habe sich in dieser Zeit auffallend verschlechtert. Der Pat. hatte eine so intensive choreatische Unruhe, daß er keinen Augenblick ruhig bleiben konnte, sondern sich dauernd hin und her wälzte. Die Gesichtsmuskulatur war in ständiger Bewegung, so daß es ihm trotz aller Bemühung nicht möglich war, ein Wort herauszubringen, er war dabei vor Anstrengung sichtlich erschöpft. Der Gang, welcher überhaupt nur mit fremder Hilfe möglich war, war breitbeinig mit ausfahrenden Bewegungen. Es bestand eine sehr ausgesprochene Ataxie in Armen und Beinen. Die Sehnenreflexe waren gesteigert, Babinski nicht vorhanden. Die Unruhe ließ unter Scopolamingaben etwas nach, Pat. verfiel zusehends und starb am 5. 2. 29.

*Sektion.* Hirngewicht 1060 g, das Großhirn ist mäßig atrophisch, das Kleinhirn relativ zu klein. Es erreicht die Hinterhauptspole nicht. Die Meningen sind über der ganzen Konvexität getrübt. Die Gefäße der Basis sind zart. Auf Frontalschnitten zeigt sich eine erhebliche gleichmäßige Erweiterung der Seitenventrikel in allen Teilen, die nach dem Hinterhorn hin noch etwas zunimmt. Auf Frontalschnitten des Kleinhirns sieht man eine leichte Verschmälerung der Lappchen. Rückenmark o. B.

Aus dem Befund an den inneren Organen: hochgradige diffuse großtropfige Verfettung der Leber, Stauungserscheinungen in Leber und Milz. Interstitielle Myokarditis mit feintropfiger Verfettung. Struma colloides nodosa (Schilddrüse nicht vergrößert). In den bohngroßen atrophischen Hoden starke Vermehrung des interstitiellen Gewebes mit spärlichen Tubuli, in welchen Samenzellen nicht nachzuweisen sind. In der verkleinerten Hypophyse findet sich als Ausdruck einer Atrophie des Vorderlappens fleckweise Verminderung der eosinophilen und basophilen Zellen.

*Histologische Untersuchung.* Auf einem Frontalschnitt durch den vorderen Teil des Gehirns, welcher kurz vor den Corpora mammillaria liegt, sieht man im Markscheidenpräparat die starke Erweiterung des Vorderhorns und eine Abflachung des Nucleus caudatus. Auch das Putamen ist deutlich verschmälert, so daß die innere Kapsel und die vordere Commissur relativ breit erscheint. Das Markscheidenbild zeigt mit bloßem Auge sonst keine Veränderungen, außer daß die Markbündel des Putamens etwas dichter liegen als gewöhnlich.

Im Zellbilde des Putamens (Abb. 4) fällt ein fleckweiser Ausfall der kleinen Nervenzellen in die Augen. An ihrer Stelle sind die Gliazellen beträchtlich vermehrt, und zwar handelt es sich ganz vorwiegend um Astrocyten mit großen hellen Kernen von verschiedenen Formen, teils rundlich, teils eckig oder längsoval. Häufig ist eine Andeutung von Protoplasma zu sehen, immer aber führen sie kleine gelblich-grüne Pigmentkörnchen bei sich, welche stellenweise in großer Menge vorhanden sind und dann die Form der Protoplasmaausstrahlungen wiedergeben. Die vorhandenen kleinen Nervenzellen sind zum großen Teil geschädigt, häufig sieht man nur den großen geblähten, meist hell gefärbten Kern, mit geringen Andeutungen des Zelleibs, welcher dann unscharf begrenzt und wie aufgelöst erscheint. Außerdem gibt es Zellen mit zahlreichen kleinen Vakuolen. Es fehlen sklerotische Zellformen und pigmentatrophische. Andererseits gibt es ganze Gruppen von Zellen (kleinen

Zellen), welche nur unbedeutende oder gar keine Veränderungen aufweisen. Aber auch die großen Zellen haben teilweise gelitten. Man findet Exemplare mit randständigem Kern und vermehrtem Lipofuscin oder abgerundete Formen mit abgeschmolzenen Fortsätzen. Im allgemeinen kann man sagen, daß die oberen und äußeren Teile des Putamens mehr geschädigt sind als die unteren und dem Pallidum benachbarten Abschnitte. Sehr auffällig ist die Zunahme des Pigmentes in den Gliazellen nach dem Pallidum zu. Alle diese Veränderungen sind in gleich starker Ausprägung in den beiden Abschnitten des Striatums im Nucleus caudatus und im

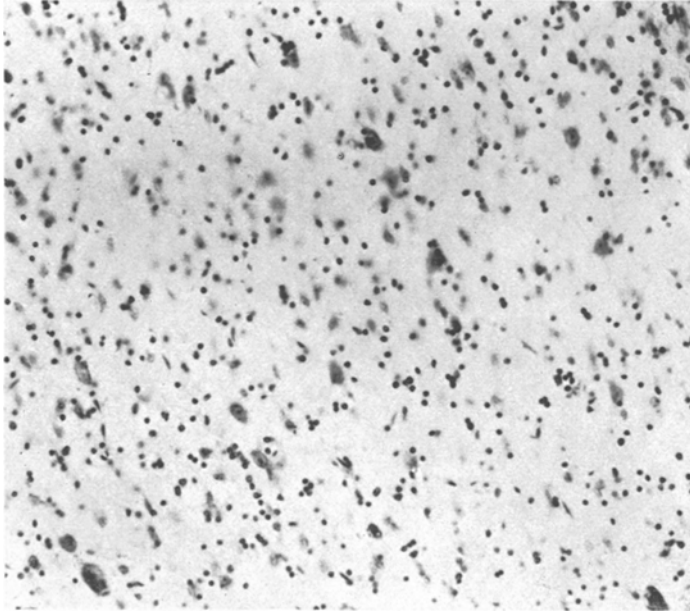


Abb. 4. Fall Eg. Aus dem Striatum, Thionin, Vergr. 200mal (wie Abb. 1). Ausfall der kleinen Nervenzellen, Zusammenrücken der großen, Vermehrung der Gliakerne.

