

Aus der Oberbayerischen Heil- und Pflegeanstalt Haar b. München
(Direktor: Prof. Dr. A. v. BRAUNMÜHL).

Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems*.

Von
A. v. BRAUNMÜHL.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. April 1953.)

Die umfangreiche Kasuistik, die HALLERVORDEN¹ in seinen Beiträgen über die Kleinhirnatrophien und über die hereditäre Ataxie bringt, zeigt auch für unseren in der Folge zu schildernden Fall die anatomische Vielfalt sogenannter kombinierter Systemerkrankungen auf; sie gemahnt an den Zweifel, ob die Anatomie mit ihren Mitteln an der Abgrenzung von Krankheitseinheiten bestimmend mitarbeiten kann. So fragt auch HALLERVORDEN unter Hinweis auf einen besonders gelagerten Fall FRIEDREICHscher Ataxie mit unversehrten Hintersträngen, ob man hier noch von hereditärer Ataxie sprechen könne, „wenn man nämlich in der Hinterstrangdegeneration ein, wenn auch in seiner Intensität wechselndes Leitsymptom sieht“, dem bekanntlich BIELSCHOWSKY anatomisch größte diagnostische Bedeutung zuweist. Schließlich geht HALLERVORDEN für die Definition der in Rede stehenden hereditärogenen Erkrankungen einen wesentlichen Schritt weiter, indem er betont, daß es wohl nicht so sehr darauf ankomme, daß nun gerade ein bestimmtes System von den vielen betroffen sein müsse, sondern daß überhaupt der Prozeß im großen und ganzen Neigung zur Ausbreitung in den zugehörigen Systemen besitze. Die beiden Komponenten der Hereditärogenität, die diese Bezeichnungen einschließe, Heredität und Degeneration, sie seien bestimmend. Eine solch umfassende, praktisch alle Formen hereditärogenen Erkrankungen einbeziehende Definition wird geradezu durch die anatomischen Befunde bei der hereditären Ataxie und den Kleinhirnatrophien wesentlich gestützt und kommt hier den so variablen (bekannten oder noch unbekannten) Befunden entgegen.

Freilich ist es am Anatomen, sich auch bei solch weiter Begriffsfassung um eine reinliche Scheidung der Bilder zu mühen, insbesondere bei den sogenannten kombinierten Systemerkrankungen vor allem das Leitsymptom herauszuarbeiten und damit dem Kliniker wesentliche Hilfe-

* Herrn Prof. KLEIST zum 75. Geburtstag zugeeignet.

stellung zu leisten. — Klarheit herrscht darüber, daß unter „Degeneration“ zwar anatomisch sehr komplexe Vorgänge zu verstehen sind, die vorhin genannten Erkrankungen jedoch den primären, selbständigen, oder wie man auch sagt, systematischen Degenerationen zugehören. Histologische Bilder, die gleicherweise bei „sekundären“ Degenerationen gefunden werden, stören dabei nicht. — Studieren wir mit anatomischen Methoden das Prozeßgeschehen, um den endlichen Schaden festzustellen, so finden wir bei abiotrophischen Erkrankungen (um die es hier geht) immer wieder Phänomene, die in ganz anderem Sinne „sekundär“ sind, „sekundär degenerativ“ im Hinblick auf einen kolloidchemisch definierten primären Parenchymprozeß aus Synaerese. Gerade im Hinblick auf abiotrophische Schäden darf die Leitidee solcher Analyse herausgestellt werden: Anatomischer Prototyp für eine Reihe heredodegenerativer Erkrankungen, die man vor allem unter dem Begriff der „Systematrophien“ (SPATZ) zusammenfaßt, ist eine generelle Heredodegeneration, wie sie die Altersinvolution in für alle verbindlicher Weise darstellt. Hier gehorcht das Parenchym in reinster Form synaeretischen Mechanismen; hier studiert man die fakultativen Bilder aus Fällung und Quellung eines primär synaeretischen Systems. — Am Beispiel der abgehandelten Systemerkrankungen setzt HALLERVORDEN die Degeneration bei den oben angeführten heredodegenerativen Erkrankungen einem abiotrophischen Prozeß gleich, „den wir mit dem frühzeitigen Altern vergleichen oder vielleicht gleichsetzen können“. In eben diesem Sinn kommen GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER auf unsere Ausführungen über Altern und Heredodegeneration zurück und stimmen ihnen grundsätzlich zu. — Gerade aus der HALLERVORDENSchen Definition geht nun hervor, daß man bei den Systemerkrankungen (SPIELMEYER) bzw. den Systematrophien (SPATZ) auf die „Systemgebundenheit“ nicht letzten Wert legen darf. Was SPIELMEYER¹ seinerzeit zu diesem Thema gesagt hat, wird der Variabilität biologischen Geschehens am besten gerecht: „Die schlechthin als Systemerkrankungen bezeichneten Prozesse stehen an dem Ende der ganzen Reihe, welche eben von den elektiven Erkrankungen über die in Systemen akzentuierten Prozesse zu den diffusen Degenerationen führen.“ Es wäre reizvoll, etwa am Beispiel der ALZHEIMERSchen Krankheit über Heredität und Degeneration abzuhandeln. — Bleiben noch diese Hinweise: Für die systematischen Atrophien, die wir als Beispiel heredodegenerativer Erkrankungen herausgreifen, gilt als ein Charakteristikum die langsame Progredienz. Doch überrascht fallweise auch einmal ein schnelleres Tempo, so daß wir beispielsweise bei Fällen (verhältnismäßig früh beginnender) PICKScher Krankheit den üblichen fixen gliösen Abbau durch einen sehr ausgeprägten massiven mobilen ersetzt finden. Bei einem Schwesternpaar mit HUNTINGTONScher Chorea sahen wir übrigens jüngst Gleiches. Grund-

sätzlich ändern diese Abweichungen an der Auffassung des primären Prozesses freilich nichts. Wesentlicher sind gewisse Abweichungen und doch wohl Besonderheiten im Chemismus des Gewebsabbaus, wie wir sie nur bei eben diesen verhältnismäßig schnell ablaufenden atrophisierenden Prozessen zu sehen glauben. So kennen wir Fälle schwerer Pickerscher Krankheit, bei denen Abbau und Abtransport massiv zerfallender Markmassen augenscheinlich doch anders verlaufen. Man wird in etwa an gewisse Abwandlungen des Markscheidenabbaus bei Fällen familiärer diffuser Sklerose erinnert, wie sie seinerzeit SCHOLZ beschrieben hat. In weiterem Sinn gilt eine solche Analyse auch den gefällten Substanzen bei atrophisierenden Prozessen s. str., also vor allem den sogenannten senilen Plaques. Struktur und chemische Zusammensetzung dieser Bildungen können schon bei involutiven Abläufen wie bei der Altersinvolution und der senilen Demenz sehr unterschiedlich sein. Im besonderen gilt das nun bei seltenen abiotrophischen Schäden, wo zwar das Grundprinzip der Ausfällung gewisser Stoffwechselprodukte aufgezeigt werden kann, die gefällte Substanz aber Stoffe enthält oder aus Stoffen gebildet wird, die sich jedenfalls von den bei der einfachen Altersinvolution bekannten Substanzen wesentlich unterscheiden — freilich nicht unterscheiden müssen.

Klinisches.

