

(Aus der Nervenabteilung des Ludwig Hoffmann-Hospitals, Berlin-Buch [Ärztlicher Direktor: Dr. med. habil. *H. Rosenhagen*], der histopathologischen [Prof. Dr. *Hallervorden*] und der anatomischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung [Direktor: Prof. Dr. *Spatz*].)

Die primäre Atrophie des Brückenfußes und der unteren Oliven (dargestellt nach klinischen und anatomischen Beobachtungen).

Von
Hans Rosenhagen.

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Januar 1943.)

Die sogenannte olivo-ponto-cerebellare Atrophie ist mehrfach Gegenstand klinischer und anatomischer Mitteilungen gewesen, deren Mehrzahl allerdings nur kasuistische Bedeutung besitzt. Anlaß, dieser verhältnismäßig seltenen Erkrankung erneut Aufmerksamkeit zu widmen, war ursprünglich der Zufall, daß wir in kurzer Zeit zwei derartige Fälle lange Zeit klinisch beobachten¹ und später anatomisch genau untersuchen lassen konnten (*Welte*). In der Folgezeit entdeckten wir dann bei der klinischen und anatomischen Überprüfung unseres Krankengutes noch eine Reihe weiterer, teils unmittelbar hierher gehöriger, teils ihnen eng verwandter Fälle. Die Überarbeitung des Gesamtmaterials, die durch den Krieg erheblich verzögert wurde und erst im vergangenen Jahr abgeschlossen werden konnte, brachte neben bemerkenswerten klinischen und anatomischen Einzelbefunden, vor allem Gelegenheit, gewisse pathophysiologische und pathogenetische Fragen zu erörtern. Um dabei von einer möglichst breiten Basis ausgehen zu können, wurden die im Schrifttum zum Teil weit verstreuten, meist als „olivo-ponto-cerebellare Atrophie“ beschriebenen Fälle zusammen mit *Welte* auf ihre Zugehörigkeit zu dieser Krankheitsgruppe geprüft und, soweit eine Zuordnung unbedenklich erfolgen konnte, bei unserer Besprechung mitberücksichtigt. Es soll zunächst über die klinischen Beobachtungen und die ihnen jeweils entsprechenden anatomischen Befunde berichtet werden². In einem weiteren

¹ Vortrag auf der wissenschaftlichen Tagung des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung, Berlin-Buch, am 16. 12. 37.

² Für ihre stets bereitwillige Unterstützung durch Rat und Tat bin ich den Herren Prof. Dr. *Spatz* und Prof. Dr. *Hallervorden* aufrichtig verbunden und dankbar. Die histologische Untersuchung der Fälle 1, 2, 3 und 9 wurde auf der Abteilung von Herrn Prof. Dr. *Spatz* durch Herrn Dr. *Welte*, die der Fälle 4—8 und 10 von Herrn Prof. Dr. *Hallervorden* durchgeführt. Beide Herren stellten mir in großzügigster Weise Photos und anatomische Befunde zum Studium und zur wissenschaftlichen Bearbeitung zur Verfügung.

Teil der Arbeit sollen dann nach der zusammenfassenden Schilderung der klinischen Symptomatologie deren Beziehungen zum anatomischen Substrat, ferner Fragen der Pathogenese und der Heredität erörtert werden.

I.

1. Fall. Altend., 56 Jahre, Gesangslehrer (Fall 1 der *Welteschen* Arbeit). Beide Eltern starben in hohem Alter an Altersschwäche. Ein gesunder Bruder lebt. Eine Schwester starb mit 26 Jahren an Lungentuberkulose. Nerven- und Geisteskrankheiten sollen in der Familie nie vorgekommen sein. — A. selbst machte 1920 eine ruhrähnliche Erkrankung durch. 1930 Infektion mit Gonorrhöe. Sachgemäße Behandlung und Ausheilung. Luische Infektion wird negiert. — 1931 (im 51. Lebensjahr) Beginn der Erkrankung mit „Schwächegefühl“ in beiden Beinen ohne Schmerzen. Patient ging damals unsicher, manchmal wie ein Betrunkener, fiel auch einige Male hin. In der Wohnung mußte er sich beim Gehen an den Möbeln oder an der Wand festhalten. Auf die Straße konnte er nur in Begleitung gehen. — 1932 wurde die Sprache undeutlich. Diese Störung nahm langsam zu, so daß die Sprache manchmal ganz unverständlich war. Gelegentlich verschluckte A. sich beim Trinken. Nach den recht dürftigen Angaben des Patienten hat sich das Leiden dann in den folgenden Jahren allmählich fortschreitend entwickelt. — Im Februar 1933 war A. einige Tage auf einer inneren Krankenhausstation, wo man wegen der verwaschenen Sprache, der fibrillären Zuckungen in der Zungenmuskulatur und wegen der ataktischen und asynergischen Störungen die Diagnose auf eine beginnende Bulbärparalyse bzw. amyotrophische Lateralsklerose mit bulbären Symptomen stellte. Der Liquor war damals in allen Reaktionen normal. — 1935 zog die Ehefrau, die sich von dem Kranken getrennt hatte, wieder zu ihm, weil er ganz hilflos geworden war. Er konnte sich nicht mehr allein an- und ausziehen, die Sprache war ganz verwaschen, er verschluckte sich häufiger und vermochte nur noch mit Unterstützung zu gehen. — Im Juni 1936 bot A. bei einer neurologischen Untersuchung auf der Nervenabteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses bereits ein extrapyramidales Bild (allgemeine Verlangsamung und Akinese, Maskengesicht, Rigor, daneben bei Zielbewegungen aber deutliche Ataxie), so daß die Diagnose „striäres Syndrom“ lautete. Damals bestand auch vorübergehend eine Entleerungsstörung der Blase. — Am 25. 7. 36 wurde der Kranke auf die *neurologische Abteilung des Ludwig Hoffmann-Hospitals* in völlig desolatem Zustand aufgenommen. Er war hochgradig reduziert und abgemagert, über dem Kreuzbein hatte sich ein großer Decubitus entwickelt. Die neurologische Untersuchung zeigte ein schweres und typisches extrapyramidales Syndrom: maskenhafte Starre des Gesichts, weite Lidspalten mit Andeutung von Exophthalmus beiderseits, starkes Zittern der Zunge beim Vorstrecken, leise, völlig monotone, klangarme, dysarthrisch-verwaschene Sprache. Leicht vornübergeneigte Haltung. Schwerste allgemeine Bewegungsverarmung. Rigor in den Muskeln des Halses, des Rumpfes und der Extremitäten. Hochgradige Verlangsamung aller Willkürbewegungen. Der Kranke ging mühsam mit kleinen schlürfenden Schritten. Keine Muskelatrophien. Etwas lebhaftere Sehnenreflexe ohne Pyramidenzeichen. Ataktische, asynergische oder dysmetrische Störungen konnten nicht festgestellt werden. In den 8 Tagen, die der Patient bis zu seinem am 2. 8. 36 erfolgten Tode auf unserer Abteilung lag, traten einige Male blitzartige Muskelzuckungen in den Ober- und Unterschenkeln vom Charakter einer Myoklonie hervor. Sonst keine Hyperkinesen. Eine eingehendere neurologische Untersuchung konnte wegen des bereits erheblich getrübbten Sensorium und der hochgradigen allgemeinen Verlangsamung nicht mehr durchgeführt werden. Der Tod trat infolge einer fortschreitenden Bronchopneumonie und Herzschwäche ein.

Zusammenfassung und Epikrise. Bei einem früher im wesentlichen gesunden Mann entwickelt sich im Alter von 51 Jahren ein langsam progredientes cerebellares Syndrom. Zu der von Anfang an im Vordergrund stehenden Gang- und Rumpfataxie tritt bald eine Sprachstörung von bulbär-dysarthrischem Charakter. Bei einer kurzfristigen Beobachtung im 53. Lebensjahr wird die Diagnose: Bulbärparalyse gestellt. Der Kranke wird bald hilflos. Im 56. Lebensjahr ergibt eine fachärztliche Untersuchung im Gegensatz zu früheren Feststellungen ein striäres Syndrom (Parkinsonsyndrom). Unmittelbar vor dem Tode bietet der Kranke einen schweren amyostatischen Symptomenkomplex. Eindeutige cerebellare Symptome sind nicht mehr nachzuweisen und erst nachträglich kann durch Befragen der Ehefrau und aus älteren Krankengeschichten festgestellt werden, daß solche in den ersten Jahren des Leidens das Bild beherrscht hatten. Die Diagnose lautet, da die Entwicklung zunächst nicht bekannt war: Ätiologisch unklares extrapyramidales Syndrom, wobei in erster Linie an eine genuine Paralysis agitans („sine agitatione“) gedacht wird.

2. Fall. Scher., 45 Jahre, Schneider (Fall 2 der *Wetteschen* Arbeit). Über die Vorgeschichte des 1890 geborenen Kranken konnten wir folgendes erfahren: Der Vater war mit 78 Jahren an Altersschwäche, die Mutter in höherem Alter an „Nierenwassersucht“ gestorben. Von 4 Geschwistern war eine Schwester mit 26 Jahren nach einer Bauchoperation gestorben. Die anderen 3 Geschwister sollen gesund sein. Sie konnten von uns aus äußeren Gründen nicht untersucht werden. — Sch. selbst kam im Alter von 6 Jahren in ein Waisenhaus zur Erziehung und wurde später in Pflege gegeben. Er macht die Schule durch und erlernte später das Schneiderhandwerk. Als Geselle arbeitete er in 2 Berliner Geschäften je 7—8 Jahre. — 1934 wurde er infolge seiner Erkrankung arbeitslos. — Aus der im Alter von 21 Jahren geschlossenen Ehe stammt eine gesunde Tochter. Die Ehe wurde später geschieden. Sch. war *früher gesund*. Mit 26 Jahren aquirierte er eine Lues und machte damals mehrere Spritzkuren durch. Während dieser Kuren will er eigentümliche „Anfälle“ gehabt haben, die etwa 6—7mal am Tage aufgetreten seien. Er fiel dabei plötzlich hin und hatte nach seiner Beschreibung generalisierte tonisch-klonische Krämpfe, zum Teil mit Bewußtseinsverlust, ohne Einnässen oder Zungenbisse. Genaueres war über den Anfallscharakter von dem Patienten nicht mehr zu erfahren, da die Anfälle nach wenigen Monaten wieder verschwunden und nicht wieder aufgetreten waren. — Ende Januar 1934 begab Sch. sich wegen einer „Gehstörung“ in nervenärztliche Behandlung. Sie hatte sich zuerst im Sommer 1933 bemerkbar gemacht. Da eine Bismogenolkur erfolglos geblieben und eine Sprachstörung hinzugekommen war, wurde Sch. in eine private Nervenheilanstalt eingewiesen. Er fühlte sich damals matt, war leicht erregt und vergesslich. — Im Sanatorium wurde eine geringe Pupillentrübung sowie eine Dysarthrie der Sprache und Unsicherheit beim Gehen festgestellt. Trotz *negativen* Blut- und Liquorbefunden dachte man an eine Paralyse. Die eingeleitete Malaria kur mußte aber nach einigen Fieberzacken wegen allgemeiner Kreislaufschwäche unterbrochen werden. — Im Juni 1934 wurde Sch. in die Heil- und Pflegeanstalt Berlin-Buch verlegt, wo er bis Mai 1935 verblieb. Auch dort stand die Störung der Sprache und des Ganges im Vordergrund. Psychisch war Sch. zeitweise ausgesprochen depressiv, zeitweise auch euphorisch gehobener Stimmung.

Am 4. 5. 35 Aufnahme auf die *neurologische Abteilung des Ludwig Hoffmann-Hospitals* in Berlin-Buch. Bei den zahlreichen Untersuchungen, die bis zu dem

am 6. 10. 36 erfolgten Ableben vorgenommen wurden, ergab sich ein eigentümliches neurologisches Zustandsbild, dessen Deutung gewisse Schwierigkeiten bereitete: der Kranke stand und ging meist in leicht nach vorn geneigter Haltung, besonders der Kopf war deutlich gegen die Brust geneigt. Beim Stehen mußte er sich ebenso wie beim Gehen auf einen Stock stützen wegen der Unsicherheit seiner Beine. Nahm man ihm den Stock weg, so versuchte er durch Einnahme einer breitbeinigen Stellung das Gleichgewicht zu halten, was ihm auch meistens gelang. Sowohl beim Stehen wie beim Gehen fiel eine leichte Körperneigung nach rechts auf, besonders wenn Patient die Augen schloß, trat sie deutlich hervor. Beim Gehen wich er konstant nach rechts ab. Forderte man ihn auf, sich auf einen Stuhl zu setzen, so machte sich die Tendenz zum Abweichen nach rechts ebenfalls stark bemerkbar, indem der Patient sich nach rechts vorbei oder nur mit der linken Gesäßhälfte auf den Stuhl setzte, so daß er in Gefahr kam, nach rechts hinunterzufallen. Auch beim Greifen mit der rechten Hand verfehlte er häufig das Ziel, indem er nach rechts vorbeigriff. Besonders deutlich war dies, wenn man ihn bei geschlossenen Augen nach einer akustischen Reizquelle, etwa nach einem geschüttelten Schlüsselbund greifen ließ. Regelmäßig wich dann der Arm nach rechts außen ab. — Der Gang ließ neben einer nicht sehr groben, aber doch immer deutlichen Unsicherheit im Sinne einer Gangataxie (Unsicherheit, leichtes Taumeln, Erschwerung der Gleichgewichtsbewahrung) eine Verlangsamung der Bewegungen erkennen. Sch. ging also nicht nur cerebellar-unsicher, sondern auch auffallend langsam, steifbeinig und schwerfällig, wobei sogleich die Spärlichkeit der Mitbewegungen auffiel. — Bei Zielbewegungen (Finger-Nasenversuch, Greifen, Zeigen) rechts geringe, aber deutliche Ataxie im Sinne groben rhythmischen Hin- und Herwackelns, das sich gegen Ende der Bewegung nach Art eines Intentionstremors verstärkte. Links waren die Bewegungen etwas abgerundeter und das Wackeln geringer, manchmal kaum wahrnehmbar. Der Knie-Hackenversuch wurde *links* ataktisch ausgeführt, während er rechts einigermaßen sicher gelang. Der Dehnungswiderstand der Muskeln war anfangs nicht eindeutig verändert. Im Laufe der Monate machte sich jedoch eine allgemeine Erhöhung im Sinne eines leichten Rigor bemerkbar. Die Untersuchung der Sehnen- und Hautreflexe sowie der Sensibilität ergab nichts Pathologisches. Die Sprache war abgehackt, dysarthrisch verworren, zunächst aber noch leidlich verständlich. Zunehmend wurde sie klangarm und monoton. — Das Gesicht des Kranken war von Anfang an bewegungsarm und dementsprechend ausdruckslos. Gegen Ende der Beobachtung bot es eine maskenhafte Starre. — Im Laufe des letzten Jahres traten die zunächst ganz eindeutigen dyssynergischen Phänomene zurück, darunter auch das anfangs so charakteristische Abweichen und Vorbeigreifen. Mehr und mehr beherrschte dagegen die allgemeine Bewegungsverarmung, das Schwinden der Mimik und aller anderen unwillkürlichen Mitbewegungen sowie die Zunahme des Rigor das Bild. Der Kranke wurde in zunehmender Weise langsam und asponsan, so daß er mehr und mehr einem Parkinsonkranken glich. Auffällig blieb dabei das intentionelle Wackeln. — Serologische Untersuchung von Blut und Liquor sowie Ventrikel- und Kleinhirnpunktion ergaben kein verwertbares pathologisches Resultat. — Der zeitweise ausgesprochen depressiv verstimmte Patient endete Oktober 1936 durch Suicid.

Zusammenfassung und Epikrise. Bei einem früher mit Lues infizierten, sonst aber gesunden Mann aus angeblich gesunder Familie, tritt im 43. Lebensjahr eine Störung des Gehens und Stehens von cerebellarem Charakter auf. Bald gesellt sich eine cerebellare Sprachstörung hinzu. Gleichzeitig macht sich eine psychische Veränderung (Vergeßlichkeit und Stimmungslabilität) bemerkbar. Eine daraufhin wegen Verdacht

auf inzipiente Paralyse eingeleitete Behandlung bleibt erfolglos. Im 45. Lebensjahr treten zu den zunächst noch im Vordergrund stehenden cerebellaren Erscheinungen langsam zunehmend extrapyramidale Symptome hinzu: leichter Rigor, allgemeine motorische Verlangsamung, Antriebsmangel, Hypokinese, besonders der Ausdrucks- und sonstigen unwillkürlichen Mitbewegungen. Im letzten Halbjahr des Lebens prägt sich das Bild einer allgemeinen Starre mehr und mehr aus und der Kranke imponiert dementsprechend wie ein Parkinsonismus. Auffällig bleibt aber bis zum Tode im 46. Lebensjahr die bei der neurologischen Untersuchung eindeutige Durchflechtung extrapyramidaler und cerebellarer Symptome. Da nach Verlauf, Befund und dem negativen Ergebnis einer Kleinhirnpunktion eine Neubildung praktisch nicht in Frage kommt, wird in erster Linie an das Vorliegen eines chronisch-entzündlichen, vielleicht primär-degenerativen Prozesses im Bereich des Hirnstammes und des Kleinhirns gedacht, wobei trotz des negativen Blut- und Liquorbefundes die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhanges dieser Erkrankung mit der früher durchgemachten Lues nicht völlig abgelehnt werden kann.

3. Fall. Dör., 59jährige unverheiratete Frau (Fall 3 der Welteschen Arbeit). In der Familie der Kranken war über Nerven- oder Geisteskrankheiten nichts bekannt. Der Vater starb mit 78 Jahren, die Mutter mit 74 Jahren an Altersschwäche. Die Patientin selbst war früher immer gesund und arbeitsfähig. — 1928 entwickelte sich eine Schilddrüsenvergrößerung. Sie litt damals an starkem Herzklopfen, allgemeiner Mattigkeit, schwitzte viel und hatte Haarausfall. Sie wurde unter der Diagnose: *Basedowsche Krankheit* mit Erfolg behandelt. — Im Frühjahr 1935 stellte sich bei ihr eine langsam zunehmende „*Schwäche*“ in den Beinen ein, so daß sie schon nach kurzer Zeit nur noch mit Unterstützung stehen konnte und nach etwa $\frac{1}{2}$ Jahr völlig bettlägerig wurde. — Am 21. I. 37 *Aufnahme im Ludwig Hoffmann-Hospital (innere Abteilung)*. Es fand sich damals eine gut hühnereigroße Struma und ein leichter Exophthalmus beiderseits. Der Blutdruck betrug 175/80. Der Tonus der Extremitätenmuskulatur war stark herabgesetzt, besonders im Bereich der Beine. Beide Beine waren paretisch, links Fußklonus +, rechts Babinski angedeutet. Die Sprache war verwaschen, kloßig und schwer verständlich. Im übrigen fiel bei der neurologischen Untersuchung damals nichts Besonderes auf. Im November 1937 ergab eine fachärztliche neurologische Nachuntersuchung einen beiderseitigen Fußklonus, doppelseitigen Babinski, links fehlten die Bauchdeckenreflexe. — Am 24. 11. 37 wurde die Patientin auf die *neurologische Abteilung* verlegt. Hier wurde folgender Befund erhoben: Die Lichtreaktion der an sich unauffälligen Pupillen war etwas unergiebig, aber prompt. Sprache schwer dysarthrisch gestört; die Patientin sprach sehr langsam, verwaschen und skandierend, so daß sie schwer zu verstehen war. Sonst im Bereich der Hirnnerven nichts Pathologisches. Sie konnte weder gehen noch stehen, da beide Beine paretisch waren, links in noch stärkerem Grade als rechts. Der Dehnungswiderstand der Muskeln war in den Armen etwas, in den Beinen, besonders rechts, stark herabgesetzt. Zielbewegungen mit Armen und Händen zunächst sicher; Knie-Hackenversuch leicht ataktisch unsicher, *aber kein grobes Wackeln*. Sehnenreflexe lebhaft, an den Armen seitengleich, an den Beinen links etwas stärker als rechts. Fußklonus beiderseits. Babinski links +, rechts angedeutet. Bauchdeckenreflexe rechts = links +. Sensibilität für alle Qualitäten intakt, ebenso das Lagegefühl und die Stereognose. Am 27. 11. 37 Babinski beiderseits +. Parese im rechten Bein stärker ausgeprägt als links.

Nystagmus beim Blick nach rechts. Konvergenz schwach. — Anfang Dezember konnte, wenn die Patientin im Bett aufsaß, eine Neigung des Körpers zum Umfallen nach rechts beobachtet werden. Auch machte sich jetzt bei Zeigerversuchen rechts eine Tendenz zum Abweichen nach außen bemerkbar. Der Finger-Nasenversuch wurde jetzt mit deutlichem ataktischem Wackeln ausgeführt. Es trug den Charakter der Intentionsataxie. Im Gegensatz zu diesem Intentionswackeln im rechten Arm blieb die Ataxie in den Beinen zunächst nach wie vor gering. Kein Ruhetremor. — In den folgenden Tagen verstärkten sich die cerebellaren Störungen unter unseren Augen immer mehr: die Ataxie nahm zu und griff auch auf die linke Seite über. Die Sprache wurde immer verwaschener, hatte manchmal explosiven Charakter, meist war sie fast unverständlich. Im Laufe des Dezember fiel eine Verarmung an mimischen Bewegungen im Gesicht auf. Die Untersuchung der Lumbalflüssigkeit und des Blutes ergab nichts Pathologisches. Die Senkung war leicht erhöht, 12/28 mm nach *Westergreen*. Blutchemismus o. B. Mitte Dezember entwickelte sich ein Decubitus über dem Kreuzbein. Die Blutsenkung stieg darauf auf 62/90 mm. Eine Blutuntersuchung am 4. 1. 38 ergab außerdem eine Leukocytose von 11000. Anfang Januar 1938 hatte die Ataxie im rechten Arm einen sehr schweren Grad erreicht, links war sie, wenn auch deutlich, geringer ausgeprägt. Entsprechende Prüfungen an den Beinen konnten nicht mehr vorgenommen werden, weil die schlaffe Parese inzwischen eine totale geworden war. Auch die anfangs noch sicher vorhandenen Patellarsehnen- und Achillessehnenreflexe waren nicht mehr auszulösen. Von pathologischen Reflexen fand sich gegen Ende des Lebens noch andeutungsweise rechts das *Babinskische* Phänomen. Die Sprache war schließlich ganz unverständlich. Störungen der Sensibilität waren während der Beobachtungszeit nicht nachzuweisen. Am 6. 1. 38 starb die Patientin an allgemeiner Entkräftung.

Zusammenfassung und Epikrise. Bei einer 56jährigen Frau, die früher an *Basedowscher* Krankheit gelitten hat, sonst aber gesund und leistungsfähig gewesen ist und aus angeblich gesunder Familie stammt, stellt sich subakut eine Schwäche der Beine ein, die die Patientin schon nach wenigen Monaten ganz an das Bett fesselt. Gleichgewichts- und Sprachstörungen treten erst im Verlauf des 2. Krankheitsjahres auf. Bei der ersten fachärztlichen Untersuchung nach etwa 2½-jähriger Dauer der Krankheit stehen sie neben der Parese der Beine im Vordergrund des Bildes. Ziemlich schnell entwickelt sich dann im Laufe weniger Wochen unter unseren Augen ein schweres cerebellares Zustandsbild. Besonders im Bereich der rechten Körperseite sind die cerebellaren Störungen stark ausgesprochen. Gegen die im Hinblick auf den Verlauf zunächst erwogene Diagnose: multiple Sklerose mit akutem Schub, spricht vor allem der späte Beginn der Krankheit. Auch fehlen entsprechende Augen- bzw. Augenmuskelsymptome. Die Liquoruntersuchung erlaubt einen akut-entzündlichen und einen luischen Prozeß auszuschließen. Gedacht wird anfangs an eine systematische Atrophie aus der Gruppe der hereditären Ataxie (cerebellare und spinale Symptome!). Die erste Phase der Krankheit, das Erkrankungsalter und der anfangs vorhandene neurologische Befund stehen zu dieser Diagnose jedenfalls nicht in Widerspruch, während die ziemlich akute und schwere Verschlechterung sich mit ihr nicht recht in Einklang bringen.

Über das Ergebnis der *anatomischen* Untersuchung dieser 3 Fälle ist von *Wette* ausführlich berichtet worden (Fall 1—3 der *Wetteschen* Arbeit). Bei allen dreien stand eine Atrophie des Brückenfußes und der unteren Oliven im Vordergrund. Ihr gegenüber trat die — von *Wette* als sekundäre, transneurale gedeutete — Atrophie der Kleinhirnrinde ganz zurück. Die Untersuchung des Mittel-, Zwischen- und Endhirns zeigte weiter, im ersten Fall ausgeprägter als im zweiten, eine erhebliche Schädigung der Subst. nigra, sowie leichtere Veränderungen im Locus coeruleus und in den Basalganglien (leichte Ausfälle an großen und kleinen Ganglienzellen im Caudatum und Putamen, im Fall 1 leichte Fasergliose im Putamen und Pallidum, ferner Gliakern- und Pigmentvermehrung im Pallidum). Bei allen dreien bestand endlich eine diffuse Atrophie (Randaufhellung) in den Vorder- und Seitensträngen des Rückenmarks. Diese 3 Fälle stellen also Prototypen einer primären Atrophie des Brückenfuß-Olivensystems im Sinne von *Spatz* dar. Nirgends erreichten die in den anderen Systemen gefundenen Veränderungen den Grad, wie diejenigen des Brückenfußes und der Oliven.

Bevor wir auf die klinische Symptomatologie derartiger Fälle eingehen, sei zunächst noch eine weitere hierher gehörige Beobachtung mitgeteilt.

4. Fall. Anna Zoek., geb. 17. 8. 72, aufgenommen 22. 1. 38, gest. 6. 2. 39. Der Vater der Patientin war mit 72 Jahren an Arteriosklerose, die Mutter mit 87 Jahren an Altersschwäche gestorben, eine Schwester fiel mit 48 Jahren einer Pneumonie zum Opfer. Irgendwelche Anhaltspunkte für das Vorkommen von Geistes- und Nervenkrankheiten in der Familie ergaben sich *nicht*. Die Kranke selbst hatte eine normale Entwicklung hinter sich und hatte als Schneiderin bis 1933 ihr Brot verdient. Damals — im Alter von 61 Jahren — wurde sie angeblich wegen „Arterienverkalkung“ invalidisiert (nach der von uns eingesehenen Invalidenakte wurde 1935 Gleichgewichtsstörungen, „wahrscheinlich psychogener Natur“, außerdem offenbar allgemeine Alterserscheinungen festgestellt, die die Weitergewährung der Rente rechtfertigten). Es trat damals eine Ungeschicklichkeit beider Hände bzw. Arme auf, zu der sich im Laufe der folgenden Jahre eine Gangstörung und Verlangsamung der Sprache hinzugesellte.

Bei der Aufnahme auf der *neurologischen Abteilung des Ludwig Hoffmann-Hospitals* am 22. 1. 38 ergab die Allgemeinuntersuchung, abgesehen von mäßiger Adipositas und leichtem Lungenemphysem nichts Besonderes. Neurologisch: Enge, etwas entrundete, aber prompt und ausreichend reagierende Pupillen. Leichter, feinschlägiger Horizontalnystagmus beim Blick nach rechts und links, etwas verlangsamte, skandierende und leicht bulbär verwaschene Sprache. Leichte Tonussteigerung in allen 4 Extremitäten. Spastische Paraplegie beider Beine. Leichtere Parese der Arme. Hochgradig gesteigerte Sehnenreflexe an allen Extremitäten. Pyramidenzeichen beiderseits +. Sensibilität nicht nachweislich organisch gestört. Beiderseits deutliche Ataxie bei Zeige- und Greifbewegungen. Patientin konnte weder gehen noch stehen, infolge der Bauchmuskellähmung sich auch nicht ohne Hilfe im Bett aufrichten.

Laboratoriumsuntersuchungen ergaben nicht Besonderes. Im Liquor Pandy, Nonne \emptyset , Zellen 2/3, Gesamteiweiß 20 mg %, Albumine 17, Globuline 3. Goldsol deutliche Linkszacke. Komplementreaktionen \emptyset . — Im Laufe des Jahres 1938 verschlechterte sich die Kranke langsam fortschreitend. Im Januar 1939 beschleunigter allgemeiner Verfall. Exitus 6. 2. 39.

Epikrise und Zusammenfassung. Die aus gesunder Familie stammende, früher im wesentlichen gesunde und leistungsfähige Frau erkrankt erst im Beginn des 7. Jahrzehnts an — offenbar uncharakteristischen — Alterserscheinungen, zu denen sich bald Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen hinzugesellen. Nach langsamer Progredienz des Leidens bietet sie bei der Klinikaufnahme im 66. Lebensjahre ein schweres cerebellares Syndrom, außerdem spastische Paresen, an den Beinen stärker als an den Armen. Die internistischen und serologischen Untersuchungen geben über die Natur des Leidens keinen Aufschluß. Eine multiple Sklerose wird, obgleich der neurologische Befund einer solchen durchaus hätte entsprechen können, für unwahrscheinlich gehalten, vor allem im Hinblick auf die Anamnese und das Alter. Die Wahrscheinlichkeitsdiagnose lautet auf multiple encephalomalacische Schädigungen im Bereich des Groß- und Kleinhirns.