Putamen vorhanden. Im Fettpräparat findet man im Putamen spärliche Fetttropfchen in den Gliazellen. Die Markbündel im Putamen sind zum Teil stark aufgeheilt.

Das Pallidum ist deutlich verschmälert und seine Gewebsbestandteile zusammengerückt. Die Nervenzellen liegen daher dichter als gewöhnlich, doch lassen sich stellenweise einzelne Ausfälle nachweisen. Besonders reichlich sind hier wieder Astrocyten mit beträchtlichen Pigmentmassen vorhanden.

Der unterhalb des Pallidums gelegene Nucleus substantiae innominatae zeigt im Gegensatz dazu ein ganz normales Bild. Im Thalamus sind keine wesentlichen Abweichungen zu verzeichnen.

Die Substantia nigra ist im allgemeinen unversehrt, aber es finden sich in den mittleren und seitlichen Zellhaufen einige wenige Pigmentaustretungen.

In der Hirnrinde gibt es mäßige Zellausfälle besonders in der 3. Schicht, gelegentlich auch in der 4. und 5., aber ohne systematischen Charakter. Im Occipitalhirn ist besonders die 4. Schicht betroffen, hier sind auch mehr Astrocyten anzutreffen. Markscheidenpräparate zeigen keine Markausfälle im Mark des Occipitallappens.

Im Kleinhirn (Abb. 5) sind fast sämtliche *Purkinje*-Zellen ausgefallen (Abb. 6) und nur noch ganz wenige Exemplare aufzufinden, das gilt sowohl für die neo- sowie für die paläogerebellären Anteile. Die *Bergmannsche* Glia ist überall gleichmäßig gewuchert. Die Molekularschicht ist bedeutend verschmälert, auch enthält sie mehr Gliazellen als gewöhnlich. Die Körnerschicht ist sichtlich reduziert und gelichtet. In der Marksubstanz gibt es keine Ausfälle, nur ist das Vlies um den Nucleus dentatus aufgehellte, während das Ursprungsgebiet des Bindearms einen normalen Markgehalt aufweist. Der Nucleus dentatus dagegen ist mit normal aussehenden Nervenzellen gut besetzt, die Gliakerne in seinem Vlies reichlich vermehrt. Bei der

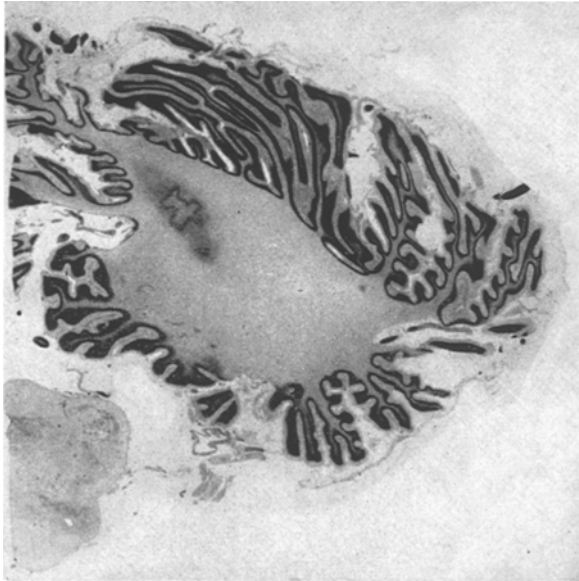


Abb. 5. Fall Eg. Kleinhirn. Frontalschnitt, Thionin, Vergr. 2mal. Verschmälierung der Lappchen, Schädigung der Oliven.

Silberimprägnation nach *Bielschowsky* sieht man an Stelle der *Purkinje*-Zellen überall die leeren Körbe. In der Brücke finden sich keine Veränderungen, auch das System der oberen Olive ist nicht geschädigt.

In den Hauptoliven sowohl wie in der Nebenolive ist nicht eine einzige Ganglienzelle mehr anzutreffen (Abb. 7). Die Struktur dieses Gebietes ist lediglich an den dort angehäuften Gliakernen zu erkennen, welche zum Teil einen progressiven Charakter haben. Es findet sich eine entsprechende sehr starke Gliafaserwucherung. Im übrigen bestehen in der Medulla oblongata keine wesentlichen Veränderungen.

Das Rückenmark zeigt eine geringe, aber deutliche unsystematische Aufhellung an der Peripherie des gesamten Querschnitts im Markscheidenpräparat, welche vom Halsmark bis zum Lendenmark zu verfolgen ist. Eine systematische Degeneration besteht nicht; auch eine Lichtung in den Hintersträngen, welche mitunter bei der progressiven Chorea gesehen wird, ist hier nicht vorhanden. Im Gliafaserpräparat wird eine Verstärkung der Gliafaserzüge in allen Teilen der weißen Substanz deutlich, besonders im Gebiet der Vorderseitenstränge.

**Zusammenfassung.** Der 30jährige, ausgesprochen infantile Patient erkrankte 16jährig mit ataktischen Erscheinungen, die sich innerhalb

von 4 Jahren zum vollständigen Bilde der cerebellaren Ataxie entwickelten. Im 29. Lebensjahre trat dazu noch eine lebhafte choreatische

