

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max-Planck-Institut) in München (Direktor: Prof. Dr. W. SCHOLZ).

Über eine kombinierte Systemerkrankung in Klein-, Mittel- und Endhirn.

(Dégénérescence systématisée optico-cochléo-dentelée.)

Von

JOACHIM-ERNST MEYER.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Februar 1949.)

Im Jahre 1934 haben NYSSEN und VAN BOGAERT¹ eine familiäre Erkrankung mit Degeneration des Dentatus, Opticus und Cochlearis beschrieben. Eine gleichartige Beobachtung aus dem Schrifttum war den Autoren nicht zugänglich; auch anlässlich dieser Untersuchung wurde vergeblich danach gefahndet. Im Gegensatz zu den nicht seltenen Kleinhirnrindenerkrankungen sind primäre Atrophien der Kleinhirnkerne bei intaktem cerebellarem Cortex sehr selten. Außer der Myoclonusepilepsie, bei der die schwersten Veränderungen im Dentatus auftreten, und der dieser Erkrankung nahestehenden Dyssynergia cerebellaris myoclonica (HUNT²) gibt es nur wenige derartige Beobachtungen, die in einem kürzlich erschienenen Beitrag von LOUIS-BAR und VAN BOGAERT³ zusammengestellt sind. Im folgenden soll über zwei Schwestern berichtet werden, die beide neurohistologisch untersucht werden konnten und die in allen wesentlichen Punkten die gleichen morphologischen Veränderungen aufweisen, wie sie NYSSEN und VAN BOGAERT beschrieben haben. Die Darstellung dieser beiden Fälle erscheint um so mehr gerechtfertigt, als die Untersuchung noch eine Anzahl neuer Befunde zu der Dentatus-Opticus-Cochlearisatrophie hinzufügen kann und auch einige Ergänzungen im Klinischen und Genealogischen zu geben vermag.

*Aus der Familiengeschichte *.*

Persönliche Befragung der Eltern (Kleinbauern im Bayrischen Wald) durch den Referenten ergab keinen Anhalt für Geistes- oder Nervenkrankheiten in der Familie, keine Häufung von Früh- oder

* Herr Privatdozent Dr. BRUNO SCHULZ vom Genealogischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie war so liebenswürdig, mich bei der Abfassung dieses Abschnittes zu beraten.

Totgeburten, keine Verwandtenehen. Beide Eltern waren psychisch unauffällig, von etwas unterdurchschnittlicher Intelligenz und äußerst dürftigem Bildungsniveau. Über den ältesten Sohn Anton I (Abb. 1/1) lagen keine schriftlichen Aufzeichnungen durch den behandelnden Arzt vor, dieser teilte lediglich aus der Erinnerung und nach Befragen der Eltern mit, daß er das Kind erstmals 1936, also mit 2 Jahren, gesehen habe, es stand auf der Entwicklungsstufe eines $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ -jährigen Kindes. Nach Aussagen der Eltern hätte es weder stehen noch gehen können, sprachliche Äußerungen und Intelligenz sollen denen eines $\frac{1}{2}$ -jährigen

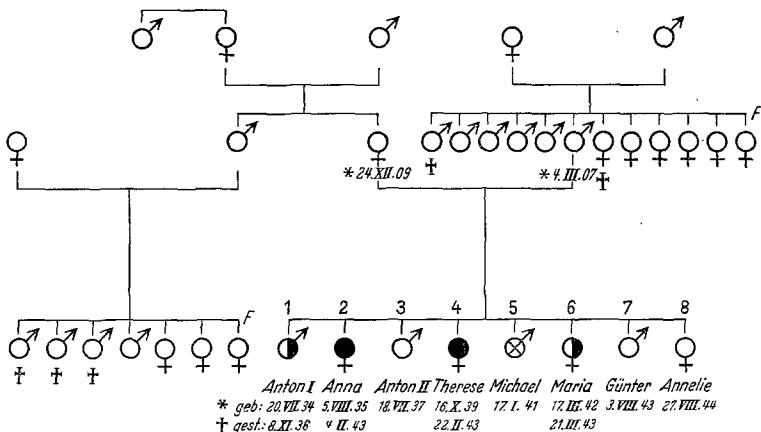


Abb. 1. Stammbaum. ● krank, ○ wahrscheinlich gleiche Erkrankung. ○ gesund, ○ Poliomyelitis ant. August 1942. F Geburtenfolge nicht bekannt.

Kindes entsprochen haben. Eine fieberrhafte Erkrankung führte zur ersten ärztlichen Untersuchung. Dabei war das Kind unruhig, schlug ständig um sich, der Kopf war stark zurückgebeugt, das Kreuz eingezogen. Der Zustand hat bis 14 Tage vor dem Tode angedauert, wobei das Kind bis zum Skelet abmagerte. Nach Ansicht des behandelnden Arztes hat es sich um eine Meningitis gehandelt. Wenn wir den ärztlich konstatierten erheblichen Rückstand in der Gesamtentwicklung bedenken und den Angaben der Eltern, die ihrerseits annehmen, daß die gleiche Erkrankung wie bei drei jüngeren Geschwistern vorgelegen hat, Glauben schenken wollen, so erscheint es recht wahrscheinlich, daß wir es hier wirklich mit der gleichen, bei den Schwestern Anna und Therese pathologisch-anatomisch objektivierten Erkrankung zu tun haben. Es bleibt dahingestellt, ob es sich bei der letalen Erkrankung wirklich um eine Meningitis oder um die besondere Symptomatik des cerebralen Prozesses unter einer akuten fieberrhaften Erkrankung gehandelt hat. *Anton II* (Abb. 1/3) lebt und ist gesund. *Michael* (Abb. 1/5) machte mit $1\frac{1}{2}$ Jahren eine Poliomyelitis durch,

von der lediglich eine Peronaeuslähmung zurückgeblieben ist. Das Kind wurde damals ambulant in der Universitäts-Kinderklinik München behandelt. Unterlagen sind leider nicht mehr vorhanden. Referent hat das Kind untersucht; es ist zweifelsfrei, daß es, von dieser Lähmung abgesehen, völlig gesund ist. Über das Kind *Maria* (Abb. 1/6) waren keinerlei ärztliche Angaben mehr zu erhalten. Wie der Vater schon 1943 angegeben hat, hat auch dieses Kind niemals stehen oder gehen gelernt, konnte den Kopf nicht halten, nicht sprechen, nicht fixieren. Ohne objektive Anamnese oder einen ärztlichen Untersuchungsbefund können wir lediglich mit den Eltern vermuten, daß auch hier die gleiche Erkrankung wie bei Therese und Anna vorgelegen hat.

Das Auftreten von vermutlich vier gleichen Erkrankungen in einer Geschwisterreihe macht es wahrscheinlich, daß wir es hier mit einer erblichen Krankheit zu tun haben — dies um so mehr, als die von dem Leiden betroffenen Geschwister und die von ihm freigebliebenen in der Geburtenreihe miteinander abwechseln. Die nicht erkrankten Kinder haben bereits alle das Erkrankungsalter beträchtlich überschritten. Irgendwelche Anhaltspunkte für einen geschlechtsgebundenen Erbgang sind nicht gegeben. Im Falle *NYSEN* und *VAN BOGAERT* sind die Erkrankten Schwester und Bruder, hier 1 Bruder und 3 Schwestern. Der verhältnismäßig hohe Anteil der Erkrankten in beiden Beobachtungen muß bei einem recessiven Erbgang — den anzunehmen im übrigen naheliegen würde — zwar als auffällig gelten, würde aber immerhin einen solchen bei der kleinen Anzahl der bisher beobachteten Fälle nicht ausschließen. Der niedrige Bildungsgrad der Eltern könnte die Erhebung der zur Aufstellung eines umfangreichen Stammbaumes notwendigen Angaben unmöglich, so daß nur eine unvollständige Übersicht gegeben werden konnte (Abb. 1). Soweit die Klärung der gesundheitlichen Verhältnisse bei den Vorfahren möglich war, war nirgends ein bemerkenswerter Befund zu erheben.

Anna B. (Abb. 1/2 und Abb. 2)*, geb. 5. 8. 35. Geburt regelrecht. Brustkind mit anfänglich normaler Entwicklung. Mit $\frac{3}{4}$ Jahren fiel das Kind erstmalig auf (wodurch ist dem Krankenblatt nicht zu entnehmen). Es hat nicht zu laufen und zu sprechen angefangen, es ist unrein geblieben und völlig pflegebedürftig. Keine Krampfanfälle. 21. 1. 43. Aufnahme in das Kinderhaus der Heil- und Pflegeanstalt Egling-Haar. Aus dem Krankenblatt: Körperlicher Befund: 102 cm (— 18 cm), 10 kg (— 12,7 kg). Augen: Ptosis beiderseits. Die Oberlider bedecken die Pupillen fast bis zum unteren Rand. Ohren und Nase o. B. Genitale unterentwickelt. Neurologisch: Re. Pupille weiter als li., beide rund, zeigen gute Lichtreaktion. Muskulatur des Halses und der Schultern schlaff, hypotonisch. Der Kopf kann nicht gehalten werden. Armmuskulatur beiderseits atrophisch und rigide. Beinmuskulatur beiderseits hypotonisch. Mobile Spasmen wechselnder

* Herrn Prof. v. BRAUNMÜHL, dem Direktor der Heil- und Pflegeanstalt Haar, bin ich für die Überlassung der Krankengeschichten und Photos der beiden Schwestern zu besonderem Dank verpflichtet.

Stärke, li. mehr als re. Allgemeine Athetose der Hals- und Rumpfmuskulatur, der Arme und Beine. Die physiologischen Reflexe sind nicht auslösbar, kein Babinski. Kind fixiert nicht, kein Sprachverständnis oder -vermögen, kann nicht sitzen oder stehen. Hochgradig idiotisch. Exitus am 4. 2. 43 unter den Zeichen einer Pneumonie. *Klinische Diagnose*: Cerebrale Kinderlähmung. Aus dem Sektionsprotokoll: Lobulärpneumonie, multiple Lungenembolien, Thrombose des li. Querblutleiters, hochgradige Abmagerung. Decubitus über dem Kreuzbein.



Abb. 2. Anna B., 7 Jahre.

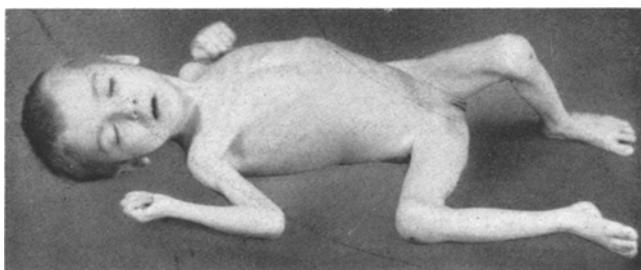


Abb. 3. Therese B., 4 Jahre.

Es handelt sich um ein Kind, welches sich bis zu $\frac{3}{4}$ Jahren normal entwickelte, niemals sitzen, stehen, fixieren, den Kopf halten lernte und bis zu seinem Tode völlig unrein blieb, daher als Idiot bezeichnet wurde. Neurologisch zeigte es eine Ptosis beiderseits, ungleich weite Pupillen, allgemeine Hypotonie, Athetosen und mobile Spasmen, Areflexie. Exitus im Alter von 7 Jahren unter der Diagnose: Cerebrale Kinderlähmung.

Therese B., geb. 16. 10. 39 (Abb. 1/4 und Abb. 3). Normale Schwangerschaft der Mutter, ärztlich geleitete Entbindung, Kind in Querlage, dabei wurde ein Fuß gebrochen. Geburtsgewicht 6 Pfund. Das Kind wurde ein halbes Jahr gestillt, hat an der Brust gut getrunken, hat aber immer einen „Katarrh“ gehabt wie die ältere Schwester Anna, der „auch nichts durch die Nase geht“. Kind bewegt sich im Bett, spielt aber nicht, hält nicht die Flasche, kann weder sitzen noch stehen noch sprechen. Erkennt angeblich die Eltern. Ist immer unrein.