Makroskopischer Hirnbefund (Prof. Dr. Hallervorden). (Eine Allgemeinsektion konnte aus äußeren Gründen nicht vorgenommen werden.) Hirngewicht 1300 g, Kleinhirn 160 g. Meningen wenig getrübt, Gefäße an der Basis etwas klaffend mit vereinzelt weißlichen Einlagerungen. An der Basis fällt eine *starke Verschrumpfung der Brücke* auf, etwas weniger der Medulla oblongata. Das Kleinhirn selbst erscheint von normaler Größe. Mäßige Erweiterung der Ventrikel. Sonst auf Frontalschnitten nichts Auffallendes. Keine Hirnatrophie, auch die Windungen nicht atrophisch. Ein Frontalschnitt durch das Kleinhirn zeigt eine *starke Atrophie des Marks*. Der Nucl. dentatus mit seinem Hilus hebt sich normal heraus. Der 4. Ventrikel ist stark erweitert. Die Marksubstanz ist grau verfärbt.

Mikroskopischer Befund (Prof. Dr. Hallervorden). *Rückenmark.* Aufhellung der Seitenstränge von den Hinterhörnern bis zum Randgebiet, jedoch keine spezielle Degeneration. Auch die Randpartien der Vorderstränge sind aufgehellt. Hinterstränge intakt (Abb. 1 und 2). Im Halsmark eine ganz geringe Aufhellung im Gollischen Strang. Keine Schädigung der Wurzeln. Unbedeutende Zellschädigungen und Ausfälle von Nervenzellen in den Vorder- und Seitenhörnern. Von den *Clarke'schen Säulen* sind nur wenige Zellen vorhanden.

Medulla oblongata. Oliven total degeneriert, bis auf ganz vereinzelte geschrumpfte Zellen. In der ganzen Haube der Medulla oblongata und besonders auch in der Mittellinie der Raphe starke Wucherung progressiver Astrocyten. Im *Nucl. triangularis* des Vestibularis sind die Nervenzellen größtenteils zugrunde gegangen. Auch sonst sind die Nervenzellen im Haubengebiet geschädigt. Arteriosklerose der A. basilaris.

Mittelhirn. In der Substantia nigra vereinzelte Pigmentausstreuung und Schädigung von Ganglienzellen, besonders in den mittleren Partien. Im gesamten Querschnitt des Mittelhirns diffuse Vermehrung progressiver Astrocyten. Im Fuß keine Markfaserausfälle. Oculomotorius intakt. Im Roten Kern einzelne Zellausfälle und Zellschrumpfung.

Kleinhirn. Stark verschmälerte Marksubstanz (Abb. 3), fast völlige Entmarkung im Gebiet des Corpus restiforme und der Markstrahlen; an diesen Stellen überall progressive Astrocyten in großer Zahl. Nucl. dentatus im Zellbestande leidlich erhalten. Geschrumpfte Zellen und Vermehrung der Gliakerne. Der Hilus ist intakt. Keine Entmarkung in der Flocke. Die hier bereits angeschnittene *Brückenformation* ist völlig entmarkt und verödet (Abb. 4 und 5). Kleinhirnrinde gut erhalten. Wenig Ausfälle von *Purkinje*-Zellen, keine Lichtung der Körnerschicht. Ependymitis in den Seitenwänden des 4. Ventrikels. Acusticuskerne gut erhalten.

Großhirn. Im Striatum Bakterienembolien. Verödungsherde um alle Gefäße. Geringe Zellausfälle, leichte Vermehrung von Astrocyten mit feinkörnigem grünlichem Pigment, das gleiche gilt vom Pallidum und besonders vom Thalamus, in dessen unteren Teil eine besonders starke progressive Gliavermehrung anzutreffen ist, ohne daß die Nervenzellen hier wesentlich betroffen wären. Ependymitis

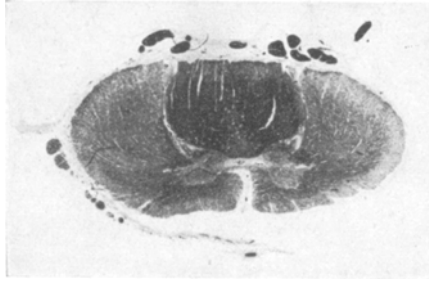


Abb. 1.

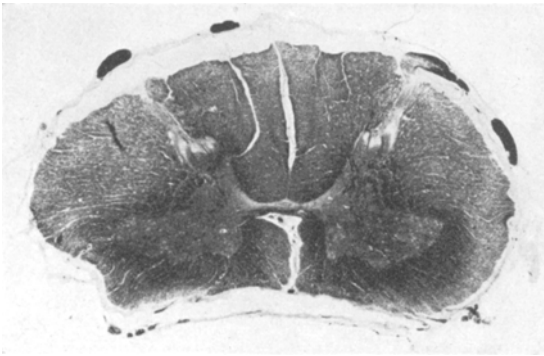


Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Fall 4. Rückenmark 5mal (*Kulschitzki*). Randaufhellung in den Seitensträngen ohne eigentliche Degeneration. Hinterstränge treten deutlich hervor.

im Unterhorn. In der Hirnrinde viele diffuse kleine Lichtungen und hier und da Gliahäufchen (Plaques?).

Die 4 oben beschriebenen Fälle erscheinen für die Darlegung etwaiger Besonderheiten im klinischen Bilde der primären Brückenfuß-Oliventr. atrophie geeignet, weil sie — im Gegensatz zu zahlreichen, von anderer Seite mitgeteilten und auch mehreren eigenen Beobachtungen — hinsichtlich der Atrophie des Brückenfußes und der Oliven verhältnismäßig „rein“ und unkompliziert sind. Auf die relativ häufig vorkommenden Kombinationen der Brückenfuß-Oliventr. atrophie (Br.F.-Ol.Atr.) mit Atrophien anderer Systeme soll deshalb erst später an Hand einiger Beispiele eingegangen werden.

Überblicken wir die 4 Krankengeschichten und vergleichen sie mit denen, die andere Autoren von Fällen mit sog. olivo-ponto-cerebellarer

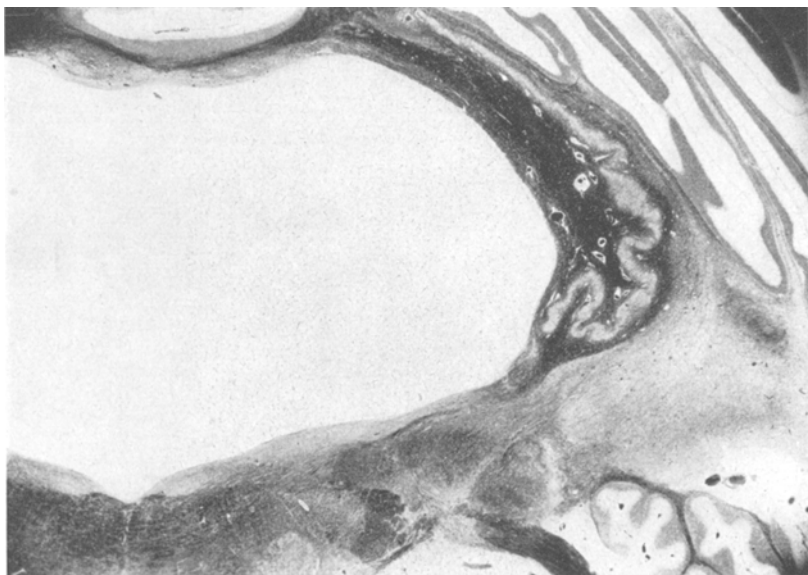


Abb. 3. Fall 4. Kleinhirnmarm 5mal (*Heidenhain*). Schwere Entmarkung in der Brücken-Ganglienstrahlung. Zahnkern und Vlies gut erhalten.



Abb. 4. Fall 4. Brücke und Kleinhirn 2mal (*Heidenhain*). Hochgradige Atrophie des Brückenfußes. Völliger Untergang der oberflächlichen und tiefen Brückenquersfasern.

Atrophie mitgeteilt haben, so ergibt sich bezüglich der Symptomatologie eine weitgehende Übereinstimmung. Die Mehrzahl dieser Kranken bietet im Beginn des Leidens rein cerebellare Krankheitsbilder. Die Angaben über die im Beginn bzw. im ersten Abschnitt des Leidens hervortretenden Beschwerden und objektiven Störungen lauten fast in allen Fällen gleich. Die Kranken klagen über „Schwäche“ in den Beinen beim Gehen und Stehen, sie ermüden deshalb schnell, der Gang wird taumelig und unsicher „wie bei Betrunkenen“, die Bewegungen der Beine ausfahrend,

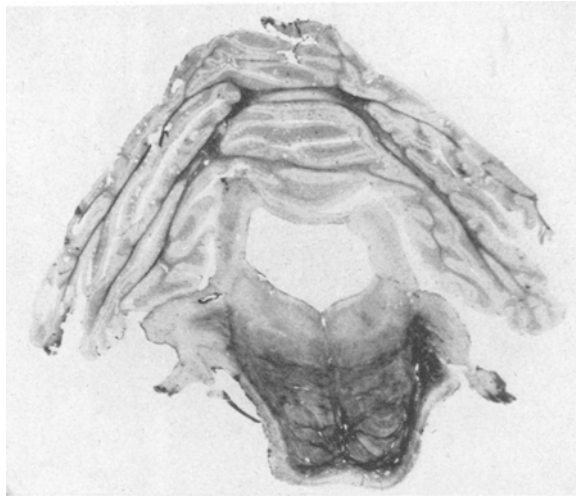


Abb. 5. Fall 4. Das gleiche (Holzer). Starke Gliafaserwucherung im Bereich der untergegangenen Brückenfußganglien und der ponto-cerebellaren Fasern (Brachium pontis!).

wackelig und zielunsicher. Erst später treten dysmetrische und ataktische Störungen auch in den Armen auf, während die Sprache meist schon früher verändert ist, langsamer, skandierend, explosiv, undeutlich und verwaschen wird. In einzelnen Fällen machen sich frühzeitig Blasenstörungen bemerkbar (wie in unserem Fall 2). Wenn auch Entwicklungstempo und Intensität der einzelnen Symptome von Fall zu Fall wechseln, so ergibt sich im ganzen genommen in dieser ersten Phase doch ein ziemlich einheitliches klinisches Bild, eben das einer langsam fortschreitenden diffusen Kleinhirnerkrankung. In der Mehrzahl der bisher bekanntgewordenen Fälle schritt die Erkrankung langsam und unaufhaltsam fort, so daß die Kranken schließlich ihre Glieder überhaupt nicht mehr geordnet benutzen und auch kaum verständlich sprechen konnten. Die Dauer der Erkrankung ist recht verschieden (vgl. Tabelle 1), ein großer Teil der im 5., 6. und 7. Jahrzehnt erkrankten Patienten erlag dem Leiden bzw. der Hand in Hand mit ihm Platz greifenden Entkräftung

schon nach wenigen Jahren¹. Bei anderen, besonders bei solchen, bei denen der Beginn der Erkrankung in ein jüngeres Alter fiel, sind Ver-

¹ Nach Abschluß der Arbeit konnte ein weiterer, durch seinen schnellen Verlauf ungewöhnlicher Fall beobachtet werden, der hier anhangsweise kurz referiert sei.

Es handelte sich um einen 37 Jahre alten Mann A. A., der 3 Monate vor seiner Aufnahme über unscharfes Sehen (Doppeltsehen?), Kopfschmerzen und langsam zunehmende Unsicherheit in den Beinen, gelegentlich auch Fallneigung nach links klagte. 2 Monate später wurde die Sprache undeutlich und verwaschen. Bei der



Abb. 6. Fall A. A. Brückenfußganglien 20mal (Nissl). Fast völliger Ausfall der Brückenfußganglienzellen. Sichtbar sind nur noch vereinzelte geschrumpfte und atrophische Ganglienzellen.

Aufnahme zeigte der Kranke außer einer leichten Abducensparese rechts und vereinzelten nystagmischen Einstellzuckungen eine Abschwächung der Armsehnenreflexe und Fehlen der Beinsehnenreflexe. Außerdem bestand ein schweres cerebellares Syndrom mit Gang- bzw. Standunsicherheit, hochgradige Ataxie, Dysmetrie, Dyssynergie und Hypotonie. Die Sprache war kloßig, nasal, stark dysarthrisch und schwer verständlich. Der Kranke konnte nur mit Mühe allein sitzen; Stehen und Gehen wurde schließlich so gut wie unmöglich. Internistisch: Rechtseitige Oberlappentuberkulose. Der auf Grund der raschen Entwicklung anfangs gehegte Verdacht auf einen raumbeengenden Prozeß in der hinteren Schädelgrube bzw. im Cerebellum wurde weder durch die Liquoruntersuchung noch durch die Ventrikulographie gestützt, so daß, da auch ein akut entzündlicher Prozeß ziemlich sicher auszuschließen war, differentialdiagnostisch an eine akut verlaufende cerebellare bzw. cerebellarbulbäre Form der multiplen Sklerose gedacht wurde. Exitus $4\frac{1}{2}$ Monate nach Auftreten der ersten Störungen.

Bei der anatomischen Untersuchung (Prof. Hallervorden) ergab sich außer der rechtsseitigen Oberlappentuberkulose makroskopisch eine geringgradige Versmälnerung der Stirnhirnwindungen und des Kleinhirns. Auf Querschnitten

läufe über mehrere Jahrzehnte beobachtet. Das kann nicht überraschen, da der atrophisierende Prozeß lebenswichtige zentralnervöse Regulations-

zeigten sich vor allem die Windungen des Wurms und die Tonsillen beiderseits verschmälert, ebenso die dorsalen Läppchen. Die Brücke war makroskopisch nicht verändert.

Histologisch ergab sich ein weitgehender Ausfall der *Brückenfußganglien* (Abb. 6), von denen nur noch einige spärliche Zellgruppen vorhanden waren, die vielfach noch Schrumpfung, Atrophie und Neuronophagien erkennen ließen. Reichlich

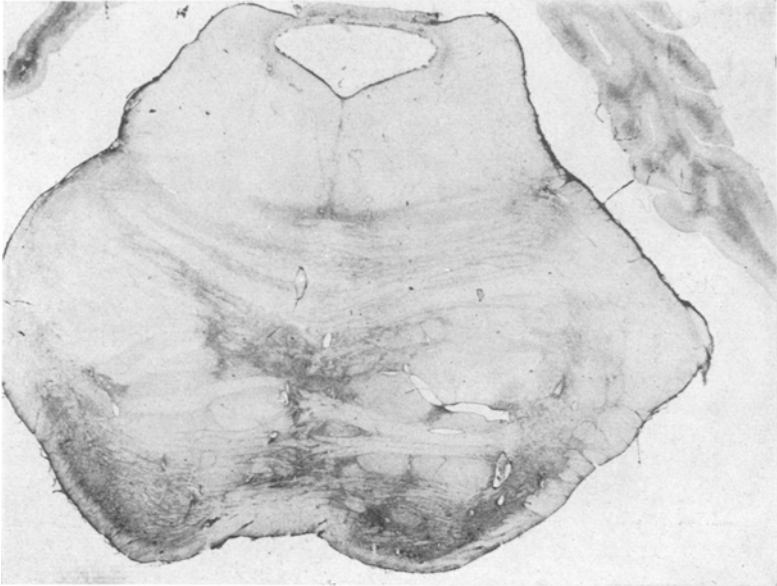


Abb. 7. Fall A. A. Brücke 4mal (Holzer). Hochgradige Gliafaserwucherung im Brückenfuß.

gewucherte astrocytäre Glia (Abb. 7). Die Veränderungen waren streng auf die Brückenkerne und ihre Fasern beschränkt. Im Kleinhirnmark starke Gliavermehrung in den Brückenarmen (Astrocyten und Stäbchenzellen). Einzelne Ausfälle in den *Purkinje*-Zellen, stellenweise Wucherung der *Bergmannschen* Glia, auffällig reichliches Fett in der Glia der Körner- und Molekularschicht. Beide *Hauptoliven* wiesen ganz schwere Ausfälle an Ganglienzellen auf (Abb. 8). Die noch vorhandenen waren zum Teil geschrumpft und nur noch als Schatten erkennbar. Im *Großhirn* feinmaschiger Status spongiosus in den Stammganglien, im Nucleus amygdalae und in den untersten Rindenschichten. Im Striatum diffuse Ausfälle von kleinen und großen Zellen. Leichte Vermehrung der Astrocyten. An den großen Zellen vielfach Vakuolenbildungen. Im Thalamus, besonders im Nucl. ant. deutliche Zellschädigungen (Atrophie) und Vermehrung der Glia. Im Pallidum geringe Ausfälle der Ganglienzellen. Hypothalamus o. B. In der Rinde geringere Zellschädigungen (Schwellungen und einzelne Ausfälle).

Bemerkenswert erscheint an dieser Beobachtung einmal der ungemein rasche Krankheitsverlauf. Wenn auch zu berücksichtigen ist, daß das Ende schließlich durch die schwere tuberkulöse Erkrankung im rechten Lungenoberlappen

apparate nicht in Mitleidenschaft zieht. — Der Verlauf ist in den meisten Fällen ein gleichmäßig fortschreitender. Wenn man die Patienten fragt, wann die einzelnen Störungen sich bemerkbar machten, Verschlimmerungen auftraten usw., sind sie um eine Antwort meist verlegen, da die Entwicklung gewöhnlich eine so schleichende ist, daß sie das Hinzutreten neuer Symptome erst allmählich bemerkt haben. Nur selten kommen —

herbeigeführt wurde, so bleibt doch das Tempo, mit dem sich die neurologischen Symptome im Laufe von 3 Monaten entwickelten, ungewöhnlich für eine primär atrophisierende Erkrankung des Nervensystems. Zu vermuten ist, daß auch ihre



Abb. 8. Fall A. A. Untere Olive 15mal (*Nissl*). Fast völliger Ausfall der Olivenganglienzellen, von denen nur noch wenige Exemplare erkennbar sind.

Entwicklung durch das gleichzeitige Vorhandensein einer chronisch-konsumierenden Lungenerkrankung so beschleunigt wurde. Wichtig — u. a. im Hinblick auf unsere später mitgeteilten Beobachtungen — ist ferner die Tatsache, daß die Erkrankung weite Gebiete des Gehirns betroffen hatte, wenn auch die schweren Veränderungen des Brückenfußes und der Oliven unverkennbar so im Vordergrund standen, daß die Zuordnung des Falles zu der hier besprochenen Gruppe sicher erfolgen konnte.

wie wir das übrigens auch bei anderen hereditärogenen Erkrankungen beobachtet haben — mehr oder weniger deutlich ausgeprägte „Schübe“, in relativ kurzer Zeit erfolgende Verschlimmerungen und Erweiterungen des Symptomenbildes vor. Ein Beispiel dafür ist der Fall 3, der überhaupt durch den relativ raschen Gesamtverlauf des Leidens bemerkenswert ist:

Bei dieser Kranken entwickelte sich unter unseren Augen innerhalb von etwa 3—4 Wochen ein schweres cerebellares Syndrom mit schweren Sprach-, Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen, nachdem vorher viele Monate lang lediglich eine motorische Schwäche der Beine bestanden hatte. Unter solchen Verhältnissen und bei negativer Familienanamnese kann die Diagnose recht schwierig sein, zumal die üblichen serologischen und röntgenologischen Hilfsuntersuchungen meist nicht weiter führen werden. Auch wir hatten in diesem Fall unter dem Eindruck der akuten Progredienz die anfangs gestellte Diagnose einer Erkrankung aus der Gruppe der Heredoataxien fallen lassen, und eher eine Spätform einer multiplen Sklerose vermutet. Erst die Obduktion zeigte zu unserer Überraschung, daß unsere frühere Auffassung richtig gewesen war (s. hierzu auch Fall A. A. der Fußnote).

Im allgemeinen macht aber die Erkennung der cerebellaren Störung und ihres endogenen Charakters keine Schwierigkeiten, da die differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungen bei entsprechend langer Beobachtung gegebenenfalls unter Berücksichtigung der Familiengeschichte meist auszuschließen sind. Dagegen ist die diagnostische Abgrenzung des der Br.F.-Ol.Atr. eigenen cerebellaren Syndroms, von den bei anderen primär atrophisierenden Erkrankungen *ohne* Beteiligung des Brückenfußes und der Oliven vorkommenden cerebellaren Bildern in diesem Stadium der Erkrankung in der Regel nicht möglich.

Bei einer verhältnismäßig großen Zahl der Fälle erfährt das beschriebene Krankheitsbild eine eigenartige Änderung, indem zu den cerebellaren Symptomen extrapyramidal-motorische Störungen im Sinne eines akinetisch-hypertonischen Syndroms, manchmal, allerdings seltener, auch Hyperkinese verschiedenster Art hinzutreten. Diese Durchflechtung kann sich im Laufe von Monaten oder Jahren vollziehen und geht in den einzelnen Fällen auch verschieden weit. Nicht selten so weit, daß die Patienten überhaupt für Paralysis agitans-Kranke angesehen und die wahre Natur erst bei der anatomischen Untersuchung erkannt wurde (s. unseren Fall 1). Die Phase der Durchflechtung bzw. Verdrängung des cerebellaren Bildes mit seinem Übermaß an ungeordneten und mangelhaft gesteuerten Bewegungen durch ein akinetisch-hypertonisches Zustandsbild mit seiner fortschreitenden Bewegungsverarmung und allgemeinen Erstarrung trägt zweifellos ein besonderes und eindrucksvolles Gepräge. Wer eine derartige Entwicklung einmal selbst hat beobachten oder sich mit Hilfe älterer Befunde hat rekonstruieren können, wird verstehen, daß manche Autoren sie als pathognomisch für die olivo-ponto-cerebellare Atrophie ansehen wollten und in ihr ein wertvolles diagnostisches Kriterium gefunden zu haben glaubten. Wenn diese Auffassung — wie weiter unten gezeigt werden soll — auch sicher nicht ohne Einschränkung gültig ist,

so unterliegt es jedenfalls doch keinem Zweifel, daß es sich bei dieser Symptomenkoppelung nicht um ein zufälliges Ereignis handelt. Dazu ist sie bei der olivo-ponto-cerebellaren Atrophie viel zu häufig und übereinstimmend beobachtet worden. So finden wir unter den 45 anatomisch bestätigten Fällen unserer Zusammenstellung (s. Tabelle 1) allein 25mal, d. h. in mehr als der Hälfte der Fälle, Angaben über Verarmung an mimischen Bewegungen, Rigor, tonische Haltungsanomalien, etwas seltener auch über Hyperkinesen im Sinne eines Ruhetremors, choreatische Bewegungen u. a. m. Hierbei ist noch zu berücksichtigen, daß die Angaben über die klinischen Befunde zum Teil aus älterer Zeit stammen, zum Teil auch unzureichend oder so dürftig sind, daß sie keine ganz klare Vorstellung davon vermitteln, ob und welche extrapyramidale Symptome bestanden haben. Unsere Zahl der in dieser Beziehung positiven Fälle ist also sicher eher zu niedrig als zu hoch. Ob die im allgemeinen erst nach einer mehr oder weniger langen Krankheitsdauer hervortretenden extrapyramidal-motorischen Symptome das Bild von Beginn des Leidens an beherrschen können, ohne daß überhaupt cerebellare Symptome vorlagen, ist an Hand des vorliegenden Schrifttums noch nicht sicher zu entscheiden. Die Fälle 1 und 2 von *Scherer* könnten so gedeutet werden. Bei der Mehrzahl der mitgeteilten Beobachtungen ist aber die klinische Beschreibung nicht ausreichend, um beurteilen zu können, ob cerebellare Symptome wirklich gefehlt haben, oder ob sie nur sehr frühzeitig überdeckt wurden. Sicher ist jedenfalls, daß Bewegungsverarmung und Versteifungen den cerebellaren Symptomen bei älteren Patienten schon in relativ kurzem Abstand folgen können (s. auch *Hallervorden*), während sie sich bei jüngeren Kranken meist erst nach jahrelangem Bestehen des cerebellaren Syndroms bemerkbar machen. Der umgekehrte Verlauf, d. h. ein Beginn mit hypertonisch-akinetischen Störungen und erst später folgender Entwicklung der cerebellaren Symptome ist bei der Br.F.-Ol.Atr. bisher nicht bekannt geworden.

Auch wir glaubten auf Grund unserer ersten Beobachtungen (Fall 1 und 2) in dem geschilderten Verlauf ein „typisches“ Verhalten erblicken zu dürfen. Beide Fälle schienen Schulbeispiele darzustellen, wobei äußere zufällige Umstände es fügten, daß wir im zweiten Fall die Entwicklung des *Parkinson*-Syndroms bei noch deutlich ausgeprägten cerebellaren Erscheinungen selbst beobachten und verfolgen konnten, während sich uns im ersten Fall ein wesentlich weiter fortgeschrittenes Bild, gewissermaßen ein Endstadium darbot, das sich befundmäßig von einem gewöhnlichen Parkinsonismus überhaupt nicht mehr unterschied und bei dem uns erst die später in ihren Einzelheiten bekanntgewordene Vorgeschichte darüber belehrte, daß bei dem Patienten früher ein cerebellares Syndrom bestanden hatte.

Unsere weiteren Erfahrungen zeigten indes, daß hier von einer Gesetzmäßigkeit keine Rede sein kann. Die Entwicklung der extrapyramidalen

Symptome kann zwar zu ganz verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf einsetzen und sich in verschiedenem Tempo vollziehen. Es steht aber fest, daß eine nicht unbeträchtliche Zahl der anatomisch einwandfrei als Br.F.-Ol.Atr. aufgeklärten Erkrankungen niemals Symptome im Sinne des Parkinsonismus geboten hat. Dem naheliegenden Einwand, daß dies nur die Folge eines schnelleren Krankheitsverlaufes gewesen, daß also der betreffende Patient gestorben sei, *bevor* die den extrapyramidalen Symptomen zugrunde liegenden Gewebsveränderungen sich entwickelt hatten, lassen sich u. a. unsere eigenen Beobachtungen entgegenhalten: der Fall 1 z. B., der eine relativ schnelle Entwicklung bei einer Gesamtkrankheitsdauer von 5 Jahren hatte, zeigte schwerste extrapyramidale Symptome, dagegen ließen Fall 4 und die später zu erwähnenden, durch atrophische Veränderungen im Dentatum-Bindearmsystem bzw. im Rückenmark komplizierten Fälle 9 und 10 mit einer Krankheitsdauer von 5, 17 bzw. 12 Jahren solche völlig vermissen. Andererseits blieb auch Fall 3 mit seiner, besonders gegen Ende des Lebens ziemlich schnellen Progredienz frei davon. Auch im Schrifttum finden wir Beobachtungen über Fälle mit sehr langer Krankheitsdauer, die keine hypertonisch-akinetischen Symptome aufwiesen, so die Fälle von *Barker* (Krankheitsdauer 10 Jahre), *Fickler* (Fall 4, Krankheitsdauer über 13 Jahre), *Maas* und *Scherer* (Krankheitsdauer 12 Jahre). Es läßt sich also mit Sicherheit sagen, daß die Krankheitsdauer als solche nicht entscheidend dafür ist, ob es zur Entwicklung eines hypertonisch-akinetischen Symptomenkomplexes kommt oder nicht. Ferner ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung, daß ganz ähnliche Entwicklungen extrapyramidalen Symptomenkomplexe gelegentlich auch bei primären Kleinhirnrindenatrophien beobachtet sind (*Zülch*). Unter den von ihm erfaßten 34 Fällen fanden sich 7mal Symptome, wie Rigor, Bewegungsverarmung und allgemeine Starre, katalepsieähnliches Verharren, Ruhetremor u. a. m., Symptome, die zu den anfangs rein cerebellaren Störungen hinzugesetreten waren und diese zum Teil mehr oder weniger überdeckt hatten. Zum Teil handelte es sich dabei nur um relativ geringe, vereinzelte und nicht sehr aufdringliche Erscheinungen, z. B. isolierte Hypertonie in den Beinmuskeln (*Caspar*), zum Teil aber um recht schwere und generalisierte hypertonisch-akinetische Bilder (*Guillain*, *Bertrand* und *Garcin*). Anatomisch zeigten diese Fälle, abgesehen von der für die Einordnung maßgebenden Kleinhirnrindenatrophie zwar zum Teil noch andere anatomische Veränderungen (z. B. Großhirnrindenatrophie, Olivensklerosen, Lichtung der olivocerebellaren Fasern u. a. m.), ein Fall von primärer Br.F.-Ol.Atr. (*Spatz*) war aber *nicht* dabei. Anatomisch lassen sie sich also wohl klassifizieren, ihre klinische Differentialdiagnose gegenüber der Br.F.-Ol.Atr. dürfte demnach aber auch beim Vorliegen extrapyramidalen Symptome ebenso wenig möglich sein wie umgekehrt. Bei den „reinen“ Fällen von Br.F.-Ol.Atr. ist die Symptomatologie mit den cerebellaren bzw. den

extrapyramidal-motorischen Symptomen im wesentlichen erschöpft. Hin und wieder findet man einzelne spinale Symptome — Pyramidenreflexe, paretische Schwäche in den Beinen oder Sensibilitätsstörungen vom Hinterstrangstyp.