(Nach der Dissertationsarbeit von RUTH LANGNER, Haar.)

Aus der Familienvorgeschichte. In der Familie kamen, soweit bekannt, außer unserer Kranken ähnliche Krankheitsfälle vor. Die Krankengeschichte der Schwester namens *Berta H.*, die bereits im Alter von 25 Jahren erkrankte und mit 31 Jahren in der Nervenheilanstalt Maria Theresia-Schlössel in Wien verstarb, ist (wie sich erst bei der histologischen Untersuchung des Gehirns von *Friederike H.* ergab) durch die Arbeit von GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER über eine „eigenartige hereditäre degenerative Erkrankung des Zentralnervensystems“ bekannt. Es handelt sich, um das vorwegzunehmen, um eine FRIEDREICHSCHE Heredoataxie im Verein mit einer PIERRE MARIESCHEN Kleinhirnerkrankung unter Beteiligung des Großhirns und insbesondere um eine Erkrankung im Bereich des Dentatum-Bindearmsystems. Der Bruder, *Herbert H.*, 1899 geboren, starb 1948 im Allgemeinen Krankenhaus in Wien. Er war 1944, also mit 45 Jahren, erkrankt, hatte Kreuzschmerzen, Geh- und Gleichgewichtsstörungen und konnte zuletzt nicht mehr sprechen. Wenn wir auch keine objektiven Unterlagen dafür beibringen konnten, so ist man doch nach den geschilderten Krankheitserscheinungen zur Annahme berechtigt, daß es sich um das gleiche Leiden handelte (eine ältere Schwester und ein Bruder sind gesund). Die älteste der fünf Geschwister ist die bei uns verstorbene Kranke namens *Friederike H.* Auch der Vater, der im 41. Lebensjahre erkrankte und mit 48 Jahren starb, sowie der Groß- und Urgroßvater väterlicherseits, die zwischen 30. und 40. Lebensjahr erkrankten, hatten offenbar dasselbe Leiden. Die Krankheitserscheinungen entsprachen, soweit nachträglich nachweisbar, denen des hier vorliegenden Falles.

Wie aus der Arbeit von GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER hervorgeht, war ein Cousin des Vaters unserer Kranken ebenfalls in der Nervenheilanstalt Maria Theresia-Schlössel in Wien und ist dort unter der Diagnose einer PIERRE MARIESCHEN Krankheit gestorben. Ein Bruder und der Vater dieses Cousins hatten ein

ähnliches Leiden und seine *Großmutter väterlicherseits* gehörte der Generationsreihe des mit der gleichen Krankheit behaftet gewesenen Urgroßvaters unserer Pat. an. Sie war dessen leibliche Schwester (vgl. Stammbaum).

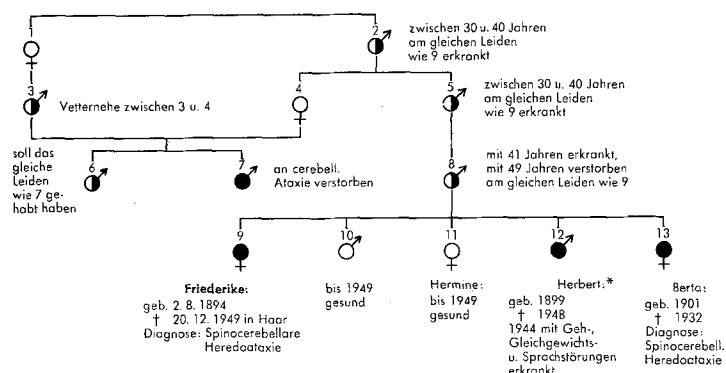


Abb. 1. Ahnenreihe der Familie H. Nach der Dissertationsarbeit von RUTH LANGNER-Haar.

- Erkrankung an spinaler bzw. spinocerebell. Ataxie diagnostiziert.
- Nach Bericht der Angehörigen an dem gleichen Leiden erkrankt.
- Gesund.

* Weitere Nachforschungen ergaben, daß der Patient an spinocerebellarer Heredoataxie verstarb. Dank des Entgegenkommens von Herrn Kollegen SEITELBERGER (Neurologisches Institut der Universität Wien, Direktor Professor Dr. Hoff) konnten wir Einsicht in das Krankenblatt des Patienten nehmen; außerdem standen uns zahlreiche Präparate des Falles zum Studium zur Verfügung. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, darf vermerkt werden, daß bei HERBERT H. im Prinzip derselbe histologische Befund hinsichtlich der argentophilen Strukturen aufzuzeigen war. Sehr deutlich war außer dem Untergang der Pyramidenstrangbahn wie bei unserem Fall überdies die Schädigung der Vorderhörner.

Krankengeschichte und klinische Befunde bei Friederike H.

Friederike H., geboren am 2. 8. 1894, gab folgendes an: Sie sei bis zu ihrem 38. Lebensjahr im Jahre 1932 vollkommen gesund gewesen. Zu diesem Zeitpunkt setzte eine Erkrankung ein, die sie selbst als „Kopfgrippe“ bezeichnete. Etwa 6 Wochen bestanden heftige Kopfschmerzen, starke Unruhe, Schlaflosigkeit und Schwindelzustände. Trotz des schlechten Befindens unternahm die Pat. mehrere Bergpartien. Somnolenz, Augenmuskellähmungen, Blasenstörungen bestanden nicht. 1934 nahm sie stark an Gewicht zu, es stieg auf 100 kg. Die Periode blieb aus und sie litt unter quälender Schlaflosigkeit. Nach einigen Monaten besserten sich die Beschwerden. Noch im gleichen Jahr traten kurzdauernde Lähmungen der re. Hand auf, ohne daß die Kranke deshalb ihre Arbeit als Schneiderin aufgeben mußte. In den folgenden 10 Jahren war sie beschwerdefrei. Erst 1944, in ihrem 50. Lebensjahr, kam es zu neuerlichen Störungen. Oftmals schliefen nun die Beine — abwechselnd das re. oder das li. — für wenige Minuten ein. Etwa nach 3 Monaten verschwanden diese Erscheinungen wieder. 1945 mußte sie während der Flucht vor den Russen mehrmals im nassen Gras übernachten. Seit dieser Zeit traten Rückenschmerzen auf und die Pat. fühlte sich beim Gehen und Stehen unsicher (sie „wackelte wie betrunken und verlor in der Dunkelheit oftmals die Richtung“). Beim Blick nach li. traten Doppelbilder sowie „Blinzeln“ des li. Auges auf. Unsicherheit in den Armen machte sich besonders unangenehm beim Zeichnen und Schreiben bemerkbar. Zunehmende Unruhe, hauptsächlich der li. Körperhälfte, fiel auf. Die Pat. konnte kaum noch ruhig sitzen; die Arme und die stets kühlen und feuchten Hände waren dauernd in Bewe-

gung. Zunehmend wurden die Beine steifer, die Sprache undeutlicher. Die Pat. wurde empfindlicher gegen Schmerzen, neigte schnell zum Weinen, war stets traurig verstimmt und sehr leicht erregbar. Wegen zunehmender Beschwerden wurde die Pat. 1948 in die Universitäts-Nervenklinik München eingewiesen. *Diagnose der Nervenklinik München*: PIERRE MARIE; *postencephalitische Hyperkinese*.