Hat außer einem Brechdurchfall keine ernsthaftere Erkrankung durchgemacht. Mutter, die das Leiden bereits von älteren Kindern her kennt, kommt auf Anweisung des Bezirksarztes.

Erste Aufnahme in das Kinderhaus der Heil- und Pflegeanstalt Egling-Haar am 7. 8. 41. Befund: Völlig schlaffes Kind in ausreichendem Ernährungszustand, das fast unbeweglich im Bett liegt. Gurgelndes Geräusch zuweilen beim Einatmen. Maskenhafter Gesichtsausdruck, kaum innerviert. Körperlich kein sicher krankhafter Befund. Spitzbogengäumen. Neurologisch: Augen frei beweglich. Pupillen o. B. Nach augenärztlicher Untersuchung Papillenatrobie beiderseits. Nase und Ohren äußerlich o. B. Facialis regelrecht. Armreflexe +. Bauchdeckenreflex nur re. unten auslösbar. Patellarsehnenreflex und Achillessehnenreflex beiderseits nicht auszulösen. Kein Babinski. Die Beine liegen schlaff, etwas angezogen. Mit den Armen und Beinen zeitweilig geringe Bewegungen, Athetosen an den Fingern. Wenn man das Kind hochheben will, fällt es schlaff zurück, kann auch den Kopf nicht halten. Fixieren und Sprachverständnis nicht mit Sicherheit festzustellen. Encephalographie: Dilatation beider Seitenventrikels und des 3. Ventrikels, vermehrte Luftansammlung an der Hirnoberfläche. Luesreaktionen im Liquor negativ. Unter der klinischen Diagnose: Atonisch-astatisches Syndrom (FOERSTER), Mikrocephalie wurde das Kind im August 1941 nach Hause entlassen.

Zweite Aufnahme im Kinderhaus Haar am 21. 3. 43. Größe 88 cm, Gewicht 8kg (— 6,2 kg). Leichte Ptosis, besonders re., langsame Lichtreaktion. Hypotonie von Hals- und Schultermuskulatur, Kopf kann auch jetzt nicht gehalten werden. Überstreckbare Gelenke. Völlige Areflexie, Babinski negativ. Allgemeine Athetose des Halses, Rumpfes und der Extremitäten. Kind fixiert nicht, kann weder sitzen noch stehen. 22. 2. 43 Exitus unter zunehmendem Marasmus und pneumonischen Symptomen. *Klinische Diagnose:* Cerebrale Kinderlähmung mit Idiotie. Aus dem *Sektionsbefund:* Lobulärpneumonien, Lungenblähung. Thrombose im Längsbütleiter.

Auch dieses Kind hat sich nach einer pathologischen Geburt zunächst offenbar normal entwickelt. Wann es erstmalig auffällig wurde, ist nicht bekannt. Bei der ersten Klinikaufnahme im Alter von 2 Jahren bot es das Bild eines atonisch-astatischen Syndroms mit Abasie, Astasie, allgemeiner Hypotonie und Areflexie mit einzelnen athetotischen Fingerbewegungen. Kein Sprachverständnis oder Sprachvermögen, kein Fixieren. Die Augen waren frei beweglich, die Pupillen o. B., beiderseitige Sehnervenatrobie. Im Encephalogramm Erweiterung der Seitenventrikel und des 3. Ventrikels sowie der äußeren Liquorräume bei normalen Verhältnissen im Liquor. Die Wiederaufnahme nach $1\frac{1}{2}$ Jahren ließ eine körperliche oder geistige Entwicklung nicht erkennen. Vielmehr war nunmehr eine leichte Ptosis hinzugekommen, die Athetosen hatten erheblich zugenommen. Exitus mit 4 Jahren unter der Diagnose: Cerebrale Kinderlähmung. Wenn auch eingehendere klinische Untersuchungsergebnisse nicht zur Verfügung stehen, lassen doch die hier mitgeteilten Befunde deutlich erkennen, daß die Erkrankung progredient verlaufen ist, also ein prozeßhaftes Geschehen vorliegt.

Anatomische Befunde.

Wegen der außerordentlichen Ähnlichkeit der pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Anna und Therese (s. Abb. 6 und 12) wird das Ergebnis der neurohistologischen Untersuchung in seinen Einzelheiten nur in einem Falle (Therese) beschrieben, von dem andern werden nur davon abweichende Befunde mitgeteilt. Für die Abbildungen wurden hierfür geeignete Präparate aus beiden Fällen ausgewählt. Eingangs ist darauf hinzuweisen, daß zu einer erschöpfenden Erhebung der hier vorliegenden komplexen Befunde nicht nur eine Aufarbeitung vor allem

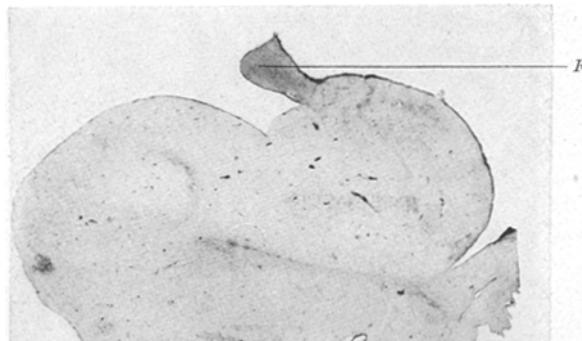


Abb. 4. Umschriebene faserige Gliose der Fimbria hippocampi (*F*) des Ammonshorns (Einstrahlung der tertiären Riechbahnen). HOLZERSCHE Gliafärbung. (Anna.)

des Hirnstamms in Serienschnitten erforderlich gewesen wäre, sondern darüber hinaus eine möglichst lückenlose Bearbeitung nach verschiedenen Färbemethoden, wozu abwechselnd Gefrierschnitte und solche von Paraffin- oder Celloidinblöcken nötig gewesen wären. Beides war in diesen Fällen nicht möglich, da wir es mit bereits sezierten Gehirnen zu tun hatten, die nicht mehr serienmäßig geschnitten werden konnten; hinzu kamen besondere technische Schwierigkeiten bei der Färbung. Zu einem vollständigen neuropathologischen Status wäre in diesen Fällen auch die Bearbeitung des Rückenmarks, der Netzhäute und des Riechepithels der Nase erforderlich gewesen.

Technisch sind wir so vorgegangen, daß in möglichst dichter Reihenfolge Nissl- (oder Nissl-Ersatz-), Markscheiden- und Holzer-Präparate angefertigt wurden. Dabei zeigte sich, daß die HOLZERSCHE Gliafärbung gerade hier mit großer Elektivität pathologische Faserbildung zur Darstellung brachte. Ergänzend wurden Fettfärbung, Eisenhämatoxylin- (HEIDENHAIN) und Eisenhämatoxylin-Pikrofuchsinfärbungen und Silberimprägnationen nach BIELSCHOWSKY und v. BRAUNMÜHL angewandt. Wegen mangelhafter Anfärbungen mußten Nissl-Präparate manchmal durch van-Gieson- oder Hämatoxylin-Eosinfärbungen ersetzt werden. An einzelnen Blöcken haben wir auch die MORELSCHE Modifikation der Globus-Cajal-Methode zur Darstellung der astrocytären Glia angewandt.

Therese (F.A. 57/43). 990 g schweres, in Formol fixiertes, normal konfiguriertes Gehirn ohne Besonderheiten im Windungsverlauf. Die Meningen sind über dem

Frontallappen leicht getrübt. Die zartwandigen basalen Gefäße verlaufen normal. Tractus und Nn. optici sind verschmälert und ziemlich dünn. Auf Frontalschnitten leichte Erweiterung des Ventrikelsystems. Die Thalami sind in den vorderen Abschnitten von feinen weißen Streifen durchzogen. Die Vierhügelplatte ist stärker abgeflacht und im ganzen reduziert.

Histologisch. Allgemeines: Meist zarte Meningen, frei von zelliger Infiltration, keine Gefäßveränderungen. Die Rinde zeigt normalen Schichtenaufbau in allen Teilen, keine gröbere cytoarchitektonische Störung. An den Marklagern des Großhirns und in den Stammganglien kein krankhafter Befund, speziell keine quantitativen oder qualitativen Veränderungen der Neuroglia. Keine Ependymveränderungen an den Ventrikelwänden.

Der Tractus olfactorius weist im Längsschnitt und im Querschnitt in Höhe des Trigonum olfactorium eine mäßige Entmarkung mit entsprechender deutlicher Gliose im Holzer-Präparat auf. Schnitte durch die Columnae fornicis nahe dem Übergang in das Corpus fornicis zeigen vor allem in den zentralen Abschnitten eine deutliche, mehr fleckförmige Gliose und eine entsprechende Lichtung im Markscheidenbild. In der Commissura ant. findet sich kein krankhafter Befund. Im Ammonshorn ist neben einer mäßigen Randgliose ausschließlich die Fimbria hippocampi von einem ziemlich dichten faserigen Gliafilz erfüllt (Abb. 4). Eine geringe Aufhellung lässt auch das Markscheidenbild erkennen. Außerdem findet sich eine mäßige Randgliose. Starke Entmarkung mit entsprechender zelliger und faseriger Gliose in den Nervi und Tractus optici (Abb. 5). Das Pulvinar thalami, der laterale Kniehöcker, die vorderen Vierhügel und die Area striata sind unverändert.

Im Hirnstamm findet sich durchweg eine erhebliche Randgliose und eine große Zahl faserbildender Astrocyten subependymär um den Aquädukt. Die Pyramidenbahnen sind — caudal bis in Höhe der Pyramidenkreuzung zu verfolgen — mäßig gliotisch und entsprechend im Markscheidenbild etwas aufgehellt. Die Gliose geht ohne scharfe Begrenzung auf die Fibrae pontis superficiales und das Brückenfußkerngebiet über. Schnitte durch das Vierhügelgebiet zeigen eine intensive Gliose der Oculomotoriuskerne (Abb. 6a und b) mit entsprechender Entmarkung. Im Zellbild erweist sich die Zahl der Nervenzellen des Kerngebietes als deutlich reduziert, neben intakten Nervenzellen finden sich die verschiedensten Formen der einfachen Atrophie. Im ganzen sind die lateralen Kerne stärker befallen als die medialen, wobei es sich jedoch nur um mäßige Unterschiede handelt. Gliose und Entmarkung sind auch an den austretenden Nn. oculomotorii zu erkennen (Abb. 6b). Während der Nucleus ruber beiderseits in seinem Zellbestand intakt geblieben ist, enthält vor allem seine mediale und medioventrale Begrenzung dort, wo die Bindegarme in den Kern einstrahlen, eine deutliche faserige Gliose (Abb. 6a und b). An der Substantia nigra sind krankhafte Veränderungen nicht festzustellen. In Höhe der hinteren Vierhügel stellt sich eine zarte und wohlumschriebene Gliose im Gebiet des Nucleus N. IV dar.

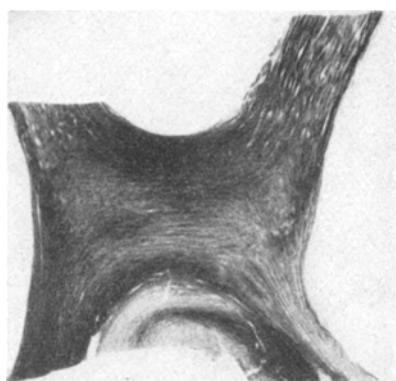


Abb. 5. Entmarkung in der Sehnervenkreuzung. Markscheidenfärbung (SCHRÖDER). (Therese.)