So bestanden in unserem Fall 3, lange bevor das cerebellare Syndrom sich entwickelte, eine Schwäche der Beine, die zweifellos durch eine leichte Beteiligung der Pyramidenbahnen (Babinski rechts, Fußklonus links) verursacht war. Im Fall 4 lagen außer den cerebellaren Störungen pyramidale Paresen der Arme und Beine vor, die ihre Erklärung in der anatomisch nachgewiesenen Lichtung der Pyramiden-seitenstrangbahnen finden. Im 1. und 2. Fall dagegen fehlten spinale Symptome völlig, und das gleiche scheint in den Fällen von *Déjérine* und *Thomas, Winkler, Bakker, Ley* der Fall gewesen zu sein. Bemerkenswert sind die anatomischen Rückenmarksbefunde der Fälle 2, 3 und 4 (im Fall 1 konnte das Rückenmark leider nicht untersucht werden), die weitgehend miteinander übereinstimmen. Neben den bei allen dreien vorliegenden Zellausfällen in der *Clarkeschen* Säule interessieren hier in erster Linie die mehr oder weniger diffusen, vor allem in den Randpartien der Vorder- und Seitenstränge ausgeprägten Aufhellungen, die keine Begrenzung auf das eine oder andere System erkennen lassen und auch nicht einer eigentlichen Degeneration entsprechen (vgl. hierzu *Wette* Fall 2, Abb. 16; Fall 3, Abb. 24 und unseren Fall 4, Abb. 1 und 2). Die Hinterstränge sind regelmäßig von dieser Aufhellung ausgenommen und treten im Markscheidenbild zum Teil sogar besonders deutlich hervor. Auf den ersten Blick erinnern diese Bilder fast an schlecht gefärbte Markscheidenpräparate, mit denen sie natürlich gar nichts zu tun haben (Gliavermehrung!). Ähnliches findet sich in den Fällen von *Arndt, Fickler* Fall 4, *Ley* berichtet.

Obgleich sich diese Veränderungen bei der verhältnismäßig geringen Zahl der Beobachtungen selbstverständlich nicht als gesetzmäßige oder „typische“ ansprechen ließen, scheinen sie uns zunächst doch geeignet, die Besonderheiten dieser „reinen“ Fälle von primärer Br.F.-Ol.Atr. zu unterstreichen und ihre Abgrenzung zu erleichtern. In Wirklichkeit sind sie aber keineswegs charakteristisch für diese. Vielmehr sind derartige Aufhellungen in den Randpartien der Vorder- und Seitenstränge bei relativ gutem Erhaltensein der Hinterstränge schon früher von *Spielmeier* bei der *Huntingschen* Chorea beschrieben. Da er sie bei dieser Erkrankung recht häufig feststellen konnte, neigte er dazu, ihnen relativ große diagnostische Bedeutung einzuräumen. Es ist nun sehr bemerkenswert, daß sich die gleichen Befunde auch im Rahmen der primären Br.F.-Ol.Atr. finden. Denn damit werden einerseits diese Aufhellungen ihres spezifischen Charakters entkleidet, andererseits beweist ihr Vorkommen bei unseren Fällen wiederum, daß die Grenzen der vor allem in der Klinik häufig als Krankheitseinheiten einander gegenübergestellten Typen degenerativer Erkrankungen keineswegs scharfe sind. Das wird in unseren Fällen vor allem auch deutlich gemacht durch das gleichzeitige Vorhandensein spinaler und striopallidärer Veränderungen, die gegenüber der Atrophie des Brückenfußes und der Oliven zwar quantitativ zurücktreten, sich aber qualitativ von denen bei der *Huntingtonschen* Chorea grundsätzlich nicht unterscheiden. In diesem Zusammenhange

ist eine jüngst von *Birnbaum* mitgeteilte Beobachtung bemerkenswert, bei der neben einer schweren primären Kleinhirnrindenatrophie eine beträchtliche Atrophie des Striatum mit fleckförmigen Ausfällen der kleinen Ganglienzellen und Astrocytenwucherung, sowie die gleichen Rückenmarksveränderungen wie sie oben beschrieben wurden, vorlagen — alles in allem also ein Befund, der dem einer echten *Huntingtonschen* Chorea entsprechen würde. Der Kranke hatte auch zu Lebzeiten neben seiner schweren cerebellaren Ataxie eine erhebliche choreiforme Hyperkinese geboten. Bezeichnend ist weiter, daß Mutter und Onkel des Patienten, in dessen Familie sonst keine Fälle von Chorea nachweisbar waren, an einem senilen Tremor gelitten hatten, von dem wir wissen, daß er sich vorzugsweise auf dem Boden einer erblichen Unterwertigkeit der striopallidären Apparate zu entwickeln pflegt. Auch dieser Fall weist also in besonders eindringlicher Weise auf engere genetische Beziehungen zwischen den einzelnen Typen heredodegenerativer Erkrankungen hin.

Klinisch spielen also bei den überwiegend auf den Brückenfuß und die Oliven beschränkten Atrophieformen spinale Erscheinungen keine besondere Rolle. Gegenüber der massiven cerebellaren bzw. extrapyramidal-motorischen Symptomatik treten sie jedenfalls ganz zurück und haben mehr die Bedeutung von Randsymptomen, die für die Gesamtbeurteilung insofern ein gewisses Gewicht besitzen, als sie die Beteiligung des Rückenmarks am Krankheitsgeschehen anzeigen und damit den Kreis der differentialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen einengen können.

II.

Wir wenden uns nun zu einer zweiten Gruppe von Fällen zu, bei denen der Rahmen der anatomischen Veränderungen erheblich weiter gespannt ist und die Erkrankung die Grenzen der spino-ponto-cerebellaren Systeme oft weit überschreitet. Die Atrophie des Brückenfußes und der unteren Oliven stellt hierbei nur einen Ausschnitt aus einem viel weiter ausgedehnten Krankheitsgeschehen dar. Die anzuführenden Beobachtungen fallen also in die große Gruppe der Übergangs- oder Mischfälle. Neben Kombinationen der Br.F.-Ol.Atr. mit anderen, gut charakterisierten Formen systematischer Atrophien der verschiedenen spinalen und cerebellaren Systeme, kommen bei ihnen auch in Stammganglien und Rinde lokalisierte Veränderungen in so großer Mannigfaltigkeit vor, daß eine Einordnung dieser Fälle in ein Schema kaum möglich ist. Derartige Beobachtungen scheinen verhältnismäßig häufig zu sein, häufiger jedenfalls als die „reinen“ Br.F.-Ol.Atr. Daß sie nicht grundsätzlich von diesen zu trennen, sondern mit ihnen aufs engste wesensverwandt sind, ist aus klinischen, erbbiologischen und anatomischen Untersuchungen über die „hereditäre Ataxie“ hinreichend bekannt und braucht nicht besonders betont zu werden. Die Zusammenfassung der durch *eine Atrophie des Brückenfußes und der Oliven ausgezeichneten Mischfälle* zu einer Gruppe,

geschieht an dieser Stelle lediglich, um eine möglichst gute Übersicht zu gewinnen. Insbesondere konnten wir der Frage, wie weit sich die Br.F.-Ol.Atr. klinisch von den verwandten cerebellaren bzw. cerebello-spinalen Krankheitsbildern abgrenzen läßt, nur durch Aussonderung der unkomplizierten Fälle näherkommen.

Fall 5. Paul Kun., geb. 7. 3. 84, früher Schneidermeister, aufgenommen 18. 3. 40, gest. 24. 4. 40. Der Vater war gesund, starb mit 42 Jahren an einer Silikose der Lungen. Die Mutter fiel früh einem Lungenleiden zum Opfer.

Der *älteste Bruder* Ernst K. erkrankte gegen Ende des 4. Dezenniums an einem Nervenleiden, das eine Schwäche und Unsicherheit beider Beine verursachte. Etwa vom 44. Lebensjahre war er unfähig ohne Unterstützung zu gehen. Seinen Beruf mußte er aufgeben, weil er die Wohnung nicht mehr verlassen konnte. In den folgenden Jahren stellte sich auch Taubheitsgefühl in den Füßen und Beinen ein. Eine fachärztliche Untersuchung im Alter von 49 Jahren ergab einen spastisch-ataktischen Gang (bei entsprechender Unterstützung, Patient konnte nicht allein gehen). In Armen und Beinen deutlicher Intentionstremor. Nystagmus in Endstellung, rechts mehr als links. Verlangsamte, zeitweilig etwas skandierende Sprache. Beiderseits Hohlfuß und Krallenstellung der Zehen. Damalige Diagnose: *Multiple Sklerose* oder *chronisch-progrediente Kleinhirnerkrankung*. 2 Jahre später wurde bei einer erneuten Untersuchung eine weitere Verschlechterung der Sprache festgestellt. Auch fand sich damals eine Andeutung von Babinski und Oppenheim rechts. Die Koordinationsstörung hatte in allen Gliedern zugenommen. Sonst war der Befund im wesentlichen der gleiche wie vorher. — Gegen Ende desselben Jahres war der Kranke einige Wochen in der Nervenklinik Wiesengrund, von wo er in das Hufeland-Hospital verlegt wurde. Damals war das Gehvermögen etwas gebessert (?), jedoch trat die schwere statische und lokomotorische Ataxie weiterhin deutlich hervor. Das Gesicht erschien *maskenhaft starr*. Die Sprache war skandierend, kloßig, unterbrochen von juchzenden und schlürfenden Lauten. Muskelatrophien im Bereich der Schulter-, Becken- und Extremitätenmuskeln. Kyphose der Brust- und Lordose der Lendenwirbelsäule. Grobe intentionelle Ataxie in allen Gliedern. Pyramiden Symptome beiderseits. Tonuserhöhung in den Beinmuskeln. Tod im Jahre 1933. Obduktionsergebnis nicht bekannt.

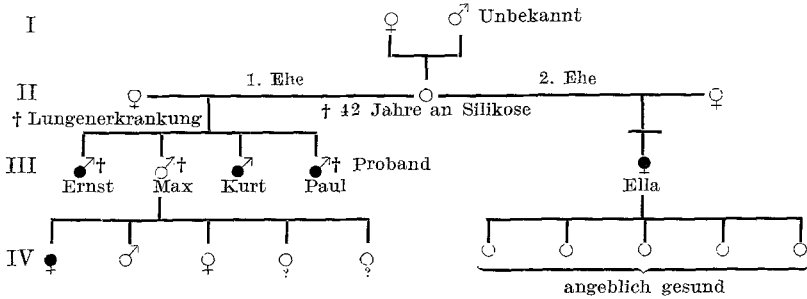
Max K. (*zweitältester Bruder*) war gesund. Starb 1938 an Schlaganfall. Dieser hat 5 Kinder, von denen die älteste Tochter ebenfalls an „Schwäche in den Beinen“ leidet (sie lebt außerhalb, konnte deshalb nicht untersucht werden). Die anderen 4 Kinder sollen gesund sein.

Der *dritte Bruder* Kurt K. war früher gesund, machte den Weltkrieg als Pionier mit. Aus dem Felde brachte er eine Lungenerkrankung mit. Seit dieser Zeit ist sein Gang unsicher, „er wackelt mit den Beinen“.

Eine Stiefschwester Ella K., mit der unser Patient und seine Brüder den Vater gemeinsam hat, starb 1925 (Todesalter nicht bekannt), nachdem sie lange Zeit an einem Lungenleiden gelitten und ebenfalls schwankenden Gang und Wackeln des Körpers und der Glieder gezeigt hatte. Sie hatte 5 Kinder, bei denen ähnliche Erkrankungen bisher nicht bekannt geworden sind.

Unser Patient Paul K. litt seit seinem 50. Lebensjahre an einer ständig zunehmenden Unsicherheit der Beine. Lähmungen, Gefühlsstörungen usw. will er nie beobachtet haben. Dagegen wurde die Sprache undeutlich und verwaschen. Kurze Zeit nach Beginn des Leidens mußte er invalidisiert werden. — Bis zur Aufnahme auf der *Nervenabteilung des Ludwig Hoffmann-Hospitals* am 18. 3. 40 bot er außer einer ausgesprochenen Kyphoskoliose der Wirbelsäule neurologisch das Bild einer sehr schweren cerebellaren Ataxie, die sich sowohl beim Gehen, beim Stehen wie auch bei allen willkürlichen Innervationen bemerkbar machte. Er

konnte nur mit Unterstützung gehen. Keine Pyramidenzeichen. Keine Sensibilitätsstörungen. Bulbär verwaschene, kloßige, verlangsamte und skandierende Sprache. Der im Allgemeinzustand reduzierte und entkräftete Patient erkrankte kurze Zeit nach seiner Aufnahme an einer Grippepneumonie, der er am 22. 4. 40 erlag. Die Obduktion (Prof. Dr. Anders) bestätigte die klinisch diagnostizierte schwere eitrige Bronchopneumonie.



Epikrise. Die Diagnose schien bei K. gegeben. Entsprechend der klinischen Symptomatologie und der Familiengeschichte lautete sie auf „cerebellare hereditäre Ataxie“. Der oben wiedergegebene Stammbaum war durchaus geeignet diese Diagnose zu stützen. Der nachträglich von mir herangezogene neurologische Befund bei dem ältesten Bruder unseres Patienten (Ernst K.), bei dem sich außer der cerebellaren Symptomatik im engeren Sinne Nystagmus, Tonuserhöhung in der Beinmuskulatur, Pyramidenzeichen, Atrophien der Schulter-, Becken- und Extremitätenmuskeln fanden, bei dem ferner Hohlfüße, Krallenstellung der Zehen und eine Kyphose der Brustwirbelsäule beobachtet wurde, gab jedoch der Vermutung Raum, daß es sich bei unserem Patienten nicht um eine reine primäre cerebellare Rindenatrophie, wie wir sie in erster Linie als Grundlage der hereditären cerebellaren Ataxie im Sinne von *Pierre Marie* ansehen, sondern um eine kombinierte Erkrankung verschiedener Systeme handeln könne. Ließen sich doch aus den Aufzeichnungen über Ernst K. spinale (*Friedreich*), cerebellare und — wie wir auf Grund später zu erörternder Überlegungen annehmen dürfen — nigrale (Maskengesicht) und Dentatumsymptome (Sprachstörungen) ablesen. Obgleich die Beobachtung des Paul K. zu kurz und durch die zum Tode führende Bronchopneumonie zu stark beeinträchtigt war, um die Analyse genügend weit vorzutreiben, lag auf Grund der Erfahrungen bei den früher von uns beobachteten Fällen deshalb die Vermutung nahe, daß sich auch bei Paul K. hinter dem Bilde der neurologisch ziemlich reinen cerebellaren Ataxie eine Erkrankung verschiedener Teile der cerebellopetalen und cerebellofugalen Systeme verbergen würde. Es ist bemerkenswert, daß der anatomische Befund diese auf Grund der Familiengeschichte angestellten differentialdiagnostischen Erwägungen tatsächlich weitgehend bestätigte.

Makroskopischer Hirnbefund (Prof. Dr. Hallervorden). Wohlgebildetes Gehirn ohne deutliche Atrophie. Die weichen Häute sind über der Konvexität sehr stark getrübt und sulzig verdickt, längs der Gefäße sind hier und da weißliche Knötchen zu sehen. Die Gefäße an der Basis sind deutlich erweitert und an verschiedenen Stellen mit kleinen weißlichen Einlagerungen versehen. Das Kleinhirn ist etwas atrophisch und erreicht den Hinterhauptspol nicht. Medulla und Brücke erscheinen (relativ) schmal. Es scheint, als ob die rechte Seite der Brücke ein klein wenig mehr abgeflacht ist als die linke. Die beiden Kleinhirnhemisphären sind gleich groß, eine Lappchenatrophie ist nicht zu erkennen.

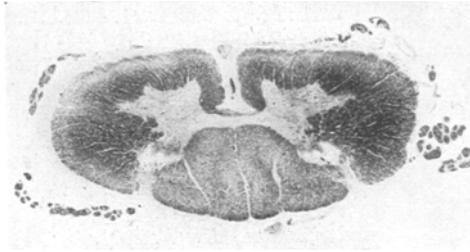


Abb. 9.

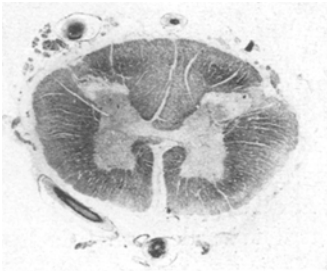


Abb. 10.

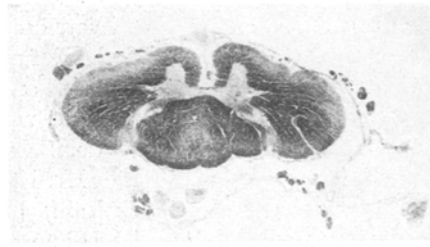


Abb. 11.

Abb. 9—11. Fall 5. Rückenmark 5mal (*Heidenhain*). Aufhellungen in den Randzonen, besonders der Vorderseitenstränge und in den *Goll*schen Strängen. Wurzeln intakt.

Mikroskopischer Befund (Prof. Dr. Hallervorden). Rückenmark kaum verschmälert. Im Markscheidenpräparat mäßige Ausfälle in der Randzone der gesamten Vorderseitenstränge. In den Hintersträngen nur geringe Ausfälle von Fasern, namentlich in den *Goll*schen Strängen (hier Wirbelbildung). Vorderhornzellen o. B. Hintere und vordere Wurzeln nicht verändert. Pyramidenbahnen intakt (Abb. 9—11).

Ischiadicus. Auffallend zahlreiche *Renau*dsche Körperchen, leichte Auflockerung der Fasern mit interstitieller Kernvermehrung, einzelne Fettkörnchenzellen. In verschiedenen Bündeln Verarmung an Markfasern.

Brücke. Stark verschmälertes Fuß mit vielfachen Zellausfällen und Entmarkung der Querfasern (Abb. 12).

Kleinhirn. Beträchtliche Verschmälерung des Marklagers ohne deutliche Ausfälle von Markfasern, aber starker Vermehrung der Gliakerne. Im Nucl. dentatus erhebliche Zellausfälle, geschrumpfte Ganglienzellen und Vermehrung der Gliakerne, jedoch keine Entmarkung der Bindearme. *Purkinje*-Zellen streckenweise ausgefallen und erkrankt, besonders in Wurm und Hemisphären; Tonsillen wesentlich besser erhalten. Eigenartige Verlagerung der Flocke ins Mark?

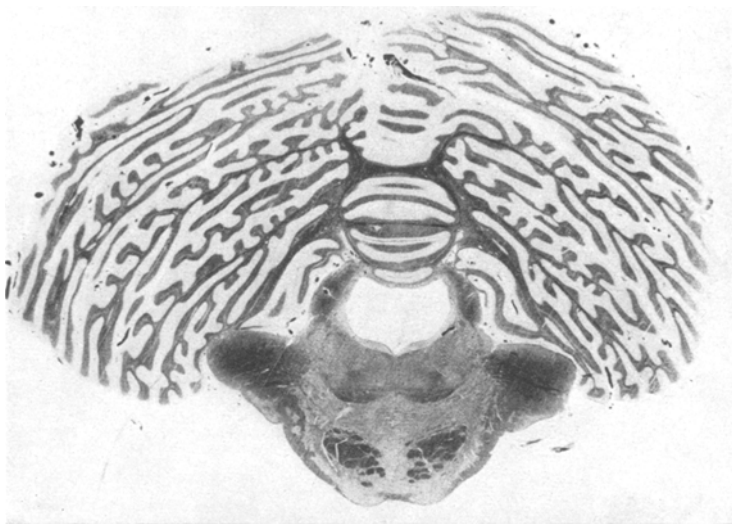


Abb. 12. Fall 5. Brücke 2mal (*Heidenhain*). Weitgehender Ausfall der Brückenquerfasern.



Abb. 13. Fall 5. Untere Olive 10mal (*Thionin*). Olivenatrophie. Reduzierung der Olivenzellen, besonders im dorsomedialen Teil des Kernbandes.

Substantia nigra intakt.

Oliven. Beträchtliche, aber nicht vollständige Zellausfälle, besonders im dorsalen Band, der Rest ist stark atrophisch, Vermehrung der Gliakerne (Abb. 13).

Im *Großhirn* mäßige Ausfälle im Putamen, Zellatrophie, Vermehrung der Astrocyten mit relativ viel grünlichem Pigment. Im Pallidum geringe Zellausfälle, leichte Vermehrung der Glia, ebenso im Corpus Luys. Im Thalamus mäßige Zellausfälle und Sklerose der Nervenzellen. Vermehrung der Glia im Mark.

Zusammenfassung. Oliven- und Brückenfußatrophie, Atrophie des Nucl. dentatus und Schädigung der Kleinhirnrinde. Mäßige Ausfälle im Putamen und Pallidum sowie im Thalamus mit Vermehrung der Glia. Degenerationen in Hintersträngen und Randpartien der Vorderseitenstränge. Pyramidenbahnen intakt. Keine sichere neurale Muskelatrophie.

In diesem Fall ist die Atrophie des Brückenfußes ziemlich weit, die der Oliven und olivo-cerebellaren Fasern etwas weniger fortgeschritten. Der Fall steht hinsichtlich der Brückenfuß-Oliveneränderungen, also den Beobachtungen 1—4 ziemlich nahe. Die leichteren spinalen Veränderungen stellten sich auch bei ihm als Aufhellungen der Randzone der Vorder- und Seitenstränge dar, genau wie im Fall 2, 3 und 4. Dazu kommt eine Atrophie der Hinterstränge im Sinne des „Friedreich“. Erweitert wird der Befund durch die erhebliche Schädigung des Nucl. dentatus.

Die angedeutete Kombination der Br.F.-Ol.Atr. mit spinalen Veränderungen im Sinne des „Friedreich“ einerseits und mit einer primären Atrophie des Dentatum andererseits, tritt uns nun in den folgenden 4 Beobachtungen in noch wesentlich stärkerem Maße entgegen. Bei ihnen sind die Veränderungen des Rückenmarks und Dentatum zum Teil ebenso stark, zum Teil sogar noch stärker ausgeprägt als die des Brückenfußes bzw. der Oliven.

Fall 6. Ottilie Bar., geb. 26. 11. 92, aufgenommen 28. 4. 37, gest. 28. 1. 38. Über Nervenerkrankungen in der Familie ist *nichts* bekannt. — Früher gesund. Mit 29 Jahren Infektion mit Lues. Beginn der jetzigen Erkrankung im 39. Lebensjahre mit Verwaschenheit der Sprache und Zittern in den Händen. Bei einer nervenärztlichen Untersuchung im September 1932 wurde von einem erfahrenen Neurologen ein „*postencephalitischen Zustand*“ diagnostiziert, der mit einer Striatumerkrankung in Verbindung gebracht wurde. Die Einzelheiten des damals erhobenen Befundes liegen leider nicht vor.

Am 28. 4. 37 Aufnahme auf der *neurologischen Abteilung des Ludwig Hoffmann-Hospitals*. Neurologischer Befund: Kopf, im Liegen ruhig gehalten, zeigt beim Sitzen einen deutlichen Wackeltremor mit nickenden und schüttelnden Bewegungen. Beiderseits Exophthalmus. Graefe, Moebius +. Weite, etwas entrundete und auf Licht nicht ganz ergiebig reagierende Pupillen. Blickrichtungsnystagmus in Endstellung rechts und links. Links Verdacht auf temporale Abblassung. — Sehr langsame, skandierende, näselnde Sprache mit eigentümlich gequetschtem Stimmklang. Die sprachlichen Äußerungen sind oft unterbrochen von juchzenden oder krächzenden Inspirationsgeräuschen. Hebung des Gaumensegels beim Phonieren beiderseits unzureichend. — Finger und Hände zeigen in der Ruhe dauernde Spontانبewegungen athetoiden Charakters. Tonus wechselnd, bisweilen Andeutung von Spasmus mobilis. Armsehnenreflexe o. B. Bauchdeckenreflexe: obere beiderseits +, untere beiderseits ∅. Am rechten Bein deutlichere Tonussteigerung. P.S.R. rechts gesteigert, links ∅. A.S.R. beiderseits ∅. Pyramidensymptome beiderseits +. Schwerste statische und lokomotorische Ataxie beim Gehen, Stehen und Sitzen. Schwerste Intentionataxie bei Greif- und Zeigebewegungen. — Internistisch keine Besonderheiten. Blutstatus o. B. Liquor völlig o. B. — Psychisch ausgesprochen euphorisch, kritiklos. — Im Laufe der weiteren Beobachtung Zunahme der Störung

der Sprache, die schließlich ganz unverständlich wurde. — Vom Herbst 1937 fortschreitender allgemeiner körperlicher Verfall. — 28. I. 38 Exitus letalis an ausgedehnter Bronchopneumonie und eitriger Bronchitis (durch Sektion — Prof. Dr. Anders — bestätigt).

Epikrise. Bei dieser Kranken war früher von sachverständiger Seite ein „postencephalitischer Zustand“ diagnostiziert. Als wir die Kranke 5 Jahre später auf der Abteilung sahen, schwankten wir anfangs in der Beurteilung des eigenartigen Krankheitsbildes. Die cerebellare Symptomatik und der ophthalmoskopische Befund, der links eine leichte temporale Aufhellung des Opticus zeigte, sprach am ehesten für eine multiple Sklerose. Mit dieser Annahme waren die Ausfälle der Sehnenreflexe an den unteren Extremitäten schon schwerer in Einklang zu bringen. Indes schien uns dieser Befund ebensowenig wie die besondere Sprachstörung hinreichend, um die Diagnose einer multiplen Sklerose ganz fallen zu lassen.

Makroskopischer Hirnbefund (Prof. Dr. Spatz). Die Gefäße der Basis sind zart. Auch an der Konvexität keine Gefäßveränderungen. Die weichen Häute sind über der ganzen Konvexität mäßig getrübt. Keine ausgesprochene Atrophie des Großhirns.

Kleinhirn deutlich atrophisch, besonders an der Dorsalseite. Brücke und Medulla scheinen etwas verkleinert und besonders die seitlichen Teile der Brücke abgeflacht zu sein. Auch die Oliven sind verschmälert und treten nur undeutlich hervor. Auf Querschnitten sieht man den Nucl. dentatus und Umgebung gut erhalten, ebenso das Kleinhirnmark. Subst. nigra gut erhalten. Stammganglien o. B. Globus pallidus deutlich braun. Corpus subthalamicus gut zu erkennen. Keine Entmarkungsherde.

Das Rückenmark ist schmal. Die vorderen Wurzeln sind dünn, die hinteren Wurzeln sind ebenfalls zart und wohl etwas atrophisch. Die Fasern der Cauda equina sind deutlich verdünnt. Auf dem Querschnitt leichte graue Verfärbung der nicht eingesunkenen Hinterstränge und der seitlichen Ränder. Das Lumbalmark ist frei.

Die Hirnventrikel sind gleichmäßig etwas erweitert, besonders aber der 4. Ventrikel. Vermehrung des äußeren Liquor.

Histologischer Befund (Prof. Dr. Hallervorden). Im Rückenmark Degenerationen der Hinterstränge und Kleinhirnsseitenstrangbahnen ohne Beteiligung der Pyramidenbahnen. Ausfall von Vorderhornzellen und beträchtliche Degenerationen der Fasern in den vorderen Wurzeln, ganz besonders im Lendenmark.

In der *Medulla oblongata*, welche stark verschmälert ist, vollständige Atrophie der Hauptoliven, in denen fast gar keine Zellen mehr zu finden sind. Mäßige Schädigung der Brückenkerne mit deutlicher Verkleinerung des Brückenfußes. Die obere Olive ist intakt.

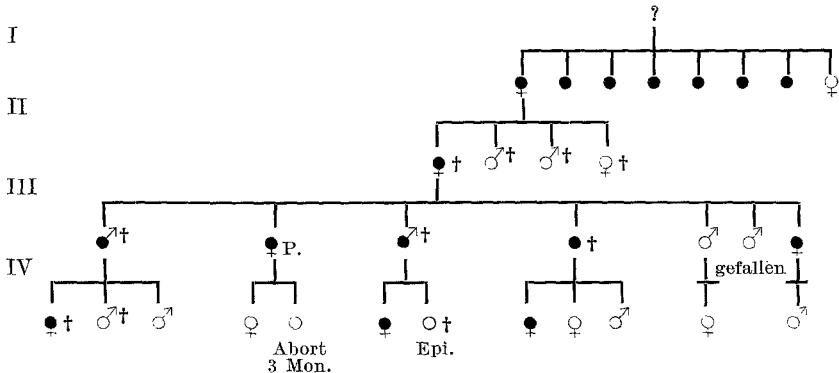
Im Kleinhirn Verschmälerng des Marks. Schwere Schädigung des *Nucleus dentatus* mit Gliavermehrung und deutliche Atrophie der dort beginnenden Bindearme. Beginnende Rindenatrophie des Kleinhirns mit beträchtlichem Ausfall von *Purkinje*-Zellen, wobei der Wurm, die Tonsillen und die Flocke besser erhalten sind. In den geschädigten Bezirken ist auch die Körnerschicht leicht aufgehellt. Im Roten Kern einzelne Ganglienzellausfälle, Vermehrung der Gliakerne. Die *Subst. nigra* ist vollständig erhalten.