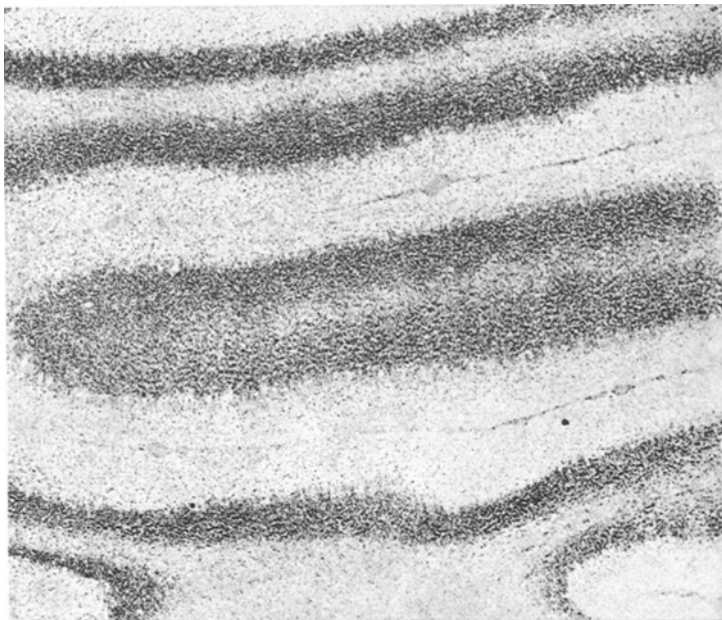


Abb. 6. Fall Eg. Aus dem Kleinhirn, Thionin, Vergr. 30mal (vgl. Abb. 2). Völliger Ausfall der *Purkinje*-Zellen.



Abb. 7. Fall Eg. Olive, Thionin, Vergr. 20mal (wie Abb. 3). Verschmälerung der Olive mit vollständigem Ausfall der Nervenzellen und Wucherung der Glia.

Bewegungsstörung. Tod im 30. Lebensjahr nach etwa 14jähriger Krankheitsdauer.

Außer einer geringen Atrophie des Großhirns bestand eine erhebliche Atrophie des Kleinhirns. Das Striatum war beträchtlich geschrumpft und zeigte einen fleckweisen Ausfall der kleinen Nervenzellen mit starker Vermehrung der Astrocyten. In der Rinde gab es Zellausfälle, hauptsächlich in der 3., aber auch in der 4. Schicht. Im Kleinhirn waren fast alle *Purkinje*-Zellen zugrunde gegangen und die Körnerschicht verdünnt und aufgelockert. In den Haupt- und Nebenoliven fehlten alle Ganglienzellen.

Die Kleinhirnrindenatrophie ist in diesem Falle bedeutend weiter fortgeschritten als in der ersten Beobachtung und umfaßt die gesamte Rinde, auch ist die Körnerschicht geschrumpft und gelichtet, sowie die Molekularschicht merklich verschmälert. Dem entspricht der vollständige Ausfall der Nervenzellen in den Oliven. Bei dem frühen Beginn und der langen Dauer der Erkrankung ist dies nicht verwunderlich.

Im Striatum sind zwar viele kleine Zellen zugrunde gegangen und schwer erkrankt, aber noch manche Inseln gesunder kleiner Zellen lassen erkennen, daß der Prozeß hier noch relativ frisch ist. Vergleicht man die histologischen Bilder des Striatum mit denen der vorigen Beobachtung, so tritt die ungleich stärkere Schädigung bei dem ersten Fall deutlich hervor. Bei unserem Patienten Eg. ist ja auch anamnestisch mit Sicherheit erwiesen, daß die choreatische Bewegungsstörung sich erst gegen Ende seines Lebens entwickelt hat, die dann allerdings eine ungewöhnlich starke Ausprägung erreichte.

Die Veränderungen im Rückenmark bedürfen noch einer Erwähnung. Bei der häufigen Kombination der Kleinhirnatrophien mit Strangdegenerationen im Rückenmark nach Art der *Friedreichs*chen Ataxie konnten hier Veränderungen erwartet werden. Die aufgefundenen unsystematischen Aufhellungen in der Peripherie sind aber häufige Begleiterscheinungen der chronisch progressiven Chorea, wie sie schon früher beschrieben wurden, als man die Grundlage der Erkrankung noch nicht in den Veränderungen des Striatum erkannt hatte. In neuerer Zeit hat *Spielmeyer* wieder darauf die Aufmerksamkeit gelenkt. Er hält sie wegen ihres häufigen Vorkommens für so wichtig, daß er sie für die Differentialdiagnose zu verwerten geneigt ist. Mit einer Systemerkrankung hat diese Beteiligung des Rückenmarks „ganz und gar nichts zu tun“; er sagt darüber: „Es handelt sich hier regelmäßig um diffuse Lichtungen, besonders in dem Vorder- und dem Seitenstrang. Sie nehmen vielfach gerade die Peripherie ein, sind mitunter aber auch nach innen davon stärker ausgeprägt.“ Wenn einmal die Hinterstränge beteiligt sind, dann pflegt ihre Mitte in der Umgebung der mittleren und vorderen Partie des Septums betroffen zu sein. Bei den Seitensträngen ist häufig die vordere Hälfte mehr betroffen. Diese Angaben von *Spielmeyer* haben sich in einer großen Reihe von Choreafällen nachweisen lassen. *Schröder* ist der Ansicht, daß die ataktischen Erscheinungen im Bilde der progressiven

Chorea darauf bezogen werden könnten, weil diese peripheren Lichtungen die Kleinhirnseitenstrangbahnen schädigen.

Eine ausgeprägte konstitutionelle Komponente offenbart sich in dem auffälligen Infantilismus. Dieser kam nicht bloß in dem Habitus des Patienten zum Ausdruck, sondern die zugrunde liegende endokrine Störung ließ sich nachweisen: Es bestand eine weitgehende Hodenatrophie und degenerative Veränderungen im Vorderlappen der Hypophyse. In diesen letzteren darf man wohl die Ursache der Hodenatrophie sehen, denn die Abhängigkeit dieser beiden innersekretorischen Organe ist ja weitgehend gesichert.

Es entwickelte sich also in diesem Falle im Verlaufe einer cerebellaren Ataxie infolge Rindenatrophie des Kleinhirns eine chronisch progressive Chorea. Das ist genau der umgekehrte Verlauf als bei dem zuerst beschriebenen Patienten. Der anatomische Befund stimmt damit ausgezeichnet überein, wie wir gesehen haben: Bei dem ersten Patienten sind die frischeren Veränderungen im Kleinhirn, bei dem letzteren im Striatum vorhanden.