Nach Abschluß der Untersuchung wurde die Pat. ins Städtische Krankenhaus Rosenheim verlegt, aus dem sie nach dreimonatiger Behandlung entlassen wurde. Das Gehen hatte sich inzwischen weiter verschlechtert, so daß sie sich ohne Unterstützung nicht mehr fortbewegen konnte. Ihren Beruf als Schneiderin mußte sie deswegen und auf Grund ihres sonstigen mehr und mehr sich verschlechternden Allgemeinbefindens aufgeben. Unter dem Eindruck der ausweglosen Lage unternahm die Pat. am 19. 11. 1948 einen Selbstmordversuch. Im Anschluß daran wurde sie dann in die Heil- und Pflegeanstalt Haar verbracht.

Bei der Aufnahmeuntersuchung klagte die Pat., daß die Beine „steif und wie gelähmt“ seien und sie nicht mehr gehen und wegen der Unsicherheit in den Händen nicht mehr arbeiten könne. Auch das Sehvermögen habe in den letzten Jahren abgenommen.

Psychischer Befund. Die Pat. war allseits orientiert, sprach flüsternd und abgehackt. Die Worte wurden hervorgestoßen. Die Gesichtszüge erschienen verkrampft und starr. Im übrigen waren Gestik und Motorik bewegungsarm und sehr verlangsamt. Die Stimmungslage war ihrer Situation entsprechend gedrückt, aber nicht eigentlich depressiv. Der Suicidversuch wurde bagatellisiert.

Neurologischer Befund. Pupillenreaktion auf Licht und Convergenz prompt und ausgiebig. Augenhintergrund ohne krankhafte Veränderungen. Kein Nystagmus. Augenbewegung nach allen Seiten möglich. Gehör beiderseits gleich, ohne grobe Einschränkungen. Bei Prüfung der Facialisfunktion bleibt gelegentlich die vom li. Mundfacialisast innervierte Muskulatur eine Spur zurück. Im allgemeinen jedoch seitengleiche Innervation. Beiderseits Blinzelkrampf. Die Zunge wird gerade herausgestreckt, das Gaumensegel seitengleich gehoben. Übrige Gehirnnerven ohne Ausfälle. Arme: Radius-Periostreflex und Tricepssehnenreflex nicht auslösbar; Bicepssehnenreflex beiderseits nur schwach. Bei Prüfung der groben Kraft keine Seitenunterschiede; kein Absinken beim Vorhalteversuch. Knipsreflex beiderseits schwach positiv. Beim Finger-Nasenversuch beiderseits deutlicher Intensionstremor. Bauchdeckenreflex bei den schlaffen Bauchdecken beiderseits schwach, li. etwas schwächer als re. auslösbar. Beine: Patellar-Sehnenreflexe und Achillessehnenreflexe fehlen beiderseits. Babinski re. deutlich positiv. Übrige Pyramidenzeichen nicht vorhanden. Knie-Hackenversuch: unsicher mit sehr starkem Intensionswackeln (bei offenen Augen zielsicherer). Parese der gesamten Beckenmuskulatur, deutlich positiver Trendelenburg, ausgeprägter Watschelgang. Hochgradige Atrophie der sichtbaren Beckenmuskulatur. Von der Atrophie ist auch die Muskulatur der Unterschenkel betroffen.

Prüfung der Kraft der einzelnen Muskelgruppen: Schultermuskulatur sicher intakt. Widerstand der Beuger- und Streckergruppen der Oberarme überwindbar, aber annähernd intakt. Handbeuger und Strecker zeigen gute Kraft. Beim Zusammennehmen der Finger beiderseits schwache Kraftentfaltung. Bei Aufforderung in Bauchlage das gestreckte Bein zu heben, erfolgt keine Bewegung. Kniebeuger an der Oberschenkelrückseite hochgradig atrophisch. Funktion der Adduktoren ungestört. Hüftbeuger beiderseits paretisch, li. mehr als re. Abduktoren, vor allem Glutaei medii, ohne Kraft. Quadriceps beiderseits gut innerviert. Re. Triceps surae entwickelt gute Kraft; diese kann überwunden werden. Im li. Triceps surae deutliche Schwäche. Dorsalflexion der Großzehe li. deutlich schlechter als re. Tibialis anticus beiderseits gut innerviert, jedoch li. etwas schwächer als re. Extensor digitorum

seitenunterschiedlich li. schlechter als re., hier verhältnismäßig gute Kraft. Peroneusmuskulatur re. schlechter als die seitengleichen Extensoren, während li. keine erhebliche Differenz besteht. Die Zehen am li. Fuß sind in stärkerer Beugekontrakturstellung als re. Die li. Großzehe steht in annähernder FRIEDREICHstellung.

Klinische Diagnose (Dr. med. habil. V. ZIEHEN-Haar): *Spinocerebellare Ataxie* (*Kombination FRIEDREICH und PIERRE MARIESche Krankheit*).

Verlauf. In den ersten 6 Monaten keine wesentliche Änderung des Zustandes. Dann zunehmender körperlicher Verfall. Die Kranke verlor auch das Interesse für die Umwelt, war unzufrieden und weinte viel. Der Allgemeinzustand verschlechterte sich zusehends. Stuhl und Urin konnten nicht mehr gehalten werden. Ausgedehnter Decubitus in der Kreuzbeingegegend. Unter den Erscheinungen einer Bronchopneumonie starb die Pat. am 20. 12. 1949.

Um die anatomische Beschreibung nicht zu unterbrechen, bringen wir bereits hier eine kurze *Zusammenschau klinisch-anatomischer Daten*.

Die Vorgeschichte weist auf einen schubweisen Verlauf der Erkrankung hin. Die 1932 erstmals auftretenden Krankheitszeichen wie Schwindelzustände, Kopfschmerzen, starke Unruhe sind zwar in ihrer Art uncharakteristisch, aber bei rückblickender Betrachtung als Anfangssymptome der Erkrankung zu werten. Desgleichen lassen sich die im Jahre 1934 aufgetretenen Störungen im Sinne quälender Schlaflosigkeit, Ausbleiben der Menses und übermäßiger Gewichtszunahme mit dem Krankheitsprozeß in Verbindung bringen. Endokrine Funktionsstörungen bei FRIEDREICHscher Krankheit sind uns aus dem Schrifttum bekannt. Der dritte Krankheitsschub ging mit transitorischen leichten Paraesthesien erst im rechten Arm und später in beiden Beinen einher. Seit dem Jahre 1945 nahm dann das Leiden einen fortschreitenden Verlauf. Ataktischen Beschwerden in den Beinen folgten alsbald solche der Arme, die zudem anfänglich mit einer Hyperkinese einhergingen. Nach und nach wurden Sensibilitätsstörungen und Muskelatrophien im Bereich der unteren Extremität und des Beckengürtels nachweisbar. Undeutlichwerden der Sprache und Augenmuskelerkrankungen kamen dazu; als letztes folgten eindrucksvolle Wesensveränderungen. Alle Krankheitserscheinungen lassen sich durch die anatomischen Befunde bzw. durch die Ausfallerscheinungen im Bereich des Großhirns, des Kleinhirns und des Rückenmarks erklären. Freilich darf man bei solch diffuser Ausbreitung eines Parenchymprozesses über Hirnrinde, Stammganglien und Kleinhirn keine lokalisatorischen Fragen stellen. — Nachgetragen sei, daß Skeletanomalien, wie sie bei spinaler Ataxie oft gefunden werden, sich in Form des (angedeuteten) „FRIEDREICHschen Fußes“ nachweisen ließen.