Im Großhirn geringe Verschmälerng der Windungen, besonders im Stirnhirn. In dem etwas verkleinerten Striatum deutliche diffuse Ausfälle von Nervenzellen,

mäßige Vermehrung der Gliakerne und Neuronophagien. Im Pallidum leichte Ausfälle im äußeren Gliede und durchgängige mäßige Vermehrung der Gliakerne. Das gleiche gilt vom Corpus Luys. Im Thalamus ebenfalls deutliche Vermehrung der Gliakerne.

In der Hirnrinde geringfügige diffuse Ausfälle und deutliche Vermehrung der Gliakerne. Die Ganglienzellen zum Teil dunkler angefärbt, scharfkantig ohne wesentliche Änderung der Zellstruktur (beginnende Sklerose).

7. Fall. Minna Mal., geb. 29. 12. 75, aufgenommen 18. 10. 32, gest. 21. 8. 37. Über die Familienverhältnisse unterrichtet am besten der nachstehende Stammbaum.



Stammbaum Minna M. (Fall 7).

Es waren demnach die Großmutter mütterlicherseits und 6 ihrer Geschwister, die Mutter, 3 Brüder und 1 Schwester unserer Patientin sowie 3 Nichten an dem gleichen Leiden erkrankt wie Probandin. Diese Angaben sind früher von anderer Seite durch ärztliche Untersuchung der gesamten Familie kontrolliert und bestätigt, die Zahl der erkrankten Familienmitglieder (wir selbst konnten die außerhalb ansäßige Familie aus äußeren Gründen nicht untersuchen) soll sogar noch beträchtlich größer gewesen sein.

Unsere Patientin war bis etwa zum 40. Lebensjahre ganz gesund und in jeder Beziehung voll leistungsfähig. Ungefähr um diese Zeit stellten sich Gleichgewichtsstörungen ein, sie stolperte häufig, trat fehl und wurde auch in den Händen unsicher, sie bemerkte Zittern und unwillkürliche ausführende Bewegungen. Gleichzeitig wurde die Sprache langsamer und undeutlicher. Die Störungen nahmen im Laufe der Jahre langsam zu. 1930 kurz dauernder Krankenhausaufenthalt wegen einer Schlüsselbeinfraktur, die sie sich bei einem Sturz zugezogen hatte. Im Mai und Oktober 1932 war sie einige Wochen auf der *neurologischen Abteilung des Krankenhauses Moabit*. Dort bot sich bereits ein schweres cerebellares Syndrom. Diagnose: Hereditäre cerebellare Ataxie. Die seinerzeit von mir vorgenommene Encephalographie ergab einen allgemeinen Hydrocephalus mittleren Grades.

Von Oktober 1932 bis zu ihrem Tode war die Patientin dann auf der *neurologischen Abteilung des Ludwig-Hoffmann-Hospitals*, wo wir einen langsam fortschreitenden cerebellaren Symptomenkomplex beobachten konnten, auf dessen Wiedergabe im einzelnen verzichtet werden kann. Auffällig war das grobe spontane Kopfwackeln, das schon bei der geringsten Innervation der Hals-Nackmuskeln in Erscheinung trat, ferner das geradezu groteske Intentionswackeln und endlich die schwere Sprachstörung, die sich in einer Verlangsamung, Dehnung des Sprachrhythmus, dysarthrischer Verwaschenheit und in einer besonderen Veränderung des Stimmklanges ausdrückte. Der Klang der Stimme war naseind und

gequetscht. Laute inspiratorische Geräusche unterbrachen häufig die an sich schon schwer verständlichen sprachlichen Äußerungen. Ophthalmologisch fand sich links eine leichtgradige Abblassung der ganzen Papille. — Das Fehlen der Achillessehnenreflexe sowie leichte Störungen der epikritisch-sensiblen Funktionen ließen die Mitschädigung des Rückenmarks eindeutig erkennen. — Im Laufe der Zeit verschlechterte sich das Bild langsam fortschreitend. Am 21. 8. 37 starb die Patientin unter Erscheinungen allgemeiner Entkräftung.

Epikrise. Die Diagnose einer hereditären cerebellaren Ataxie stand bei dieser Patientin von Anfang an so fest, daß besondere differentialdiagnostische Erwägungen nicht in Betracht kamen. Leider standen uns genauere neurologische oder autoptische Befunde von anderen Familienangehörigen nicht zur Verfügung, die uns — wie im Fall 5 — schon zu Lebzeiten der Kranken über den Charakter und vor allem dem Sitz des Leidens genauer hätten informieren können. Trotzdem war schon aus dem klinischen Befunde die Ausdehnung der vorliegenden Veränderungen sicher zu erschließen. So schien uns besonders die schwere Koordinationsstörung der Sprach- und Atemmuskulatur bemerkenswert (Dentatumschädigung). Eine Beteiligung des Rückenmarks ergab sich ohne weiteres aus dem neurologischen Befund, eine Schädigung der Großhirnrinde im Sinne einer allgemeinen Atrophie aus dem sich allmählich abzeichnenden psychischen Abbau. So war mit Sicherheit anzunehmen, daß keine reine Kleinrindenatrophie vorlag, sondern daß die anatomischen Veränderungen wesentlich ausgedehnter sein mußten.

Makroskopischer Hirnbefund (Prof. Dr. Hallervorden). Sehr kleines Gehirn. Weiche Häute völlig zart und nicht getrübt. Basale Gefäße zart, nur die Carotiden sind etwas sklerosiert. Deutliche Verkleinerung der Windungen der Konvexität des Stirn- und Scheitellappens. Unterfläche der Schläfenlappen normal. Unterfläche der Stirnlappen, jedenfalls im medialen Gebiet, nicht atrophisch. Die Zisternen klaffen. Die einzelnen Läppchen des atrophischen Kleinhirns springen fast kammartig hervor. Der Wurm nimmt an der Atrophie teil; auch die Flocke scheint nicht verschont zu sein. Die Konturen der Brücke, auch die Brücken-Kleinhirnarne treten deutlich hervor, aber die Brücke ist im ganzen verkleinert. Die Oliven treten deutlich hervor. Das Mittelhirn ist verkleinert. Die einzelnen Abschnitte des Mittelhirns sind gut erkennbar. Der Querschnitt durch das Rautenhirn zeigt eine Erweiterung des 4. Ventrikels und Verkleinerung des gesamten Rautenhirns. Ein Querschnitt durch die Brücke auf der Höhe des Locus coeruleus läßt neben der Erweiterung der Ventrikel eine Atrophie der Bindearme erkennen, ebenso einen Schwund der quergetroffenen Fasern.

Mikroskopischer Befund (Prof. Dr. Hallervorden). *Rückenmark.* Degeneration der Hinterstränge und Kleinhirnseitenstrangbahnen, Ausfall in den Clarkeschen Zellen. Pyramidenbahnen intakt.

Schwere Ausfälle in den Vorderhörnern mit Schädigung der vorderen Wurzeln.

Oliven schwer atrophisch, nur wenige Zellen erhalten, im Markscheidenpräparat Andeutung von Pseudohypertrophie (Abb. 14).

In der *Brücke* mäßige, aber deutliche Atrophie der Brückenfußganglien und -fasern (Abb. 15 und 16).

Im *Kleinhirn* Marksubstanz reich an Gliakernen. Nucl. dentatus völlig atrophisch bis auf einzelne Zellen (Abb. 17). Leichte Schädigung des Bindearms. Kleinhirnrindenatrophie besonders in den dorsalen Anteilen und den Hemisphären,



Abb. 14. Fall 7. Untere Olive 10mal (Thionin). Schwere Degeneration der unteren Olive. Es sind nur noch vereinzelte Ganglienzellen im Verlauf des Zellbandes erkennbar.

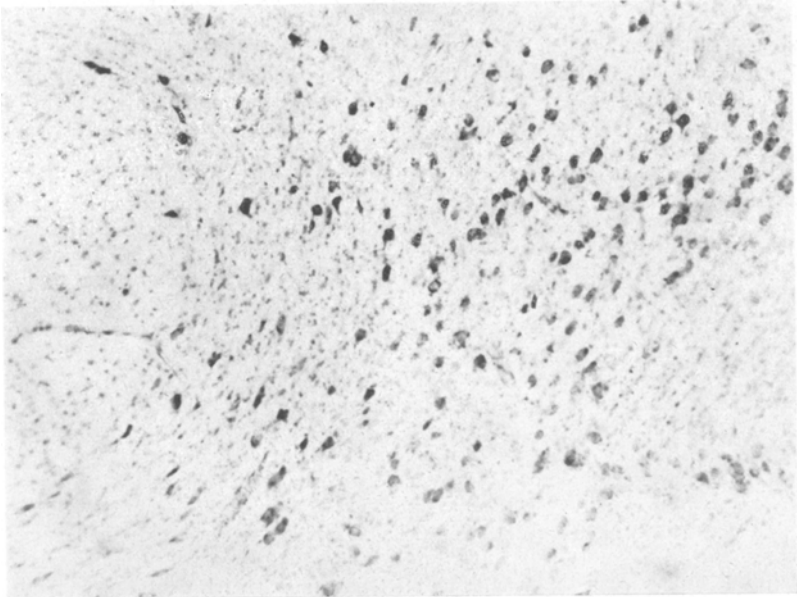


Abb. 15. Fall 7. Brücke 100mal (Thionin). Unregelmäßig verstreute Ausfälle von Brückenganglienzellen im Brückenfuß. Starke Gliavermehrung.

während die basalen Anteile der Hemisphären sowie Tonsille und Flocke besser erhalten sind. Auch die oberen Anteile des Wurms sind, wenn auch nicht unversehrt,

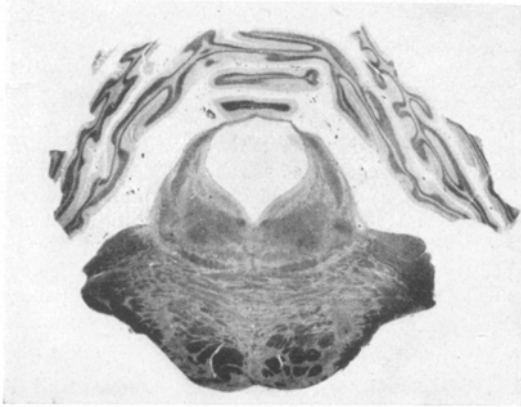


Abb. 16. Fall 7. Brücke 2mal (Heidenhain). Schwund der Brückenquersfasern, besonders im Stratum superficiale pontis.

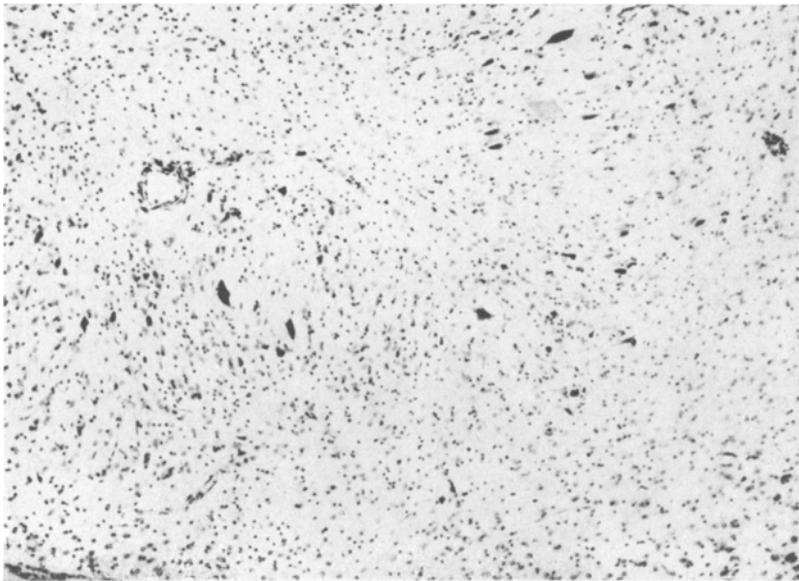


Abb. 17. Fall 7. Nucl. dentatus 20mal und 100mal (Thionin). Schwerste Atrophie der Ganglienzellen des Nucl. dentatus. Nur noch einzelne Zellen sind erkennbar. Starke Glia-vermehrung.

doch weniger geschädigt als die benachbarten Hemisphärenabschnitte. Sehr beträchtlicher Ausfall an *Purkinje*-Zellen, Wucherung der *Bergmann*schen Glia und leichte, aber deutliche Rarefizierung der Körnerschicht in den betroffenen Gebieten.

Striatum deutlich geschrumpft mit relativer Verbreiterung der inneren Kapsel, Zellausfälle und Zellatrophie mit grünlichem Pigment in der Glia.

Im *Pallidum* nur mäßige Zellausfälle, aber deutliche Gliavermehrung, desgleichen im Corpus Luys. Im Thalamus leicht diffuse Vermehrung der Gliakerne. *Substantia nigra* intakt.

Im *Großhirn* leichte Vermehrung der Glia im Mark, in der Rinde geringe Ausfälle, Zellsklerosen, Frontalhirn leicht atrophisch.

Zusammenfassung. Br.F.-Ol.Atr. Kleinhirnrindenatrophie. Schwere Atrophie des Nucleus dentatus. Atrophie der Hinterstränge. Spinale Muskelatrophie?

Fall 8. Gertrud Fried., geb. 24. 12. 05, aufgenommen 9. 3. 35, gest. 13. 7. 40. Aus der Familienvorgeschichte ist bemerkenswert, daß der *Vater* an einem ähnlichen Leiden wie die Patientin gelitten hat. Etwa im 4. Dezennium (genaue Unterlagen waren nicht vorhanden) traten bei dem bis dahin gesunden Manne Gangstörungen auf, so daß er wie ein Betrunkener torkelte. Später wurden auch Hände und Arme bei allen Verrichtungen zunehmend unsicher, außerdem gesellte sich ein starker Tremor hinzu, so daß er in seiner Heimatstadt allgemein der „Zitter-Kroll“ genannt wurde. Er starb am 23. 9. 27 in der Brandenburgischen Landesanstalt Lübben nach einem Anstaltsaufenthalt von 5 Monaten. Es wurden dort schwerste ataktische Störungen an Armen und Beinen, eine hochgradige artikulatorische Sprachstörung sowie eine fortschreitende Demenz festgestellt. Eine Obduktion fand leider nicht statt.

Unsere Patientin hatte 8 Geschwister, die bisher angeblich alle gesund geblieben sind; 2 Geschwister waren in der frühen Kindheit gestorben. Sie selbst akquirierte 1925 (mit 20 Jahren) eine Lues, die mit Schmiekuren behandelt wurde. 1931 traten zuerst Gehstörungen auf, sie klagte über Einknicken der Beine und Wackeln des Körpers. Eine kurzfristige klinische Beobachtung im damaligen Krankenhaus Berlin-Lankwitz (1931) ergab die Verdachtsdiagnose „*Progressive Paralyse*“ (positive Blutreaktionen; Liquoruntersuchung verweigert).

Im Oktober 1932 sah ich die Patientin zuerst auf der *Nervenabteilung des Moabiter Krankenhauses*. Die Aufnahme erfolgte, weil sich die Unsicherheit beim Gehen verstärkt hatte. Außer einer deutlichen artikulatorischen Sprachstörung fielen bei Zielversuchen und gelegentlich auch in der Ruhe choreiforme Bewegungen der Finger, Hände und Arme, gelegentlich auch der Beine auf. Außerdem bestand eine gewisse statische und lokomotorische Ataxie. Psychisch war Patientin ganz unkritisch, ohne jede Krankheitseinsicht und völlig ablehnend gegen jedes aktiv diagnostische oder therapeutische Vorgehen. Wa.R. im Blut + + + +. Liquor völlig o. B. Auf Grund dieses Befundes wurde seinerzeit die Vermutungsdiagnose auf eine *Huntingtonsche Chorea* gestellt. — Als die Patientin im Januar 1935 wieder auf die Abteilung kam, war der Zustand im ganzen deutlich verschlechtert, sie konnte nur noch wenige Schritte mit Unterstützung gehen und litt an dauernder choreiformer Bewegungsunruhe der Gesichts-, Arm- und Beinmuskeln. Sehr deutlich war der fortschreitende Persönlichkeitsverfall. Am 9. 3. 35 Aufnahme auf der *neurologischen Abteilung des Ludwig Hoffmann-Hospitals*, wo die Kranke bis zu ihrem am 13. 7. 40 erfolgten Ableben verblieb. Bei der Aufnahme trat die schon oben erwähnte choreatische Komponente des Krankheitsbildes noch deutlich hervor, daneben bestand eine grobe Ataxie, die sich besonders bei zielgerichteten Willkürbewegungen, beim Sitzen, Stehen und Gehen bemerkbar machte und typisch cerebellaren Charakter zeigte. Besonders auffällig war die Beteiligung der Sprach- und Atemmuskulatur. Die Sprache war deutlich verlangsamt, im Rhythmus gestört, artikulatorisch verwaschen und oft von krächzenden oder schluchzenden inspiratorischen Lauten durchsetzt. Es bestand zeitweise grobes spontanes Kopfwackeln. Beide Achillessehnenreflexe waren stark abgeschwächt, Babinski und Oppenheim beiderseits +. Psychisch erhebliche Einengung, völlige Einsichtslosigkeit, zeitweise läppisch-euphorische, dann wieder hypochondrisch-depressive Stimmungslage. — In der folgenden Zeit konnten wir mehrfach Zustände von

Atemnot beobachten, die von starkem inspiratorischem Stridor eingeleitet und begleitet waren. Im Laufe der Jahre trat die choreiforme Bewegungsunruhe mehr und mehr zurück, wenn sie auch nie ganz verschwand. Dagegen verstärkten sich die cerebellaren Störungen langsam fortschreitend, so daß die Kranke schließlich das Bett nicht mehr verlassen konnte. Bei der Untersuchung im August 1938 fanden wir bei der Prüfung des — im allgemeinen herabgesetzten — Muskeltonus einschließende Spasmen in der Beinmuskulatur, vor allem in den Adductoren, ferner grobe, nicht rhythmische Zuckungen von myoklonischem Charakter in der Oberschenkelmuskulatur. Der psychische Abbau schritt im Laufe der Jahre immer mehr fort, gegen Ende ihres Lebens bot die Kranke das Bild einer schweren organischen Demenz. — Am 13. 7. 40 starb die hochgradig entkräftete Kranke unter Erscheinungen eines zentralen Atemstillstandes.

Epikrise. Dieser Fall lag anfangs diagnostisch nicht ganz klar. Der in den ersten Jahren des Leidens im Vordergrund stehende Symptomenkomplex hatte die Diagnose auf eine falsche Fährte, nämlich zur Annahme eines erheblichen Veitstanzes geführt, nachdem die differentialdiagnostisch in Betracht kommende choreiforme Paralyse (Lues in der Vorgeschichte, stark positive Wa.R. im Blut, dysarthrische Sprache, beginnende Demenz) durch Untersuchung des Liquor ausgeschlossen werden konnte. Erst in den folgenden 3 Jahren wurde der cerebellare Charakter der motorischen Störungen so deutlich, daß alle Zweifel an der Diagnose einer cerebellaren Ataxie schwanden. Dies langsame Zurücktreten einer anfangs dominierenden choreaähnlichen Bewegungsunruhe zugunsten eines grob cerebellaren Symptomenkomplexes ist höchst beachtenswert. Auf Grund dieses Verlaufs mußte angenommen werden, daß der Krankheitsprozeß zuerst das Striatum befallen und sich erst später in den spinocerebellaren Systemen etabliert hatte. Erst die weitere Entwicklung, die zur Beobachtung ganz ähnlicher Störungen der Sprache und der Koordination führte, wie in den Fällen 6 und 7 — mit denen der Fall überhaupt enge Verwandtschaft hat — ließ bei uns den Verdacht aufkommen, daß die ursprünglich als choreatisch gedeuteten und auf eine Striatumschädigung bezogenen Bewegungsstörungen in Wirklichkeit Ausdruck einer Läsion cerebellofugaler Systeme, insonderheit des Dentatum-Bindearmsystems waren. Diese Vermutung wurde durch den anatomischen Befund gestützt, denn es fanden sich im Striatum und Pallidum nur verhältnismäßig geringe Veränderungen, die sich weder qualitativ noch quantitativ von denen unterschieden, wie sie in unseren anderen Fällen bestanden, ohne daß choreiforme Störungen zu Lebzeiten aufgetreten wären. Viel schwerer dagegen war die Schädigung der unteren Oliven und der beiden Zahnkerne ausgeprägt.

Makroskopischer Hirnbefund (Prof. Dr. Hallervorden). Kleinhirngewicht 95 g. Die Gefäße der Basis sind dünn und zart. Die Ventrikel sind gleichmäßig auf beiden Seiten etwas erweitert. Die Subst. nigra ist etwas blaß.

Rückenmark: ist im ganzen etwas dünn, besonders fällt dies im Lumbalmark auf. Die vorderen wie die hinteren Wurzeln sind dünner als normal. Die Pia hat über dem ganzen Rückenmark einen leicht bräunlichen Ton. Dasselbe ist der Fall an der Basis der Medulla oblongata.

Mittelhirn, Brücke, Kleinhirn und Medulla oblongata bleiben in ihrer Größe etwas hinter den Proportionen des Großhirns zurück. Die Oliven springen wenig hervor, die Brücke ist beiderseits etwas abgeflacht. Auf Frontalschnitten durch das Kleinhirn zeigt sich an der Brücke eine relative Verkleinerung des Fußes gegenüber der Haube. Der Querschnitt der Medulla oblongata ist sehr klein. Die Oliven erscheinen gegenüber der Pyramidenbahn relativ klein. Das Mark des Kleinhirns ist verschmälert, die Flocke dagegen relativ gut erhalten.

Mikroskopischer Befund (Prof. Dr. Hallervorden). *Rückenmark*: Degeneration der Hinterstränge und Kleinhirnseitenstrangbahnen. Die Pyramidenbahn ist intakt

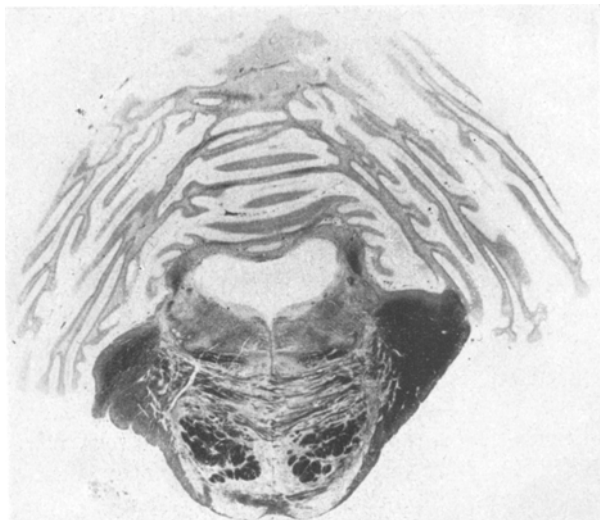


Abb. 18. Fall 8. Brücke 2mal (*Heidenhain*). Leichterere Ausfall von Brückenquerfasern.

bis auf leichte Ausfälle im Lendenmark. Die vorderen und hinteren Wurzeln sind an Fasern verarmt. Die Ganglienzellen in den Vorderhörnern sind zum größten Teil ausgefallen. Im Lendenmark sind nur noch wenige Exemplare vorhanden. Medulla oblongata: Fast vollständige Verödung der Oliven.

Substantia nigra: Fast normal, ganz geringe Pigmentaustreuung, keine Narbenbildung. Im Roten Kern auffällig viel Glia.

Brücke: Nur geringe Ausfälle an Nervenzellen und mäßige Vermehrung der Glia (Abb. 18). Obere Olive intakt.

Kleinhirn: Das Mark des Kleinhirns ist verschmälert und sehr gliareich. Der Nucl. dentatus ist schwer geschädigt und weitgehend verodet. Beträchtliche Gliawucherung. Der Hilus ist aufgeheilt und es besteht eine nicht ganz vollständige Atrophie der Bindearme. In der Kleinhirnrinde Ausfälle von *Purkinje*-Zellen, besonders in den Hemisphären und hier bevorzugt in den peripheren Teilen. Die Körnerschicht ist stellenweise leicht aufgeheilt.

Hirnrinde und Stammganglien o. B.

Zusammenfassung: Geringe Brückenatrophie, Verödung der unteren Oliven und des N. dentatus mit Atrophie der Bindearme. Mäßige Schädigung der Kleinhirnrinde. Degeneration der Hinter- und Kleinhirnseitenstränge. Bedeutende Nervenzellausfälle im Rückenmark und Anzeichen neuraler Muskelatrophie.

Fall 9. Dröm., 55jährige Ehefrau (Fall 4 von *Wette*). Über die Familie konnten wir folgendes erfahren: ein Bruder der Kranken, der außerhalb von Berlin wohnt, geht seit mehreren Jahren an Stöcken, weil er „unsicher“ auf den Beinen ist. 2 Vettern mütterlicherseits hatten das gleiche Leiden wie unsere Kranke. Sie konnten nicht gehen und lagen in den letzten Jahren ihres Lebens „gelähmt“ im Bett. Todesart und Todesdatum dieser beiden ist trotz entsprechender Nachforschungen nicht zu ermitteln. Die Eltern selbst waren angeblich gesund. Über Geistes- und Nervenkrankheiten, Suicide, Krampfleiden, Imbezillität, kriminelle Delikte usw. in der Familie, war sonst nichts bekannt. — Nach Angabe der Tochter soll unsere Patientin seit 17 Jahren krank sein. Das erste Anzeichen des Leidens war eine Gangstörung, die die Patientin zwang, sich an den Wänden und Möbeln zu stützen, weil sie sonst taumelte und schwankte. Diese Störung besserte sich zeitweise so weit, daß die Kranke ganz leidlich laufen konnte, kehrte aber nach relativ freien Intervallen immer wieder und verstärkte sich im Laufe der Jahre so, daß sie seit 3 Jahren ganz an das Bett gebunden war. In den letzten Jahren (Genaueres darüber war weder von der Patientin noch von ihrer Tochter zu erfahren) veränderte sich die Sprache: sie wurde langsam, eigenartig gedehnt und undeutlich; Seh- und Blasenstörungen sollen früher nie bestanden haben. Geistig war die Kranke bis zur Krankenhausaufnahme im großen und ganzen rege und nicht erkennbar verändert. Erst in den letzten Monaten hatte die Teilnahme an den Vorgängen in ihrer Umgebung etwas abgenommen. Damals stellte sich auch eine Blaseninkontinenz ein, die den Anlaß zur Krankenhausaufnahme gab. Bei der Aufnahme im *Ludwig Hoffmann-Hospital* am 20. 9. 37 ergab die Untersuchung der inneren Organe nichts Pathologisches. Die Kranke befand sich in etwas reduziertem Allgemeinzustand. *Neurologischer Befund*: Beiderseits ziemlich deutliche temporale Abblassung der Papille, rechts mehr als links. Die linke Pupille war etwas weiter als die rechte, reagierte prompt und ausgiebig auf Licht, während die Lichtreaktion rechts leicht herabgesetzt und verlangsamt erschien. Blickparese nach links und oben. Trigemini o. B. Leichtes Hängen des linken Mundfacialis. Das Gaumensegel wurde beim Phonieren nur sehr mangelhaft gehoben. Zunge o. B. Sprache skandierend, dysarthrisch verwaschen mit starkem nasalen Beiklang, sehr schwer verständlich. Neigung zum Verschlucken. — In beiden Armen spastische Erhöhung des Dehnungswiderstandes, besonders in den Beugern. Keine Muskelatrophie. Herabsetzung der groben Kraft und starke Einschränkung aller aktiven Bewegungen. — Triceps- und Radiusperiostreflex +, links etwas stärker als rechts. Keine pathologischen Reflexe. — Zielbewegungen beiderseits deutlich ataktisch unsicher. An den Beinen spastische Tonussteigerung, links stärker als rechts. Keine Muskelatrophien. Aktive Bewegungen werden nur ganz langsam und in geringem Umfang ausgeführt. — Bauchdeckenreflexe negativ (schlafe Bauchdecken). Patellarsehnenreflexe +, rechts = links abgeschwächt. Achillessehnenreflexe rechts +, links gesteigert. Babinski rechts angedeutet, links stark +. Oppenheim links +. — Knie-Hackenversuch wegen der spastischen Parese nicht ausführbar, jedoch zeigte schon der geringe Ansatz zu dieser Bewegung starkes ataktisches Wackeln. — Meist lag Patientin im Bett in Rückenlage, Kopf und Schultern nach links gedreht. — Sie konnte weder gehen noch stehen und knickte beim Versuch, sich auf die Beine zu stellen sofort zusammen. Aufrichten konnte sie sich nur unter Zuhilfenahme beider Hände und unter starkem Wackeln des Kopfes und der Arme. — Eine genauere Prüfung der Sensibilität war wegen der Aufmerksamkeitsstörung nicht durchführbar. Größere Reize wurden richtig angegeben. — Eine elektrische Untersuchung der Gesichts- und Handmuskulatur ergab keinen pathologischen Befund. — Im Verlaufe der Beobachtung verstärkten sich die cerebellaren Symptome mehr und mehr. Die Sprache wurde zunehmend verwaschen und dysarthrisch. Beim Versuch zu sprechen, traten japsende und schluchzende Atemgeräusche auf, die etwa an die bekannten Seelöwentöne erinnerten. Gegen Ende des Lebens war

die Sprache völlig unverständlich. Der anfangs gesteigerte linke Achillessehnenreflex verschwand im Laufe der folgenden Wochen. — Im Dezember 1937 zunehmender Verfall. Subfebrile Temperaturen. Zeitweise Durchfälle. Stuhl bakteriologisch o. B. Ende Dezember 1937 entwickelte sich eine Bronchopneumonie, der die Kranke in wenigen Tagen erlag (28. 12. 37).