Diese Kombination des Substrates einer chronisch progressiven Chorea mit Kleinhirnrindenatrophie wird hier zum ersten Male anatomisch festgestellt. Klinisch ist allerdings schon mehrfach auf cerebellare Störungen bei der *Huntingtonschen* Chorea aufmerksam gemacht worden. *Kehrer* hat in seiner Monographie darauf hingewiesen und die Schwierigkeit der Differentialdiagnose zwischen ataktischen und choreatischen Symptomen erörtert.

Im Handbuch der Erbkrankheiten äußert sich *Kehrer* neuerdings über diese Zusammenhänge. Er sieht in dem Hervortreten einer ataktischen Komponente der *Huntingtonschen* Chorea nur eine Varietät des Krankheitsbildes. „Er glaubt nicht, daß diese Fälle von dominant vererbter Choreaataxie auf einer Mischung zweier selbständiger Erbkrankheiten, des Erbveitstanzes und der Heredoataxie, infolge konvergierender Vererbung beruhen, sondern auf einer verschiedenen örtlichen Auswirkung des Erbveitstanzprozesses, sowie ja auch alle die anderen bildmäßigen Abweichungen vom Durchschnittsbilde des Erbveitstanzes. Er hält es daher auch für falsch, von einer „Kombination“ des Erbveitstanzes mit Heredoataxie zu sprechen.“ Wenn hier aber trotzdem von einer Kombination gesprochen wird, so geschieht dies nicht wegen der Möglichkeit einer konvergenten Heredität, über die gar nichts ausgesagt werden kann, sondern nur um das seltene Nebeneinandervorkommen zweier Symptomenkomplexe zu kennzeichnen. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß dieselbe Erkrankung die Veränderungen im Striatum wie im Kleinhirn hervorruft. Wie bei allen systematischen Atrophien, welche verschiedene Organteile des Gehirns „kombiniert“ in Mitleidenchaft ziehen, dürften auch hier die Veränderungen in den beiden Zentren durch den gleichen atrophischen Prozeß hervorgerufen sein, nur begann

er das eine Mal in den Stammganglien, das andere Mal im Cerebellum. Aber auch diese Feststellung berührt die Frage der Erbllichkeit nicht. *Severin* hat über eine Chorea mit ausgesprochenen cerebellaren Erscheinungen berichtet. *Lenz* hat in einer neueren Arbeit zwei choreatische Schwestern beschrieben mit deutlicher Ataxie, deren eine Pyramidenzeichen rechts und einen mäßig stark ausgeprägten Hohlfuß rechts besaß.

Umgekehrt sind nicht selten bei klinisch diagnostizierter *Friedreichscher* Ataxie, die ja sehr oft mit Kleinhirnveränderungen einhergeht, leichte choreatische Symptome beobachtet worden (*Vorkastner*) und haben der pathophysiologischen Deutung Schwierigkeiten gemacht, weil man sie mit der Strangerkrankung in Einklang bringen wollte. Eine genaue anatomische Untersuchung würde, wie in unserem zweiten Falle, wohl eine Beteiligung der Stammganglien in dem atrophisierenden Prozeß aufdecken. Eine solche Miterkrankung der Stammganglien kann bei einer anderen Form der systematischen Atrophien, welche ebenfalls das Kleinhirn in Mitleidenschaft zieht, und bisher meist in dem Bilde der cerebellaren Ataxie aufging, nämlich bei der systematischen Atrophie des Brückenfußes (*Wette*) manchmal gefunden werden. Hierbei kommt es durch Atrophie der Brückenfußkerne und der Oliven und ihren zum Kleinhirn aufsteigenden Fasern („olivoponto-cerebellare Atrophie“) zu einem Schwund des Kleinhirnmarks; daneben treten aber auch Schädigungen in der Substantia nigra und gelegentlich in den Stammganglien auf, so daß neben ataktischen Symptomen auch extrapyramidalmotorische Erscheinungen beobachtet werden können (*Scherer*).

#### *Familienbesprechung.*

In beiden Fällen wurde auch versucht, die Sippen der beiden Patienten zu erfassen.

Wegen des Patienten Ci. wurde bei der Landesversicherungsanstalt Berlin, bei den Versorgungsämtern Berlin, Stettin und Frankfurt/Oder, bei den Einwohnermeldeämtern Berlin und Stettin, bei der Landesanstalt Landsberg-Warthe und bei der Tochter des Patienten angefragt. Bei keiner Stelle gelang es, irgend etwas über die Angehörigen des Patienten in Erfahrung zu bringen. Auf die erbbiologische Auswertung dieses Falles muß daher leider verzichtet werden.

Bei dem Patienten Eg. wurde ein Stammbaum von 40 Personen verfaßt. Von den 16 Lebenden wurden 12 selbst untersucht. Dabei ergaben sich folgende Befunde:

4. E. G., etwa 70 Jahre †, Altersschwäche?
5. Rosine He., 71 Jahre †, Altersschwäche? Hatte in der Jugend die Pocken. Sonst angeblich gesund gewesen.
6. Dienegott He., 47 Jahre †, Brustkrankheit. Sonst angeblich immer gesund gewesen.



7. Heinrich Eg., etwa 1868 geboren, Landwirt. Angeblich immer gesund gewesen. Gestorben?

8. Gottlieb Eg., etwa 1864 geboren, angeblich gesund gewesen. Gestorben?

9. Mine Eg., etwa 18 Jahre †, Typhus (Epidemie).

10. Gustav Eg., 64 Jahre †, Kieferkrebs. War früher stets gesund, war gut begabt, hatte ordentlich gelernt. Hatte eine eigene Landwirtschaft.