Hinweis auf die Krankheitsfälle aus der Generationsreihe H.

Zunächst fällt die Anteposition des Leidens bei *Berta H.* auf. Während der Urgroßvater und Großvater zwischen 30. und 40. Lebensjahr, der Vater mit 41, der Bruder mit 44 und unsere Pat. mit 38 Jahren erkrankten, wurde *Berta H.* bereits im 25. Lebensjahr von dem Leiden befallen. Während aber bei unserem Fall und der Schwester *Berta H.* das Leiden anfänglich mehr in Schüben verlief, nahm es bei

den übrigen von vornherein einen progredienten Verlauf. Beim Vater unserer Pat. und ihrer Schwester wird auch von frühzeitigem Persönlichkeitsabbau, von Wesensveränderung, ja von Demenz berichtet im Gegensatz zu den erst spät sich zeigenden psychischen Veränderungen des Falles *Friederike H.* Ausführliche anatomische Befunde liegen leider nur im Falle *Berta* und *Friederike* vor. Nach der Mitteilung von GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER hat man auch beim Cousin des Vaters der Geschwister H. senile Plaques im Groß- und Kleinhirn gesehen (der Fall ist nicht veröffentlicht).

Erbbiologisches. In erbbiologischer Hinsicht findet auch hier die allgemeine Beobachtung ihre Bestätigung, daß bei Vorliegen der FRIEDREICHschen Erkrankung meist mehrere Geschwister dasselbe Leiden haben, während die Eltern davon verschont sind. Bei der PIERRE MARIESchen Form findet sich dominante Vererbung. Im vorliegenden Fall ist die Krankheit bei mehreren Geschwistern und in mehreren Generationsfolgen nachweisbar. Verwandtenehen finden sich in 55% der Fälle bei FRIEDREICHscher Erkrankung, darunter 16,7% Vetternehen ersten Grades (HANHART). Eine solche ist auch in der Ahnenreihe unserer Pat. zu verzeichnen.

Anatomisches.

Die Untersuchung des Gehirns mit freiem Auge deckt nach Abziehen der zarten Meningen eine Anomalie der Furchung im Bereich der Pars marginalis Sulcus cinguli auf. Der Lobus paracentralis wird an diesem Gehirn so vom Praecuneus ungewöhnlich scharf geschieden; er steht gleichsam ab, so daß man fürs erste an eine „Affenspalte“ erinnert wird (die freilich die Fissura parietooccipitalis bzw. die Fissura occipitalis anterior betrifft). Ausgesprochene Atrophien zeigen sich am Gehirn nirgends. Auch auf Frontalschnitten sind Hirnmantel, Stammganglien und tiefer gelegene Kern- und Markbezirke in allen Teilen von gehöriger Größe. Gleiches gilt im besonderen für die Mittelhirnanteile, weiter für die Brücke und ihre Faserverbindungen sowie für das Kleinhirn, das verlängerte Mark und das Rückenmark in gesamtter Ausdehnung. Eine Andeutung von Rinden- und Markatrophie findet sich bei makroskopischer Untersuchung nur im Bereich der ganzen Wurmformation des Kleinhirns, wo auch für die tastende Hand unzweifelhaft eine derbere Gewebstruktur kenntlich wird. Der Zahnkern erscheint für das freie Auge gut entwickelt; er liegt wohl gezeichnet in einer augenscheinlich gehörigen Markmasse. Die übrigen Kerne des Kleinhirns sind makroskopisch nicht verändert.

Das Rückenmark zeigt auf Querschnitten bei Betrachtung mit freiem Auge keine Besonderheiten. — Umso beachtlicher sind nun die *mikroskopischen Bilder* aus allen Gehirnabschnitten, für deren Beschreibung wir uns tunlicher Kürze befleißigen. Ein Markscheidenbild aus dem Lendenmark (Abb. 1a) zeigt schwere Ausfälle beiderseits, und zwar symmetrisch im Bereich des Funiculus gracilis (GOLL) sowie im Funiculus cuneatus (BURDACH), wobei insbesondere die mesiale Wurzelzone, die vordere Wurzelzone und die hintere mediale Wurzelzone am schwersten betroffen sind. Schwere Ausfälle weisen im Lumbalmark die Kleinhirnseitenstrangbahnen auf. Im Bereich dieses Rückenmarkabschnittes sind die Pyramidenvorderstrangbahnen und die Pyramidenseitenstrangbahnen noch wohl erhalten. Das Bild bleibt im Sinne dieser Beschreibung im Bereich des Brustmarkes im wesentlichen unverändert. Im Halsmark indes gesellen sich zu den schweren Ausfällen in den GOLLSchen und BURDACHSchen Strängen sowie zum Faserausfall in den Kleinhirnseitenstrangbahnen massive Ausfälle im GOWERSSchen Bündel sowie in den Pyramidenseitensträngen. Sämtliche Ausfälle wechseln in ihrer Intensität je nach der Höhe der Segmente; im oberen Halsmark ist jedenfalls die Beteiligung der Pyramidenseitenstrangbahn sehr ausgeprägt. Die re. Seite ist stärker betroffen. Dazu kommen gerade hier starke Ausfälle im GOWERSSchen Strang und im Seitenstrangbündel aus dem

DEITERSschen und Roten Kern. Die Bahnenausfälle im Seitenstrang lassen sich, als Fasern afferenter Kleinhirnbahnen, bis in den Wurm des Kleinhirns verfolgen, ohne daß es freilich zu kenntlicher Verkleinerung der zuführenden Stranganteile ge-