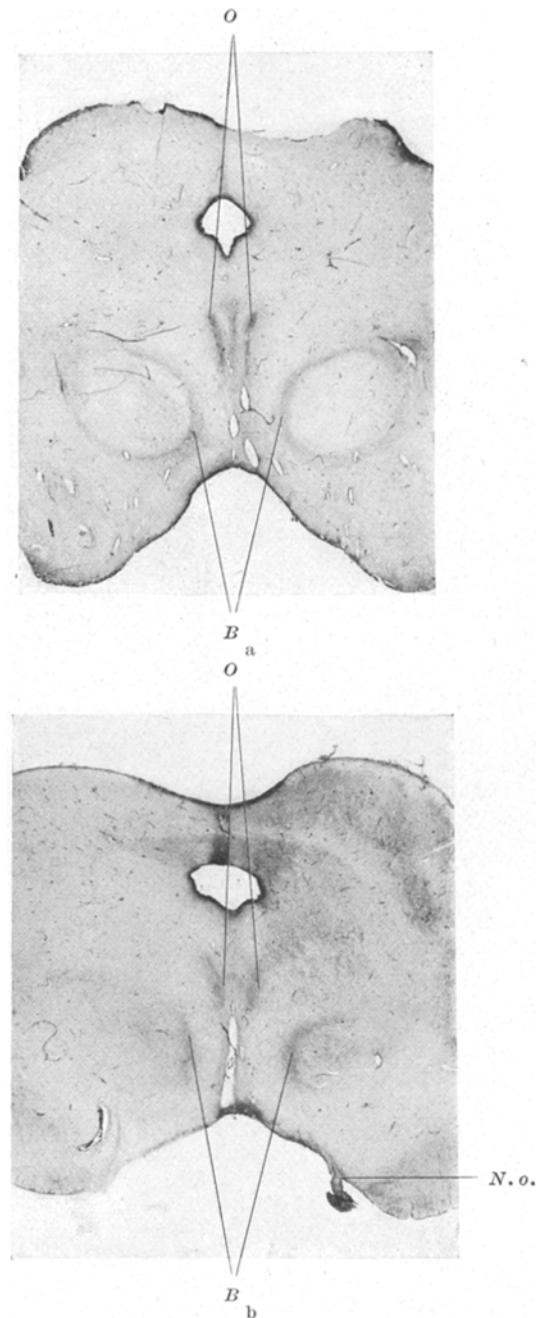


Abb. 6a u. b. Symmetrische Gliose der Oculomotoriuskerne (*O*), der von medial und ventral in den Ruber einstrahlenden Bindearme (*B*), des austretenden *N. oculomotorius* (*N. o.*). Randgliose. HOLZERSCHE Gliafärbung. (a Anna, b Therese.)

Das Zellbild verrät im Kerngebiet ebenfalls eine Vermehrung der Gliakerne, auf dem Schnitt sind jeweils nur 1—2 intakte Nervenzellen erkennbar (Abb. 7). Lichte Gliose auch in der Bindearmkreuzung. Schnitte in Höhe der Trochleariskreuzung lassen im Dach des Aquädukts nur äußerst spärliche Markfasern des

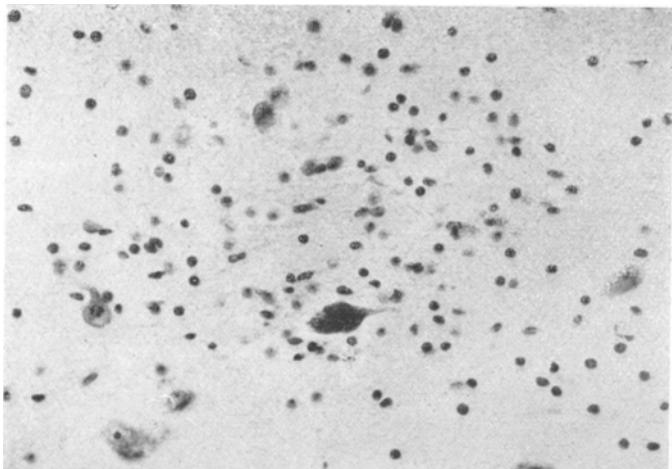


Abb. 7. Trochleariskern mit einer intakten Nervenzelle und Vermehrung der Gliakerne.
Nisslfärbung. (Therese.)

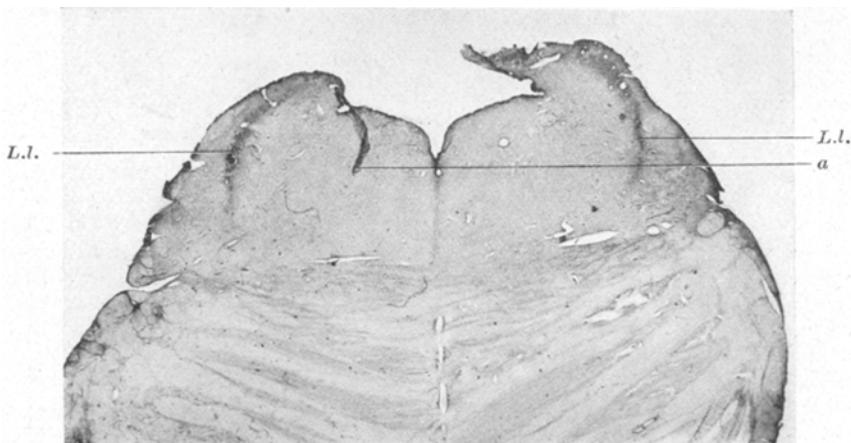


Abb. 8. Symmetrische Gliose der (lateralen Abteilung der) lateralen Schleife (L.l.).
a artifiziell umgeschlagene Gliamembran. HOLZERSCHE Gliafärbung. (Anna.)

N. IV erkennen, das Holzer-Bild zeigt hier einen sehr dichten, unscharf begrenzten Faserfilz. In dieser Höhe beginnend findet sich außerdem seitengleich eine sehr intensive Gliose der lateralen Abteilung (von ZIEHEN oberflächliches Blatt genannt) der lateralen Schleife (Abb. 8), was auch im Markscheidenbild als mäßige Aufhellung zu erkennen ist. Dazu kommt in weiter caudalen Abschnitten eine Gliose des Trapezkörpers. Die obere Olive zeigt symmetrisch hauptsächlich

in ihren lateralen und basalen Partien eine dichte faserige Gliose, die sich im Zellbild als eine Vermehrung der Gliakerne zu erkennen gibt. Eine zahlenmäßige Reduktion der Nervenzellen oder Zellveränderungen sind an der oberen Olive nicht auszumachen. Im Bereich der sog. oberen Nebenolive (CAJAL) finden sich nur spärlich pathologische Gliafasern. Schnitte in Höhe der unteren Olive zeigen zunächst eine mäßige Zellvermehrung im ventralen und dorsalen Cochleariskern, dazu findet sich eine, vor allem ventral ausgesprochene, faserige Gliose. Auf etwas weiter caudal gelegenen Schnitten erscheint ebenfalls symmetrisch eine ausgeprägte V-förmige Gliose im Bereich der Fibrae arcuatae internae zwischen dem Corpus restiforme und dem Tractus spinalis N. V. Neben der durchgehenden Gliose der Pyramidenbahn ist hier — scharf begrenzt — der Bezirk der Nuclei

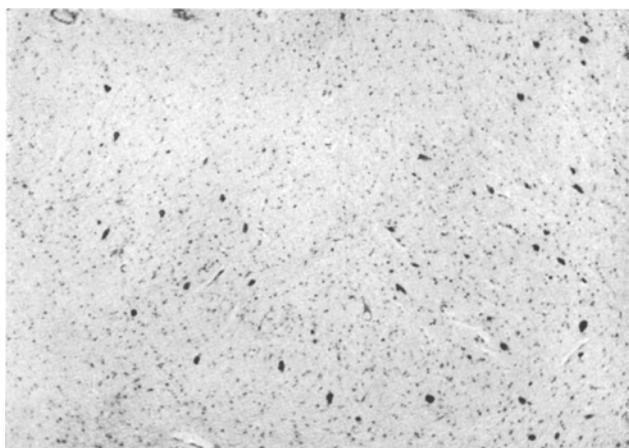


Abb. 9. Zellverarmung des Dentatusbandes mit zahlreichen atrophen Zellexemplaren. Nisslfärbung. (Therese.)

laterales externi ventrales durch eine intensive Gliose herausgehoben, ohne daß die Nervenzellen erkennbar vermindert sind. An den übrigen Hirnnervenkernen fehlt jeder krankhafte Befund.

Im oberen Halsmark zeigt sich, wie im Hirnstamm, eine sehr intensive Randgliose, die auffälligerweise an den Hintersträngen am geringsten ausgeprägt ist oder auch fehlt. Das Markscheidenbild deckt dazu eine Entmarkung in der dorsalen Kleinhirnseitenstrangbahn auf, die sich von der der Randgliose entsprechenden Aufhellung der Rückenmarksperipherie abgrenzen läßt. Die stärkste faserige Gliose aber umgibt als ein dichter Filz die Vorderhörner beiderseits, auf dem Querschnitt lateral etwa an dem Tractus olivo-spinalis beginnend und medial bis zu den Pyramidenvordersträngen reichend. Eine nennenswerte Aufhellung im Markscheidenbild in diesem Bereich fehlt. Die graue Substanz, die Wurzeln, die Hinterstränge und die Pyramidenseitenstrangbahnen (im Rückenmark) lassen keinerlei Veränderung erkennen. Die Nervenzellen vor allem der Vorderhörner erscheinen insgesamt etwas klein, doch sind sie zahlenmäßig nicht reduziert, die Form ihrer Kerne ist nicht verändert. An der Kleinhirnrinde ist kein krankhafter Befund wahrzunehmen. Im Holzer-Präparat zeigt sich keine Gliose, im Silberbild keine Veränderung an den Purkinjezellen und ihren Fortsätzen. Der Nucleus dentatus ist in seinem Zellbestand wesentlich reduziert (Abb. 9), bei stärkerer Vergrößerung fällt vor allem die erhebliche Veränderung der Zellen

im Sinne einer einfachen Atrophie auf, bei der die verschiedensten Untergangsformen zur Darstellung kommen. Zunächst scheint es sich um eine Verschiebung der Kern-Plasmarelation zugunsten des Kerns zu handeln, dann folgt eine

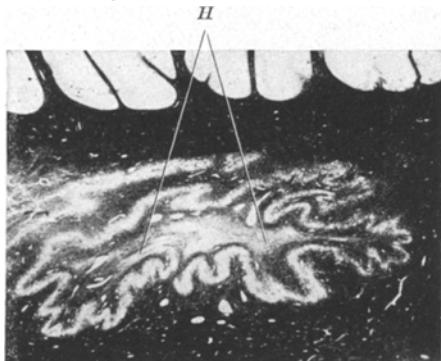


Abb. 10. Entmarkung des Dentatushilus (*H*). Markscheidenfärbung (SCHRÖDER). (Therese.)

schlechte Anfärbarkeit und ein Kleinerwerden der Zelle insgesamt. Das Markscheidenbild aus dem Dentatusbereich ergibt eine deutliche Aufhellung des Dentatushilus, während das Vlies nicht wesentlich betroffen ist (Abb. 10). Auch

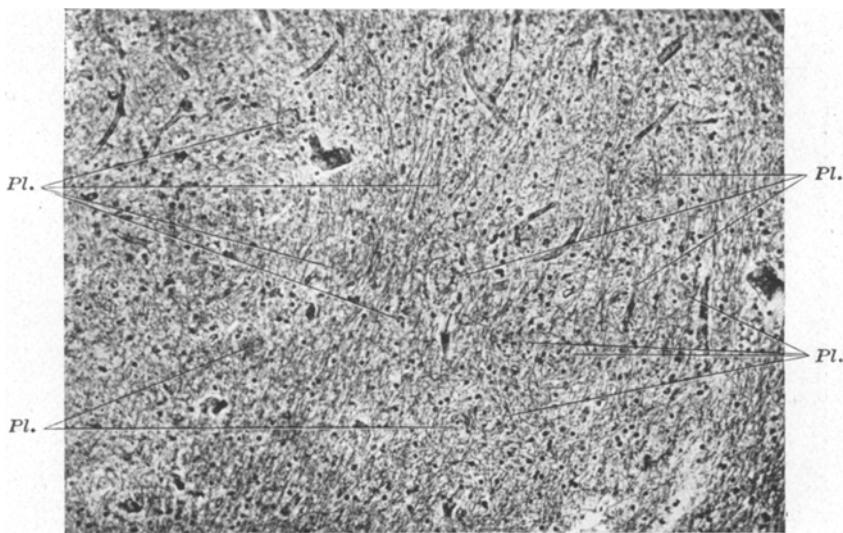


Abb. 11. Zahlreiche senile Plaques (*Pl.*) im Dentatusband. Bielschowsky-Silberimprägnation. (Anna.)

die entsprechende Gliose bevorzugt die Gebiete innerhalb des Dentatuszellbandes. Im ganzen ist der ventrale Anteil des Dentatus stärker betroffen. Über die übrigen Kerne des Kleinhirns kann nach den wenigen vorliegenden Schnitten nichts Sichereres ausgesagt werden, doch scheinen auch sie eine zahlenmäßige Reduktion der Nervenzellen aufzuweisen.