11. Auguste Schm., geboren 1864. Abgesehen von Magenbeschwerden und gelegentlichem Gelenkrheumatismus angeblich nie krank gewesen. Hat auf der Dorfschule sehr schwer gelernt, mehrfach sitzen geblieben. Von jeher starke Gewitterangst. Vom 27. Lebensjahr bis zum Klimakterium typische Migräne. Seit dem 60. Lebensjahr schwerhörig. *Befund*: Stark hypoplastische Mammæ, sehr spärliche Pubes, Axillarhaare äußerst spärlich. RR. 210/90 (mit entsprechenden subjektiven Beschwerden). Arterien hart. Beiderseits mäßiger Katarakt. Grobschlägiger Tremor der Hände. Intelligenz: Rechnen, geographische Kenntnisse und Gedächtnis sehr schwach, Allgemeinkenntnisse sehr mäßig. Unterschiedsfragen (Kind-Zwerg, Baum-Strauch) werden nur unvollständig oder überhaupt nicht beantwortet. *Diagnose*: Debilität, Migräne, hypogenitale Züge, arteriosklerotische Hypertonie, starker Tremor, Altersschwerhörigkeit.

12. Wilhelmine He., 77 Jahre †, Altersschwäche, hatte Magenkrämpfe.

13. Wilhelm He., Schmied, 76 Jahre †, Altersschwäche. Habe im Alter angeblich mehrere Schlaganfälle gehabt. Hatte immer gut gehört.

14. Gottlieb He., 70 Jahre †, Hitzschlag, landwirtschaftlicher Arbeiter, war früher immer gesund.

15. Traugott He., Böttcher, 32 Jahre †, Kehlkopfschwindsucht. In der Schule normal gelernt. Hatte schlimme Füße, es kamen immer kleine Knochenstückchen heraus (Osteomyelitis, Tbc.?).

16. Dienegott He., geboren 1857, Landwirt. Angeblich immer gesund gewesen. Mit 77 Jahren 2 Schlaganfälle. Dorfschule unregelmäßig besucht. Beim Militär 2. Ersatz, „da er in den Gelenken zu schwach war“. *Befund*: Arthritis deformans, Alterskyphose der Brust- und Lendenwirbelsäule, Aneurysma der rechten Arteria brachialis, Myodegeneratio cordis, RR. 190/100, Arterien deutlich verhärtet. Linsentrübung. Umgangssprache re. 5 m, li. 5 m. Flüstersprache re. 30 cm, li. 50 cm. Leichter grobschlägiger Tremor der Finger. ASR. nicht auslösbar. *Diagnose*: Arthritis deformans, Arteriosklerose, Altersstar, Altersschwerhörigkeit, Tremor der Finger, Alterskyphose.

17. Johann He., 23 Jahre †, Lungenleiden, angeblich nach einem Pferdeschlag. War vorher angeblich immer gesund.

18. Proband.

19. Friedrich Eg., geboren 1891, Maurer, jetzt Kaufmann. Angeblich nie ernstlich krank gewesen. In der Schule gut gelernt. 2 Jahre aktiv gedient, im Kriege Unterschenkelschuß. Seit dem Kriege hin und wieder Kopfschmerzen. Zittern bei Aufregungen, leichter erregbar, während der Nacht Schweißausbrüche. Nach dem Kriege (nach Erkältungen?) Schwerhörigkeit. Januar 1934 wurde Tbc. festgestellt. *Befund*: Arterien mäßig verhärtet. Auf der Außenseite des ganzen li. Beines angeblich taubes Gefühl. Rechtsseitige Lungentbc. Geringe linkskonvexe Skoliose der oberen Brustwirbelsäule. Beiderseitige reine Innenohrschwerhörigkeit mittleren Grades (Ohrenklinik der Charité). *Diagnose*: Innenohrschwerhörigkeit, re. Lungentuberkulose.

20. Hedwig Bo., 29 Jahre †, „Kopfgrippe“. Sei damals höchstens 8 Tage krank gewesen. Die Krankheit begann angeblich mit Erkältung, starken Kopfschmerzen und allgemeiner Mattigkeit. Die li. Seite war gelähmt. War 2 Tage ohne Besinnung.

Sie habe gewimmert und gestöhnt, wenig Husten. Angeblich früher nie ernstlich krank gewesen. Normal begabt und gelernt. In der Schulzeit hat das Ohr mal gelaufen, war damals schwerhörig. Hat später normalgehört. Von Beruf Bauernmagd. „Kopfgrippe“ hätte sie angeblich schon einml früher gehabt.

21. Hermann He., etwa 35 Jahre †, Kehlkopfschwindsucht.

22. Emma No., nach der Entbindung gestorben, war sonst angeblich gesund.

23. Fritz He., etwa 25 Jahre †, Lungenentzündung.

24. Emil He., als Bergmann verunglückt.

25. Gustav He., 7 Jahre †, Diphtherie, sonst angeblich gesund.

26. Ernst He., 2½ Jahre †, Diphtherie, sonst gesund.

27. Max He., etwa ½ Jahr † (Zahnkrämpfe?).

28. Olga He., Hasplerin. In der Kindheit Masern und Diphtherie, sonst nie ernstlich krank. In der Schule mittelmäßig. *Befund*: Starke Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule (Übergang zur Halswirbelsäule), Spaltbildung am ersten Kreuzbeinwirbel, geringer Senkfuß, leichte Varicen an beiden Beinen, Chvostek ++++. *Diagnose*: Latente Tetanie, Spina bifida occ., Kyphoskoliose (Status dysraphicus).

29. Hedwig Fr., geboren 1894. Als Kind Masern. 17jährig Gelenkrheumatismus, sonst angeblich stets gesund. In der Dorfschule gut gelernt. Bekommt anfallsweise Herzklopfen. *Befund*: Kyphose der Halswirbelsäule, bds. mittelstarker Plattfuß. Systolisches Geräusch an der Spitze und Pulmonalis. *Diagnose*: Kyphose, Plattfuß.

31. Eduard He., etwa 46 Jahre, angeblich gesund, Maurer.

32. Charlotte Eg., 15 Jahre, geboren 1920. Lehrmädchen. Gute Schülerin gewesen. Erregbarkeit. Objektiv o. B.

33. Ruth Eg., 9 Jahre, geboren 1925. Gute Schülerin. Angeblich immer gesund. Objektiv o. B.

34. Hildegard Bo., 10 Jahre †, Lungentbc. Gut gelernt.

35. Erna Ba., nähere Angaben waren nicht erhältlich.

36. Gertrud He., geboren 1911. Arbeiterin. Angeblich nie ernstlich krank gewesen. In der Schule normal gelernt. Häufig Stirnkopfschmerzen. Objektiv o. B.