Die Laboratoriumsuntersuchungen ergaben einen starken cystitischen Befund. Rest-N im Blut normal. Blutstatus o. B. Liquor völlig o. B.

Zusammenfassung und Epikrise. In der Familie der Patientin sind drei ähnliche Erkrankungen vorgekommen, über die aus äußeren Gründen Näheres nicht mehr festgestellt werden konnte, über deren Ähnlichkeit mit dem Leiden der Patientin aber kein Zweifel bestand. Sie selbst erkrankte im 38. Lebensjahr an einer Gleichgewichtsstörung, die Patientin nach anfänglich remittierendem Verlauf zunehmend behinderte, so daß sie seit dem 52. Lebensjahr ganz an das Bett gefesselt war. Erst nach etwa 13—14jähriger Krankheitsdauer traten Sprachstörungen deutlicher hervor. Als die Patientin $\frac{1}{4}$ Jahr vor ihrem Tode bei uns aufgenommen wurde, bot sie ein überwiegend cerebellares Syndrom, das durch pyramidale Paresen kompliziert war. Extrapyramidale Symptome von pallidärem oder nigralem Typ fehlten. Familiengeschichte, Entwicklung und Verlauf des Leidens und der von uns erhobene Befund ließen auf eine hereditäre spino-cerebellare Atrophie schließen, wobei der Akzent eher auf der cerebellaren Erkrankung lag. Gewisse Zweifel erweckte die augenärztlich bestätigte temporale Abblassung. Zusammen mit dem anfangs angeblich zu Remissionen neigenden Verlauf und der stark hervortretenden Beteiligung der Pyramidenbahnen, sowie der Blasenstörung mußte differentialdiagnostisch auch die multiple Sklerose in Betracht gezogen werden. Wir glaubten aber uns diagnostisch, vor allem mit Rücksicht auf die Familiengeschichte, doch auf eine degenerative Erkrankung vom Typ der spino-cerebellaren Atrophie festlegen zu dürfen — wie die Obduktion zeigte — mit Recht.

Die *anatomische Untersuchung* dieses Falles ist von *Welte* durchgeführt und bereits mitgeteilt (Fall 4 seiner Arbeit). Sie ergab eine schwere Atrophie des Dentatum-Bindearmsystems, eine quantitativ geringere Atrophie der Kleinhirnrinde, des Brückenfußes und der Oliven, im Bereich des Rückenmarks eine schwere Atrophie der Hinter- und Seitenstränge, sowie der *Clarkeschen Säule* („*Friedreich*“) und der Vorderhornzellen („*spinale Muskelatrophie*“). Stammganglien und Rinde boten leichtere Zellausfälle und Gliaproliferationen, während die Substantia nigra intakt war.

Fall 10. So., Richard, 49 Jahre, aufgenommen am 29. 5. 37, gest. am 1. 11. 38. Von dem Kranken selbst waren verwertbare Angaben über die Vorgeschichte wegen der bei ihm vorliegenden psychischen Veränderung nicht zu erhalten. Der Schwager berichtete, daß Patient als Kind einen Schädelbruch erlitten habe, der aber keine ernsteren Folgen hatte. Der Mann habe immer gut arbeiten können und sei völlig gesund gewesen. Er habe auch in früheren Jahren Sport getrieben. Seines Wissens sei der Patient 1927 im Alter von 37 Jahren arbeitsunfähig

geworden. Damals habe sich die Fußform langsam verändert, so daß Beschwerden beim Gehen auftraten. Auch habe So. über Schwäche und Steifigkeit in den Beinen geklagt. Seit 1929 habe er „gar nicht mehr richtig laufen können“. Er habe deshalb einen Rentenantrag gestellt, der zunächst abgewiesen wurde, sei aber später mit seinen Ansprüchen durchgedrungen. Eine ärztliche Behandlung der Gangstörung habe nie stattgefunden. Im Laufe der Jahre sei eine geistige Veränderung insofern eingetreten als der Kranke stumpfer und uninteressierter wurde. In der Familie habe er aber doch immer über alles Bescheid gewußt, auch Zeitungen gelesen und dergl. Seit 7 Jahren sei der Kranke völlig „von den Beinen“, auch sei die Sprache in dieser Zeit zunehmend undeutlicher und schließlich verwaschener geworden. Er habe an Atem- und Schluckstörungen gelitten. Sonst sei der Zustand im wesentlichen seit 1930 unverändert. Später erfuhren wir von der Ehefrau, daß sich schon 1925 oder 1926, mit etwa 25 Jahren, die ersten Atem- und Sprechstörungen bemerkbar gemacht hätten. Patient habe sich oft „veratmet“ und dann mit dem Sprechen einhalten müssen. Sonst sei die Sprache zunächst ungestört geblieben, erst seit 1930 sei sie eigenartig abgehackt und monoton geworden. Aber auch das habe gewechselt, manchmal habe er wieder deutlicher und fließender sprechen können. Seitdem habe er auch an Schluckstörungen gelitten und deshalb immer nur kleine Bissen zu sich nehmen können. Nachts habe er sich oft an seinem eigenen Speichel verschluckt und dann schwer würgen und husten müssen, so daß er „blaurot anlief“. Die als erstes Krankheitszeichen aufgefallene Veränderung der „Fußform“ bestehe seit vielen Jahren (1925 oder 1926). Sie habe sich erst wenig, dann aber in steigendem Maße störend auf den Gang ausgewirkt. Seit 1929/30 sei der Kranke sehr schlecht gegangen, immerhin habe er sich mit Hilfe noch fortbewegen können. 1936 — Patient war damals 46 Jahre alt — sei dann eine „Lähmung“ der linken Seite aufgetreten, die allmählich auch auf die rechte übergriff. Seit etwa 1 Jahr habe sie ein Herabhängen der Augenlider bemerkt. Über die Familie des Patienten konnte die Ehefrau nur berichten, daß eine Schwester des Kranken auch schlecht habe laufen können, auch sie habe „nicht richtig“ gesprochen. Näheres über die Erkrankung seiner Schwester war ihr aber nicht bekannt. — Aus den Invaliditätsakten ergab sich, daß So. 1930 anlässlich einer Untersuchung mitteilte, daß er seit einem Unfall im August 1925, bei dem ihm ein Kolben gegen die rechte Brustseite flog, Druckgefühl im Kopf, Schwindel, unsicheres Gehen und Schmerzen in den Füßen hätte. Schon damals berichtete die Frau, daß er stumpfer geworden sei und sich an Vorgängen seiner Umgebung weniger beteiligte als früher. Die damalige Untersuchung ergab folgendes: Etwas verwaschene Sprache, verlangsamte und nicht sehr ausgiebige Pupillenreaktion. Leichte Innervationsschwäche im linken unteren Facialisgebiet, breitbeiniger und schwankender Gang. Gesteigerte Patellarsehnenreflexe, abgeschwächte Achillessehnenreflexe, starke Plattfußbildung beiderseits. Eine sichere Diagnose konnte nicht gestellt werden, so daß klinische Beobachtung empfohlen wurde. — Bei der daraufhin im August 1931 vorgenommenen klinischen Beobachtung fand man etwas ungleiche und entrundete, verzögert reagierende Pupillen. Die Gangstörung wurde als „psychogen“ bedingt aufgefaßt. Die Diagnose lautete: Organisches Nervenleiden unklarer Genese (vielleicht auf kongenitaler Syphilis beruhend). — Bei der Aufnahme im *Ludwig Hoffmann-Hospital* im Mai 1937 war der Kranke schläfrig, entsprechend schwer ansprechbar und kaum zu fixieren. Bei der Untersuchung mußte er immer von neuem geweckt werden. Seine Antworten erfolgten sehr langsam, waren kurz und einsilbig und nie erschöpfend. Die meisten Fragen beantwortete er gar nicht und befolgte auch die Aufforderungen bei der körperlichen Untersuchung nicht.

Neurologischer Befund. Beiderseits Ptose, links mehr als rechts, Abweichen der Zunge nach links, dauernde Bewegungsunruhe der Zunge beim Vorstrecken. Abgehackte, dysarthrisch-verwaschene Sprache; sehr unregelmäßige Phonation.

Spricht manchmal ganz leise, dann wieder laut, fast schreiend. Sämtliche Reflexe waren sehr lebhaft, gesteigert, verbreitert. Rechts fand sich unerschöpflicher Fußklonus und Rossolimo. Die Hautreflexe waren erhalten. Die Sensibilität und Koordination waren im einzelnen wegen des psychischen Verhaltens nicht genau zu prüfen. Auf Nadelstiche reagierte Patient mit Wegziehen des gereizten Körperteiles. Keine Ataxie. Keine dysmetrischen Störungen. Liquor o. B. — Intern kein pathologischer Befund. — Im Laufe der folgenden Monate verschlechterte sich der Zustand langsam. Patient war manchmal für Stunden und Tage sehr schläfrig, lag völlig apathisch vor sich hindösend im Bett. An besseren Tagen klagte er über Stirnkopfschmerzen. Zeitweise hatte er Erbrechen, durch das die Nahrungsaufnahme manchmal erheblich behindert war. Die Sprache blieb dauernd gestört, sie war immer sehr langsam, der Kranke preßte die einzelnen Worte krampfhaft hervor, phonierte dabei unregelmäßig, so daß die Sprache einen eigentümlich abgehackten und in der Lautstärke wechselnden Charakter bekam. Im Laufe der Zeit traten athetoiden Bewegungen im Bereich der Gesichtsmuskulatur in Erscheinung, die besonders beim Sprechen deutlich wurden und dem Gesicht dann einen grimassierenden Ausdruck verliehen. Bei zielgerichteten Bewegungen der Arme und Hände machten sich zunehmend ataktische Erscheinungen im Sinne eines groben Ausfahrens und Wackelns bemerkbar. Patient konnte nicht frei stehen und aufrecht sitzen, weil er in sich zusammensackte, „die Beine tragen mich nicht“. Die Nahrungsaufnahme war durch die Schluckstörung gestört. — *Befund im Februar 1938.* Patient liegt teilnahmslos mit geschlossenen Augen im Bett, ist aber ansprechbar und reagiert auf Anruf sehr langsam. Die Augen öffnet er unter dauernden zwin-kernden Bewegungen der Lider. Wenn man ihm eine Frage vorlegt, setzt er mehrfach zur Antwort an, bringt aber schließlich doch nur einige Worte hervor, die erkennen lassen, daß er die Frage erfaßt hat. Das Sprechen ist von athetoiden Bewegungen der Gesichts- und Nackenmuskulatur begleitet, seine Worte stößt er krampfhaft, manchmal fast explosiv hervor. Die Sprache ist kaum verständlich, ausgesprochen gaumig-kloßig. An den Händen treten beim Sprechen langsam ablaufende athetoiden Bewegungen im Sinne einer Öffnung und Schließung der Hand auf, besonders links. Im übrigen werden alle Bewegungen sehr langsam (im Zeitlupentempo) und meist nur unvollkommen ausgeführt, so daß die körperliche Untersuchung auf große Schwierigkeiten stößt. — Rechte Pupille etwas weiter als linke. Lichtreaktion nicht sehr ausgiebig, aber prompt. Beide Mundwinkel hängen etwas. Bei mimischer Innervation bleibt die linke Seite deutlich gegenüber rechts zurück. Das Gaumensegel hängt und wird aktiv nur ganz wenig angehoben. Die Zunge wird auf Aufforderung zitternd und mit starker Anstrengung vorgestreckt. Keine Zungenmuskeltrophie; leichtes Abweichen nach links. Sonst an den Hirnnerven kein krankhafter Befund. — Ausgesprochene Tetraspastik. Steigerung und Verbreiterung aller Sehnenreflexe. Patellar- und Achillesklonus rechts. Pyramidenzeichen rechts. Keine Paresen. Beim Finger-Nasenversuch links mehrfaches Vorbeizeigen. Bei zielgerichteten Bewegungen, Zeigen, Greifen usw. diesmal keine Ataxie. — *Psychisch* wurde der Kranke in weiterem Verlauf immer auffälliger, zeitweise völlig ablehnend, unwirsch und reizbar. Zwischendurch war er wieder ganz freundlich und zugänglich (dabei aber immer hochgradig verlangsamt). Meistens lag er ohne Interesse für seine Umgebung, stumpf vor sich hinbrütend im Bett. Im April 1938 trat interkurrent ein Verschlußikterus auf, der nach 2 Wochen wieder abklang. Während dieser Zeit keine Änderung des neurologischen Befundes. — *Sommer 1938* zunehmender allgemeiner Kräfteverfall, sehr schlechte Nahrungsaufnahme. 1. 11. 38 Tod unter Erscheinungen der Kreislaufschwäche nach Pneumonie.

Zusammenfassung und Epikrise. Bei S. handelt es sich wieder um ein klinisch schwer definierbares Krankheitsbild. Bei dem früher gesunden

Mann treten die ersten Symptome (Gehstörungen) in der Mitte des 4. Dezenniums auf. Einige Jahre später gesellt sich eine Sprachstörung bulbären Charakters hinzu. Fachärztliche Untersuchungen im 40. bzw. 41. Lebensjahre lassen zwar an ein organisches Nervenleiden denken — rückblickend erscheint der seinerzeit als psychogen gedeutete breitbeinigschwankende Gang bemerkenswert —, können aber keine Klarheit bringen. Während des Aufenthaltes im Ludwig Hoffmann-Hospital stehen neben spastisch-paretischen Symptomen der Glieder und bulbären Erscheinungen im Bereich verschiedener motorischer Hirnnerven psychische Veränderungen organischer Natur im Sinne eines allgemeinen cerebralen Abbaus im Vordergrund. Die Angabe, daß ein Vetter ebenfalls an Geh- und Sprachstörungen gelitten habe, weist auf eine hereditäre Nervenerkrankung hin. Es wird zunächst ein hirnatrophiischer Prozeß diagnostiziert, weil damit die schleichende Entwicklung, die Mannigfaltigkeit der Symptome und insbesondere die psychische Veränderung am ehesten befriedigend erklärt werden können. Daß dabei der Hirnstamm in besonders starkem Maße betroffen ist, ergibt sich ohne weiteres aus der bulbären Symptomatik des Falles. Eine im Juni 1937 von uns vorgenommene Encephalographie zeigt der Erwartung entsprechend einen mittelhochgradigen doppelseitigen Hydrocephalus. Der linke Ventrikel ist in allen Abschnitten etwas stärker erweitert. An der Hirnoberfläche ist jedoch nur im Bereich der beiden Scheitellappen eine sicher als krankhaft anzusprechende Luftansammlung in den Hirnwindungstälern zu erkennen. Im übrigen ergibt diese erste Encephalographie keinen pathologischen Befund. Dagegen wird bei einer Wiederholung der Untersuchung Anfang Januar 1938 eine erhebliche Zunahme der hydrocephalischen Erweiterung der Seitenventrikel festgestellt, auch ist eine ungewöhnlich starke, weit über die Norm hinausgehende Füllung der Subarachnoidealräume über beiden Frontallappen, sowie eine Erweiterung der Cysterna interhemisphaerica vorhanden. Auch subtentoriell hat sich diesmal eine beträchtliche Luftmenge angesammelt. Eine encephalographische Kontrolle im März 1938 bestätigt diesen Befund, läßt darüber hinaus aber die Luftansammlung unterhalb des Tentoriums noch viel stärker hervortreten, woraus mit Sicherheit auf eine Mitbeteiligung des Kleinhirns am atrophischen Prozeß geschlossen werden kann. Dieser Befund ist um so bemerkenswerter, als der neurologische Befund in den letzten 1½ Jahren sichere Hinweise auf eine cerebellare Erkrankung nicht bietet. Die Schlußdiagnose lautet dementsprechend: Hereditärer hirnatrophiischer Prozeß mit besonderer Beteiligung des Hirnstammes und des Cerebellums.

Anatomischer Befund (Prof. Dr. Spatz). Die weichen Häute sind zart und durchsichtig. Die Gefäße sind nicht arteriosklerotisch verändert. Es besteht eine deutliche Verschmälerung der Windungen im Bereich des Stirnhirns, am stärksten am Pol, die die Basis und Konvexität etwa gleichmäßig betrifft und gegen die vordere

Zentralwindung zu geringer wird (Abb. 19). Im Schläfen- und Scheitellappen ist keine stärkere Atrophie erkennbar. Auf einem Querschnitt zeigt sich, daß eine

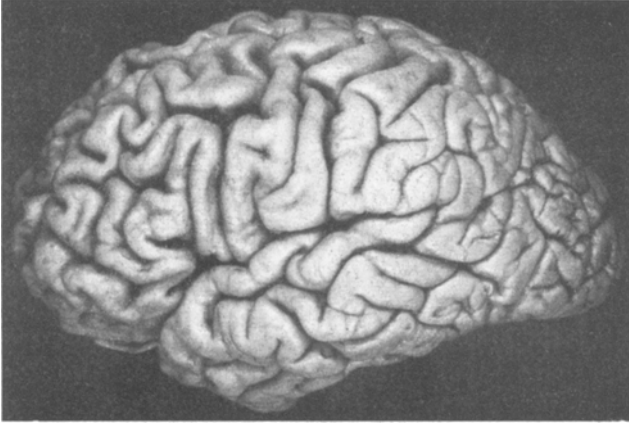


Abb. 19. Fall 10. Seitenaufnahme des Großhirns. Deutliche Atrophie der Stirnwindungen, in schwächerem Grade auch der Temporalwindungen.

Atrophie der Rinde besteht, die aber nirgends den Grad wie bei der *Pickschen* Atrophie erreicht. Der Nucl. caudatus ist deutlich verkleinert. Nirgends finden sich gefäßbedingte Herde. Das Mittelhirn ist als ganzes etwas klein. Das Kleinhirn,

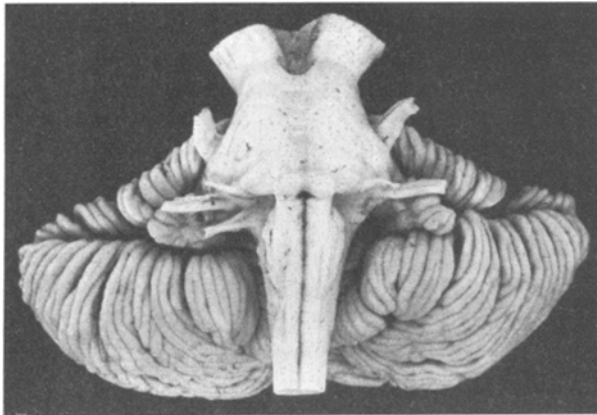


Abb. 20. Fall 10. Abgußphoto nach Entfernung der Häute und Gefäße: Leichtere Atrophie der Brücke, der Medulla oblongata und des Kleinhirns.

die Brücke und die Medulla oblongata sind von außen betrachtet gleichmäßig atrophisch (Abb. 20).

Auf einem Querschnitt scheinen alle Teile des Kleinhirns geschrumpft, insbesondere auch das tiefere Kleinhirnmark; auch der Nucl. dentatus und der Bindearm sind beteiligt. Die Atrophie des Bindearms ist sehr deutlich auch auf einem Querschnitt durch die Mitte der Brücke. Dabei sieht man, daß die Pyramidenbahnen deutlich hervortreten. Die Brücken-Kleinhirnverbindung ist verschmälert,

aber nicht vollkommen ausgefallen. Es liegt eine gleichmäßige Verschmälnerung des ganzen Querschnitts der Brücke vor, an der auch die Haube nicht unbeteiligt ist; der Locus coeruleus ist deutlich erkennbar. Auch der Querschnitt durch die Medulla oblongata ist im ganzen verschmälert; der Wulst der Oliven ist erkennbar, ist aber auch geschrumpft. Der Querschnitt des Rückenmarks ist in allen Höhen deutlich verschmälert.

Zusammenfassung des makroskopischen Befundes. Allgemeine Atrophie des Gehirns und Rückenmarks. Stärkere, gleichmäßige Atrophie der Brücke, des Bindearms, des Kleinhirns und des Stirnhirns.

Mikroskopischer Befund (Prof. Dr. Hallervorden). In der *Stirnhirnrinde* diffuse Ganglienzellausfälle und mäßige Gliavermehrung in Rinde und Mark. Das *Holzer-Bild* zeigt eine mäßige Gliafaservermehrung im Mark. Fibrillenveränderung oder Plaques wurden in *Bielschowsky-Bildern* des Ammonshorns nicht festgestellt. In der *Brücke* besteht ein mäßiger Ausfall der Kerne des Brückenfußes, im gleichen Bezirk eine entsprechende Gliavermehrung (Oligodendroglia, sowie Astrocyten). Einzelne Ganglienzellen sind geschrumpft, andere blaß mit unscharfem Rand. Geringe lymphocytäre Infiltrate an einzelnen Gefäßen, Pyramidenbahnen gut erhalten. Auch in der *Brückenhaube* besteht eine deutliche, wenn auch nicht sehr hochgradige Gliavermehrung. *Holzer-Schnitte* zeigen in der medialen Schleife und Brachia conjunctiva eine recht beträchtliche Faserghiose. In denselben Bezirken im Markscheidenbild Aufhellungen. Verschmälnerung und geringer Ausfall von Querfasern. *Rückenmark:* Einzelne chronische Ganglienzellveränderungen in den Vorderhörnern. Mäßige Gliavermehrung in Vorder- und Seitensträngen ohne Pyramidenbahn. Das Markscheidenbild zeigt besonders peripher Aufhellungen in Vorder- und Seitensträngen mit Ausnahme der Pyramidenbahn, geringe Verminderung der Zellen in den Vorderhörnern, einzelne Zellsklerosen. Keine Wurzelveränderungen. *Kleinhirn:* Bedeutende Verschmälnerung der Marksubstanz ohne deutliche Aufhellung im Markscheidenpräparat. Gleichmäßige starke Vermehrung der Gliakerne im Mark. Im Nucl. dentatus erhebliche Zellausfälle und Zellschrumpfung. Vermehrung der Gliakerne. Im Hilus des Nucl. dentatus keine Ausfälle. In der Kleinhirnrinde diffuse mäßige Ausfälle von *Purkinje-Zellen*, viel sklerotisch. Körnerschicht o. B. *Mittelhirn:* Subst. nigra gut erhalten, vereinzelt geringe Pigmentaustreuung, im Roten Kern einige Zellausfälle und beträchtliche Vermehrung der Gliakerne.

Im *Striatum* mäßige, diffuse Zellausfälle mit Neigung zur Neuronophagie. Leichte Vermehrung der Gliakerne mit grünlichem Pigment. Im *Pallidum* mäßige Vermehrung der Gliakerne. In der Umgebung vereinzelte geringe Infiltrate.

Die anatomischen Befunde bestätigen also die im Gegensatz zu den Fällen 1—4 schon klinisch vermutete Ausweitung des Krankheitsprozesses: Brückenfuß- und Olivenkerne, Kleinhirnrinde und -mark, Dentatum-Bindearmsystem, Großhirnrinde und basale Ganglien, sowie die verschiedensten Formationen des Rückenmarks finden sich in wechselndem Umfang in das krankhafte Geschehen eingezogen. Besonders gilt das für unseren letzten Fall (Nr. 10), der mit seinen ausgedehnten Veränderungen außerhalb der spino-ponto-cerebellaren Systeme ein eindrucksvolles Gegenstück zu den reinen spino-ponto-olivären oder cerebellaren Typen der systematischen Atrophien darstellt. Die Atrophie des Brückenfußes und der Oliven, von der wir ausgingen, repräsentiert also bei ihnen nur *einen*, wenn auch stets deutlich ausgeprägten Teil, der über weitere Bezirke des Nervensystems ausgebreiteten Veränderungen, deren Akzent bald auf dem einen, bald auf dem anderen System liegen

kann. Verglichen mit letzteren kann sie sogar verhältnismäßig zurücktreten. Es kann nicht überraschen, daß sich daraus im klinischen Bilde Abweichungen von dem oben kurz geschilderten Verlauf der reinen Br.F.-Ol.Atr. ergeben: die Krankheitsbilder werden vielgestaltiger und verwaschener, sie können bei demselben Patienten im Laufe der Zeit wechseln, so daß sie sich mit keiner der „typischen“ Erkrankungsformen in Einklang bringen lassen und schwer zuzuordnen sind. Unsere Beobachtungen lehren, daß z. B. cerebellare Erscheinungen schon in der ersten Krankheitsphase fehlen oder von anderen neurologischen Symptomen überlagert werden können. So standen im Fall 10 von Anfang an und über Jahre hinaus, neben geringen und wenig aufdringlichen cerebellaren Erscheinungen Störungen von seiten der Medulla oblongata bzw. des Hirnstamms im Vordergrund des Bildes.

Ähnliches ist gelegentlich auch von anderen Autoren beobachtet worden. *Guillain, Bertrand, Thurel* (1933) beschrieben z. B. einen 67jährigen Mann, der bereits 7 Jahre krank war. Im Vordergrund des Bildes hatten „pseudobulbär-paralytische Symptome“ gestanden: steifes Gesicht, spastisch-skandierende Sprache, Schluckstörungen, Steigerung der Masseterreflexe und anfangs Bewegungshypertonie der Beinmuskeln ohne Pyramidenzeichen. Letztere ging später in einen Dauerrigor über. Dabei cerebellar-dysmetrische Bewegungsstörungen, Astatie und Abasie. Die klinische Diagnose war auf Pseudobulbärparalyse gestellt worden. Anatomisch fand sich eine olivo-ponto-cerebellare Atrophie, außerdem Aufhellung der zentralen Haubenbahn und der Subst. reticularis, sowie der fronto- und temporo-pontinen Fasern. Die Pyramiden waren intakt. Auch *Déjérine, Thomas, Cassirer* u. a. sahen solche pseudobulbär-paralytische Zustandsbilder im Zusammentreffen mit „olivo-ponto-cerebellarer Atrophie“.

Im Fall 8 beobachteten wir während mehrerer Jahre ein *choreiformes* Syndrom, das ganz langsam von einem cerebellaren durchsetzt bzw. verdrängt wurde, bei der Patientin B. (Fall 6) wurde im ersten Jahre des Leidens von sachverständiger Seite ein *postencephalitiches Zustandsbild* diagnostiziert und mit einer Striatumerkrankung in Zusammenhang gebracht, während 5 Jahre später an dem cerebellaren Charakter der Störungen nicht der geringste Zweifel bestehen konnte.

Spinale Symptome zeichnen sich im klinischen Befund dieser Fälle durchweg erheblich stärker ab als bei dem der Gruppe I. Wir sahen u. a. Pyramidenzeichen (Fälle 6, 8, 9, 10), grobe Paresen zur Zeit mit deutlicher Spastizität (Fälle 8, 9, 10), Abschwächung oder Ausfall der Beinsehnenreflexe (Fall 7, 8, 9), Störungen der epikritischen Sensibilität (Fall 7), tabiforme Hinterstrangsataxie (Fall 6). Die schwere Miterkrankung des Rückenmarks war also aus dem neurologischen Befund ohne weiteres abzulesen, die Diagnose einer Kombination „spinaler“ und „cerebellarer“ Ataxie sofort zu stellen. — In diesem Zusammenhang sei besonders auf die bei mehreren unserer Fälle vorhandenen Veränderungen vom Charakter der *neuralen Muskelatrophie* hingewiesen. Im Falle 5 handelte es sich nach Mitteilung von *Hallervorden* um noch wenig ausgedehnte, aber eindeutige Befunde in der Zungenmuskulatur, im Fall 8 lagen geringere,

im Fall 6 und 7 sehr ausgesprochene Veränderungen in den vorderen Wurzeln vor. Diese Befunde haben um so größeres Interesse, als mein Mitarbeiter *Götze* in einer kürzlich erschienenen Arbeit die enge Zusammengehörigkeit der hereditären Ataxie und der neuralen Muskelatrophie vom klinischen Standpunkt darlegen konnte. An einer Reihe von Fällen von neuraler Muskelatrophie meiner Abteilung, die von *Götze* unter diesem Gesichtswinkel eingehend durchforscht wurden, hat er gezeigt, daß wir die beiden, früher meist voneinander getrennten Krankheitstypen mit guten Gründen als Erscheinungsform einer letzten Endes *einheitlichen* Erkrankung auffassen müssen. Wenn auch in den unserer Arbeit zugrunde liegenden Fällen die peripheren Nerven aus äußeren Gründen leider nicht untersucht sind, so lassen doch die oben erwähnten Befunde im Fall 5, 6, 7 und 8 grundsätzlich an dem Vorhandensein „neural-atrophischer“ Veränderungen keinen Zweifel offen. Die von *Götze* betonte Zusammengehörigkeit der beiden Krankheitsformen (neurale Muskelatrophie einerseits, spino-ponto-cerebellare Atrophie andererseits) findet durch sie eine weitere Bestätigung.