Innerhalb des Dentatuszellbandes liegen zahlreiche rundliche Gebilde von der 2—4fachen Größe einer Purkinjezelle, die bei der Silberimprägnation, bei

Heidenhain- und Eisenhämatoxylin - Pikrofuchsinfärbung zur Darstellung gelangen und einer besonderen Form seniler Plaques entsprechen (Abbildung 11). Hier ist das Grundgewebe verdichtet, von graubräunlichem Farbton und körnig - krümeliger Beschaffenheit. In den verschiedenen Färbungen wird außerdem sichtbar, daß Markscheiden wie Achsenzyylinder den Gebilden ausweichen (Abb. 12a und b). Im Silberbild zeigen sich in ihren Randzonen ösige und knopfartige Aufreibungen der Achsenzyylinder (Abbildung 12a und 13). Es hat den Anschein, als ob die beschriebenen Gebilde nicht selten in örtlicher Beziehung zu Nervenzellen des Dentatus stehen. In größerer Entfernung vom Dentatuszellband sind derartige Gebilde nicht mehr nachzuweisen.

Über die morphologischen Befunde bei *Anna*, soweit sie von denen ihrer Schwester abweichen, ist folgendes zu sagen: *Makroskopisch*: Hirngewicht 980g. Sulzige Trübung und Verdickung der Meningen über den vorderen konvexen Abschnitten; die Brücke scheint etwas schmal, besonders in den seitlichen Partien abgeflacht. Sehr schmale und dünne Nn. und Tractus optici. Mäßige Dilatation des Ventrikelsystems. *Histologisch*: Zellarne Fibrose der weichen Hämäte über dem Frontalhirn. Ausschließlich auf das Windungsmaark der hinteren Zentralwindung beschränkte deutliche faserige Gliose. Der Nucleus

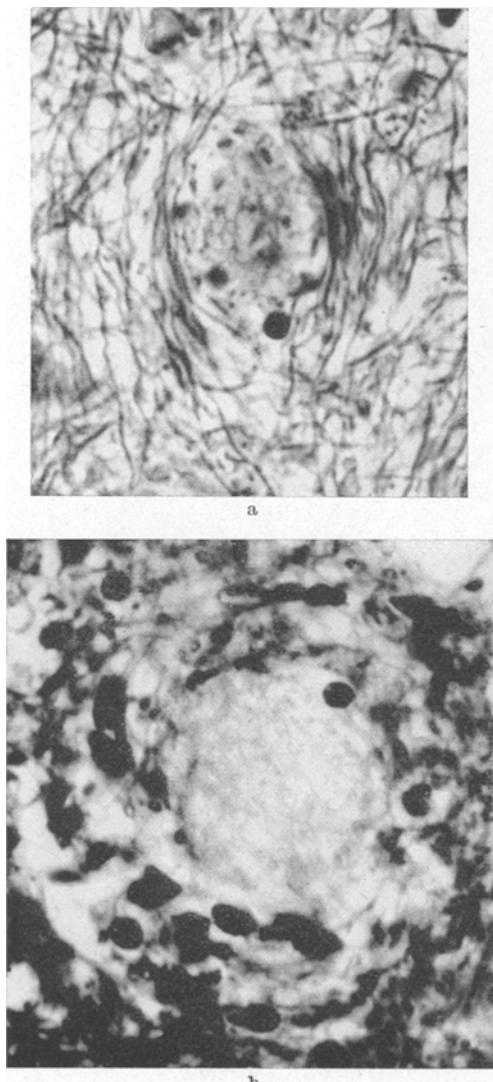


Abb. 12a u. b. a Senile Plaque bei der 7jährigen Anna. Kugelige Aufreibungen der Achsenzyylinder im Drusenbereich. Ausweichen der Achsenzyylinder. Bielschowsky-Silberimprägnation. b Senile Plaque bei der 4jährigen Therese. Schwachkörnige Anfärbung der Grundsubstanz, Ausweichen der Markscheiden. Eisenhämatoxylin-Pikrofuchsinfärbung.

N. IV ist auf keinem der vorliegenden Schnitte betroffen. Die V-förmige Gliose in den Fibrae arcuatae int. medial vom Corpus restiforme ist stärker ausgeprägt

als bei Therese. Die obere Olive wurde nicht getroffen, eine entsprechende Gliose kommt jedoch auf den etwas weiter caudal gelegenen Schnitten deutlich symmetrisch zum Ausdruck. Aus den hier vorliegenden Schnitten geht hervor, daß die übrigen Kleinhirnkerne in ihrem Zellbestand auch, jedoch deutlich weniger als der Dentatus, gelichtet sind. Die Zahl der oben beschriebenen Plaques ist noch größer als bei Therese (Abb. 11).

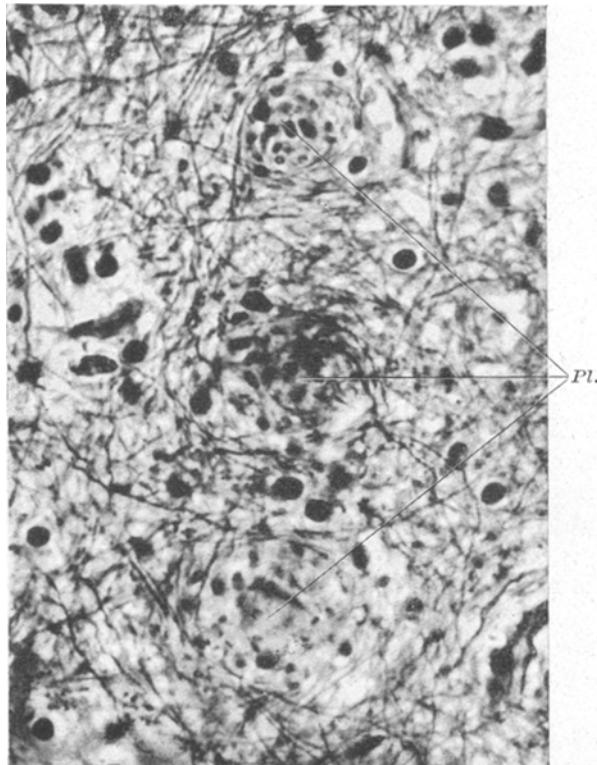


Abb. 13. Drei senile Plaques (*Pl.*) mit kugeliger Aufreibung von Achsenzylindern im Drusenbereich und Ausweichen der Achsenzylinder. Bielschowsky-Silberimprägnation. (Anna.)

Auswertung der histopathologischen Befunde.

N. olfactory. Nachdem die Bulbi in größerer Ausdehnung nicht zur Verfügung standen, fand sich eine deutliche Gliose und Entmarkung in der Riechbahn an vier Stellen: im Tractus olfactorius, am Trigonum olfactorium, in den Columnae forniciis und in der Fimbria hippocampi (Abb. 4). Es handelt sich also um eine Degeneration bis zu den tertiären Riechzentren, wobei vor allem der Tractus olfactohippocampus betroffen zu sein scheint (der Uncus wurde nicht untersucht). Wie auch bei den Degenerationen der anderen Hirnnerven

sind Intensitätsunterschiede etwa an den verschiedenen Neuronen nicht mit Sicherheit auszumachen.

N. opticus. Intensive Entmarkung mit entsprechender Gliose, die auch im Zellbild erkennbar ist, in den Nn. optici, im Chiasma (Abb. 5), in den Tractus; zentrale Abschnitte der Sehbahn wurden nicht betroffen.

N. oculomotorius. Symmetrische Atrophie des ganzen Oculomotoriuskerngebietes und der austretenden Nn. oculomotorii mit zahlenmäßiger Reduktion der Nervenzellen des Kerngebietes, Entmarkung und Gliose (Abb. 6a und b). Die lateralen Kerngebiete sind schwerer befallen.

N. trochlearis. Atrophie des Nucleus N. trochlearis mit erheblicher Reduktion des Zellbestandes und circumscripter Gliose im Kerngebiet (Abb. 7); die entsprechende Entmarkung ist auch in der Decussatio N. IV gut erkennbar. (Bei Anna wurde der Nucleus N. IV nicht getroffen.)

N. VIII. Mäßige Reduktion des Zellbestandes und deutliche Gliose des Nucleus N. cochlearis dorsalis und ventralis. Gliose und Entmarkung der lateralen Abteilung der lateralen Schleifen (Abb. 8). Gliose der oberen Olive und in geringerem Maße des Corpus trapezoideum. Die caudalen Vierhügel und medialen Kniehöcker wurden unverändert gefunden, ebenso Kerne und Bahnen des N. vestibularis.

Kleinhirn. Erhebliche Zellreduktion und Atrophie der Zellen des Nucleus dentatus (Abb. 9) mit entsprechender Gliose und Entmarkung (Abb. 10) des Dentatushilus. Bei minimaler Entmarkung und Gliose im Dentatusvlies wurde die Kleinhirnrinde intakt gefunden.

Mäßige Entmarkung und Gliose der Bindearme, welche vor allem beim Einstrahlen in den Nucleus ruber an dessen medialer und medioventraler Begrenzung (Abb. 6a und b) deutlich in Erscheinung tritt. Der Nucleus ruber ist nicht verändert.

Bei den runden Gebilden im Dentatuszellband handelt es sich, wie aus der Beschreibung und den Abb. 11—13 wohl überzeugend hervorgeht, um *Drusen* oder *senile Plaques*. Zum Vergleich betrachte man etwa die Abb. 8 und 14 der Arbeit von MARINESCO und MINEA⁵ und die Abb. 25 und 29 von FISCHER⁶. Sehr groß ist auch die Ähnlichkeit mit den Drusen der Fälle von LÜERS⁷ (familiäre ALZHEIMERSche Krankheit), wovon wir uns bei Durchsicht der Originalpräparate überzeugen konnten. Auch in unseren Fällen wäre von wenig argento-philen Verdichtungsdrusen (H. JACOB⁸) zu sprechen. Die hier zu beobachtende kolbige oder ösige Aufreibung der Achsenzylinder im Drusenrandgebiet findet sich in den Arbeiten von FISCHER, SIMCHOWICZ⁹, FREY¹⁰, MARINESCO¹¹ u. a. beschrieben. In unseren beiden Fällen waren Drusen mit Sicherheit nur innerhalb des Dentatuszellbandes und unmittelbar an seinem Rande nachzuweisen. Wegen farbtechnischer

Schwierigkeiten und auf Grund der Tatsache, daß diese Befunde erst bei Abschluß der Untersuchung erhoben wurden, als das Material aus dem Hirnstamm schon weitgehend aufgearbeitet war, kann die Möglichkeit des Vorkommens der Drusen auch andernorts nicht ausgeschlossen werden. **ALZHEIMERSCHE** Fibrillenveränderungen fanden sich nirgends.

Die restlichen Befunde, bei denen ein Zusammenhang mit dem übrigen anatomischen Bild und untereinander vermißt wird, lassen eine Deutung und Einordnung nicht zu: Umschriebene Gliose der Nuclei laterales externi ventrales ohne Reduktion des Zellbestandes. Mäßige Gliose und Entmarkung der Pyramidenbahnen im Hirnstamm. Deutliche Gliose und Entmarkung in der dorsalen Kleinhirnseitenstrangbahn und ein äußerst dichter, die Vorderhörner kappenförmig umgebender Faserfilz bei normalen Zellverhältnissen in der grauen Substanz. Die Hinterstränge waren nicht verändert und von der nahezu ubiquitären Randsklerose frei. Dazu bei *Anna* eine faserige Gliose, welche auf das Mark der hinteren Zentralregion beschränkt ist.