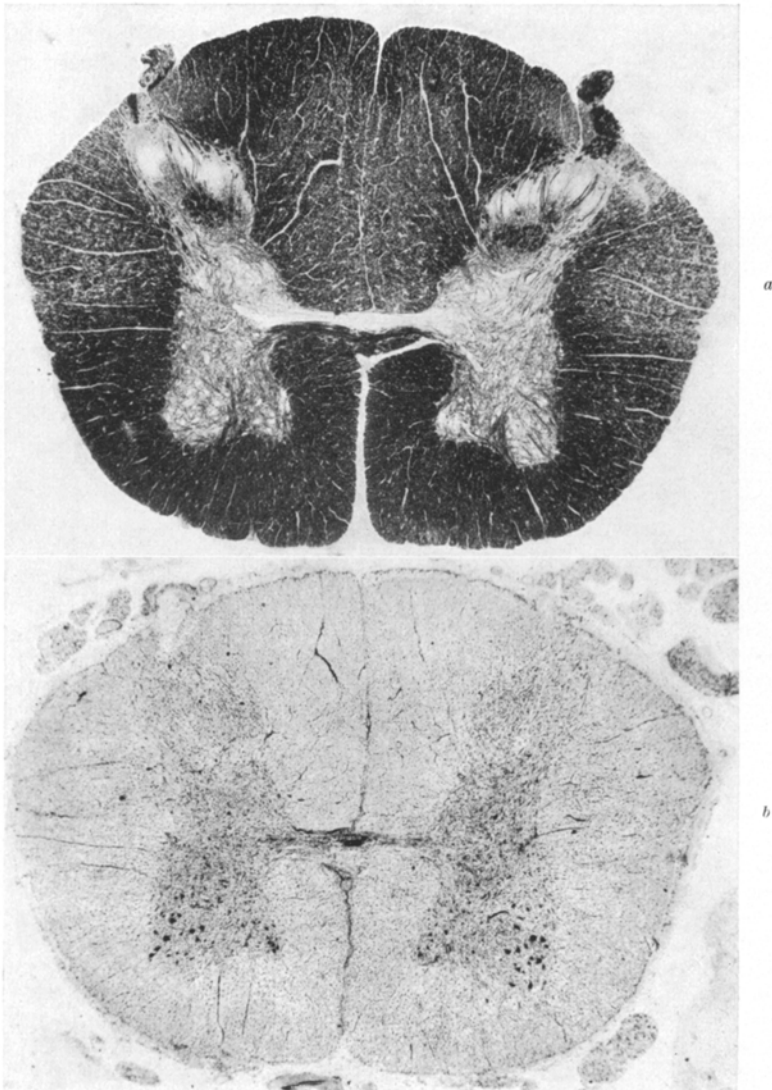


Abb. 1a. Lumbalmark. Ausfälle in den GOLLschen und BURDACHschen Strängen. Schwere Ausfälle im Bereich der Kleinhirnseitenstrangbahnen. Markscheidenfärbung nach SCHRÖDER.

Abb. 1b. Lumbalmark. Ausgeprägte kleinzellige Gliawucherung in den Vorder- und Hinterhörnern. Völliger Untergang der CLARKESchen Säulen. Dasselbst wie in den fleckförmig gelichteten Vorderhörnern Wucherung von Hortegazellen, insbesondere um untergehende geschrumpfte Ganglienzellen. NISSI-Bild.

kommen ist. Die Schädigung der Pyramidenbahnen macht ungefähr im verlängerten Mark halt und läßt sich jedenfalls nicht in die Brücke verfolgen. Im Zuge der Hinterstrangdegeneration sind die Nuclei funiculi gracilis und cuneati schwer betroffen und von zelliger und faseriger Glia eingenommen. Nachzutragen sind Veränderungen, wie sie uns das Zellbild im Bereich des gesamten Rückenmarkes liefert. Dabei sind fürs erste die schweren, fast totalen Ausfälle im Bereich der beiderseitigen Nuclei dorsales (STILLING und CLARKII) hervorzuheben, wie auch die reichliche Gliawucherung in den Vorderhörnern des gesamten Rückenmarkes. Hortegaglia ist an dieser Gliaproliferation besonders beteiligt. Die Gliaproliferation und die deutlichen fleckförmigen Nervenzellausfälle zeigen sich in den verschiedenen Ganglienzellgruppen der Vorderhörner und hier wieder besonders im Bereich des Lenden- und Halsmarkes. An verschiedenen Stellen findet man auch Gliasternechen und neuronophagische Bilder an untergehenden Ganglienzellen. Das Zellbild in Abb. 1b vermittelt einen

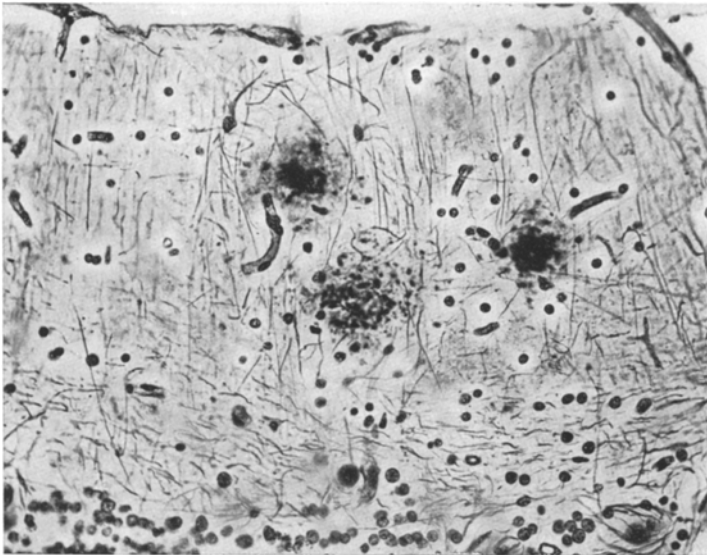


Abb. 2. Kleinhirnrinde. Molekularzone. Ungewöhnlich große, stark argentophile Plaques, die neben großen homogenen Kernen weite, unscharf begrenzte Kränze zeigen; bei einer Plaque wird der Kern durch Häufung von Granula gebildet. Eigene Silbermethode.

guten Eindruck von der massiven zelligen Gliaproliferation im gesamten Querschnitt des Rückenmarks und von den fleckförmigen Ganglienzellausfällen in beiden Vorderhörnern. — Verlängertes Mark und Brücke sind in ihren gesamten Markanteilen in Ordnung. Überall trifft man deutliche Vermehrung kleinzelliger Gliaelemente. Auf die starke Gliose im Bereich der vorhin genannten Hinterstrangkernse sei nochmal verwiesen. Deutlich tritt im histologischen Bild die Atrophie im Bereich sämtlicher Abschnitte des Kleinhirnwurms hervor, wobei der Verminderung und Verschmälerung der Markscheiden eine zarte Gliose der Markstrahlen entspricht. An deren Verzweigungsstellen kommt es zu ausgeprägter zelliger und faseriger Gliose. Diese Veränderungen im Wurm müssen nun im Zusammenhang mit den Bildern in beiden Kleinhirnhemisphären, insbesondere im Bereich der Lobi quadrangulares sup. besprochen werden. Dort zeigen sich im Nisslbild allenthalben schwere Ausfälle an Purkinjezellen, oder aber Veränderungen dieser Zellelemente im Sinne

sehr ausgeprägter chronischer Schrumpfung und Vacuolisierung. Während die Windungskuppen meist chronisch veränderte Purkinjezellen aufweisen, sind die Ausfälle an Zellelementen besonders in den Windungstälern deutlich. Im übrigen wird das histologische Bild der gesamten Kleinhirnrinde und besonders des Wurms von *massiven Ablagerungen oder Einlagerungen* eigenartiger Gebilde beherrscht, die

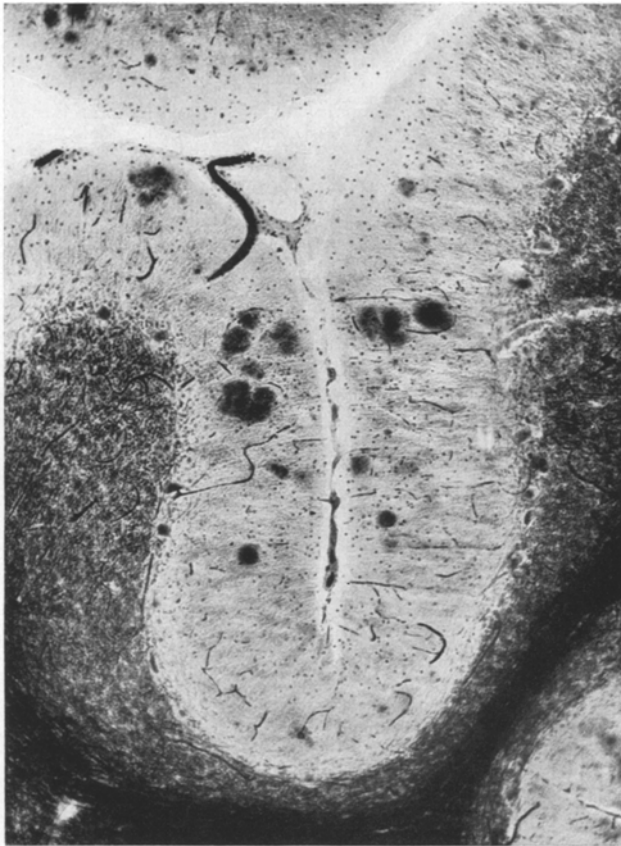


Abb. 3. Sehr große homogene Plaques in der Molekularschicht des Kleinhirns. Markscheidenfärbung nach SCHRÖDER.