37. Rudolf He., 4 Jahre †, „Gehirnschlag und innere Krämpfe“. Normale Entwicklung.

38. Kurt He., geboren 1914, Maurer. Angeblich immer gesund gewesen. In der Schule wegen Grippe und Umschulung einmal zurückgeblieben. Normale Begabung. *Befund*: Beiderseitige Tonsillen stark vergrößert, li. Nasolabialfalte deutlich verstrichen. *Diagnose*: Beiderseitige Tonsillenhypertrophie, linksseitige Facialisschwäche.

39. Ursula He., 14 Jahre †, eitrige Mittelohrentzündung, Blutvergiftung, eitrige Bronchitis, akute Herzschwäche. Das Ohr begann mit 10 Jahren zu laufen. War sonst angeblich gesund gewesen. Hat in der Schule gut gelernt.

40. Heinz Fr., geboren 1921. Mit 9 Jahren Otitis media, mit 14 Jahren Herzmuskelentzündung, sonst immer gesund. Hat in der Gemeindeschule normal gelernt. Objektiv o. B.

41. Artur He., geboren 1916, Landarbeiter. Bis zum 12. Jahre Enuresis. Als Kind öfter umgefallen, keine Zuckungen. Hat wegen Schwächlichkeit nicht lernen können. Etwas eigenbrötlerisch. In der Dorfschule einmal sitzengeblieben. Hat hin und wieder Kopfschmerzen.

43. Irma He., geboren 1926. Schülerin. Angeblich immer gesund gewesen. In der Schule einmal sitzengeblieben. Objektiv o. B.

44. Ingeborg He., geboren 1931, Schülerin. Angeblich immer gesund gewesen. Lernt gut. Objektiv o. B.

Wie ersichtlich, handelt es sich bei den Eltern des Probanden um eine Vetter-Basenehe. *Leers* und *Scholz* haben bei Untersuchungen über die erbliche Ataxie festgestellt, daß gerade bei dieser Nervenkrankheit eine auffallende Häufigkeit von Verwandtenehen anzutreffen ist. Während in der gesunden Durchschnittsbevölkerung nur höchstens 1% Vetter-Basenehen vorkommen, liegt diese Zahl bei den Eltern von Kranken mit erblicher Ataxie bei 4,1%. Diese Prozentzahl steigt sogar noch auf 8,2%, wenn man alle Verwandtenehen in Rechnung stellt. *Hanhart* hatte in Schweizer Inzuchtgebieten für die Eltern *Friedreich*-Kranker sogar 15% Vetter-Basenehen und 55% Verwandtenehen insgesamt berechnet. Da diese Zahlen aber wohl durch die Eigenart der Inzuchtgebiete bedingt sein dürften, nehmen *Leers* und *Scholz* an, daß die wirkliche Häufigkeit der Verwandtenehen bei der erblichen Ataxie etwa zwischen 4 und 15% liegt, und damit auch weit über dem Durchschnitt.

Da es sich nun bei der *Friedreich*schen und nach *Leers* und *Scholz* wahrscheinlich auch bei der *Pierre Maries*schen Erbataxie um ein recessives Leiden handelt, entspricht die durchschnittliche Erhöhung der Zahlen für Blutsverwandtschaft der Eltern durchaus den Erwartungen. Die Steigerung der Blutsverwandtschaftsziffer ist bekanntlich eines der wichtigsten Kriterien zum Nachweis recessiver Erbleiden (*Lenz*), auch dann, wenn sich in den betreffenden Familien keine weiteren Sekundärfälle des Leidens feststellen lassen.

Mit einigen Worten soll auch noch auf die übrigen Symptome eingegangen werden, welche sich in unserer Familie gefunden haben.

Bei dem Bruder (19) des Probanden besteht eine Innenschwerhörigkeit mittleren Grades. Es sind aus dem Schrifttum Beziehungen zwischen erblicher Ataxie und endogener Nervenschwerhörigkeit mehrfach bekannt. Z. B. fanden *Curtius*, *Störriing* und *Schönberg* dieses Symptom bei der Mutter und dem Vatersbruder von *Friedreich*-kranken Schwestern (Eltern, Vetter und Base). Weiterhin haben *Lichtenstein* und *Knorr* auf eigene frühere Fälle (*Klippel-Durante*, *Pic-Bonnamour*, *Frey*, *Könnicke*) aufmerksam gemacht, bei denen jeweils mehrere Verwandte die Kombination einer *Friedreich*schen Ataxie mit Innenohrschwerhörigkeit aufwiesen.

*Leers* und *Scholz* haben bei ihren statistischen Untersuchungen bei *Friedreich*-Kranken in 2,55% und bei *Pierre Marie*-Kranken in 2,04% der Fälle „schwere Gehördefekte“ gefunden, was zweifellos die durchschnittliche Erwartung übersteigt. Die nach dem Schrifttum relative Seltenheit isolierter Nervenschwerhörigkeit bei den Verwandten von *Friedreich*-Kranken besagt nicht viel angesichts der Tatsache, daß die „gesunden“ Blutsverwandten bei früheren Untersuchungen meist nicht oder nur vollständig ungenügend untersucht wurden. Haben doch z. B.