Zusammenfassung. Deutliche Reduktion des Hirngewichtes (bei *Anna* um etwa 300 g, bei *Therese* um etwa 160 g nach RÖSSLÉ und ROULET¹²). Degeneration der Riechbahn bis zu den tertiären Zentren. Degeneration der Sehbahn mit Beschränkung auf die Nervi und Tractus optici. Atrophie des Nucleus N. oculomotorii und Nucleus N. trochlearis mit Degeneration der austretenden Nerven. Atrophie des ventralen und dorsalen Nucleus N. cochlearis mit Degeneration der aufsteigenden sekundären Bahnen. Die Degeneration der dorsalen sekundären Hörbahn, welche direkt zum Nucleus lemnisci lateralis und zu den caudalen Vierhügeln aufsteigt (NAGINO¹³), ist an einer intensiven Gliose und Entmarkung der lateralen Abteilung der Acusticusschleife erkennbar*. Starke symmetrische Gliose im Bereich der oberen Olive, geringere der oberen Nebenolive (CAJAL).

Die ventrale sekundäre Hörbahn steigt zunächst zur oberen Olive meist der Gegenseite auf, wobei noch nicht feststeht, ob diese Fasern durch das Gebiet der oberen Olive nur hindurchziehen oder ob sie ganz oder teilweise an den Olivenzellen endigen (HOFMANN¹⁴, POLLAK¹⁵). In unseren Fällen ist oral der oberen Olivern und am sog. Olivenstiel eine Degeneration der ventralen Hörbahn nicht mehr festzustellen.

Atrophie des Nucleus dentatus und in geringerem Maße der übrigen Kleinhirnerne bei intakter Kleinhirnrinde mit sekundärer Degeneration des Dentatushilus und der Bindearme bis zu ihrem Eintritt in den intakten Nucleus ruber. Gliose der dorsalen Kleinhirnseitenstrangbahn bei intakten Hintersträngen. Im oberen Halsmark eine den

* Nach NAGINOS Aufteilung der lateralen Schleife in eine mittlere, mediale und laterale Abteilung wäre hier die mediale Abteilung betroffen.

Vorderhörnern wie eine Kappe aufsitzende intensive Fasergliose. Alle Veränderungen sind ohne nennenswerte Seitendifferenz symmetrisch.

Bei den (überall gleichartigen) Veränderungen in den atrophischen Bezirken handelt es sich meist um das Bild der *einfachen Atrophie*. Zellschrumpfungen werden gelegentlich beobachtet, beherrschen aber nicht das Bild. Es handelt sich um einen offenbar sehr langsamem Vorgang, bei dem die ganze Zelle sich in ihren Dimensionen verkleinert. Im Fettpräparat waren fettige Abbauprodukte oder stärkere Pigmentablagerungen nirgends zu erkennen. Auch in der Silberimprägnation, bei der allerdings die endofibrillären Strukturen meist nicht zur Darstellung gekommen sind, zeigte sich an den Zellen nichts Auffälliges. Demnach liegen hier offenbar jene atrophisierenden Zellveränderungen vor, wie sie unter anderen von LEWY¹⁶, TERPLAN¹⁷ und SPIELMEYER¹⁸ bei der Chorea Huntington beschrieben worden sind und wie man sie auch bei manchen anderen Degenerationsprozessen antreffen kann (SCHOLZ¹⁹). Die Verhältnisse an der Neuroglia sind derart, daß junge progressive Formen und gliöse Abräumzellen vollkommen fehlen. An den Orten der Atrophie des Hirnparenchyms ist es vielmehr zu einem mäßig dichten Filz aus Gliafasern gekommen, in dem regelmäßig noch einzelne pathologische Faserbildner zu beobachten sind — ein Zeichen, daß sich die Vorgänge an Ort und Stelle schon seit geräumer Zeit abspielen. Auch im Markscheidenbild fehlen in den entmarkten Bezirken die Kennzeichen *frischen* Markzerfalls wie Markballen oder Markkugeln. Die Degeneration der Bahnen und Nerven wird als sekundär aufgefaßt. Die vor allem im Hirnstamm sehr ausgeprägte Randsklerose (Abb. 4, 6a u. b und 8) wird man sich nach den Untersuchungen von BRAND²⁰ am besten als gewebsmechanischen Vorgang infolge von Volumenreduktion durch den atrophischen Prozeß vorstellen können.

Die bei der 4jährigen Anna und der 7jährigen Therese beobachteten senilen Plaques (Abb. 11—13) charakterisieren (besonders auch durch ihre Lokalisation in dem am schwersten von der Atrophie betroffenen Dentatusband) den atrophisierenden Prozeß. Es handelt sich hier um die bisher *jüngsten* Personen, in deren Zentralnervensystem jene für das *menschliche Gehirn* spezifischen senilen Veränderungen gefunden wurden. Den frühesten Fall mit ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen im Alter von 11 Jahren hat HALLERVORDEN²¹ bei postencephalitischem Parkinsonismus mitgeteilt. Hier ist auch die Beobachtung einer ALZHEIMERSchen Erkrankung durch MALAMUD und LOWENBERG²² zu erwähnen, bei der klinisch der Hirnprozeß mit 15 Jahren begann. Beim Tode des Patienten, der mit 24 Jahren einer tuberkulösen Infektion erlag, fanden sich Plaques und ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen in ausgedehntem Maße.

Klinisch-anatomische Betrachtung.

Über den Krankheitsbeginn sind wir nach den dürftigen klinischen Angaben nicht genau orientiert, vermutlich dürfte die Erkrankung bei den Geschwistern noch vor dem Ende des ersten Lebensjahres eingesetzt haben. Es ist jedenfalls anzunehmen, daß beide Kinder niemals sich aufzusetzen gelernt haben, da der Wiederverlust dieser Funktion den Eltern vermutlich aufgefallen wäre. Entsprechend dem anatomischen Befund einer von exogenen Momenten unabhängigen, langsam verlaufenden Atrophie war der klinische Verlauf ein sehr chronischer. So lassen nur bei Therese die klinischen Daten durch die zweimalige stationäre Beobachtung eine Progredienz erkennen. Wenn Anna und Therese als tiefstehende Idioten angesprochen wurden, so ist das aus dem anatomischen Befund nicht ohne weiteres zu erhärten. Die für die intellektuellen Leistungen in Anspruch genommenen Gebiete, insbesondere die Großhirnrinde, aber auch die basalen Ganglien und der Hypothalamus ließen mit histologischen Methoden jedenfalls keine größeren Abweichungen erkennen. Eine cytoarchitektonische Durchforschung wurde nicht ausgeführt. Die aus dem klinischen und anatomischen Befund sich ergebende Herabsetzung des Seh-, Riech- und Hörvermögens mit ihren Folgen für die Sprachentwicklung und die Augenmuskelstörungen dürften die Verbindung zur Umwelt so stark beeinträchtigt haben, daß schon hierdurch der Eindruck eines idiotischen Zustandes vermittelt werden könnte, zumal die schweren Störungen der Statik und Motorik den Rest des Ausdrucksvermögens weiterhin stark einschränken mußten.

Aus den klinischen Berichten können folgende Daten den anatomischen Befunden an die Seite gestellt werden: Die Opticusatrophie wurde wenigstens im Falle Therese am Augenhintergrund festgestellt. Bei beiden Kindern bestand auch die dem Oculomotorius zuzuordnende Ptosis (und Pupillendifferenz bei Anna). Atonie und Areflexie, Abasie und Astasie sind wohlbekannte cerebellare Symptome bei Kleinhirnprozessen der verschiedensten Art (LUCIANI²³, JELGERSMA²⁴, PINELES²⁵ u. a.). Ungewöhnlicher sind schon die bei beiden Kindern beobachteten Athetosen, die im allgemeinen auf eine Schädigung des Corpus striatum bezogen werden. Beobachtungen, wie die von BONHOEFFER²⁶, BOSTROEM und SPATZ²⁷ u. a., haben jedoch zu der Erkenntnis geführt, daß extrapyramidal Bewegungsstörungen wie Chorea und Athetose auch durch Schädigung der Nuclei dentati oder der Bindearme (in unseren Fällen sind beide betroffen) hervorgerufen werden können (PINELES, BONHOEFFER²⁸, LOTMAR²⁹, KLEIST³⁰). So rechnet SPATZ³¹ aus diesem Grunde den Nucleus dentatus überhaupt zum extrapyramidalen System.

Vergleich mit der Beobachtung von NYSSEN und VAN BOGAERT.

Bei den dort mitgeteilten Fällen hat die Erkrankung etwas später begonnen, bei der älteren Cécile mit $2\frac{1}{2}$ Jahren, bei Charles mit 5 Jahren, die Schwester verstarb mit 11 Jahren, der Bruder war zu der Zeit der Publikation 9 Jahre alt. Weitere Beobachtungen in der Familie lagen nicht vor, die Eltern und zwei Geschwister waren gesund. Im Gegensatz zu Anna und Therese erlernten beide Kinder das Gehen und zeigten dann typische cerebellare Gehstörungen, Seh-, Hör- und Sprachstörungen, eigenartige nervöse Angstanfälle, aber keine intellektuellen Ausfälle. Der Prozeß scheint bei Cécile und Charles rascher verlaufen zu sein, die Zunahme von Seh- und Hörstörungen, das Auftreten der Gang- und Sprachstörungen konnte während eines langen klinischen Aufenthaltes genau beobachtet werden, während in unseren Fällen nur bei der zweiten stationären Beobachtung von Therese eine gewisse Progredienz sichtbar wird.

Aus dem anatomischen Befund NYSSENS und VAN BOGAERTS: Der Nervenzelluntergang im Nucleus dentatus war noch wesentlich hochgradiger, zugleich wies hier auch die Kleinhirnrinde Veränderungen auf: einen diskreten Schwund von Purkinjezellen und leichte Axonschädigungen. In unseren Fällen ist die Kleinhirnrinde vollkommen intakt, die nucleare Degeneration weniger hochgradig. Völlige Übereinstimmung besteht in der Atrophie der Bindearme bei intaktem Nucleus ruber, in beiden Beobachtungen waren die unteren Oliven unversehrt. Die Atrophie der Hör- und Sehbahn scheint in beiden Beobachtungen gleich weit fortgeschritten zu sein. Eine Veränderung am Olfactorius, Oculomotorius und Trochlearis und senile Plaques haben NYSSEN und VAN BOGAERT nicht beobachtet. Über das oberste Halsmark liegen dort keine Untersuchungen vor.

Differentialdiagnose.

Der anatomische Befund einer systematischen Degeneration der Kleinhirnkerne, der Riech- und Sehbahn, der Hirnnerven III, IV, des Nucleus cochlearis mit seinen aufsteigenden sekundären Bahnen und der Kleinhirnseitenstrangbahn macht differentialdiagnostische Überlegungen kaum nötig. Am ehesten ist noch an die FRIEDREICH-sche Erkrankung und die cerebellare Ataxie (MARIE) zu denken, doch sind dort Rückenmarksveränderungen, und zwar vor allem in den Hintersträngen und in der CLARKEschen Säule, konstant. Am Kleinhirn können Befunde fehlen, meist liegen jedoch erhebliche Veränderungen an der Kleinhirnrinde vor, während die cerebellaren Kerne nur sekundär mitergriffen sind. Auch die klinischen Unterschiede sind beträchtlich, indem beide Erkrankungen (vor allem die cerebellare Ataxie) zu einem späteren Zeitpunkt zu beginnen pflegen. Neben den Gleichgewichtsstörungen kommt es dort zu choreaähnlichen

motorischen Störungen, meist sind auch Pyramidenzeichen vorhanden. Immerhin kann es bei diesen ebenfalls hereditären Erkrankungen zu den verschiedensten Hirnnervenausfällen kommen, wie sie HALLERVORDEN³² im Handbuch der Neurologie zusammengestellt hat. So hat ONO³³ 22 Friedrich-Kranke mit Taubheit, Ataxie und Nystagmus beobachtet und bei histologischen Untersuchungen im Vestibularis weitgehenden, im Cochlearis vollständigen Nervenzelluntergang festgestellt. Im Klinischen sind die der LEBERSchen Opticusatrophie nahestehenden Fälle von BEHR³⁴, die unter der Bezeichnung „komplizierte infantile Opticusatrophie“ zusammengefaßt wurden, unserer Beobachtung am ähnlichsten. BEHR fand bei dieser in den ersten Lebensjahren einsetzenden Erkrankung neben der Opticusatrophie cerebellare Gang- und Sprachstörungen, leichte Pyramidensymptome und gelegentlich Augenmuskelparesen. Hörstörungen werden aber nirgends erwähnt, anatomische Befunde liegen nicht vor.