Die cerebellaren Störungen bei den Fällen dieser II. Gruppe bieten keine grundsätzlichen Unterschiede von denen unserer I. Gruppe, so daß wir bei ihnen nicht länger verweilen brauchen. Auf einige symptomatologische Besonderheiten, die wahrscheinlich durch die Miterkrankung des Nucl. dentatus bedingt sind, soll erst später bei der Besprechung gewisser pathophysiologischer Fragen eingegangen werden. Extrapyramidal-motorische Symptome bzw. Symptomenkomplexe, wie bei unseren Fällen I und 2 haben wir bei den Fällen der II. Gruppe nicht gesehen. Es ist das zweifellos ein Zufall und liegt sicher nicht daran, daß die u. E. für die Entwicklung der extrapyramidal-motorischen Symptome in erster Linie entscheidende Erkrankung der Subst. nigra bei derartigen Übergangsfällen nicht vorkäme. Eine Durchsicht des Schrifttums zeigt vielmehr bei zahlreichen Fällen mit primärer Br.F.-Ol.Atr., die zu Lebzeiten extrapyramidal-motorische Symptome geboten hatten, anatomische Befunde vom Typus unserer II. Gruppe, d. h. keine reinen Br.F.-Ol.Atr., sondern neben dieser mehr oder weniger ausgedehnte Veränderungen, vor allem im Rückenmark, in der Hirnrinde (*v. Bogaert* und *Bertrand*, *Konowaloff*), in den basalen Ganglien (*Keiller*, *Scherer*, *Noica* und Mitarbeiter, *Konowaloff* u. a.), ferner im Dentatum-Bindearmsystem und in den corticopontinen Bahnen. Im einzelnen ergibt eine Übersicht über die weiter unten in einer Tabelle zusammengefaßten Fälle bei 11 anatomisch ziemlich unkomplizierten Br.F.-Ol.Atr. 5mal, bei 34 Übergangsfällen 20mal extrapyramidal-motorische Symptome.

Daß im klinischen Befund dieser Fälle auch psychische Veränderungen stärker hervortreten, ist ohne weiteres verständlich. Die Krankengeschichten unserer Fälle 7, 8 und 10 können hier zur Erläuterung dienen. Sie zeigen uns das Bild eines langsam fortschreitenden geistig-seelischen

Abbaues mit zunehmender Einengung und Teilnahmslosigkeit, Abnahme der Aufnahmebereitschaft und Mangel an adäquater gemüthlicher Resonanz. Daneben pflegt das Gedächtnis und auch die Merkfähigkeit für frischere Eindrücke und Erlebnisse zu leiden. Nach und nach entwickelt sich somit das Bild einer mehr oder weniger schweren organischen Demenz.

Zusammengefaßt ergeben unsere Beobachtungen in dieser II. Gruppe also trotz weitgehender Übereinstimmungen im Gesamtbild eine ungewöhnliche Mannigfaltigkeit der klinischen und anatomischen Befunde im einzelnen. Diese Mannigfaltigkeit würde künftig wahrscheinlich noch vergrößert, wenn die Sippen der Kranken regelmäßig in die Untersuchung miteinbezogen würden, sei es durch Aufdeckung anderer Symptomenkombinationen, sei es durch Nachweis isoliert gebliebener Teilerscheinungen der Erkrankung. Wir haben hier die gleiche Situation wie bei den anderen Gruppen der spino-cerebellaren Atrophieformen: mit der Vertiefung der klinischen, erbbiologischen und anatomischen Untersuchungen stellte sich heraus, daß „Übergänge“ zwischen den rein spinalen („*Friedreich*“) und den cerebellaren („*Pierre Marie*“) Bildern so häufig sind, daß man vielfach die Berechtigung, die seit langem übliche klinische Unterteilung aufrechtzuhalten, bezweifeln mußte. In analoger Weise finden wir, wenn wir unsere Fälle rückblickend überschauen, die primäre Atrophie des Brückenfußes und der unteren Oliven auf der einen Seite zwar auch in reiner oder fast unkomplizierter Form, auf der anderen Seite aber auch als Teilerscheinung eines sämtliche spino-ponto-cerebellaren Systeme befallenden, bald hier, bald dort stärker ausgeprägten Krankheitsgeschehens. Man könnte sich also sehr wohl — wie das früher auch im Hinblick auf die *Friedreichs*che und die cerebellare hereditäre Ataxie im Sinne *Pierre Maries* geschehen ist — auf den Standpunkt stellen, daß alle diese Erkrankungen sowohl nach der Art des Prozesses, wie auch nach der Art der befallenen Systeme letzten Endes zusammengehören und eine Unterteilung deshalb unzweckmäßig sei, ja den anatomischen Gegebenheiten sogar widerspräche. Wir sind uns auf Grund der durch das Studium des Schrifttums ergänzten klinischen und anatomischen Untersuchungen unserer Fälle darüber im klaren, daß eine derartige Auffassung durchaus ihre Berechtigung hat, die durch die moderneren erbbiologischen Untersuchungen in Familien mit *Friedreichs*cher bzw. cerebellarer Ataxie noch gestützt wird. Auch die Tatsache, daß wir die primäre Atrophie des Brückenfußes und der Oliven, jedenfalls in ihrem ersten cerebellaren Stadium, von den primären Atrophien mit vorwiegender Beteiligung der Kleinhirnrinde bzw. des Dentatum-Bindearmsystems klinisch nicht unterscheiden, sie auch im allgemeinen nicht aus dem Rahmen der übrigen spino-cerebellaren Symptomatologie diagnostisch herauschälen können, ließe sich für die Zweckmäßigkeit einer Zusammenfassung und gemeinsamen Betrachtung aller primär atrophisierenden Erkrankungen in den spino-ponto-cerebellaren Systemen

anführen. Trotzdem erscheint es uns vom klinischen wie vom anatomischen Standpunkt besser, das Vorkommen bestimmter Typen, auch wenn diese nicht *völlig* rein sind und nicht streng isolierte Erkrankungen repräsentieren, zu betonen. Erstens weil die klinische Erfahrung uns immer wieder zeigt, daß der Akzent des Leidens in den verschiedenen Fällen bzw. Sippen tatsächlich auf dem einen oder dem anderen System liegen kann. Das gilt, wie unsere Fälle 1—4 lehren, auch für die primäre Atrophie des Brückenfußes und der unteren Oliven. Ferner lassen sich vielleicht auch die *Erblichkeitsverhältnisse*, auf die wir in diesem Zusammenhang noch kurz eingehen wollen, für die Herausstellung der einzelnen Atrophieformen verwerten. Zwar liegen in dieser Beziehung noch keine abschließenden Ergebnisse vor, jedoch gibt ein Überblick über die bisher zusammengetragenen Beobachtungen einiges Bemerkenswerte: Man war nämlich früher vielfach der Ansicht, daß Heredität bzw. Familiarität bei „der olivo-ponto-cerebellaren Atrophie“ überhaupt fehle. Man hat darin ein Charakteristikum der Erkrankung erblicken und es als differentialdiagnostisches Kriterium gegenüber der erblichen „cerebellaren Ataxie“ im Sinne von *P. Marie* bewerten wollen. *Hassin*, *Wagonner*, *Löwenberg* und *Speicher* z. B. glaubten noch vor kurzem feststellen zu können, daß sich die Kleinhirnrindenatrophie von der olivo-ponto-cerebellaren Atrophie klinisch nur durch den Nachweis der Heredität unterscheiden lasse. Diese Formulierung wird den Tatsachen aber nicht gerecht. Erstens ist die anatomische Grundlage der cerebellaren Ataxie im Sinne von *P. Marie* keine einheitliche. Ferner gibt es zwar unter den beschriebenen Fällen von primärer Br.F.-Ol.Atr. eine relativ große Zahl von anscheinend sporadischen Fällen. Auf der anderen Seite sind aber doch eine Reihe einwandfrei erblicher bzw. familiärer Fälle beschrieben worden: unter den von uns nach kritischer Auslese berücksichtigten, anatomisch bestätigten Fällen (s. Tabelle 1) lag Erblichkeit bzw. Familiarität vor in den Mitteilungen von *Switalsky-Rydel*, *Keiller*, *Hassin* und *Harris*, *Menzel*, *Barker*, *Fickler* Fall 4, *Wagonner*, *Winkler*. Dazu kommen unsere Fälle 5, 7, 8, 9 und 10.

In der Mehrzahl handelte es sich offensichtlich um dominanten Erbgang: So war in der von *Menzel* beschriebenen Familie die Erkrankung in 3 Generationen aufgetreten, die Mutter des Patienten, 2 Schwestern und 1 Tochter boten das Bild der „hereditären Ataxie“. Im Falle von *Barker* war die Mutter des Patienten ebenfalls krank gewesen. Bei den Fällen von *Keiller* bzw. *Hassin* und *Harris* handelte es sich um 2 Brüder und 3 Schwestern, die alle krank waren; 2 dieser Schwestern hatten Kinder, von denen 1 Sohn und 2 Töchter wiederum das gleiche Krankheitsbild boten. *Wagonner* und *Löwenberg* beobachteten eine Familie, bei der in 5 Generationen 26 gleichsinnige Krankheitsfälle vorgekommen waren. Nicht ganz klar ist der Erbgang in den Fällen von *Switalsky* bzw. *Rydel*, *Fickler* und *Winkler*. In der von *Switalsky* bzw. *Rydel* beschriebenen Familie waren von 5 Geschwistern 3 erkrankt, außerdem soll eine Schwester der Mutter an derselben Krankheit gelitten haben. Die von *Winkler* und von *Fickler* beschriebenen Kranken endlich hatten einen von demselben Leiden befallenen Bruder bzw. eine Schwester. Die

letztenannten Beobachtungen könnten ebenso wie unsere Fälle 9, 10 im Sinne eines recessiven Erbganges gedeutet werden, während in unseren Fällen 5, 7 und 8 an der Dominanz wohl kein Zweifel besteht.

Wir finden also 12 Familien mit positiven Angaben über Erblichkeit des Leidens. Man wird daraus aber vorläufig keine weitergehenden Schlüsse ziehen dürfen. Denn wirklich verlässliche Familien- und Sippschaftsuntersuchungen sind in den meisten Fällen gar nicht vorgenommen, die diesbezüglichen Angaben der Autoren also entsprechend allgemeiner Erfahrung mit Vorsicht zu bewerten. Sieht man sich im übrigen diese „erblichen“ Fälle näher an, so ergibt sich, daß 14 von ihnen (*Menzel, Switalsky, Barker, Rydel, Keiller, Hassin, Wagonner*, eigene Fälle 5, 7, 8, 9, 10) außer der Atrophie der Oliven und des Brückenfußes auch Veränderungen anderer Lokalisation, vor allem des Rückenmarks und der Kleinhirnrinde hatten. Bei der Mehrzahl der erblichen Fälle handelte es sich also gar nicht um reine Br.F.-Ol.Atr., sondern um Kombinationen derselben mit Atrophien anderer spino-cerebellarer Systeme bzw. umgekehrt. Nur in den Beobachtungen von *Fickler* und von *Winkler* (jeweils 2 kranke Geschwister) lagen praktisch auf das Brückenfuß-Olivensystem beschränkte Atrophien vor. Leider fehlen gerade hier die anatomischen Befunde des 2. erkrankten Familienmitgliedes, die besonderen Wert gehabt hätten¹. Würden sie uns doch gezeigt haben, ob in diesen Familien tatsächlich die Br.F.-Ol.Atr. in reiner Ausprägung mehrfach vorhanden war, was ihre erbliche Bedingtheit bewiesen, aber darüber hinaus für das Vorhandensein eines familiären Typus gesprochen hätte. Umgekehrt wäre auch denkbar, daß wesentlich ausgedehntere anatomische Veränderungen den 2. Fall als Mischfall im Sinne unserer II. Gruppe gekennzeichnet, und damit auch den Ausgangsfall in einem anderen Lichte hätten erscheinen lassen. Man würde dann die Veränderungen bei dem letzten genannten mit größter Wahrscheinlichkeit als ein früheres Stadium des Krankheitsprozesses auffassen müssen, der sich bei entsprechender Dauer der Erkrankung auch auf andere, infolge des vorher eingetretenen Todes intakt gebliebenen Systeme ausgedehnt haben würde. Wir hätten bei dieser Sachlage die scheinbar isolierte Br.F.-Ol.Atr. nur als ein früheres Entwicklungsstadium des Leidens betrachten dürfen.

¹ Anatomische Untersuchungen von kranken Mitgliedern der gleichen Familie sind bisher überhaupt nur vereinzelt mitgeteilt. In den aus der gleichen Familie stammenden Fällen von *Switalsky* und *Rydel* ergaben sich weitgehend übereinstimmende Befunde: neben der Br.F.-Ol.Atr. eine geringe Atrophie der Kleinhirnrinde, eine Atrophie der Hinterstränge, der spino-cerebellaren Bahnen und der *Clarkeschen* Säule, während das Dentatum-Bindearmsystem nicht atrophiert war. Im Fall von *Switalsky* bestand außerdem ein erheblicher Zellausfall in den Vorderhörnern. — In den Fällen von *Keiller* (2 Brüder und 1 Neffe) stimmte der Befund ebenfalls weitgehend überein: im Mittelpunkt der Veränderungen die schwere Br.F.-Ol.Atr. und die Veränderung der Subst. nigra, ferner Atrophie der Kleinhirnrinde und der Kleinhirnseitenstränge. Das Dentatum-Bindearmsystem war bei allen dreien in Ordnung. Je einmal waren die Hinterstränge und die Zellen der Vorderhörner mitbetroffen.

Wenn wir das Ergebnis unserer Überlegungen zusammenfassen, so können wir feststellen, daß von einem bestimmten Vererbungstyp bei Fällen mit Atrophie des Brückenfußes und der unteren Oliven keine Rede sein kann. Nach der Mannigfaltigkeit der klinischen und anatomischen Befunde war das von vornherein nicht anders zu erwarten. Die bisherigen Beobachtungen sprechen dafür, daß Erblichkeit bzw. Familiarität in Fällen von „reiner“ primärer Br.F.-Ol.Atr. verhältnismäßig selten vorkommt. Bei der engen genetischen Verbundenheit der Br.F.-Ol.Atr. mit den anderen Prototypen spino-cerebellarer Atrophien, die sich schon aus der Häufigkeit der Übergänge ergibt, ist das sicher überraschend. Es muß vorläufig offen bleiben, wieweit man daraus auf eine geringere Penetranz oder auf eine größere Bedeutung peristatischer Faktoren wird schließen können. Einige Beobachtungen sprechen dafür, daß exogene Faktoren hier ähnlich wie bei der Entwicklung der primären Atrophien der Kleinhirnrinde (Lues in den Fällen *Kufs*, *Dimitri* und *Victoria*; Alkoholismus in den Fällen von *Bakker*, *Fickler*) eine Rolle spielen. In der Klärung dieser Fragen werden erst weitere Beobachtungen und Sippenuntersuchungen weiterführen können.

III.

Die pathophysiologische Deutung der klinischen Symptome ist bei einer Reihe unserer und auch der von anderer Seite beobachteten Fälle durch die anatomischen Befunde ohne weiteres gegeben. Doch bleiben beim Versuch, anatomischen Befund und klinisches Bild rückschauend miteinander in Einklang zu bringen gewisse Fragen offen, auf die im folgenden eingegangen werden soll. Der markante anatomische Befund eines umschriebenen Ausfalls der Brückenfuß- und unteren Olivenganglien regt den Kliniker dazu an, zu prüfen, ob die Schädigung gerade dieser Formationen etwa diagnostisch faßbare besondere Symptome hinterläßt und weiter, ob sich daraus Einblicke in die Funktionen der betroffenen Neuronensysteme ergeben könnten.

1. Was zunächst die *cerebellaren Störungen* bei den primären Br.F.-Ol.Atr. betrifft, die das Leiden in der Regel einleiten und die Szene oft bis zum Schluß beherrschen, so scheinen sie uns keine oder doch nur begrenzte Möglichkeiten für eine Differenzierung von Kleinhirnstörungen bei Atrophien anderer Kleinhirnsysteme (Rinde, Kleinhirnerne, cerebellofugale Systeme) zu bieten. Unsere gerade unter diesem Gesichtspunkt sorgfältig beobachteten und analysierten Fälle führten uns jedenfalls ebensowenig wie das Studium der ausführlicher mitgeteilten Krankengeschichten des Schrifttums wesentlich weiter. Rückblickend ist das insofern leicht verständlich, als bei der primären Atrophie der cerebellopetalen Systeme des Brückenfußes und der unteren Oliven ja auch die neocerebellaren Teile der Kleinhirnrinde mehr oder weniger stark mitverändert sind. Ob wir ihre Ausfälle als primäratrophische, also als den

übrigen Veränderungen koordinierte; oder als sekundäre, transneurale deuten (*Wette*), dürfte für die uns hier interessierende Frage nach den Besonderheiten der klinischen Symptomatologie unwesentlich sein. In diesem Zusammenhang mußte uns — besonders im Hinblick auf die Arbeiten von *Hunt* — weiter die Frage beschäftigen, ob etwa die bei mehreren unserer Fälle nachgewiesene schwere Dentatumschädigung eigene Züge verleiht. *Hunt* hatte bekanntlich auf Grund seiner Beobachtungen von sog. Dyssynergia cerebellaris myoclonica eine lokalisatorische Differenzierung cerebellarer Symptome insofern vertreten, als er vor allem die schwere intentionelle Ataxie seiner Fälle der — übrigens nur in 1 Fall anatomisch nachgewiesenen, bei den anderen Fällen nur aus der gleichzeitig vorhandenen Myoklonusepilepsie erschlossenen — Schädigung des Nucl. dentatus zur Last legte. Für die *Huntsche* These vom Gegensatz der „axialen“ Gleichgewichtsstörung, wie sie bei den diffusen Affektionen der neocerebellaren Rinde stärker hervortreten soll, zur Intentionsataxie „peripheren“ Charakters lassen sich zweifellos gewisse klinische Erfahrungen anführen. Wir sehen z. B. bei raumbeengenden Erkrankungen des Kleinhirns erfahrungsgemäß Störungen der Körpergleichgewichtserhaltung viel häufiger und früher auftreten als gröbere Koordinationsstörungen im Sinne des Intentionswackelns. — Sehen wir uns unsere Fälle unter diesem Gesichtswinkel noch einmal durch, so ist zunächst zu sagen, daß einige der Fälle mit Dentatumschädigung durch gewisse Eigentümlichkeiten auffielen. Das gilt in erster Linie für die gewöhnlich als Intentionswackeln bezeichnete Störung. Das Unvermögen zur Durchführung zielgerichteter Bewegungen, vor allem der Arme und Hände, erreichte im Fall 6, 7, 8 und 9 mit seinen grob und plump um die Achse der intendierten Richtung ausfahrenden, ruckenden oder schleudernden Bewegungen ein zum Teil geradezu monströses Ausmaß. Beim Finger-Nasenversuch kamen die Kranken manchmal in Gefahr, sich heftig ins Gesicht zu schlagen, wenn der Untersucher nicht rechtzeitig den wackelnden Arm ergriff und festhielt. Gewiß boten auch die Fälle der I. Gruppe Fall 2, 3 und 4 — Fall 1 muß hier unberücksichtigt bleiben, weil er in einem Zustand fortgeschrittener extrapyramidaler Versteifung zu uns kam und cerebellare Symptome überhaupt nicht mehr erkennen ließ — ein in der Intensität jeweils verschieden stark ausgeprägtes Intentionszittern bzw. -wackeln. Bei keinem von ihnen aber erreichte es den Grad wie in den Fällen, bei denen der Zahnkern atrophiert war. Ergänzend wäre hier zu erwähnen, daß mehrere dieser Fälle (besonders Fall 7 und 8) ein spontanes, zum Teil recht grobes, wenn auch zeitlich in der Intensität wechselndes Kopfwackeln in verschiedenen Ebenen zeigten, das zum Teil schon bei der leisesten Innervation der Hals- und Nackenmuskeln auftrat.

Ein weiteres sehr auffälliges Moment war die Art der Sprachstörung, die diese Fälle schon bei oberflächlicher Untersuchung als irgendwie

miteinander verwandt kennzeichnete. Die Sprache dieser Kranken zeigte nicht nur die typische Verlangsamung und Veränderung des sprachlichen Rhythmus (Skandieren), sowie die dysarthrische Verwaschenheit des Gesprochenen in durchweg wesentlich stärkerer Ausprägung als die Kranken der I. Gruppe, sondern darüber hinaus auch eine eigenartige, schwer zu schildernde Veränderung des Stimmklanges. Ihre Laute klangen eigentümlich gequetscht, wechselten abrupt in der Lautstärke und waren vielfach von schluchzenden, juchzenden, krächzenden oder krähenden inspiratorischen Geräuschen durchsetzt, so daß man unwillkürlich an die bekannten Laute der Seelöwen erinnert wurde. Ganz ähnliches berichtete *Schuster*. Es kommt also offenbar in diesen Fällen zu der Störung des Sprachtempos und des Sprachrhythmus eine besondere Veränderung der Stimmbildung hinzu; die als solche ebenfalls Folge der Inkoordination der Sprachmuskeln ist, aber in den Fällen ohne Dentatumschädigung meistens fehlt bzw. nicht so deutlich hervortritt.

Im ganzen werden wir nicht fehlgehen, wenn wir die eben besprochenen Symptome bei unseren Patienten mit der anatomisch nachgewiesenen Atrophie des Nucl. dentatus in Zusammenhang bringen. Zwar ist bei der Auswertung unserer Beobachtungen und der Behauptung lokalisatorischer Beziehungen zwischen anatomischem Substrat und klinischem Symptom gerade hier Vorsicht geboten, zumal bei der Schilderung anderer für einen Vergleich in Betracht kommender Erkrankungen aus dem Gebiet der Kleinhirnatrophien auf diese Punkte meist nicht eingegangen wurde und sie sich deshalb für eine kritische Überprüfung der von uns gezogenen Schlüsse nicht verwerten lassen. Immerhin weisen unsere Fälle doch übereinstimmend in eine Richtung und wir dürfen es m. E. zum mindesten als sehr wahrscheinlich gelten lassen, daß die Erkrankung des Nucl. dentatus sich in der oben geschilderten Weise durch ein besonders nachhaltiges intentionelles Wackeln, vor allem der Glieder, aber auch des Kopfes, sowie durch eine eigenartige, letzten Endes ebenfalls dyssynergische Störung der Sprachkoordination verraten kann. Dabei sei ausdrücklich betont, daß das nicht immer so sein muß. So wurden z. B. die oben besprochenen Erscheinungen in unseren Fällen 5 und 10, trotz der vorhandenen Dentatumschädigung weitgehend vermißt bzw. von anderen (bulbären) Symptomen überlagert.

Auffällig ist, daß die zum Teil sehr schweren Ausfälle im Nucl. dentatus in den Fällen 6, 7, 8, 9, 10 sonst keine im klinischen Bild faßbaren Erscheinungen hervorgerufen haben. Insbesondere finden wir — was mit Rücksicht auf die später zu erörternde Pathogenese der extrapyramidal-motorischen Symptome bei der primären Br.F.-Ol.Atr. grundsätzlich wichtig erscheint — gerade in diesen Fällen *keine* Anzeichen von Tonus-erhöhung, Rigor oder Starre, Akinese und dgl., wie sie z. B. bei den wenigen bisher bekanntgewordenen isolierten Dentatumzerstörungen

durch Erweichungen oder Blutungen im Vordergrund des Krankheitsbildes standen und als Folge der sekundären Isolierung des Roten Kerns erklärbar wären (*Jakob, Matzdorff, Casper, Pineas, Grünthal*). Offensichtlich ist die Auswirkung der in diesen Fällen ganz anders gearteten und in anderer zeitlicher Entwicklung entstandenen Schädigung von derjenigen, wie sie bei den primären Atrophien vorliegt, völlig verschieden. — Myoklonische Erscheinungen, wie sie auf Grund von Beobachtungen bei Myoklonusepilepsie, bei chronisch-progredienter Paramyoklonie und bei rhythmischer Myoklonie des Gaumensegels mit dem teilweise ganz im Vordergrund stehenden, teilweise sogar isolierten Schädigungen des Zahnkerns in Zusammenhang gebracht wurden (*Frigerio, Pilotti, Sioli, Hunt, Ostertag* u. a.), spielen bei den Fällen, bei denen neben der Br.F.-Ol.Atr. auch eine primäre Atrophie des Nucl. dentatus vorlag, nur eine ganz untergeordnete Rolle. Es ist das besonders bemerkenswert im Hinblick auf einen anderen Fall von *Hunt*: bei diesem bestand zu Lebzeiten neben der seit dem zweiten Dezennium nachweisbaren *Friedreichschen* Ataxie eine familiäre Myoklonusepilepsie. Anatomisch fanden sich typische Veränderungen im Sinne des „Friedreich“, dazu eine schwere Atrophie beider Zahnkerne. Hier hatte sich also die Dentatumveränderung nicht nur in der nach Ansicht von *Hunt* charakteristischen Motilitätsstörung von der Art eines schweren Intentionstremors durchgesetzt, sondern dem Krankheitsbild auch mit der myoklonischen Symptomatologie ein durchaus eigenes Gepräge gegeben.

2. Besonderes Interesse dürfen die *extrapyramidal-motorischen Symptome* beanspruchen, die bei der Br.F.-Ol.Atr. verhältnismäßig häufig vorkommen, und die wir auch bei unseren Fällen 1 und 2 beobachten konnten. Im Vordergrund steht auch hier die Frage nach ihrer Pathogenese. Da sie in fast der Hälfte der Fälle beschrieben wurden, wäre zunächst zu prüfen, ob sie etwa durch die Erkrankung der Brückenfuß- oder Olivenganglienzellen selbst verursacht werden, also eine direkte Folge der Schädigung oder des Ausfalls eben dieser Formationen darstellen.

Besonders französische Autoren (*Guillain* und seine Schüler) haben die Meinung vertreten, daß die Entwicklung der akinetisch-hypertonischen Symptomenkomplexe bei der olivo-ponto-cerebellaren Atrophie eine Folge des Untergangs der olivo- bzw. ponto-cerebellaren Fasern sei („cerebellarer Parkinsonismus“).

Bekanntlich bewirkt elektrische Kleinhirnreizung beim Tier nach vorangegangener Dezerebration (dicht oral vom Nucl. ruber) eine Herabsetzung oder Aufhebung der Extensorenstarre (*Sherrington, Thiele, Weed, Cobb, Bailey und Holtz, Bremer* u. a.), während diese durch Abtragung oder Zerstörung der Kleinhirnrinde im allgemeinen deutlich gesteigert wird. Das Ausbleiben der Enthirnungsstarre bei Führung des Schnittes oberhalb der Roten Kerne wäre demnach — wenigstens zum Teil — auf die Wirkung der vom intakten Kleinhirn den letzteren zufließenden Impulse zurückzuführen. Im einzelnen verlegen *Cobb, Bailey* und *Holtz* die

Entstehung der starrehemmenden Erregungen in den Zahnkern, während sie nach *Bremer* von bestimmten Teilen der Kleinhirnrinde ausgehen. In Anlehnung an diese Ergebnisse glaubte *Guillain* auch bei den hypertonen Zustandsbildern der olivo-ponto-cerebellaren Atrophie das entscheidende Moment in der Schädigung der Kleinhirnrinde bzw. ihrer afferenten Bahnen suchen zu müssen, wobei er annahm, daß der Ausfall der letzteren den normalen Zustrom regulierender und stimulierender Impulse zur Kleinhirnrinde unterbräche und somit deren Tätigkeit auch im Falle anatomischer Unversehrtheit als gestört anzusehen sei. Als Folge der daraus resultierenden Störung der Kleinhirnrindenfunktion vermutete er eine „Isolierung“ des Nucl. dentatus bzw. des ihm nachgeordneten Nucl. ruber, dessen „Enthemmung“ die Tonussteigerung nach sich ziehe.