*Leers* und *Scholz* gezeigt, daß in den bisherigen genealogischen Bearbeitungen von *Friedreich*-Kranken nur 5% der Eltern von den betreffenden Autoren selbst untersucht worden waren.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, daß bei der Probandenmutter und ihrem Bruder (15) eine Altersschwerhörigkeit festgestellt wurde. Steht es auch fest, daß die Altersschwerhörigkeit als physiologische Aufbrauchserscheinung zu betrachten ist, so wissen wir doch andererseits, daß es Menschen gibt, „die bis in ihr hohes Alter fast ihr normales Gehör behalten, und andere, die ohne bekannte Ursache verhältnismäßig früh schwerhörig werden. Bei sorgsamer Beobachtung läßt sich feststellen, daß die vorzeitige Abnutzung der Ohrnerven in familiärer Häufung auftritt“ (*Albrecht*). Von manchen Autoren wird die endogene Nervenschwerhörigkeit ja gerade als eine frühzeitige Altersschwerhörigkeit aufgefaßt. Wir dürfen also mit gutem Grund die Nervenschwerhörigkeit von Nr. 11, 16 und 19 als genetisch verwandt betrachten und auf Grund der oben zusammengestellten Tatsachen Beziehungen dieser familiären Schwerhörigkeit zu der Erbataxie unseres Probanden vermuten. Sehr auffällig sind ferner die häufigen Skeletanomalien bei der erblichen Ataxie, die ja auch in unserer Sippe bei 2 Basen des Probanden (28 und 29) in Form einer Kyphose bzw. Kyphoskoliose mit Spina bifida occ. vorhanden sind. Solche Skeletanomalien wie Kyphoskoliose, Spina bifida occ., Hohlfuß, Fingerverkrümmungen sowie einige weitere Symptome, unter anderem Enuresis, hat *Bremer* unter dem Begriff des Status dysraphicus zusammengefaßt. In diesem Zusammenhang ist auf die bei dem Vetterssohn (41) vorhandene Enuresis hinzuweisen. *Curtius* ist auf Grund seiner ausgedehnten Sippenforschung mit *Störriug* und *Schönberg* und früherer gleichsinniger, wenn auch erbtheoretisch nicht ausgedeuteter Beobachtungen von *Alpers*, *Waggoner*, *Orban*, *van Bogaert*, *Henynes* und *Dublineau*, *Hänel-Bielschowsky*, *Clasen* (Lit. bei *Curtius* 1939) der Ansicht, „daß der Status dysraphicus das geeignete genotypische Milieu darstelle, in dem die Anlagen zu *Friedreichscher* Ataxie vorzugsweise oder ausschließlich in Erscheinung treten“. Gleichsinnige Beobachtungen stammen auch von *Fahrenbruch*. Eine neue bestätigende Arbeit haben *Lenz* und *Pichler* veröffentlicht. Im selben Sinne sprechen auch die Ergebnisse der von *Leers* und *Scholz* durchgeführten Untersuchungen. Sie haben bei *Friedreichscher* Ataxie in 6,57% und bei *Pierre Mariesscher* Krankheit in 7,14% der Fälle Skeletmißbildungen erwähnt. Dabei wurden aber nicht Kyphoskoliose, Hohlfuß und Spina bifida mitgerechnet. Die Verfasser glauben überhaupt, daß diese Zahlen noch zu niedrig liegen, weil sehr viele Arbeiten, auf die sich ihre Tabelle stütze, den Status dysraphicus zu wenig berücksichtigen, da die Prägung dieses Begriffs erst später geschah.

Außerdem sei auch noch auf den Hypogenitalismus und Schwachsinn der Mutter (11) und die Facialisschwäche eines Neffen (38) des

Probanden hingewiesen. Innersekretorische Störungen wie pluriglanduläre Insuffizienz, Hypogenitalismus, Infantilismus und Diabetes juvenilis sind bei der erblichen Ataxie häufiger beschrieben worden (vgl. *Curtius* 1935). Bei unserem Probanden bestand ja bekanntlich auch ein hochgradiger Infantilismus. Die von *Leers* und *Scholz* unter 471 *Friedreich*- und 98 *Pierre Marie*-Kranken des Schrifttums festgestellte Zahl von 1,7 bzw. 1,02% Hypogenitalismus und 4,46 bzw. 5,1% Infantilismus geht mit absoluter Sicherheit außerordentlich stark über die in der Durchschnittsbevölkerung gefundene Häufigkeit dieser Entwicklungsstörungen hinaus und macht — höchstwahrscheinlich genetisch bedingt — Korrelationen zwischen den genannten Entwicklungsstörungen und der Erbataxie äußerst wahrscheinlich, Korrelationen, die allerdings nur an einem so großen Material erfaßt werden können, wie es *Leers* und *Scholz* in ihrer auslesefreien Schrifttumsstatistik zur Verfügung stand.

Von großem Interesse war uns natürlich die Frage, ob die ausgesprochene choreiforme Hyperkinese unseres Probanden mit einer diesbezüglichen Erbveranlagung in Verbindung gesetzt werden kann. Eine Chorea oder eine sonstige primäre Heredodegeneration des striären Systems haben sich nun nicht nachweisen lassen. Es erscheint aber bemerkenswert, daß sowohl die Mutter (11) wie deren Bruder (16) einen deutlichen senilen Händetremor haben, der zwar — ebenso wie die oben erwähnte Altersschwerhörigkeit — mit senil-arteriosklerotischen Prozessen in Zusammenhang steht, aber doch zweifellos nur bei einem relativ kleineren Teil älterer Menschen auftritt. Es ist daran zu erinnern, daß der Alterstremor in Sippen mit erblicher Minderwertigkeit des striopallidären Systems auftreten kann (*Boeters*), im Rahmen einer zweifellos existierenden allgemeinen erblichen An- bzw. Hinfälligkeit des extrapyramidalen Systems (vgl. *Curtius* 1935, S. 120f.). Es ist aber durchaus möglich, daß zwischen der Chorea unseres Probanden Eg. und dem Alterstremor von Mutter und Muttersbruder gewisse genetische Beziehungen bestehen. Andererseits ist daran zu erinnern, daß die Chorea durch den anatomischen Befund eine Erklärung findet. Leichte choreatische Zuckungen sind bei Erbataktikern bekanntlich nicht selten. Warum die Hyperkinese aber nur bei manchen dieser Kranken ein erhebliches Ausmaß erreicht, ist vielleicht doch zum Teil auch durch eine besondere erbliche Konstellation bedingt.