Von der Morphologie aus ist im Hinblick auf die Atrophie der Hirnnervenkerne auch an jene Befunde zu erinnern, die klinisch als „infantiler Kernschwund“ bezeichnet worden sind (MÖBIUS³⁵, ZAPPERT³⁶, BEETZ³⁷ u. a.). Bei der einzigen gründlichen anatomischen Untersuchung eines solchen Falles durch SPATZ und ULLRICH³⁸ zeigten sich jedoch Befunde, die nicht als „Schwund“, sondern als „Mangel“ im Sinne einer Hypoplasie zu bezeichnen sind. Was diese Beobachtung strikt von der unseren unterscheidet, ist das Fehlen jeder gliösen Faserbildung. Gerade auf unsere Beobachtung trifft die MÖBIUSSche Bezeichnung „infantiler Kernschwund“ uneingeschränkt zu, doch sind unter diesem Namen andersartige klinische Bilder beschrieben worden.

Zur Nosologie.

Die vorliegende Erkrankung, welche durch einen langsam fortschreitenden Schwund funktionstragender Elemente des Nervensystems gekennzeichnet ist, erfüllt die Bedingungen, die SPIELMEYER³⁹ an eine Systemerkrankung gestellt hat: Es handelt sich um eine selbständige, d. h. nicht als Begleiterscheinung einer exogenen Affektion, etwa einer Entzündung oder Zirkulationsstörung, aufzufassende Degeneration bestimmter Neuronenkomplexe. Indem der Prozeß sich fast ausschließlich an gewisse Systeme hält, liegt kein Grund zu der Annahme vor, daß die erkrankten Gebiete nur Prädilektionsstellen, Erkrankungszentren einer umfassenderen Schädigung darstellen (SPIELMEYER). Die morphologischen Veränderungen besitzen auch nach der SCHAFFERSchen⁴⁰ Faktorentrias alle Voraussetzungen, um den systematischen Degenerationen zugerechnet zu werden *. Und schließlich können wir die Erkrankung den systematischen Atrophien zurechnen, einer Gruppe

* Hier würde man mit SCHAFFER von einer kombinierten Segment- und kombinierten Systemerkrankung eines Keimblattes zu sprechen haben.

hereditärer Erkrankungen des Zentralnervensystems, die SPATZ⁴¹ unter den gemeinsamen Kennzeichen des atrophisierenden Prozesses, des langsamten Verlaufs, der Systembevorzugung und der Symmetrie zusammengefaßt hat.

Es bleibt noch der Versuch zu unternehmen, die eigenartige Systemwahl des atrophisierenden Prozesses verständlich zu machen, der die Kleinhirnkerne, zwei motorische Kerne des Mittelhirns (III und IV), einen sensiblen Kern der Medulla oblongata (N. cochlearis) und zwei Systeme des Vorderhirns (Riech- und Sehbahn) befallen hat. Vergleichend-entwicklungs geschichtliche Betrachtungen bieten hier eine Erklärung an, wobei ich im wesentlichen den Ausführungen von A. KAPPERS folge⁴².

Der Zusammenhang zwischen dem N. octavus und dem Kleinhirn ist gerade bei niederen Wirbeltieren evident; so ist bei den Petro myzonten die Cerebellarplatte die direkte Fortsetzung der Kerne des sog. Lateralnerven und des Vestibularis. Diese nehmen (etwa auch bei den Teleostiern) an der Bildung des primitiven Kleinhirns unmittelbar teil. Die Kleinhirnkerne stehen als sog. subcerebelläre Kerne (ROSE⁴³) zunächst dem Octavus nahe und wandern erst bei den Reptilien in das eigentliche Cerebellum hinein. (Dabei bleibt die Tatsache, daß in unserer Beobachtung vom Acusticus nur der N. cochlearis betroffen ist, ohne zureichende Erklärung.) Darüber hinaus haben ESSICK⁴⁴, INGVAR⁴⁵ u. a. nachgewiesen, daß die Zellmatrix der Kleinhirnkerne und aller Oblongatakerne, die mit dem Cerebellum in Verbindung treten, dieselbe ist — das sog. Corpus pontobulbare (ESSICK). Entwicklungsgeschichtlich wird aus dem folgenden aber auch verständlich, warum unter den Hirnnervenkernen gerade die Nuclei Nn. III und IV betroffen sind. KAPPERS und auch BECCARI⁴⁶ haben sich ausführlich mit ihrer Phylo- und Ontogenese auseinandergesetzt. Im Gegensatz zu den Nn. V, VII, IX, X und XI ist der N. III ein somatomotorischer Nerv und gehört nach BECCARI zur medialen motorischen Kernsäule der Oblongata. Dies ist für den N. IV noch umstritten, doch tritt er jedenfalls bei den höheren Wirbeltieren in die engste Beziehung zum N. oculomotorius. Wenn die erstgenannten Nerven des visceromotorischen Systems in unserer Beobachtung unverändert waren, so wird nun auch die Intaktheit des 3. Augenmuskelnervs, des N. abducens, dadurch verständlich, daß dieser — die Lage innerhalb der Medulla oblongata deutet bereits darauf hin — nicht zu den Nn. III und IV, sondern mit großer Wahrscheinlichkeit entwicklungs geschichtlich zum Trigeminus zu rechnen ist (BECCARI). Besser als jede Beschreibung demonstriert diesen Befund bei den verschiedenen Wirbeltieren bis zum Menschen die Tafel III (S. 554) in dem Werk von KAPPERS und zeigt zugleich, daß die Nuclei Nn. III und IV nach Onto- und Phylogenie nicht dem Mittelhirn, sondern der Medulla oblongata zuzurechnen sind.

Damit ist ein Verständnis für die systematische Erkrankung verschiedener Kerngebiete des Hirnstammes und des Kleinhirns gewonnen; diesem System jedoch unter phylo- und ontogenetischen Gesichtspunkten auch noch den Olfactorius und Opticus zuzuordnen, erscheint nicht erlaubt. Wir haben es hier nicht mit Hirnnerven zu tun, vielmehr ist der Olfactorius als rudimentärer Hirnlappen, der Opticus als eine isoliert verlaufende Hirnbahn anzusehen (CLARA⁴⁷). Beide werden sehr früh, aber offenbar nicht zum gleichen Zeitpunkt angelegt. Ihre gemeinsame Herkunft aus der dorsalen Flügelplatte — ein Gedanke, den KAPPERS vom Morphologischen her aus dem Verlauf des dorsale und ventrale Flügelplatte trennenden Sulcus limitans konzipiert hat — ist für unsere Betrachtung von geringem Wert, denn weite Teile des Endhirns, die hier intakt geblieben sind, gehen ebenfalls aus der dorsalen Flügelplatte hervor. Daß bei niederen Wirbeltieren die Endstätten des Opticus im Mittelhirn gelegen sind und in der Phylogeneze zum Zwischen- und Endhirn „wandern“ (SPATZ⁴⁸), kann für die zu fordernden Entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen zu den Kernen des Hirnstammes unseres Erachtens ebenfalls nicht herangezogen werden, da in unserer Beobachtung zwar die (zentripetalen) Bahnen, nicht aber die Endstätten gerade des Opticus befallen sind. Andererseits ist eine gemeinsame Erkrankung von Opticus und Kleinhirn unter den degenerativen Erkrankungen kein ungewöhnliches Vorkommnis. KUFS⁴⁹ hat eine umfangreiche Kasuistik dieser Art zusammengestellt, vor allem die FRIEDREICHSCHE Erkrankung und die BEHRSche Form der LEBERSchen Opticusatrophie sind hier zu nennen. So läßt im Hinblick auf die Degeneration der Riech- und Sehbahn der derzeitige Stand unseres Wissens die Annahme einer gemeinsamen Entwicklungsgeschichtlichen Herkunft aller hier betroffenen Neuronensysteme nicht zu.

„Senile“ Veränderungen im Rahmen atrophisierender Systemerkrankungen.

Die Diskussion um die Pathogenese der atrophisierenden Systemerkrankungen hat zur Bildung verschiedener, empirisch schwer zu erhärtender Vorstellungen vom Wesen dieser Krankheiten geführt. GOWERS⁵⁰ entwickelte den Begriff der Abiotrophie („defect of vital endurance“) und SCHAFFER⁵¹ sprach in Anlehnung daran von einem kongenitalen Neuronendefekt. Am Beispiel der FRIEDREICHSCHEN Ataxie erläuterte BING⁵² den Begriff „Abnutzungskrankheit“ im Sinne der EDINGERSchen Aufbrauchtheorie (hypoplastische Anlage und mangelhafter Ersatz der bei der Funktion verbrauchten Stoffe), und schließlich hat SPATZ⁵³ mit besonderem Nachdruck für seine Gruppe der systematischen Atrophien den Begriff des *lokalen vorzeitigen Alterns* herausgestellt. Diesen für unsere Beobachtung in Anspruch zu nehmen, wird durch den Befund der senilen Plaques sehr nahegelegt — doch nicht im Sinne von SPATZ⁵³. Dieser Autor verwahrt sich nachdrücklich dagegen,

in **ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen und senilen Plaques**, die ausschließlich beim Menschen und hier in keinem anderen Organ vorkommen, spezifische Kennzeichen des Alterns zu sehen. Es ist hier nicht der Ort, sich mit der von SPATZ vertretenen Anschauung auseinanderzusetzen. Es kann aber nicht übersehen werden, daß mit der Verfeinerung der neurohistologischen Technik, vor allem mit dem Ausbau der Silbermethoden die Zahl der Beobachtungen von Plaques und Fibrillenveränderungen bei den degenerativen Systemerkrankungen ständig angewachsen ist. Es sei nur an die spastische Spinalparalyse (SCHAFFER⁵⁴, v. BRAUNMÜHL⁵⁵), die myatrophische Lateralsklerose (BERTRAND und VAN BOGAERT⁵⁶) und die hereditäre Ataxie (BIELSCHOWSKY, BOUMAN und SMITT⁵⁷, GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER⁵⁸) erinnert *.

Es ist bisher üblich gewesen, das Vorkommen von **ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen und senilen Plaques** im Rahmen atrophisierender Systemerkrankungen als Kombinationen derselben mit der **ALZHEIMERSchen Krankheit** zu deuten (KUFS⁵⁹ u. a.**). Dies lag besonders nahe, nachdem zahlreiche Kombinationen zwischen den verschiedenen atrophisierenden Systemerkrankungen bekannt geworden waren, nachdem außerdem in steigender Zahl eine familiär-erbliche Frühform der **ALZHEIMERSchen Erkrankung** zur Beobachtung kam; auf der anderen Seite war es seit geraumer Zeit bekannt, daß bei Alzheimer-Kranken nicht ganz selten neurologische Herdsymptome auftreten (SPIELMEYER⁶⁰, STERTZ⁶¹, SCHOTTKY⁶²). In ausgesprochener Weise zeigt dies auch die Beobachtung von LÜERS⁷, bei der beide Schwestern unter der Diagnose multiple Sklerose ad exitum kamen. So hat auch hier die klinische Symptomatologie dazu geführt, zunächst das Vorliegen einer Kombination von **ALZHEIMERScher Krankheit** und spastischer Spinalparalyse zu erwägen. Ähnlich gelagert sind auch die Fälle von MARINESCO⁶³ (klinische Diagnose: Multiple Sklerose), LÖWENBERG und WAGGONER⁶⁴, vielleicht auch von SCHNITZLER⁶⁵, sie zeigen zwar neurologische Herdsymptome, nicht aber entsprechende pathologisch-anatomische Ausfälle bestimmter Systeme. Für sie und die später zu besprechenden Fälle von

* Die Zahl der einschlägigen Beobachtungen wäre noch wesentlich größer, wenn es sich zeigen sollte, daß die den geblähten Zellen der Pick'schen Atrophie ähnlichen Zellveränderungen („primäre Reizung“), wie man sie unter anderem bei der LISSAUERSchen Paralyse, aber auch bei verschiedenen degenerativen Erkrankungen findet, bei der Silberimprägnation argentophile Kugeln als Einlagerungen aufweisen. Untersuchungen von WILLIAMS⁶⁷ lassen dies möglich erscheinen.