Auf den ersten Blick mag die *Guillainsche* Hypothese vielleicht etwas Bestechendes für sich haben. Auch aus der menschlichen Pathologie sind ja genügend Anhaltspunkte dafür gegeben, daß die Kerne des Kleinhirns, vor allem der Nucl. dentatus einen wichtigen Einfluß auf den Muskeltonus ausüben. Tonusveränderungen der Skelettmuskulatur im Sinne einer mehr oder weniger ausgesprochenen Starre infolge Läsionen des Zahnkerns wurden oben bereits erwähnt (*Jakob, Caspar* und *Pineas, Grünthal* u. a.). Bei näherer Betrachtung ergeben sich indessen eine Reihe von Einwänden gegen die These von „cerebellarem Parkinsonismus“. Was zunächst die Tierexperimente betrifft, so kann es nach *Rademaker* als gesichert gelten, daß für das Auftreten der Enthirnungsstarre bei Dezerebration nicht der Ausfall der vom Kleinhirn ausgehenden Erregungen allein verantwortlich ist. Vielmehr spielt bei ihrer Entstehung der Fortfall von Impulsen, die von den Labyrinthen und von der Körperoberfläche zufließen, ohne das Kleinhirn zu berühren, eine sehr bedeutende, wahrscheinlich die ausschlaggebende Rolle. Ferner gelten hier für die Verwertung tierexperimenteller Versuchsergebnisse die gleichen Bedenken wie auch sonst. U. a. haben gerade die durch die Untersuchungen von *Magnus* angeregten Studien über die Bedeutung des Roten Kerns gezeigt, daß die Übertragung von Resultaten der Tierexperimente auf die menschliche Pathologie großen Schwierigkeiten begegnet, jedenfalls nur mit größter Zurückhaltung erfolgen kann. Das gilt nun besonders bei Erkrankungen von der Art der langsam einsetzenden und fortschreitenden primären Atrophien. Es ist nicht angängig, sie mit den im Experiment gesetzten akuten Ausfällen bzw. Leitungsunterbrechungen zu vergleichen, weil nicht nur die unterschiedliche Art der Schädigung, sondern auch die bei dem langsam fortschreitenden Gewebsuntergang der Atrophien vorhandenen *Ausgleichsmöglichkeiten* ganz andere Voraussetzungen für die Gestaltung des Krankheitsbildes schaffen. Im besonderen aber ist für die olivo-ponto-cerebellaren Atrophien einzuwenden, daß bei fast der Hälfte der bisher beschriebenen Fälle extrapyramidal-motorische Symptome vom *Parkinson*-Typ fehlten, obgleich an der anatomischen Diagnose kein Zweifel besteht. Selbst wenn sich diese Zahl bei künftigen Beobachtungen verringern sollte, so wäre doch nicht ersichtlich, warum die *Parkinson*-Symptome so häufig fehlen und

vor allem, warum sie durchweg erst so spät auftreten sollten, wenn sie wirklich ihre Entstehung der Schädigung der Kleinhirnrinde bzw. der ihr aus den Brückenkernen und Oliven zufließenden Bahnen verdanken würden. Auch das Fehlen hypertotonischer Erscheinungen gerade in unseren Fällen mit nachgewiesener schwerer Dentatumschädigung wäre mit der These vom cerebellarem Parkinsonismus schwer zu vereinen. Was weiter die von *Guillain* und seinen Mitarbeitern (besonders *Mathieu* und *Bertrand*) angeführten Beispiele aus der menschlichen Pathologie betrifft, die das Vorkommen von *Parkinson*-Symptomen bei anderen cerebellaren Erkrankungen beweisen sollen, so ist dazu zu sagen, daß sie als anatomisch meist nicht erschöpfend kontrollierte klinische Seltenheiten (Mitbeteiligung anderer Formationen des Zwischen- und Rautenhirns?) eine hinreichende Stütze für die Hypothese von *Guillain* kaum abgeben können¹. Wir selbst konnten unter den zahlreichen cerebellaren Erkrankungen unserer Abteilung (Blutungen, Erweichungen, Tumoren, Abscesse) nur einmal bei einem großen Kleinhirnabsceß eine Andeutung von mimischer Starre der Gesichtszüge beobachten. Besonderes Gewicht besitzt in diesem Zusammenhang auch eine Mitteilung von *Foerster*, der im Schlußwort zu seinem Vortrag über die encephalen Tumoren der *Medulla oblongata*, der Brücke und des Mittelhirns auf dem Buche Tag im November 1938 auf eine entsprechende Diskussionsfrage hin erklärte, daß ihm hypertotonisch-akinetische Erscheinungen bei seinen Fällen niemals begegnet seien. Um zu der von französischen Autoren vertretenen Anschauung zurückzukehren, so ist endlich darauf hinzuweisen, daß die anatomischen Unterlagen ihrer Fälle in einigen wichtigen Punkten unvollständig sind. So gründet sich z. B. die Beurteilung der Subst. nigra, die für das an dieser Stelle erörterte Problem besonders bedeutungsvoll ist, fast ausschließlich auf Markscheidenfärbungen. Es hat sich aber immer wieder gezeigt, daß dazu auch *Nißl-Holzer*-Färbungen nötig sind, denn ohne sie ist die Angabe, daß „keine Besonderheiten“ vorliegen, gar nicht mit der erforderlichen Zuverlässigkeit zu machen, eindeutig gestärkt. Dieser Einwand gilt auch für die meisten der von *Zülch* zusammengestellten Fälle von primärer Kleinhirnrindenatrophie, bei denen zu Lebzeiten Hypertonus oder Rigor beobachtet war.

Zülch führt in seiner Zusammenstellung 7 derartige Fälle an. Von diesen scheidet der Fall von *Guillain* und *Bertrand* (1929) aus, da es sich bei ihm um so

¹ Das trifft auch für den im französischen Schrifttum oft angeführten Fall von *Vincent*, *Bernard* und *Darquier* zu, bei dem ein großer Tumor der linken hinteren Schädelgrube weitgehend komprimiert, die Vierhügelgegend schwer deformiert und den Aquädukt fast verschlossen hatte. Es bestand ein hochgradiger symmetrischer Hydrocephalus, die basalen Ganglien, insbesondere der Nucl. caudatus waren deformiert. Die Verfasser selbst scheinen es für unwahrscheinlich gehalten zu haben, daß der bei ihrer Patientin seit Jahren bestehende schwere Rigor eine direkte Folge der Kleinhirnschädigung war. Alles in allem ist die Mitteilung keineswegs geeignet als Präzedenzfall für das Vorkommen „cerebellarer Parkinsonismen“ zu dienen.

ausgedehnte und schwere Läsionen der Rinde und der basalen Ganglien handelte, daß sich bestimmte Beziehungen zwischen der cerebellar-extrapyramidalen Symptomatik und den mannigfaltigen anatomischen Veränderungen nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit behaupten lassen. Auch ist über die Substantia nigra des Falles nichts Näheres ausgeführt. Das gleiche ist der Fall in der Mitteilung von *Guillain, Garcin und Bertrand* (1931), bei dem das Leiden als Parkinsonismus begann und sich erst später nach der cerebellaren Seite hin entwickelte. Anatomisch fanden sich außer der Kleinhirnrindenatrophie zwei tuberkulöse Herde in der einen Kleinhirnhemisphäre, die möglicherweise einen Einfluß auf das Dentatum-Bindearm-system ausübten. — Der seinem anatomischen Befund nach nicht ganz reine Fall von *Dimitri und Victoria* (Kombination von primärer Kleinhirnrindenatrophie und beginnender olivo-ponto-cerebellarer Atrophie), der klinisch ein schweres *Parkinson*-Syndrom gezeigt hatte, ist auf seine Nigra nicht genau untersucht. Ebenso fehlen entsprechende Angaben bei *La Salle Archambault* (anatomisch primäre Kleinhirnrindenatrophie, klinisch „cerebellare Katalepsie“ mit Rigor in den Extremitäten). — Der Fall von *Caspar* (lamelläre Kleinhirnrindenatrophie bei einem zerfallenden Carcinomrezidiv), der eine leichte Hypertonie der Beinmuskulatur geboten hatte, ist in Anbetracht des Grundeidens (schwere allgemeine Carcinomtoxikose) durchaus ungeeignet lokalisatorische Beziehungen zu erhärten. Übrigens war links der Babinski positiv, so daß im Hinblick auf den sonst angeblich normalen histologischen Befund im Großhirn der Verdacht auf eine spinale Schädigung im Sinne einer beginnenden funikulären Myelose sehr naheliegt. Im histologischen Befund wird auch eine Degeneration der Hinterstränge erwähnt. Unter diesen Umständen schaltet diese Beobachtung jedenfalls als Beweis für die cerebellare Genese der hier erörterten extrapyramidal-motorischen Symptome aus. — Der von *Schroeder und Kirschbaum* mitgeteilte Fall zeigte gegen Ende der Krankheit eine geringe Hypertonie und allgemeine Bewegungsverarmung (dies im Stadium völliger Hilfslosigkeit infolge der hochgradigen cerebellaren Koordinationsstörung). Anatomisch bestand neben der schweren Atrophie der gesamten Kleinhirnrinde eine Schädigung der Nucl. dentati, der beiden unteren Oliven und des Nucl. ruber, die Subst. nigra war intakt. Auch das Striatum und Pallidum waren verändert. — Im Fall von *Zülch*, der neben den schweren cerebellaren Symptomen im letzten Jahre vor dem Tode ein katalepsieähnliches Bild, Tonuserhöhung (Babinski positiv) geboten hatte und an peritonealen Metastasen eines Ovarialcarcinoms starb, fand sich außer der Kleinhirnrindenatrophie eine ausgesprochene funikuläre Myelose. Somit liegen die Verhältnisse auch in diesem Fall nicht ganz eindeutig.

Aus allen diesen Gründen scheint uns die These von der cerebellaren Genese der akinetisch-hypertonischen, parkinsonähnlichen Syndrome bei den primär atrophisierenden Erkrankungen der olivo-ponto-cerebellaren Systeme nicht genügend gestützt.

Auch Schädigungen der unteren Oliven sind auf Grund gewisser anatomischer und klinischer Beobachtungen für die Entwicklung von *Parkinson*-Symptomen verantwortlich gemacht worden. Die Zugehörigkeit der unteren Olive zum extrapyramidal-motorischen System ergibt sich aus ihren anatomischen Beziehungen: sie ist der Endpunkt des ventralen Bündels der zentralen Haubenbahn, in dem vorwiegend vom Roten Kern stammende Fasern ziehen (Tractus rubroolivaris von *Gamper*). Zusammen mit ihnen kommen Fasern vom Pallidum (Fasc. pallido-olivaris, *Winkler*) und von den Zellen der Subst. reticularis (Fibr. reticulo-olivares, *Weißschedel*). Von der Olive caudalwärts wiederum verlaufen

die Fasern der *Hellwigschen* Dreikantenbahn, die den Vorderhornzellen extrapyramidal-motorische Impulse zuleitet. Die untere Olive stellt also — anatomisch gesehen — ein wichtiges Glied des extrapyramidal-motorischen Systems dar. Im gleichen Sinne sprechen gewisse — vorläufig allerdings vereinzelte — klinische Beobachtungen. Sie betreffen einmal die oben bereits kurz gestreiften isolierten Olivenläsionen bei Myoklonusepilepsie. *Ammermann* hat sie kürzlich bei der Besprechung seines Falles zusammenfassend dargestellt (*Reisch, v. Bogaert, Gans, Marinesco*). Es handelte sich in all diesen Fällen um mehr oder weniger schwere Zellausfälle und sekundäre Gliosen. Daß Schädigungen der unteren Oliven für die Entstehung von nichtrhythmischen Myoklonien ähnlich wie Affektionen der Zahnkerne eine entscheidende Bedeutung haben können, ist danach sicher. Dies ergibt sich übrigens auch aus den teils isolierten, teils im Rahmen multipler Läsionen hervorstechenden Veränderungen der unteren Oliven, wie sie bei rhythmischen Myoklonien des Gaumensegels, der Rachen-, Kehlkopf-, Augen- und Gesichtsmuskeln nachgewiesen wurden. Bei den Br.F.-Ol.Atr. kommen myoklonische Symptome aber nur ganz vereinzelt vor, wie oben bei der Besprechung der durch Dentatumschädigungen bedingten Erscheinungen betont wurde. So gewinnen für unsere Fragestellungen einige — vorläufig vereinzelte — Beobachtungen besonderes Interesse, aus denen sich die Rolle der unteren Oliven als Teil des extrapyramidal-motorischen Systems besonders sinnfällig zu ergeben scheint.

Die eine betrifft eine vasculäre Schädigung der unteren Oliven bzw. der von ihr ausgehenden olivo-cerebellaren Fasern: Bei einem 57jährigen Mann, der klinisch u. a. allgemeine Muskelrigidität, Verlangsamung, Ruhetremor, Speichelfluß, alles in allem also das Bild eines Parkinsonismus geboten hatte, fanden *Guillain, Mathieu und Bertrand* anatomisch eine angeblich isolierte Erweichung der linken unteren Olive. Durch diesen Herd waren auch die von der rechten Olive in die linke Kleinhirnhälfte hinüberkreuzenden Fasern unterbrochen. Die Untersuchung der Stammganglien zeigte „nichts Pathologisches“. — Extrapyramidal-motorische Symptome beobachteten ferner *Bertrand und Decourt* in einem Fall von akuter Olivendegeneration nach Typhus: Der 6jährige Patient bekam 10 Tage nach der Entfieberung Nackensteifigkeit, die bald von völliger Hypotonie der Nackenmuskeln gefolgt war, so daß der Kopf nicht mehr aufrecht gehalten werden konnte. Im linken Arm, weniger auch im rechten, trat ein schnelles feinschlägiges rhythmisches Wackeln auf. Gleichzeitig entwickelten sich Rigor und Kontrakturen in den unteren Extremitäten. Anatomisch: Symmetrische Ausfälle im neocerebellaren Anteil der unteren Oliven. Die genaue Untersuchung des Zentralnervensystems konnte sonst keine Schädigung aufdecken.

Beide Fälle — soweit ich sehe bisher die einzigen ihrer Art — zeigen, daß Läsionen der unteren Oliven unter vorläufig nicht näher bekannten Begleitumständen offenbar Tonusveränderungen im Sinne des Rigor, rhythmischen Tremor usw. hervorrufen können. Indes reichen diese Beobachtungen nicht aus die extrapyramidal-motorischen Symptome auch bei der Br.F.-Ol.Atr. summarisch der Olivenschädigung zur Last zu legen. Dazu ist die Atrophie der Oliven gerade auch im Rahmen einer Br.F.-

Ol.Atr. doch zu häufig gefunden, ohne daß auch nur die geringsten extrapyramidal-motorischen Erscheinungen im Sinne des Parkinsonismus vorgelegen hätten. Dazu sind andererseits auch die positiven Anhaltspunkte vorläufig zu spärlich. Im Hinblick auf die bei Myorhythmien und Myoklonusepilepsie gefundenen isolierten Olivenveränderungen erscheint es aber möglich, daß gewisse, auch bei der primären Br.F.-Ol.Atr. (ohne gleichzeitige Dentatusschädigung!) gelegentlich vorkommende motorische Erscheinungen (Myokymien, grobe isolierte Zuckungen) in umschriebenen Muskelgebieten, wie sie z. B. in den Fällen von *Switalsky*, *Rydel*, *Noica*, *Nicolesco* und *Banu*, *Fickler* (Fall 1) besonders hervorgehoben werden, mit der Olivenschädigung in Zusammenhang stehen. Es liegt dieses um so näher, als derartige Erscheinungen für gewöhnlich beim hypertonisch-akinetischen Symptomenkomplex des nigralen Parkinsonismus fehlen.

Kehren wir zur Frage der Pathogenese der extrapyramidal-motorischen Symptome bei den primären Br.F.-Ol.Atr. zurück, so erfordern endlich die Stammganglien und die Subst. nigra besondere Beachtung. Was zunächst die Stammganglien betrifft, so herrschte bekanntlich lange Zeit die Anschauung vor, daß Läsionen des Pallidum (und des Striatum) für das Krankheitsbild der Paralysis agitans verantwortlich zu machen seien. Auch nachdem die Substantia nigra durch die Untersuchungen beim postencephalitischen Parkinsonismus in den Mittelpunkt der Untersuchungen gerückt war, hatte diese Hypothese noch viele Anhänger. *Hunt*, *Jakob* und vor allem *F. H. Lévi* haben sich für die entscheidende Bedeutung der von ihnen beschriebenen senilen bzw. präsenilen Veränderungen im Pallidum und Putamen eingesetzt, wobei der Schädigung der Subst. nigra allenfalls eine sekundäre Bedeutung zuerkannt wurde. Obgleich jüngere Untersuchungen von *Klaue* und *Hassler*, die im Gegensatz zu älteren Ansichten die Bedeutung nigraler Läsionen auch für die Paralysis agitans ganz in den Vordergrund stellen, unsere Anschauungen über die Pathogenese derselben wesentlich verschoben haben, wollen wir kurz untersuchen, ob etwa die bei der Br.F.-Ol.Atr. beschriebenen extrapyramidal-motorischen Zustandsbilder sich auf Veränderungen in den Stammganglien, insbesondere im Pallidum oder Striatum zurückführen lassen. Eine Übersicht über die in der Tabelle zusammengestellten Fälle ergibt folgendes:

Bei 25 Fällen mit extrapyramidal-motorischen Symptomen waren die Stammganglien verändert 11mal
(Tabelle Nr. 2, 15, 22, 25, 27, 28, 30, 32, 34, 35 und 37).

Bei der Hälfte dieser Fälle (2, 22, 30, 34, 35 und 37) waren die Veränderungen offenbar qualitativ und quantitativ recht gering.

Keine Veränderungen fanden sich 8mal
(Tabelle Nr. 11, 19, 20, 21, 23, 26, 33 und 38).

Bei den restlichen 6 Fällen (Tabelle Nr. 5, 7, 8, 10, 18 und 24) fehlen Angaben über das Verhalten der Stammganglien.

Tabelle 1.

Nr.	Autoren	Beginn der Erkrankung	Einsetzen der extrapyramidal-motorischen Erscheinungen	Dauer des Leidens in Jahren	Extrapyramidal-motorische Symptome	Nigra-veränderungen	Bemerkungen
1	Schulze (1887)	39	—	4	—	keine Angaben	
2	Menzel (1891)	etwa 18	42	29	Rigor, „Torticollis“, Hyperkinesen	—	
3	Arnold (1894)	66	—	4	—	nicht untersucht	
4	Redlich (1896)	?	?	?	?	keine Angaben	
5	Thomas 1 (IV) (1897)	55	60	7	Parkinson-Tremor rechte Hand	„ „	
6	Thomas 2 (V)	44	—	9	—	„ „	
7	Déjerine und Thomas (1900)	52	etwa 53	3	Paralysis agitans-Bild	„ „	
8	Switaldsky (1901)	33	?	17	Aminie, „erstauntes Gesicht“	„ „	
9	Barker (1903)	20	—	10	—	„ „	
10	Thomas (1903)	etwa 49	etwa 50	5	starrtes aminisches Gesicht	„ „	
11	Rydel (1904)	26	29	6	Rigor	angeblich „o. B.“	
12	Schweitzer (1906)	51	—	7	—	keine Angaben	
13	Fickler 1 (1901)	51/52	—	4	—	o. B.	Pick?
14	„ 4	Anfang	—	etwa 13	—	o. B.	
15	Stauffenberg (1918)	55	etwa 59	7	Paralysis agitans-ähnliches Bild	keine Angaben	
16	Winkler (1923)	54	—	5	—	o. B.	
17	Bakker (1924)	58	—	5	—	o. B.	
18	Schuster (1924)	55	gegen Ende des Leidens	etwa 4	Parkinson-Tremor in Daumen	keine Angaben	
19	Ley (1924)	49	56	11	Paralysis agitans	+	
20	Guillain, Mathieu u. Bertrand (2) (1926)	40	47	8	hypertonisch-akinetisches Bild	Markscheidenbild o. B.	
21	Keiler 1 (1926)	14	?	etwa 20	choreiforme Bewegungen, Ruhetremor des Kopfes	+	
22	„ 2	etwa 15	?	etwa 17	desgl.	+	
23	„ 3	Mitte 20	?	etwa 10	kataleptische Starre	+	
24	Boquet und Bertrand (1929)	46	46	2	Aminie, Antagonistensyndrom vom Parkinson-Typ	keine Angaben	Pick?

			allmählich			Paralysis agitans		
25	Messing (1930) . . .	57	allmählich	5			+	
26	Guillaum, Bertrand u. Thurel (1933) . . .	60	"	7		Hypertonus, pseudo- bulbärparalytisches Bild	keine Angaben	
27	Scherer 1 (1933) . . .	47	frühzeitig	6		hypertonisch-akinetisches Bild	+	
28	" 2	49	"	7		desgl.	+	
29	" 3	?	?	etwa 4 1/2 Jahre		keine näheren Angaben,	+	
30	" 4	?	?	?		packetartige Steifigkeit	+	
31	Maas u. Scherer (1933)	33	—	12		—	o. B.	
32	Noica, Nicolesco u. Bann (1936) . . .	17	?	17		hyperkinet. Zustandsbild mit choreatischen oder myoklonischen Zuckungen	+	
33	Wagonner, Löwen- berg u. Speicher (1938)	30	—	13		choreatische Hyperkinese	+	
34	Eigener Fall 1 (Wette Fall 1) . . .	51	53	5		hypertonisch-akinetisches Bild	+	
35	Eigener Fall (Wette Fall 2)	43	45	3		schweres akinetisch- hypertonisches Bild	+	
36	Eigener Fall (Wette Fall 3)	56 58	— ?	23/4 8		— schweres akinetisch- hypertonisches Bild	o. B. +	Pick? Generali- sierte Atrophie
37	Konowalow (1937) . . .							
38	Hassin (1937) . . .	49	51	3		parkinsonähnliches Bild	angeblich sonst o. B.	
39	Eigener Fall 4 . . .	63	—	5		—	ganz leichte Pigment- streuung	
40	" " 5	50	—	6		—	o. B.	
41	" " 6	39	—	7		—	o. B.	
42	" " 7	etwa 40	—	etwa 22		—	o. B.	
43	" " 8	26	—	9		—	o. B.	
44	" " 9		—			—	o. B.	
45	" (Wette Fall 4) Eigener Fall 10 . . .	etwa 38 etwa 38	— —	etwa 17 etwa 12		— —	o. B. o. B.	

Von den 11 bezüglich der Stammganglienveränderungen als positiv angeführten Fällen boten 10 gleichzeitig mehr oder weniger ausgesprochene Veränderungen der Subst. nigra, im 11. Fall (Tabelle Nr. 15) liegen Angaben über die Subst. nigra leider nicht vor. Wir haben somit in unserer Zusammenstellung keinen Fall mit extrapyramidal-motorischen Symptomen, bei dem ausschließlich die Stammganglien geschädigt, die Nigra aber intakt gewesen wäre. Andererseits finden sich zahlreiche Fälle (z. B. Nr. 13, 31, 40—45), die zu Lebzeiten extrapyramidal-motorische Krankheitserscheinungen vermissen ließen, obgleich die Stammganglien Veränderungen darboten, die sich qualitativ und quantitativ in keiner Weise von denen, wie sie bei Fällen von extrapyramidal-motorischer Symptomatik gefunden wurden, unterschieden.

Man kann nicht behaupten, daß dieses Resultat für einen engeren Zusammenhang zwischen den extrapyramidal-motorischen Symptomen und den Stammganglienveränderungen spricht.

Die Bedeutung der Subst. nigra für die Entwicklung extrapyramidal-motorischer Zustandsbilder ist zuerst bei der chronischen Encephalitis erkannt (*Trétiakoff, Goldstein* u. a.). Das ihnen unter den chronisch-encephalitischen Veränderungen der entscheidende Anteil zukommt, ist seit langem allgemein bekannt, obgleich es durchaus möglich ist, daß auch andere Faktoren für die Gestaltung der postencephalitischen Krankheitsbilder wichtig sind. Wir dürfen nicht übersehen, daß symptomatologisch nicht unerhebliche Differenzen zwischen den einzelnen *Parkinson*-Fällen, z. B. bezüglich des Tremor, des Rigor, der tonischen Haltungsanomalien, der Bradyphrenie und der vegetativen Symptome bestehen. Die Mannigfaltigkeit der in Einzelfällen anatomisch nachgewiesenen extranigralen Schädigungen (Pallidum, Höhlengrau, Rinde, Dentatum) bedeutet vorläufig für die Aufstellung von lokalisatorischen Beziehungen zwischen Einzelsymptomen und anatomischen Substrat zweifellos eine Erschwerung. Grundsätzlich wird aber dadurch die dominierende Stellung der Nigraaffektion bei der chronischen Encephalitis nicht berührt.

Überraschenderweise haben nun systematische Untersuchungen von *Hassler* und von *Klaue* gezeigt, daß entgegen der früher mehr oder weniger allgemeingültigen Anschauung — auch bei der *Paralysis agitans* der älteren Leute — regelmäßig krankhafte Veränderungen an bestimmten Zellgruppen der Subst. nigra vorkommen. *Klaue*, dessen Darstellung sich u. a. auch auf eingehende Vergleiche zwischen Hirnbefunden bei postencephalitischem Parkinsonismus, *Paralysis agitans* und Normalfällen stützt, hebt ausdrücklich hervor, daß es sich bei den anatomischen Befunden des postencephalitischen Parkinsonismus und der *Paralysis agitans* um grundsätzlich gleiche Veränderungen handelt, die von Fall zu Fall wohl quantitative, aber keine qualitative Unterschiede aufweisen, und daß diese von den „normalen“ Alterserscheinungen, wie sie schon

Gellerstedt beschrieben hatte zu trennen sind. Im Gegensatz zu den von zahlreichen früheren Untersuchern hervorgehobenen, aber nicht konstanten Veränderungen im Bereich der Linsenkerne, konnten ferner sowohl *Hassler* wie *Klaue* die von ihnen beschriebenen Befunde regelmäßig nachweisen. Häufige Demonstrationen der zum Teil von Fällen unserer Abteilung stammenden histologischen Präparate durch Prof. *Spatz* haben auch uns davon überzeugt, daß die Deutung der *Klaueschen* Befunde zutrifft. Die entscheidende Rolle der Schädigung der Subst. nigra für die Entwicklung des Altersparkinsonismus bzw. der Paralysis agitans scheint uns nach diesen Untersuchungen unzweifelhaft festzustehen. Es war unter diesen Umständen besonders interessant dem Verhalten der Subst. nigra bei der primären Br.F.-Ol.Atr. nachzugehen. Die Sichtung der von *Wette* nach dem anatomischen Befunde herausgezogenen Fälle von Br.F.-Ol.Atr. und des eigenen Materials ergab folgendes: Von den 45 Fällen, bei denen eine primäre Br.F.-Ol.Atr. vorlag, boten extrapyramidal-motorische Symptome:

- a) Vorwiegend akinetisch-hypertonischen Typs 20
(Tabelle Nr. 2, 5, 7, 8, 10, 11, 15, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 34, 35, 37, 38).
b) Vorwiegend hyperkinetischen Typs 5
(Tabelle Nr. 21, 22, 23, 32, 33.)

Zusammen also 25 Fälle.

Bei den unter a genannten Fällen ist die Nigra *verändert* 9mal
(Tabelle Nr. 2, 19, 25, 27, 28, 30, 34, 35, 37.)

Summarisch als o. B. oder als „noch normal“ bezeichnet 2 „
(Tabelle Nr. 11 und 38, letztere zeigte Pigmentstreuung!)

Unzureichend untersucht oder ohne Angaben 9 „
(Tabelle Nr. 5, 7, 8, 10, 15, 18, 20, 24 und 26.)

Bei den unter b genannten Fällen ist die Nigra *verändert*. 5 „

Bei 19 weiteren Fällen¹, die zu Lebzeiten keine extrapyramidal-motorischen Symptome gezeigt hatten, ist die Nigra *ohne pathologischen Befund* 13 „
(Tabelle Nr. 13, 14, 16, 17, 31, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45.)

Gar nicht oder nicht ausreichend untersucht 6 „

Gehen wir umgekehrt von den anatomischen Befunden aus, so zeigt sich, daß von den 15 Fällen mit sicheren Nigraveränderungen (Tabelle Nr. 2, 19, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35 und 37) 14 deutliche, wenn auch quantitativ verschieden ausgeprägte extrapyramidal-motorische Störungen hyperkinetischer oder akinetisch-hypertonischer Färbung boten, im 15. von diesen (Fall 29, *Scherer* Fall 3), dessen Substantia nigra „außerordentlich starke Melaninstreuung“ und geringe Zellausfälle aufwies, fehlen leider klinische Angaben.

Berücksichtigen wir, daß die Fälle *mit* Angaben über den Befund an der Subst. nigra durchweg aus jüngerer Zeit stammen und besser, d. h.