stellenweise den bekannten senilen Plaques entsprechen, im allgemeinen jedoch Formen zeigen, die uns vor allem ob der Größe und der eigenartigen Struktur bei senilen Plaques unbekannt sind. Es würde zu weit führen, die Besonderheiten dieser Bildungen im einzelnen zu beschreiben. Abb. 2 und 3 zeigen vorab die besondere Größe dieser Plaques. Besonders hervorgehoben seien nur 3 charakteristische Plaquesstrukturen: Einmal solche, die an „Schnupftabakskörner“ erinnern, liegen doch im Silberbild gehäuft tiefschwarze Granula in meist kreisförmiger Anordnung. Bilder dieser Art sieht man bei senilen Plaques nicht. Weiter findet man große, mehr oder weniger homogene Plaques in der Nähe der PURKINJE-Zellen, welche zum Teil verdrängt werden. Innerhalb großer Plaquesubstanzen zeigen sich größere

und größere rundliche Strukturen nach Art von unregelmäßigen Plaqueskernen, nur daß hier innerhalb der ganzen Kernsubstanz 2 oder 3 Kernballen gesondert liegen. Schließlich findet man ungewöhnlich große massive Plaques, bei denen zwar ein Kern klar hervortritt, wo man aber die sonst übliche Scheidung in Hof und Kranz nicht durchführen kann. Die Bildungen erinnern, wenn man diesen Vergleich gebrauchen darf, an Spiegeleier, die in die Pfanne geschlagen sind. In der Mitte (entsprechend dem Eigelb) der zentrale Kern, in der Umgebung eine unscharf begrenzte Masse, die den weiten Kranz bildet.

Das Verhalten der Plaques bei verschiedenartigen Färbemethoden darf in folgender Aufstellung angeführt werden.

Kleinhirn bzw. Kleinhirnwurm. Gefrierschnitte (außer Silbermethode):

Ungefärbtes Präparat: Bei starker Abblendung häufig stark lichtbrechende runde Plaques in der Rinde, die im polarisierten Licht Doppelbrechung zeigen. In Körnerschicht und Mark sind die Plaques schwer zu erkennen, jedoch sind im polarisierten Licht hie und da Achsenkreuze zu sehen. Im Phasenkontrastverfahren erscheinen die Plaques der Rinde als dunkle runde Kerne.

Amyloidfärbungen: Mit *Jod* keine Reaktion. *Methylviolett:* Deutliche Darstellung der Plaques in Rinde und Mark. Metachromatische Anfärbung: Plaqueskerne rot-violett, Kranz bläulich. In der Körnerschicht Kranz nicht vorhanden oder nur angedeutet. *Kongorot:* Plaques in Rinde und Mark deutlich, aber in verschiedener Stärke angefärbt. Je stärker die Anfärbung, desto deutlicher die Achsenkreuzbilder im polarisierten Licht.

Fettfärbungen: *Sudan III* nach ROMEIS (40% iger Alkohol): Verschiedene Typen: a) blaßrote, ziemlich homogene Plaques ohne Kranz, b) Plaques mit Kranz, der Kern orangerot, der Kranz fast im selben Ton wie das Grundgewebe, nur durch die veränderte Struktur hervortretend. Häufig und hauptsächlich im Kranz teilweise radiär angeordnete Fettbrocken eingelagert. c) Plaques ohne deutlichen Kranz und Kern, zusammenfließend, übersät von größeren und kleineren Fettbrocken. In der Rinde alle 3 Typen, meist b, selten c. In der Körnerschicht fast nur a, selten b, nie mit Fettbrocken besetzt. Die Fettbrocken sind tiefrot gefärbt. *Ceresswarz* nach LISON-DAGNELLE (70% iger Alkohol): Ähnliches Bild wie bei Sudan III. Die Fettbrocken sind hier tiefschwarz, die Kränze der Plaques fast im selben Ton wie das Grundgewebe und hauptsächlich durch die Struktur hervortretend. Jedoch sind die Plaqueskerne nur selten dunkelgrau, treten im Gegenteil öfters hell hervor. Plaques in der Körnerschicht nur leicht blaßgrünlich. Bei Gegenfärbung mit *Kernechtrot* hell gebliebene Kerne und Plaques der Körnerschicht hellrosa.

Die nahe der Körnerschicht gelegenen Rindenplaques zeigen meist keine oder nur geringfügige körnige Fetteinlagerungen; die Plaques der Randzone sind dagegen oft stark mit Fett besetzt.

Bei Nachfärbung der *Silberimprägnation* mit *Sudan* erscheinen die Kränze nur schwach angefärbt, dagegen treten die Fettbrocken leuchtend rot hervor. Man hat bei einem Vergleich etwa mit einem Kongorotpräparat den Eindruck, als seien nicht sämtliche in der Körnerschicht befindlichen Plaques von der Silberimprägnation erfaßt. Die größeren Plaques treten im Silberbild schollig und mit bräunlichem Untergrund heraus.

Ninhydrin-Reaktion (auf niedere Eiweißstoffe): Trotz um das Mehrfache überschrittener Färbedauer keine Reaktion zu erzielen.

Kalkfärbung nach KOSSA: Keine verwertbaren Befunde.

Eisenfärbung (*Turnbullblau*): Kein Eisen nachweisbar. Die Plaques lediglich mit der Nachfärbung (*Kernechtrot*) kräftig angefärbt, Kranz schwächer als Kern.

Hämatoxylin-Färbungen: Saures *Hämalaun*-(MAYER)-*Eosin*: Keinerlei Anfärbung mit Hämalaun, nur mit Eosin; Kerne kräftig, Kränze schwach rosa. WEIGERT-VAN GIESON: Keine Anfärbung mit Eisenhämatoxylin. Plaqueskerne schwach gelbrötlich; die Kränze gehen ohne deutliche Grenzen ins Grundgewebe über.

Markscheidenfärbung nach SCHRÖDER: An Stellen, die nicht ganz ausdifferenziert sind (Grundsubstanz noch leicht bräunlich) Darstellung der Plaques in Rinde und Körnerschicht. Kerne homogen, mahagonibraun, Kranz heller, schlecht begrenzt. In der Körnerschicht keine Plaqueskerne; die Plaques erscheinen dort als Lücken. Ähnliche Darstellung im WEIGERT-KULSCHITZKY-Präparat. Mit Hämatoxylin stellen sich die Plaques somit nur nach einer Beizung dar.