** So kam kürzlich ein in seinem morphologischen Bild klassischer Fall von Atrophie tardive cérébelleuse à prédominance corticale mit zahlreichen senilen Plaques in Rinde und Ammonshorn hier zur Beobachtung, der üblicherweise als eine solche Kombination mit der **ALZHEIMERSchen Erkrankung** gedeutet wurde.

VAN BOGAERT, MAERE und DE SMEDT⁶⁶ dürfte zur Erklärung der neurologischen Befunde die Auffassung von LÜERS⁷ zutreffen, daß nämlich „die Läsion umschriebener Regionen durch drusige Entartung der Hirnsubstanz derart schwer ist, daß es zu einer sekundären Degeneration des abhängigen Systems kommt“.

Diesen Beobachtungen stehen nun jene Fälle gegenüber (s. S. 752), bei denen die pathologisch-anatomische Untersuchung den Befund einer Systemerkrankung erheben konnte, und die „zusätzlich“ noch ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und senile Plaques aufwiesen. Klinisch kann dabei auch eine Demenz bestanden haben, ja diese vermag zuweilen, wie in dem oben angeführten Beispiel einer Atrophie tardive cérébelleuse, das Bild weitgehend zu beherrschen. Damit wird klar, daß gerade die dem Kliniker erwachsende Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit einer nosologischen Klärung des Krankheitsbildes zur Annahme einer Kombination zwischen Systemerkrankung und Morbus Alzheimer Veranlassung gibt. Dies gilt aber auch für den Neuropathologen, der in den ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen und senilen Plaques, wo sie ihm *vor* dem Senium begegnen, für die ALZHEIMERSche Krankheit pathognomonische Veränderungen zu sehen gewohnt ist.

Gegen die Annahme einer solchen Kombination ist nun folgendes zu sagen: 1. Es fehlen entsprechende *genealogische* Befunde über das Vorkommen von Alzheimer-Kranken und Trägern einer Systemerkrankung in einer Familie. 2. Es ist schwer vorzustellen, wie sich eine *diffuse* Atrophie des Hirnparenchyms, wie sie die ALZHEIMERSche Krankheit darstellt, mit einem elektiv bestimmte Neuronensysteme befallenden Prozeß kombinieren sollte. Wenn man den Umfang der bei der ALZHEIMERSchen Erkrankung veränderten Hirngebiete (Großhirn- und Kleinhirnrinde, Ammonshorn, zuweilen auch Stammganglien) bedenkt, erscheint es kaum möglich, diese insgesamt als ein System aufzufassen, also von einer Systemerkrankung im Sinne der Definitionen von SPIELMEYER³⁹, SCHAFFER⁴⁰ und SPATZ⁴¹ zu sprechen. 3. Der Befund seniler Plaques bei einer Systemerkrankung im ersten Lebensjahrzehnt. Was die neueren Beobachtungen von juvenilem Morbus Alzheimer und die Altersverteilung mancher Systemerkrankungen nahelegen, indem etwa die Atrophie tardive cérébelleuse im Präsenium in Erscheinung tritt, das schließt unsere Beobachtung aus: eine Kombination mit der ALZHEIMERSchen Erkrankung. Wenn bei diesen Kindern senile Plaques auftreten, so wird ihnen keine unmittelbare, *primäre* diagnostische Bedeutung zukommen können (s. S. 756).

So erscheint die pathologisch-anatomisch objektivierte Atrophie bestimmter Neuronensysteme und nicht das etwaige Vorliegen von ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen und senilen Plaques *entscheidend* für die *nosologische* Beurteilung des betreffenden Falles. Diese

Aussage bedarf allerdings einer gewissen *Einschränkung*. Man wird die *Lokalisation* und in zweiter Linie auch das Ausmaß der senilen Veränderungen zu berücksichtigen haben. Wenn die senilen Plaques in unseren beiden Fällen ausschließlich im atrophischen Dentatusband zu finden sind, das von allen hier betroffenen Systemen am schwersten verändert war, wenn SCHAFFER⁵⁴ bei der spastischen Spinalparalyse ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen ausschließlich an den Zellen der Lamina III und VI der vorderen Zentralwindung gesehen hat, so sprechen diese örtlichen Beziehungen eine eindeutige Sprache in dem Sinne, daß eben Plaques und Fibrillenveränderungen Kennzeichen dieses atrophischen Prozesses, Gewebsmarken im Sinne v. BRAUNMÜHLS⁶⁸ sind*. Schwieriger liegen die Verhältnisse, wenn die Hirnrinde in ausgedehntem Maße drusig entartet ist. Mit aller Sorgfalt ist dann zu prüfen, ob es sich wirklich um eine Systemerkrankung im strengen Sinne handelt, ob nicht vielmehr eine sekundäre Degeneration des abhängigen Systems vorliegt, wie es — mutatis mutandis — für die Pyramidenbahndegeneration bei den vasculär bedingten Hemisphärenatrophien gilt. Jedenfalls dürfen die örtlichen Beziehungen — man denke auch an die ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen in Mittelhirn und Hypothalamus beim postencephalitischen Parkinsonismus — nicht übersehen werden.

Befunde, bei denen diese örtlichen Beziehungen *nicht* erkennbar sind, die aber ebenfalls nach Ausmaß und Art der senilen Veränderungen nicht als Kombination mit dem Morbus Alzheimer aufgefaßt werden können, lassen die Frage noch offen, ob diese örtlichen Beziehungen zwischen Plaques und Fibrillenveränderungen und dem Ort der Atrophie bei den Systemerkrankungen die Regel sind. So haben BERTRAND und VAN BOGAERT⁵⁶ in insgesamt 39 Fällen von myopathischer Lateralsklerose *ohne* psychische Symptome ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und Plaques (in Ammonshorn und Frontalhirn) in wechselndem Ausmaß beobachtet. Und in der durch GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER⁵⁸ publizierten Beobachtung von hereditärer Ataxie waren (bei einem Alter von 31 Jahren) die senilen Plaques nicht etwa auf die atrophische Kleinhirnrinde beschränkt, sondern fanden sich auch in gleichem Ausmaß im Großhirn, während ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen fehlten.

In diesem Zusammenhang ist es notwendig, sich mit der bedeutsamen Arbeit von VAN BOGAERT, MAERE und DE SMEDT⁶⁶ auseinanderzusetzen. Diese Autoren berichten unter anderem über eine Familie, bei der mehrere Mitglieder außer dem üblichen klinischen Bild der

* In gewissem Sinne scheint auch die Beobachtung einer eigenartigen Form von cerebellarer Ataxie durch BIELSCHOWSKY, BOUMAN und SMITT⁵⁷ hierher zu gehören, bei der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen nur in der Lamina III des Frontal- und Temporalhirns zu finden waren.

ALZHEIMERSchen Krankheit, vor allem also einer schweren Demenz, noch eine langsam fortschreitende spastische Paraplegie aufgewiesen haben. Histopathologisch handelt es sich hierbei um eine, wie die Autoren ausdrücklich betonen, primäre systematische Degeneration der Pyramidenbahnen; dazu die für die **ALZHEIMERSche Erkrankung** typischen Veränderungen in der Großhirnrinde. Diese familiär-erblichen Fälle mit Pyramidenbahndegeneration werden nun den „unkomplizierten“ Fällen von juvenilem Morbus Alzheimer und der klassischen nicht-erblichen Form des Präseniums zugerechnet; sie haben nach Ansicht der genannten Autoren wegen des Ausmaßes der senilen Veränderungen nichts mit jenen Befunden zu tun, die VAN BOGAERT seinerzeit zusammen mit BERTRAND⁶⁶ beschrieben hat. Für uns erhebt sich nun die Frage, ob die Degeneration der Pyramidenbahnen wirklich eine primäre ist; denn es werden folgende Befunde ausdrücklich hervorgehoben: die Pyramidenbahndegeneration ist *asymmetrisch*, es finden sich außer einer schweren drusigen Entartung der Hirnrinde noch erhebliche Veränderungen am Neostriatum, geringere in Pallidum, Corpus, Luysi, Kleinhirnrinde und Substantia nigra. Die Pyramidenbahndegeneration wird als primärer, von den Rindenveränderungen unabhängiger, abiotrophischer Prozeß gedeutet, dem sich Atrophien einiger grauer Systeme zugesellen. Für die Unabhängigkeit der Pyramidenbahndegeneration spricht nach Ansicht VAN BOGAERTS⁶⁶, daß die Veränderungen der Hirnrinde in der vorderen Zentralwindung keine anderen Ausmaße zeigen als am übrigen Cortex, daß ferner die BETZSchen Zellen die Zeichen retrograder Degeneration vermissen lassen. Wenn schon das Befallensein eines weißen und verschiedener grauer Systeme im Rahmen einer atrophisierenden Systemerkrankung ungewöhnlich erscheint, so bedeutet die Asymmetrie einen gewichtigen Einwand gegen die Annahme eines primären degenerativen Prozesses — ist der *symmetrische* Befund doch nahezu eine conditio sine qua non für die Systemerkrankungen im Sinne der angeführten Definitionen. So liegt es nahe, die Beobachtung einer juvenilen familiären **ALZHEIMERSchen Erkrankung** mit spastischer Paraplegie den Fällen von BARRET⁶⁹ und LÜERS⁷ an die Seite zu stellen, denen sie auch klinisch ähnlich ist, damit also in der Pyramidenbahndegeneration die Folge der drusigen Entartung der motorischen Region zu sehen — eine Ansicht, die auch in der Arbeit von LÜERS zum Ausdruck gekommen ist.

Diese Überlegungen führen schließlich zu der Synäresislehre v. BRAUNMÜHLS *, die uns eine Vorstellung über die Entstehung jener

* Synäresis: Aufteilung des Dispersionsmittels in einem kolloidalen System in zwei disperse Phasen verschiedenen Kolloidgehalts. Es mag hier auf eine gründliche Darstellung der Synäresislehre um so mehr verzichtet werden, als v. BRAUNMÜHL⁶⁸ soeben noch einmal im Zusammenhang mit der Frage des postencephalitischen Parkinsonismus seine Gedankengänge ausführlich dargelegt hat.

morphologischen Bildungen vermittelt, die als senile Plaques, ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen und argentophile Kugeln bezeichnet werden. Nach den von kolloidchemischen Betrachtungen ausgehenden Anschauungen dieses Autors sind sie nicht als pathognomonisch, als „prozeßdefinierend“ anzusehen. Sie sind sekundäre, fakultative Erscheinungen, während dem primär synäretischen Vorgang morphologisch die Atrophie des Hirnparenchyms entspricht. Die Bedeutung der senilen Plaques, Fibrillenveränderungen und argentophilen Kugeln liegt also darin, daß sie uns *nosologische* Einsichten vermitteln, uns anzeigen, daß hier am kolloidalen System „Gehirn“ synäretische Mechanismen als Fällung und Quellung abgelaufen sind. Ohne erkennen zu wollen, daß die Synäresislehre sich in vieler Hinsicht noch im Stande einer Arbeitshypothese befindet, gibt sie uns doch die Möglichkeit an die Hand, die histologischen Kriterien des Alterns am menschlichen Gehirnen im Rahmen atrophisierender Systemerkrankungen zu verstehen. Als „Gewebsmarken“ verraten sie die Pathogenese dieses eigenartigen schleichenenden Untergangs des funktionstragenden Nervengewebes, welches die ganze Gruppe der degenerativen Systemerkrankungen kennzeichnet. Sie zeigen, daß hier (beschleunigt und intensiviert) Vorgänge ablaufen, wie sie unter durchschnittlichen Verhältnissen erst im Senium vor sich gehen und auch exogen, etwa durch einen entzündlichen Prozeß, vorzeitig ausgelöst werden können.