¹ Bei Nr. 29 (*Scherer* Fall 3) fehlen nähere klinische Angaben, so daß wir ihn hier nicht berücksichtigen konnten.

mit moderneren Methoden untersucht sind, so spricht diese Zusammenstellung doch eine klare und eindeutige Sprache: an dem ursächlichen Zusammenhang zwischen nigralen Schädigungen und extrapyramidal-motorischen Störungen auch im Rahmen der primären Br.F.-Ol.Atr. kann kein Zweifel bestehen. Die Übereinstimmung der *klinischen* Symptome mit denen der Paralysis agitans, die allen Beobachtern aufgefallen war, ließ uns dieses Ergebnis schon bei Beginn unserer Untersuchungen vermuten. Die inzwischen abgeschlossenen Untersuchungen von *Klaue* über die Veränderungen der Subst. nigra bei der Paralysis agitans ergaben dann in eindrucksvoller Weise auch die grundsätzliche Übereinstimmung im *anatomischen Befund*:

Die Bedeutung der Nigraveränderungen würde zweifellos noch klarer herausgestellt, wenn wir in den Fällen des Schrifttums präzisere Unterlagen über die Intensität der klinischen Symptome einerseits und den Grad, die Ausdehnung und topische Lokalisation der jeweils innerhalb der Nigra vorhandenen Veränderungen besäßen. Die vorliegenden Mitteilungen reichen indes für den Versuch derartiger Vergleiche zwischen klinischen und anatomischen Befund keineswegs aus. Leider fehlen gerade in einigen älteren, klinisch sorgfältig dargestellten Fällen mit umschriebenen und zum Teil noch leichten extrapyramidal-motorischen Symptomen (*Thomas* Fall 1, *Svitalsky*, *Thomas*, *Schruster*) Angaben über die Substantia nigra. Bei unseren Fällen 1 und 2 ließ sich eine Parallele im oben angedeuteten Sinne aufweisen, insofern die Nigraveränderungen im Fall 1, der klinisch ein ganz schweres *Parkinson*-Syndrom geboten hatte, erheblich stärker ausgeprägt waren als im Fall 2. Bei diesem, der klinisch zwar sehr deutliche, aber doch wesentlich schwächere extrapyramidal-motorische Erscheinungen zeigte, waren die Veränderungen der Subst. nigra weniger hochgradig als im Fall 1, wenn auch gleichsinnig und in denselben Zellgruppen lokalisiert. *Scherers* — bezüglich der klinischen Symptomatologie allerdings ziemlich summarische — Mitteilungen lassen sich in demselben Sinne deuten.

Die extrapyramidal-motorischen Symptome bei der Br.F.-Ol.Atr. rücken somit nicht nur ihrem klinischen Erscheinungsbild nach, sondern auch bezüglich ihres anatomischen Substrates eng an die Seite der Paralysis agitans. Die Veränderungen der Subst. nigra stellen — vorsichtig formuliert — bemerkenswerte Kombinationen von gleichzeitiger Erkrankung ganz verschiedener Systeme dar. Da es sich schon in Betracht der prozentualen Häufigkeit dabei nicht gut um ein zufälliges Zusammentreffen handeln kann, erhebt sich die Frage, in welchem Verhältnis die beiden Komponenten zueinander stehen. Sind sie einander koordiniert, also letzten Endes Ausdruck eines und desselben pathologischen Geschehens oder ist die eine, Folge der anderen? Letzteres können wir für die Nigraveränderungen mit Sicherheit verneinen, denn erstens fanden sich solche auch in Fällen, in denen das Striatum und Pallidum intakt gefunden wurden, und zweitens ist das histologische Bild der durch striopallidäre Schädigungen hervorgerufenen sekundären Nigraveränderungen ein anderes als es in unseren Fällen vorlag. Da auch Hinweise auf eine entzündliche Ursache in allen Fällen fehlen, sehen wir uns ganz von selbst zu der nächstliegenden Annahme gedrängt,

daß die Affektionen der Nigra ebenfalls Ausdruck einer primären Atrophie im Sinne von *Spatz* sind. Dieses Nebeneinander von primär atrophischen Veränderungen in genetisch und funktionell so verschiedenen Systemen, wie es die Brückenfuß-Oliven-Kleinhirnverbindungen einerseits, die Subst. nigra andererseits sind, ist nicht so befremdlich, wie es auf den ersten Blick erscheinen mag. Wir haben zu berücksichtigen, daß gerade im Formenkreis der Heredoataxie die mannigfaltigsten Variationen von Atrophie der verschiedenen spino-olivo-ponto-cerebellaren Systeme, darüber hinaus aber auch vielfältige Kombinationen mit atrophisch-degenerativen Veränderungen in anderen Systemen recht häufig vorkommen (*Hallervorden*). Unsere oben wiedergegebene Kasuistik beweist das wieder auf das eindringlichste. So kann es nicht überraschen, daß auch die Subst. nigra in dieses krankhafte Geschehen einbezogen ist. Nigraläsionen von der Art, wie wir sie in unseren Fällen beobachten konnten, sind vielmehr auch sonst bei anderen degenerativen und hereditären Erkrankungen, z. B. bei der *Pickschen* Atrophie, bei der *Huntingtonschen* Krankheit, bei der Myoklonusepilepsie so häufig festgestellt, daß man geradezu versucht ist, von einer besonderen Auffälligkeit der Subst. nigra bei den primär atrophisierenden bzw. heredo-degenerativen Erkrankungen überhaupt zu sprechen. Worin diese letzten Endes begründet ist, wissen wir zwar nicht genau. Wir können aber vermuten, daß es eine genisch bedingte „Schwäche“ im Sinne einer erhöhten Abnutzbarkeit oder Anfälligkeit für exogene Schädigungen ist, die die Subst. nigra für eine Erkrankung stärker disponiert als andere Systeme, eine Vermutung, die u. a. auch eine Erklärung für das vorzugsweise Auftreten des chronisch-encephalitischen Parkinsonismus bei Angehörigen „neuropathisch“ belasteter Familien abgeben würde. Deutliche Hinweise auf die Mitwirkung solcher endogener, erblicher Faktoren bei der Entwicklung nigral bedingter extrapyramidal-motorischer Erkrankungen geben ja die bekannten Untersuchungen von *Kehrer* über den Ursachenkreis des Parkinsonismus (1930), deren Folgerungen sich auch *Gamper* zu eigen machte. Ähnlich wie bei der Paralysis agitans wird sich aber auch die hier erörterte Frage nach der Ursache der Nigra-Veränderungen in Fällen von primärer Br.F.-Ol.Atr. nicht nach dem anatomischen und klinischen Befunde allein beantworten, sondern eine Vertiefung unserer Kenntnisse um Ätiologie und Pathogenese in erster Linie von erbbiologischen Sippenuntersuchungen erwarten lassen. Sie allein werden Aufschluß darüber geben können, ob etwa in den Sippen von Kranken mit Br.F.-Ol.Atr. und den verwandten Leidenszuständen auch extrapyramidal-motorische Störungen bzw. Krankheitsbilder im Sinne der *Kehrschen* phyletischen Symptomenanreicherung häufiger vorkommen als beim Bevölkerungsdurchschnitt. Die erbbiologische Forschung hat ja schon mehrfach die enge innere Verwandtschaft von neurologischen Einzelsymptomen oder Krankheitszuständen, die zunächst nichts miteinander

gemeinsam zu haben schienen und vorher auch getrennt betrachtet wurden, erwiesen.

Auf einen Punkt müssen wir endlich noch kurz eingehen. *Scherer* glaubte die von ihm an der Subst. nigra erhobenen Befunde als Ausdruck einer pathologisch gesteigerten Altersrückbildung deuten zu können, wobei er sich vor allem auf die Tatsache stützte, daß die qualitativ gleichen, wenn auch quantitativ geringeren Veränderungen regelmäßig im Rahmen des physiologischen Alterns vorkommen (*Gellerstedt*). Wir müssen daran festhalten, daß die von *Wette* bei unseren Fällen nachgewiesenen Veränderungen der Subst. nigra das Maß des Physiologischen eindeutig überschritten und sicher als pathologisch anzusprechen waren. Sie entsprachen durchaus den Befunden wie sie *Klaue* bei den von ihm untersuchten Alters-*Parkinson*-Fällen antraf. Auch *Klaue* hebt ausdrücklich hervor, daß diese Veränderungen bei der Paralysis agitans mit dem gewöhnlichen „Altersabbau“ nichts zu tun haben, sondern als pathologisch bezeichnet werden müssen, die er bei seinen Kontrollfällen der verschiedensten Altersklassen vermißte. Damit soll selbstverständlich nicht bestritten werden, daß das Lebensalter ähnlich wie bei der „genuinen“ Paralysis agitans auch bei der Entwicklung extrapyramidal-motorischer Zustandsbilder der primären Br.F.-Ol.Atr. eine wichtige Rolle spielt. Dies geht schon aus einem kurzen Überblick über die von uns zusammengestellten Fälle hervor. Es traten nämlich die extrapyramidal-motorischen Symptome bei den oben unter a angeführten Fällen¹ in folgender Altersverteilung ein:

Tabelle 2.

Bis zum 30. Lebensjahr	Zwischen dem 31.—45. Lebensjahr	Nach dem 45. Lebensjahr
1 mal Nr. 11	2 mal Nr. 2 und 8	16 mal Nr. 5, 7, 10, 15, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 34, 35, 38, 39

Vier Fünftel der Kranken hatten also das 45. Lebensjahr — zum Teil erheblich — überschritten als es bei ihnen zur Entwicklung der akinetisch-hypertonischen Symptomenkomplexe kam, eine Tatsache, die an sich schon die Bedeutung des Lebensalters in überzeugender Weise belegt. Sie wird weiter erhärtet durch den bemerkenswerten Befund, daß bei den Fällen, die zu Lebzeiten extrapyramidal-motorische Symptome hyperkinetischer Färbung geboten hatten — es handelt sich hier um die oben unter b zusammengefaßten — diese sich ausnahmslos in wesentlich jüngerem Alter eingestellt hatten, und zwar im 2. und 3. Jahrzehnt.

¹ In dieser Zusammenstellung ist Nr. 30 (*Scherers* Fall 4) nicht berücksichtigt, weil die Altersangabe nicht vorlag.

Wir sehen auch darin eine altersbedingte Besonderheit der Symptomatologie, die uns an gewisse Erfahrungen aus der Klinik und Pathologie der epidemischen Encephalitis bei jüngeren Individuen erinnert. Von ihr sind mehrere Beobachtungen bekannt, in denen trotz anatomisch einwandfrei nachgewiesener Miterkrankung der Subst. nigra das klinische Bild durch hyperkinetische bzw. hyperphrene Bilder beherrscht wurde (*Holzer, Meyer, Wilkens*). Es ist natürlich schwierig zu entscheiden, *warum* bei jüngeren Individuen die Schädigung der gleichen Kerngebiete ein anderes Symptomenbild zur Folge haben kann. Die nächstliegende Erklärung ist die, daß dem Gehirn des jungen bzw. jugendlichen Menschen andere Reaktionsweisen eigen sind als dem des älteren und alten. Mit dieser Hypothese hat man u. a. auch die Bereitschaft des jugendlichen Gehirns zu athetoiden und choreatischen Bewegungsstörungen bei geburts-traumatischen Schädigungen verschiedenster Lokalisation zu deuten versucht. Leider ist diese Hypothese nur durch Empirie begründet, exakt beweisen läßt sie sich einstweilen nicht. Daß aber nicht allein die Lokalisation des Prozesses, sondern noch andere Faktoren, wie Prozeßart, Tempo der Entwicklung, individuelle Abwehrlage usw. und vor allem auch das Alter eine für die Gestaltung des klinischen Bildes bestimmende Rolle spielen, dürfen wir entsprechend allgemeinen Erfahrungen aus der Hirnpathologie auch in diesem Zusammenhang als sicher unterstellen.

IV.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen: Die primäre Atrophie des Brückenfußes und der unteren Oliven, die sich vor allem nach den Untersuchungen von *Welte* anatomisch als gut charakterisierter Befund darstellt, ist in ihren klinischen Symptomen von denen anderer primär atrophisierender cerebellarer Erkrankungen meist nicht zu unterscheiden. Das Leiden beginnt, abgesehen von ganz seltenen Ausnahmen, die durch frühzeitige Miterkrankung anderer Systeme bedingt sind, mit rein cerebellaren Störungen und schreitet langsam, aber unaufhaltsam fort. Im Rahmen dieser cerebellaren Syndrome finden sich alle auch sonst bekannten Anzeichen eines progressiven Verlustes der cerebellaren Koordination, der sich vor allem im Bereich der Extremitäten, im weiteren Verlauf aber auch im Bereich des Rumpfes, des Halses und Kopfes, sowie besonders der Sprechmuskulatur auswirkt. Die cerebellare Symptomatik kann neben geringfügigen und für das Gesamtbild ziemlich bedeutungslosen spinalen Störungen das Leiden bis zum Ende beherrschen. Die Differentialdiagnose gegenüber der primären Kleinhirnrindenatrophie ist dann praktisch nicht zu stellen.

Verhältnismäßig häufig (in etwa der Hälfte der bisher beschriebenen Fälle) kommt es im Verlauf der Erkrankung zur Entwicklung extra-

pyramidal-motorischer Symptome im Sinne der Paralysis agitans bzw. eines Parkinsonismus: fortschreitende Bewegungsverarmung, besonders der Reaktions- und Ausdrucksbewegungen, Tonuserhöhung, rigorartige Starre, gelegentlich auch typisches Antagonistenzittern oder -wackeln stellen sich ein. Diese extrapyramidal-motorischen Störungen können in verschiedener Verteilung und wechselnder Stärke auftreten. Während manche Fälle nur einzelne derartige Erscheinungen bieten, finden sich bei anderen voll ausgeprägte schwere *Parkinson*-Syndrome, hinter denen die cerebellare Symptomatik ganz verschwinden kann. Die Durchflechtung cerebellarer und extrapyramidal-motorischer Symptomenkomplexe führt zu recht eigenartigen Krankheitsbildern, deren Deutung besonders dann Schwierigkeiten bereiten kann, wenn über das Stadium der rein cerebellaren Funktionsstörungen nichts Genaues bekannt ist. Die Entwicklung solcher parkinsonähnlicher Zustandsbilder im Ablauf einer progredienten Kleinhirnerkrankung ist zwar nicht beweisend für das Vorliegen einer Br.F.-Ol.Atr., da ähnliche Beobachtungen vereinzelt auch bei primärer Kleinhirnrindenatrophie beschrieben sind, rechtfertigt aber die Annahme einer solchen doch mit hoher Wahrscheinlichkeit.

Weitere klinische und anatomische Beobachtungen an Fällen von „hereditärer Ataxie“ ergaben, daß eine primäre Atrophie des Brückenfußes und der unteren Oliven in jeweils wechselnd starker Ausprägung mit gleichsinnigen atrophischen Veränderungen in den verschiedensten Bezirken des zentralen Nervensystems vergesellschaftet sein kann. Die Veränderungen am Brückenfuß und an den unteren Oliven stellen bei derartigen Fällen also nur einen Teil eines bisweilen sehr viel weiter ausgedehnten Krankheitsgeschehens dar. Während bei den zuerst geschilderten „reinen“ Fällen außer dem das Bild beherrschenden Ausfall der Brückenfuß-Olivenganglien bzw. ihrer cerebellopetalen Fasern für das klinische Bild eigentlich nur die von Fall zu Fall wechselnde und nicht obligate Erkrankung der Subst. nigra Bedeutung gewinnt — die sekundären transneuronalen Degenerationen von Teilen der Kleinhirnrinde sind ebenso wie leichtere Veränderungen im Strio-Pallidum und die Randaufhellungen im Rückenmark für das Krankheitsbild praktisch belanglos —, liegen die Dinge bei den Fällen dieser zweiten Gruppe wesentlich anders: bei diesen Kombinations- oder Mischfällen, von denen anatomisch kaum einer dem anderen völlig gleicht, kommen außer der Atrophie der olivo-ponto-cerebellaren Systeme Veränderungen von der Art einer primären Kleinhirnrindenatrophie, einer Atrophie des Zahnkern-Bindearmsystems, ferner im Rückenmark Veränderungen vom *Friedreich*-Typ, kombiniert wieder mit „spinaler“ oder auch „neuraler Muskelatrophie“ vor. Weiter kann der Prozeß die Stammganglien (Pallidum, Striatum), einzelne Kerngebiete der Medulla oblongata und des Zwischenhirns, und gelegentlich auch die Großhirnrinde, vor allem die temporalen

und frontalen Windungen erheblich in Mitleidenschaft ziehen. Dem entsprechend sind auch die klinischen Bilder dieser Fälle vielgestaltiger, weniger scharf umrissen und oft schwer zu durchschauen. Den Kern des am Krankenbett zu erhebenden Befundes bilden zwar auch bei ihrer Mehrzahl die cerebellaren Erscheinungen, von denen die bei Kranken mit schweren Dentatumatrophien vorkommende eigenartige Störung der Stimmbildung und der sprachlichen Koordination besonderes Interesse verdient. Daneben aber finden sich spinale Symptome in viel größerer Ausprägung als bei den Fällen der zuerst besprochenen Gruppe (Hinterstrangszeichen, Lähmungen vom Pyramidenbahntyp, nucleäre Atrophien, Veränderungen im Sinne der neuralen Muskelatrophie u. a. m.). Kombinationen mit bulbären Hirnnervenlähmungen können die Differentialdiagnose gegenüber einer reinen Bulbärparalyse besonders dann erschweren, wenn anfangs bulbärparalytische Symptome im Vordergrund stehen. Ähnliches gilt für choreatische oder choreo-athetotische Bewegungsstörungen, die, durch gleichzeitige Miterkrankung des Striatums und vielleicht auch durch Schädigungen des Nucl. dentatus verursacht, bei positiver Familienanamnese zunächst sogar den Verdacht auf das Vorliegen eines Erbveitstanzes erwecken können, bevor der weitere Verlauf den wahren Sachverhalt erkennen läßt. Frühzeitige Erkrankung der Subst. nigra kann andererseits einen klinischen Befund wie bei einer Paralysis agitans ergeben, während sich eine Beteiligung der Großhirnrinde meist erst im weiteren Verlauf der Erkrankung durch psychische Veränderungen von der Art eines fortschreitenden allgemein-cerebralen Abbaues abzeichnet, der sich schließlich bis zu schwerer Demenz steigern kann. Der Krankheitsprozeß überschreitet also auch die Grenzen des spino-cerebellaren Gesamtapparates oft erheblich und die dadurch bedingten Symptome können dem klinischen Bild durchaus ihr eigenes Gepräge geben. Jedenfalls läßt sich die Atrophie des Brückenfußes und der unteren Oliven in solchen Übergangs- und Kombinationsfällen aus dem klinischen Befunde nicht diagnostisch herauschälen. Die durch sie hervorgerufenen Funktionsstörungen gehen vielmehr völlig in die durch Zerstörung anderer cerebellopetaler und cerebellofugaler Systeme bedingten Symptome ein.

Die reinen Formen der primären Br.F.-Ol.Atr., die der Übersicht wegen den Übergangs- oder Kombinationsfällen gegenübergestellt wurden, repräsentieren ebensowenig wie die letzteren selbständige Krankheitsbilder. Beide hängen vielmehr aufs engste miteinander zusammen, gehen sehr häufig ineinander über und gehören letzten Endes alle dem großen Formenkreis der spino-olivo-ponto-cerebellaren Atrophien an, von dem reine Br.F.-Ol.Atr. ebenso wie wirklich auf das Rückenmark beschränkte *Friedreich*-Formen, reine primäre Kleinhirnrinden- und Dentatum-Bindearmatrophien nur — verhältnismäßig seltene — extreme Sonderfälle darstellen. Zwischen diesen reinen „Typen“ gibt es, wie

gezeigt, die mannigfaltigsten Übergänge und Kombinationen. Zu der oft erörterten Frage nach dem anatomischen Substrat der „cerebellaren hereditären Ataxie“ im Sinne von *Pierre Marie* ist also zu sagen, daß sie eine einheitliche Grundlage nicht hat. Vielmehr finden sich bei entsprechend gründlicher Durchforschung bald die einen, bald die anderen Teile des cerebellaren Apparates stärker erkrankt, ohne daß sich daraus für das Krankheitsbild wesentliche Differenzen ergeben würden.

Im gleichen Sinne sprechen die bisher bei Kranken mit primärer Br.F.-Ol.Atr. gemachten Erfahrungen über Erblichkeit bzw. Familiarität des Leidens, die in etwa ein Viertel der Fälle konstatiert wurden. In der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle handelte es sich nicht um isolierte Br.F.-Ol.Atr., sondern um Kombinationsformen in dem oben erläuterten Sinne. Dabei fand sich sowohl dominanter wie recessiver Erbgang. Fälle von reiner Br.F.-Ol.Atr. mit gleichsinnigen Erkrankungen in der Geschwisterreihe sind dagegen bisher nur ganz vereinzelt bekanntgeworden. Die primäre Br.F.-Ol.Atr. scheint demnach, verglichen mit typischen spinalen *Friedreich*-Fällen und anderen Kombinationsformen spinocerebellarer Atrophie, verhältnismäßig häufig sporadisch vorzukommen, ohne daß sich in dieser Beziehung heute bereits Abschließendes sagen läßt. Es ist möglich, daß ähnlich wie bei der primären Kleinhirnrindenatrophie exogene Faktoren (Infektionen, Intoxikationen und dgl.) bei der Entwicklung der primären Br.F.-Ol.Atr. eine die Entstehung und den Ablauf der Erkrankung besonders begünstigende Rolle spielen.

In pathophysiologischer Beziehung interessiert in der Klinik der Br.F.-Ol.Atr. vor allem das verhältnismäßig häufige Auftreten extrapyramidal-motorischer Symptome bei anfangs rein cerebellaren Krankheitsbildern. Die mehrfach vertretene Hypothese von der cerebellaren Genese dieser extrapyramidal-motorischen Symptome („cerebellarer Parkinsonismus“) wird deshalb kritisch überprüft. Dabei ergibt sich, daß weder die zu ihrer Begründung herangezogenen experimentellen Arbeiten noch die vielfach angeführten klinischen Beobachtungen sie ausreichend zu stützen vermögen. Eine Sichtung der bisher beschriebenen Br.F.-Ol.Atr. und ihres anatomischen Substrates läßt dagegen überzeugend erkennen, daß Schädigungen der Subst. nigra eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der *Parkinson*-Symptome spielen müssen. Die zuerst beim postencephalitischen Parkinsonismus erkannte Bedeutung von Erkrankungen der Subst. nigra für die Entstehung extrapyramidal-motorischer Symptomenkomplexe, deren Geltung durch jüngere Untersuchungen auch auf den sog. Altersparkinsonismus ausgedehnt wurde, wird somit auch für die Parkinsonbilder im Rahmen der primären Br.F.-Ol.Atr. erhärtet. Diese Läsionen der Subst. nigra sind als Ausdruck desselben pathologischen Geschehens anzusehen, wie die in den Brückenfuß-

und Olivensystemen, sie wird diesen koordiniert. Da ähnliche Nigra-befunde auch bei anderen degenerativen und hereditären Erkrankungen, z. B. bei der *Pickschen* Atrophie, bei der *Huntingtonschen* Krankheit, bei der Myoklonusepilepsie u. a. nicht selten vorkommen, ist als Grundlage auch der Erkrankung der Nigra bei primären Br.F.-Ol.Atr. eine familiär bzw. erblich verankerte „Schwäche“ im Sinne einer erhöhten Abnutzbarkeit oder Anfälligkeit für exogene Schädigungen anzunehmen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß das Auftreten der extrapyramidal-motorischen Störungen eindeutig durch das Lebensalter mitbestimmt wird. Bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Kranken mit Br.F.-Ol.Atr., bei denen es zur Entwicklung von *Parkinson*-Symptomen kam, traten diese erst jenseits des 50. Lebensjahres auf. Erst weitere Untersuchungen werden darüber Aufklärung geben können, ob etwa in den Sippen derartiger Kranker auch eine erhöhte Morbidität für extrapyramidal-motorische Erkrankungen, etwa im Sinne der *Kehlerschen* phyletischen Symptomenanreicherung vorhanden ist.

Schrifttum.

- Ammermann*: Arch. f. Psychiatr. **111**, 213 (1940). — *Arndt*: Arch. f. Psychiatr. **26**, 404 (1894). — *Bakker*: Z. Neur. **89**, 213 (1924). — *Barker*: Publ. Univ. Chicago **1903**, 349. — *Bertrand et Decourt*: Revue neur. **36**, 1225 (1929). — *Birnbaum*: Arch. f. Psychiatr. **114**, 172 (1941). — *v. Bogaert et Bertrand*: Revue neur. **1928**, 203; **36**, 165 (1929); **37**, 617 (1930); **59**, 55 (1932). — *Bremer*: Arch. internat. Physiol. **19**, 189 (1922). — *Erg. Physiol.* **34**, 678 (1932). — *Caspar*: Zbl. Neur. **53**, 854 (1929). — *Cassirer*: *Leuandowskys* Handbuch der Neurologie, Bd. 3, S. 874. — *Cobb, Bailey and Holtz*: Amer. J. Physiol. **44**, 239 (1917). — *Déjérine et Thomas*: Nouv. iconogr. Salpêtrière **13**, 330 (1900). — *Dimitri et Victoria*: Encéphale **29**, 396 (1934). — *Fickler*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **41/42**, 306 (1911). — *Foerster*: Arch. f. Psychiatr. **110**, 1 (1939). — *Frigerio*: Riv. Psichiatr. **9/10**, 319 (1921/22). — *Gamper*: Handbuch der Neurologie, Bd. 16. — *Gans*: Psychiatr. Bl. (holl.) **1924**, Nr 3 und 4; **1926**, Nr. 2 u. 3. — *Gellerstedt*: Uppsala Läk.för. Förh. **38**, 193 (1932/33). — *Götze*: Arch. f. Psychiatr. **113**, 550 (1941). — *Goldstein*: Z. Neur. **76** (1922). — *Grünthal*: Mschr. Psychiatr. **85**, 113 (1933). — *Guillain*: Ann. Méd. **42**, 102 (1937). — *Guillain, Bertrand et Thurel*: Revue neur. **40**, 38 (1933). — *Guillain, Garcin et Bertrand*: Revue neur. **1931**, 565. — *Guillain, Mathieu et Bertrand*: Ann. Méd. **20**, 417 (1926). — *J. de Neur.* **29**, 265 (1929). — *Hallervorden*: *Bunke-Foerstlers* Handbuch der Neurologie, Bd. 16, S. 657—728. — *Hassin*: Arch. of Neur. **37**, 1083 u. 1371 (1937); **39**, 116 (1938). — *Hassin and Harris*: Arch. of Neur. **35**, 43 (1936). — *Hassler*: J. Psychol. u. Neur. **48**, 1 (1938). — *Holzer*: Z. Neur. **104**, 503 (1926). — *Hunt*: Brain **37**, 247 (1914/15); **44**, 490 (1921). — *Jakob*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **84**, 138 (1925). — *Kehrer*: Arch. f. Psychiatr. **91** (1930). — *Keiller*: South. med. J. **19**, 518 (1926). — *Klaue*: Arch. f. Psychiatr. **111**, 251 (1940). — *Konowaloff*: Zbl. Neur. **88**, 552 (1938). — *Kufs*: Z. Neur. **96**, 275 (1925). — *La Salle Archambault*: J. nerv. Dis. **48**, 273 (1918). — *Lévi, F. H.*: Lehre vom Tonus usw. Berlin: Springer 1923. — *Ley*: Arch. internat. Méd. expér. **1**, 277 (1924/25). — *Maas u. Scherer*: Z. Neur. **145**, 430 (1933). — *Marinesco*: Brain **1921**, 223. —

Mathieu et Bertrand: Revue neur. **36**, 721 (1929). — *Matzdorff*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **105**, 234 (1928). — *Menzel*: Arch. f. Psychiatr. **22**, 160 (1891). — *Meyer*: Arch. f. Psychiatr. **80**, 624 (1927). — *Noica, Nicolesco et Banu*: Revue neur. **66**, 285 (1936). — *Ostertag*: Z. Neur. **1925**, 633. — *Pilotti*: Zit. nach *Ammermann*. — *Pinéas*: Z. Neur. **80**, 575 (1923). — *Rademaker*: Handbuch der Neurologie, Bd. 2. *Redlich*: Wien. klin. Wschr. **1896 I**, 647. — *Reisch*: Zit. nach *Ammermann*. — *Rydel*: Nouv. iconogr. Sâlpêtrière **17**, 289 (1904). — *Scherer*: Z. Neur. **136**, 559 (1931); **139** (1932). — *Schroeder u. Kirschbaum*: Z. Neur. **114**: 681 (1928). — *Schultze*: Virchows Arch. **108**, 331 (1887). — *Schuster*: Z. Neur. **91**, 531 (1924). — *Schweiger*: Arb. neur. Inst. Wien **13/14**, 260 (1906). — *Sherrington*: Brain **33**, 1 (1910). — *Sioli*: Arch. f. Psychiatr. **51**, 30 (1913). — *Spatz*: Arch. f. Psychiatr. **108**, 1 (1938). — Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 11. — *Spielemeyer*: Z. Neur. **101**, 701 (1926). — *Switalsky*: Nouv. iconogr. Sâlpêtrière **14**, 373 (1901). — *Stauffenberg*: Z. Neur. **39**, 1 (1918). — *Thiele*: J. of Physiol. **32**, 358 (1905). — *Thomas*: Le cervelet. Paris 1897. — Revue neur. **1903**, 121; **13** (1905). — *Trétia-koff*: Thèse de Paris **1919**. — *Vincent, Bernard et Darquier*: Revue neur. **1923**, 31. — *Wagonner, Löwenberg and Speicher*: Arch. of Neur. **39**, 570 (1938). — *Weed*: J. of Physiol. **18**, 205 (1914). — *Weißschedel*: Z. Neur. **158**, 264 (1937). — *Wette*: Arch. f. Psychiatr. **109**, 649 (1939). — *Wilkens*: Z. Neur. **99**, 139 (1925). — *Winkler*: Schweiz. Arch. Neur. **13/14**, 684 (1923). — *Zülch*: Z. Neur. **156**, 493 (1936).