Brasilin: Färbung am Gefrierschnitt nicht sehr günstig, da das Grundgewebe zu stark gefärbt ist. Jedoch heben sich die Plaques mit dunklem Kern und hellerem Kranz deutlich in der Rinde ab, in der Körnerschicht treten sie hell hervor.

Cresylviolett: Gute Darstellung der Plaques in allen Schichten. Kerne am dunkelsten, rotviolett; Plaques im Mark und in der Körnerschicht heller. In der Rinde die Kerne zuweilen von unregelmäßiger Begrenzung, ringsum von kleineren Schollen umgeben („Schnupftabak“), Kränze bläulich.

Giemsa: Darstellung in gleicher Art wie mit Cresylviolett.

Gliafaserfärbung nach HOLZER: Keine Darstellung der Plaques. Sie sind lediglich in der Rinde durch den Strukturunterschied schwer, in der Körnerschicht als Ausparung zu erkennen.

Kleinhirnwurm. Celloidinschnitte:

Thionin: Bei vorsichtiger Differenzierung einwandfreie Darstellung der Plaques in allen Schichten. In der Rinde die Kerne dunkler, oft von kleineren Schollen umgeben, mit bläulichem Kranz, der bei stärkerer Differenzierung verschwindet. In völlig ausdifferenzierten Präparaten erscheinen die Plaques als Lücken, in denen der Gewebsgrund höchstens noch blaßblaugrün durchschimmert.

Kongorot: Die Plaques stellen sich in gleicher Weise dar wie im Gefrierschnitt und weisen sämtlich im polarisierten Licht Achsenkreuze auf.

Azan: Intensive Anfärbung der Plaques mit Anilinblau.

Perjodsäure-Schiff-Reaktion nach Hotchkiss-Mc Manus: Plaques schwach rosa im Gegensatz zu den tiefroten Corpora amylacea. Nur in Hortegazellen intensiv rote Granula.

Soweit die Übersicht über die *Histochemie der Plaquessubstanzen*¹, die sich in wesentlichen Punkten (*granulärer Aufbau, ungewöhnliche Größe, starke Lipoidophilie*) von den eigentlichen Plaques unterscheiden. Nachzutragen ist, daß die Plaques nicht nur in der Molekularschicht der Kleinhirnrinde liegen, sondern vereinzelt auch in Markstrahlen angetroffen werden. Insbesondere nehmen sie in einem bisher unbekannten Ausmaß die Körnerschicht ein (Abb. 4), die stellenweise deutlich gelichtet ist. — Vergebliche Mühe, an Hand dieses Falles und seiner Silberbilder über die einzelnen Typen bei Kleinhirnerkrankungen, nämlich über den zentrifugalen oder zentripetalen Degenerationstyp abzuhandeln. Abgesehen von der klaren Bahndegeneration, die bereits erwähnt wurde, sind Art und Ausmaß der Veränderungen in der gesamten Kleinhirnrinde weitgehend abhängig von der Ausbildung und Lage der plaquesartigen Strukturen in Rinde und Mark. Man findet auf der einen Seite Windungsanteile mit zahlenmäßig noch entsprechenden PURKINJE-Zellen und verhältnismäßig gut nachweisbaren fibrillären Apparaten unmittelbar neben solchen, wo die PURKINJE-Zellen entweder völliger Schrumpfung anheimgefallen sind oder (wie das beispielsweise an Kongorotpräparaten sehr schön dar-

¹ Farbige Abbildungen dieser Plaquessubstanzen werden in unserem Handbuchbeitrag (Bd. XIII des Handbuches der patholog. Anatomie) gebracht.

gestellt werden kann) durch die in der Körnerschicht lagernden Plaquesmassen augenscheinlich schwer geschädigt sind. Das will freilich nicht besagen, daß nicht PURKINJE-Zellen ganz unabhängig von der Ansammlung von Plaques elektiv und systematisch untergehen. Nachzutragen ist die sicher pathologische Häufung bipolarer Horizontalzellen und großer Sternzellen (sogenannte GOLGI-Zellen), die normalerweise in der Körnerschicht liegen, im Bereich des Markstrahles der Kleinhirnläppchen — das einzige Stigma degenerationis, das wir bei unserem Fall aufzeigen können (dazu SCHOB). — Plaques fehlen im Zahnkern. Der Zahnkern selbst ist im Zellbild deutlich zellarm; die vorhandenen Nervenzellen sind durchwegs chronisch verändert. Teilweise findet man starke Pigmentatrophie an den Ganglien-

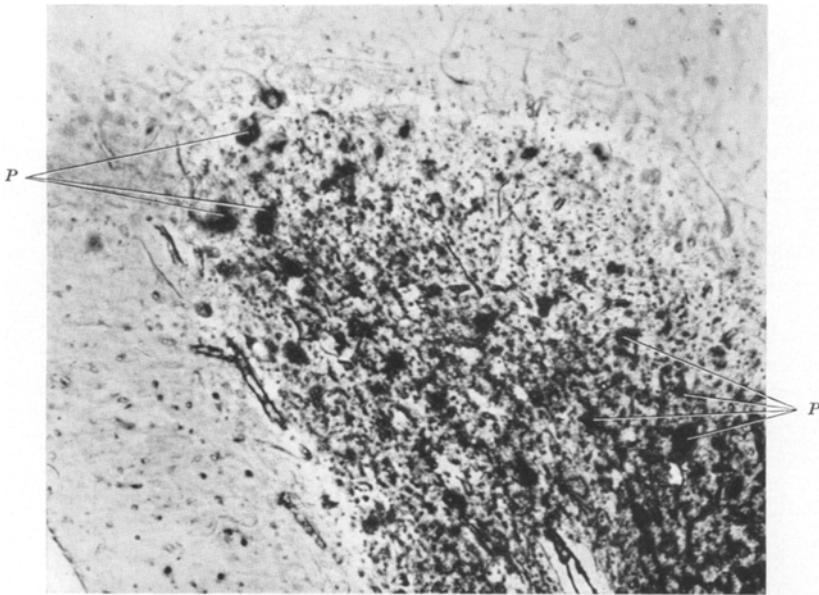


Abb. 4. Ausschnitt aus der Körnerschicht des Kleinhirns mit zahlreichen kompakten und tief argentophilen Plaques (P). Celloidinschnitt. Eigene Silbermethode.