Zusammenfassung.

Es wurde über 2 Schwestern berichtet, die im Alter von 7 und 4 Jahren unter dem Bild der cerebralen Kinderlähmung bzw. des atonisch-astatischen Syndroms (FOERSTER) mit Idiotie ad exitum gekommen sind und deren anatomischer Befund mit der von NYSSEN und VAN BOAGERT beschriebenen „Dégénérescence systématisée optico-cochléo-dentelée“ übereinstimmt. Ein Bruder und eine Schwester der Untersuchten sind wahrscheinlich ebenfalls von dieser Erkrankung befallen gewesen, während die übrigen vier Geschwister und die weitere Familie an keiner derartigen Krankheit gelitten haben. Es dürfte sich vermutlich um ein recessives Erbleiden handeln.

Die klinischen Symptome bestanden in allgemeiner Hypotonie mit Athetosen, in Areflexie, Abasie und Astasie, in Augenmuskelstörungen und Papillenatrophie (in 1 Fall). Es fehlten Sprachverständnis und Sprachvermögen; ein progredienter Krankheitsverlauf war klinisch nur in 1 Falle erkennbar.

Der bei beiden Schwestern nahezu identische anatomische Befund ergab neben der schon von NYSSEN und VAN BOGAERT beschriebenen symmetrischen Atrophie des Dentatus mit Bindearmen, des Cochlearis mit seinen sekundären Bahnen und des Opticus im wesentlichen eine

symmetrische Atrophie der Oculomotorius- und Trochleariskerne und eine Degeneration des Olfactorius bis zu seinen tertiären Zentren.

Der Prozeß ist charakterisiert durch einen langsam fortschreitenden Schwund der Nervenzellen, wie wir ihn etwa auch bei der Chorea Huntington beobachten können, mit entsprechender faseriger Gliose und sekundärer Degeneration der Nervenbahnen; er erhält sein besonderes Kennzeichen durch die im Dentatusband beobachteten *senilen Plaques*.

Die Erkrankung kann zu den Systemerkrankungen SPIELMEYERS, den systematischen Degenerationen SCHAFFERS und den systematischen Atrophien von SPATZ gezählt werden.

Phylo- und ontogenetisch ist eine gemeinsame Atrophie der Kleinhirnkerne und der Kerne der Nn. oculomotorius, trochlearis und cochlearis erkärbbar, nicht aber das Mitbetroffensein der Riech- und Sehbahn.

Das Vorkommen seniler Plaques im Alter von 4 und 7 Jahren bei einer atrophisierenden Systemerkrankung erscheint geeignet, die bisher in solchen Fällen üblicherweise angenommene Kombination einer atrophisierenden Systemerkrankung mit der ALZHEIMERSchen Krankheit, die vor allem auch *genealogisch* nicht begründet ist, grundsätzlich in Zweifel zu ziehen.

Besonders dann, wenn (wie in dieser Beobachtung) die „senilen“ Veränderungen örtliche Beziehungen zu den atrophen Systemen aufweisen, haben wir in diesen Gebilden Gewebsmarken zu sehen, die uns erkennen lassen, daß kolloidchemische Vorgänge bei dem schleichenden Untergang der Nervenzellen wirksam gewesen sind (v. BRAUNMÜHL). Der pathologisch-anatomisch erhärtete Befund einer primären Atrophie bestimmter Neuronensysteme, Lokalisation und Ausmaß der „senilen“ Veränderungen sind für die Entscheidung maßgebend, ob eine systematische Degeneration oder eine ALZHEIMERSche Erkrankung mit sekundärer Degeneration abhängiger Systeme vorliegt.

Literatur.

- ¹ NYSSEN, R., et L. VAN BOGAERT: Rev. neur. (Fr.) **1934 II**, 321. — ² HUNT, R.: Brain **44**, 490 (1921). — ³ LOUIS-BAR, D., et L. VAN BOGAERT: Rev. mens. Psychiatr. **113**, 215 (1947). — ⁴ ZIEHEN, TH.: Anatomie des Zentralnervensystems, Bd. II. Jena: Gustav Fischer 1913. — ⁵ MARINESCO, G., u. J. MINEA: Mschr. Psychiatr. **31**, 79 (1912). — ⁶ FISCHER, O.: Z. Neur. **3**, 371 (1910). — ⁷ LÜERS, TH.: Arch. Psychiatr. u. Z. Neur. **179**, 132 (1947). — ⁸ JACOB, H.: Z. Neur. **166**, 313 (1939). — ⁹ SIMCHOWICZ, T.: Nissl-Alzheimers Arb. **4**, 267 (1910). — ¹⁰ FREY, E.: Z. Neur. **27**, 397 (1915). — ¹¹ MARINESCO, G.: Arch. roum. Path. exper. (Fr.) **1**, 503 (1928). — ¹² RÖSSLER, R., u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin: Springer 1932. — ¹³ NAGINO, L.: Schweiz. Arch. Neur. **17**, 229 (1925); **18**, 98 (1926) — ¹⁴ HOFMANN, F.: Obersteiners Arb. **14**, 76 (1907). — ¹⁵ POLLAK, E.: Anatomie des Rückenmarks, der Medulla oblongata und der Brücke. Im Handbuch der Neurologie, Bd. I, S. 265. 1935. — ¹⁶ LEVI, E. H.: Z. Neur. **85**, 622 (1923). — ¹⁷ TERPLAN, K.: Virchows Arch. **252**, 146 (1924). — ¹⁸ SPIELMEYER, W.: Z. Neur. **101**,

(1926). — ¹⁹ SCHOLZ, W.: Morphologische Veränderungen am Gewebe und seinen Bestandteilen bei den sog. Degenerationsprozessen. Manuskript für Handbuch HENKE-LUBARSCH. 1948. — ²⁰ BRAND, E.: Z. Neur. **173**, 178 (1941). — ²¹ HALLERVORDEN, J.: Dtsch. Z. Nervenbk. **136**, 68 (1935). — ²² MALAMUD, W., u. L. LOWENBERG: Arch. Neur. **21**, 805 (1929). — ²³ LUCIANI, L.: Das Kleinhirn. Leipzig: Eduard Besold 1893. — Physiologie des Menschen, 9./10. Liefg. Jena: Gustav Fischer 1907. — ²⁴ JELGERSMA, G.: J. Psychol. u. Neur. **44**, 505 (1932). — ²⁵ PINELES, F.: Obersteiners Arb. **6**, 182 (1899). — ²⁶ BONHOEFFER, K.: Mschr. Psychiatr. **1**, 6 (1897). — ²⁷ BOSTROEM, A., u. H. SPATZ: Zbl. Neur. **48**, 560 (1928). — ²⁸ BONHOEFFER, K.: Mschr. Psychiatr. **67**, 253 (1928). — ²⁹ LOTMAR, F.: Mschr. Kinderhk. **47**, 417 (1930). — ³⁰ KLEIST, K.: Gehirnpathologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1934. — ³¹ SPATZ, H.: Dtsch. Z. Nervenbk. **77**, 285 (1923). — ³² HALLERVORDEN, J.: Die hereditäre Ataxie. Im Handbuch der Neurologie, Bd. XVI, S. 657. 1936. — ³³ ONO, T.: Z. Otol. (Jap.) **39**. Zit. nach Zbl. Neur. **77**, 267 (1935). — ³⁴ BEHR, C.: Mbl. Augenhk. **47**, 138 (1909). — ³⁵ MÖBIUS, P. J.: Über infantilen Kernschwund. München: J. F. Lehmann 1892. — ³⁶ ZAPPERT, J.: Erg. inn. Med. **5**, 305. — ³⁷ BEETZ, P.: J. Psychol. u. Neur. **29**, 137 (1913). — ³⁸ SPATZ, H., u. O. ULLRICH: Z. Kinderhk. **51**, 579 (1931). — ³⁹ SPIELMEYER, W.: J. Psychol. u. Neur. **51**, 526. — ⁴⁰ SCHAFFER, K.: Schweiz. Arch. Neur. **7**, 193 (1920). — ⁴¹ SPATZ, H.: Arch. Psychiatr. (D.) **108**, 1 (1938). — ⁴² KAPPERS, A.: Die vergleichende Anatomie des Nervensystems der Wirbeltiere und des Menschen. Harlem: de Erven, F. Bohn 1920. — ⁴³ ROSE, M.: Entwicklungsgeschichtliche Einleitung zum Handbuch der Neurologie, Bd. I, S. 1. 1935. — ⁴⁴ ESSICK, C. R.: Amer. J. Anat. **7**, 119 (1907). — ⁴⁵ INGVAR, S.: Fol. neurobiol. (D.) **11**, 205 (1918). — ⁴⁶ BECCARI, N.: Neurologia comparata. Firenze: Sansoni 1943. — ⁴⁷ CLARA, M.: Das Nervensystem des Menschen. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1942. — ⁴⁸ SPATZ, H.: Anatomie des Mittelhirns. Im Handbuch der Neurologie, Bd. I, S. 474. 1935. — ⁴⁹ KUFS, H.: Z. Neur. **109**, 453 (1927). — ⁵⁰ GOWERS, W. R.: Lancet **1902 II**, 1003; **1908 II**, 1056. — ⁵¹ SCHAFFER, K., u. D. MISKOLCZY: Histopathologie des Neurons. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — ⁵² BING, R.: Dtsch. Z. Nervenbk. **26**, 163 (1904). — ⁵³ SPATZ, H.: Zbl. Neur. **40**, 735 (1925). — Pathologisch-anatomische Befunde bei den Psychosen des Rückbildungs- und Greisenalters in O. BUMKES Lehrbuch der Geisteskrankheiten, S. 456. München: J. F. Bergmann 1942. — ⁵⁴ SCHAFFER, K.: Spastische Spinalparalyse. Im Handbuch der Neurologie, Bd. XVI, S. 605. 1936. — ⁵⁵ BRAUNMÜHL, A. v.: Z. Neur. **142**, 1 (1932). — ⁵⁶ BERTRAND, J., and L. VAN BOGAERT: Rev. Neur. (Fr.) **32**, 779 (1925). — Arch. Neur. (Am.) **16**, 265 (1926). — ⁵⁷ BIELSCHOWSKY, M., L. BOUMAN u. W. G. SMITT: Jb. Psychiatr. **51**, 1 (1934). — ⁵⁸ GERSTMANN, J., E. STÄUSSLER u. J. SCHEINKER: Z. Neur. **154**, 736 (1936). — ⁵⁹ KUFS, H.: Arch. Psychiatr. (D.) **107**, 431 (1938). — ⁶⁰ SPIELMEYER, W.: Die Psychosen des Rückbildungs- und Greisenalters. Im Handbuch der Psychiatrie. (Aschaffenburg) 1912. — ⁶¹ STERTZ, G.: Allg. Z. Psychiatr. **77**, 336 (1921/22). — ⁶² SCHOTTKY, J.: Z. Neur. **140**, 333 (1932). — ⁶³ MARINESCO, G.: Zbl. Neur. **61**, 520 (1932). — ⁶⁴ LOWENBERG, K., u. R. W. WAGGONER: Arch. Neur. (Am.) **31**, 737 (1934). — ⁶⁵ SCHNITZLER, J. G.: Z. Neur. **7**, 34 (1911). — ⁶⁶ VAN BOGAERT, L., M. MAERE u. E. DE SMEIDT: Mschr. Psychiatr. **102**, 249 (1940). — ⁶⁷ WILLIAMS, H. W.: Arch. Neur. (Am.) **34**, 508 (1935). — ⁶⁸ BRAUNMÜHL, A. v.: Arch. Psychiatr. (D.) **148**, 1 (1933); **181**, 543 (1948). — ⁶⁹ BARRET, A. M.: J. nerv. Dis. (Am.) **40**, 361 (1937).

Dr. JOACHIM-ERNST MEYER, (17 b) Freiburg i. Br.,
Psychiatrische und Nervenklinik, Hauptstraße 5.