Die Frage, warum nur bei einem Mitglied dieser Familie das Erbleiden manifest wurde, während bei allen anderen überhaupt keine Symptome des Leidens<sup>1</sup> oder aber nur solche Symptome bzw. Syndrome, die nachgewiesenermaßen korrelative Beziehungen zur erblichen Ataxie besitzen,

<sup>1</sup> Die fehlenden Achillesreflexe des Onkels (16) möchten wir in Anbetracht des Alters dieses Mannes nicht als Rudimentärsymptom der Erbataxie bewerten. Es ist ja bekannt, daß gerade bei älteren Leuten die Achillesreflexe nicht selten verschwinden (*Schlesinger*).

in Erscheinung traten, läßt sich mit einem Blick auf die Stammtafel leicht beantworten: Bei der geringen Geschwisterzahl des Probanden war die Wahrscheinlichkeit des Erkrankens weiterer Geschwister an dem Nervenleiden äußerst gering. Von den 6 Geschwistern der Mutter waren 5 verstorben, die 2 noch lebenden Vatersgeschwister und deren Nachkommen waren nicht erreichbar. Von den 11 Vettern und Basen von Mutters Seite waren 8 zur Zeit der Untersuchung ebenfalls schon verstorben. Außerdem muß naturgemäß stets wie bei allen Erbkrankheiten des Nervensystems mit Manifestationshemmungen gerechnet werden.

### Zusammenfassung.

Es werden 2 Beobachtungen einer Kombination von chronisch-progressiver Chorea mit Kleinhirnrindenatrophie beschrieben. Bei dem ersten Patienten entwickelte sich die cerebellare Ataxie im Verlaufe der Chorea, beim zweiten entstand die Chorea erst gegen Ende des Lebens, nachdem er jahrelang die Symptome einer schweren cerebellaren Ataxie gezeigt hatte.

Bei dem zweiten Kranken konnte auch eine wegen des Todes des größten Teils der Blutsverwandten leider nur unvollständige genealogische Untersuchung durchgeführt werden, bei der sich mehrere Tatsachen feststellen ließen, die sich in das bekannte Bild der Erbataxiefamilie gut einfügen:

Offensichtlicher recessiver Erbgang bei Vettern-Basenehen der Eltern.

Hypogenitalismus und Schwachsinn der Mutter (bei Infantilismus des Probanden selbst).

Endogene Nervenschwerhörigkeit bei dem einzigen überlebenden Probanden-Geschwister und Altersschwerhörigkeit bei Mutter und Muttersbruder.

Das Vorkommen ausgesprochen dysraphischer Erscheinungen bei zwei Basen (Kyphose, das eine Mal mit Spina bifida occulta) paßt zu den in den letzten Jahren bei *Friedreichscher* wie *Pierre Mariescher* Erbataxie gemachten Feststellungen.

Die ungewöhnlich starke Chorea im Fall Eg. läßt sich zum Teil vielleicht durch eine gewisse striopallidäre Familienminderwertigkeit erklären, kenntlich an dem Alterstremor von Mutter und Muttersbruder.

Zum Schluß der Arbeit möchte ich auch noch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. *Hallervorden* und Herrn Prof. Dr. *Curtius* für die Durchsicht der Arbeit und die Überlassung des Materials meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

---

## Schrifttum.

*Albrecht*: Erbbiologie und Erbpathologie des Ohres und der oberen Luftwege. *Justs Handbuch der Erbpathologie*, Bd. 4/1, S. 82. — *Boeters*: Erbleiden des Nervensystems beim Menschen. *Justs Handbuch der Erbbiologie*, Bd. 5/1, S. 170. Berlin: Julius Springer 1939. — *Christinger, Emma*: Mschr. Psychiatr. **34**, 456 (1913). — *Curtius*: Erbkrankheiten des Nervensystems. Stuttgart: Ferdinand Enke 1935. — Fortschr. Erbpath. u. Rassenhyg. **4** (1939). — *Curtius, Schlotter u. Scholz*: Tabes dorsalis. Leipzig: Georg Thieme 1938. — *Curtius, Störing u. Schönberg*: Z. Neur. **153** (1935). — *Entreß*: In Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 3, S. 259. 1940. — *Grotjahn*: Zbl. Neur. **73**, 251 (1934). — *Hallervorden, J.*: Die extrapyramidalen Erkrankungen. In *Bumkes Handbuch der Geisteskrankheiten*, Bd. 11, S. 996. 1930. Die hereditäre Ataxie und die Kleinhirnatrophien. In *Bumke-Försters Handbuch der Neurologie*, Bd. 16, S. 657, 697. 1936. — *Kehrer*: Erblichkeit und Nervenleiden. Berlin 1928. — In Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 3, S. 216 (1940). — *Korbsch*: Arch. f. Psychiatr. **100**, 326 (1933). — *Leers u. Scholz*: Z. menschliche Vererbgslehre **22** (1939). — *Lenz*: Erbarzt **7** (1939). — *Lichtenstein u. Knorr*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **114** (1930). — *Panse*: Fortschr. Erbpath. u. Rassenhyg. **2**, 30 (1938). — *Richter*: J. nerv. Dis. **91**, 37 (1940). Ref. Zbl. Neur. **97**, 593. — *Scherer, H.-J.*: Z. Neur. **144**, 406 (1933); **145**, 335 (1933). — *Schröder, Karl*: J. Psychol. u. Neur. **43**, 183 (1931). — *Severin*: Arch. f. Psychiatr. **83**, 59 (1928). — *Spatz, H.*: Über die „Systematrophien“ usw., Gegenwartsprobleme der psychiatrisch-neurologischen Forschungen von *Roggenbau*. Berlin 1938. — Arch. f. Psychiatr. **108**, 1 (1938). — *Spielemeyer*: Z. Neur. **101**, 701 (1926). — *Verschuer, v.*: Erbpathologie. Dresden: Theodor Steinkopf 1937. — *Vorkastner*: Med. Klin. **1914**. — *Weißschedel, E.*: Arch. f. Psychiatr. **108**, 219 (1938). — *Wette, G.*: Arch. f. Psychiatr. **109**, 649 (1939).