zellen dieses Kernes. Im ganzen Bereich des Nucleus dentatus ist die kleinzellige Glia vermehrt; neuronophagische Bilder an untergehenden Nervenzellen werden öfter beobachtet (Abb. 5). Im Markscheidenbild erweist sich der Hilus gelichtet und sein Vließ erscheint gleichfalls deutlich aufgehellt. Interessant ist die Anhäufung großer Mengen mächtiger Corpora amylacea im Bereich der weißen Markmasse, die das Kleinhirn gegen den 4. Ventrikel zu begrenzt. Die beiden Bindearme sind im wesentlichen in Ordnung, schwerere Ausfälle fehlen. Der Rote Kern erweist sich in allen Anteilen von kleinzelliger Gliawucherung eingenommen, insbesondere ist die Hortegazellwucherung hier sehr auffällig. Nervenzellen sind in fleckförmiger Anordnung ausgefallen. Die Substantia nigra ist in ihrer schwarzen und roten Zone intakt; auch hier stößt man wieder auf kleinzellige Gliawucherung. Der Thalamus weist in allen seinen Kernen keine Zellausfälle auf. Gegen den Ventrikel zu ist die Gliadeckschicht dieses Kernes indes sehr stark verbreitert, wie das auch in der Brücke und im verlängerten Mark festzustellen ist. Besonders eindrucksvoll sind weiter Veränderungen im Striatum, wo man von einer elektiven Erkrankung der

großen Striatumzellen sprechen kann. Die Zellen sind teilweise völlig ausgefallen, die noch erhaltenen blaß und in Auflösung begriffen. Vielfach kommen neuronophagische Bilder unter. Die gesamten Veränderungen sind im vorderen Anteil des Nucleus caudatus am ausgesprochensten, wo zudem fleckförmige Nervenzellausfälle zu verzeichnen sind. Solche Bilder erklären sich, wie sogleich eingeschaltet sei, dadurch, daß gerade in den vorderen Abschnitten des Schwanzkerns sehr große Plaques in diffuser Anordnung nachgewiesen werden können. Im Silberbild findet man neben diesen großen Plaques eine massive Wucherung großer Faserbildner. Die Veränderungen gehen bis weit in die caudalen Abschnitte des Striatum, ohne daß hier massive Ansammlungen von Plaques beobachtet werden. Das Pallidum

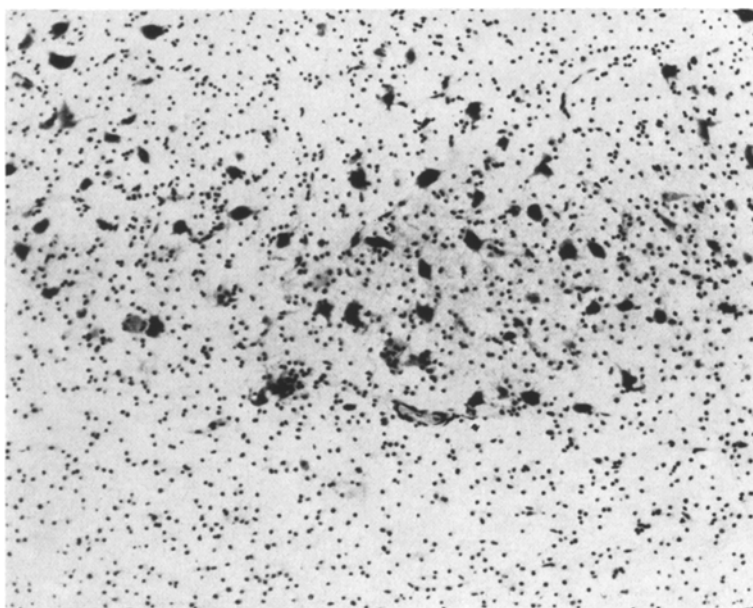


Abb. 5. Ausschnitt aus dem Zahnkern. Ganglienzellen mit allen Zeichen der chronischen Zellerkrankung. Neuronophagische Bilder an untergehenden Nervenzellen. Kleinzellige Gliawucherung (Gliarosetten) im gesamten Bereich des Kernbandes und in angrenzenden Markanteilen. NISSL-Bild.

ist am wenigsten verändert, jedoch ist auch hier deutliche Gliawucherung festzustellen. Für die Deutung des Falles werden die schweren Veränderungen der gesamten Hirnrinde von größter Bedeutung. Während NISSL-Bilder sowohl im Bereich des Stirnhirns wie des Schläfenhirns namentlich in den obersten Rindenschichten durchwegs Zellveränderungen im Sinne sehr ausgeprägter chronischer Zellerkrankung aufweisen, zeigen Silberbilder im Bereich des gesamten Hirnmantels bald mehr, bald weniger ausgeprägte Häufungen mächtiger seniler Plaques, die überall von Hortegazellen umringt und abgebaut werden (Abb. 6). Die ungewöhnlich starke Wucherung großer Astrocyten um diese Plaques ist besonders hervorzuheben. Am besten erhalten ist vom Hirnmantel die vordere Zentralwindung, wo ja erfahrungsgemäß bei senilen Prozessen am wenigsten Plaques zu finden sind. Schwer verändert ist die Ammonshornformation und zwar derart, daß Astrocyten

und große Plaques entlang dem Kielstreifen lagern. Die zellige Ammonshornformation als solche ist bemerkenswerterweise völlig erhalten. Abb. 6 zeigt die enorme Gliavermehrung in der Rinde, die Astrocytenwucherung und die nestartig angeordneten Plaquesmassen sowie die Verdickung der gliösen Grenzschicht. Außer dem Ammonshorn ist die Inselrinde besonders schwer geschädigt. Hier finden sich viele und große Plaques, kräftige Faserbildner und eine besonders ausgeprägte Verdickung der Grenzschicht. Im Prinzip gelten für die Rinde die in der Tabelle angeführten besonderen färberischen Eigenschaften der Plaquesstrukturen. Die Lipoido-

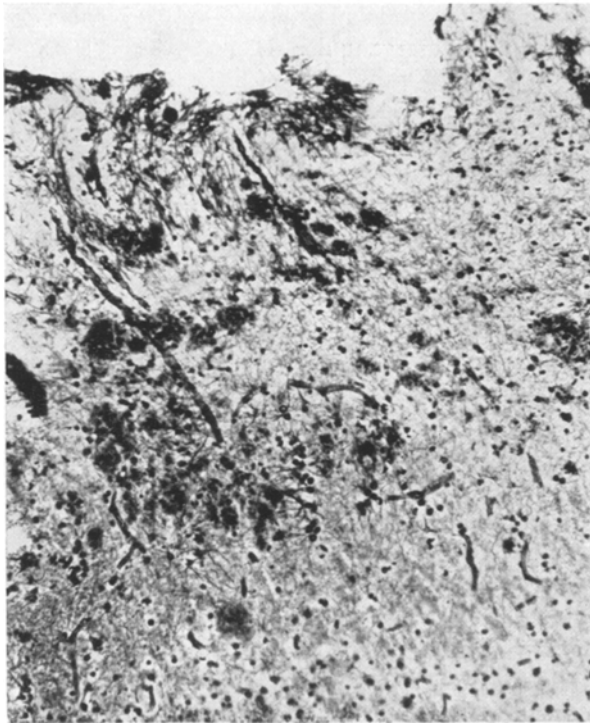


Abb. 6. Rinde. Gyrus fusiformis. Große homogene Plaques neben grobkörnigen argentophilen Ablagerungen in nestartiger Anordnung. Derbfaserige anisomorphe Gliose unter der verbreiterten Deckschicht der Rinde. Wucherung großer Astrocyten in der Nähe der Plaquesnester. Eigene Silbermethode.

philie der Rindenplaques ist besonders hervorzuheben. Im Sinne des fixen Abbaus werden Fettsubstanzen in und um Plaques abgebaut und in ungewöhnlicher Intensität gegen die Gefäße hintransportiert, die von Fettmänteln eingehüllt sind. So entstehen Bilder, wie man sie bei atrophisierenden Prozessen kaum zu Gesicht bekommt. — Nachzutragen ist, daß die Hirnnerven und ihre Kerne — in Sonderheit die Optici — keine krankhaften Veränderungen aufweisen. Anhaltspunkte dafür, daß plaquesähnliche Substanzen als größere oder kleinere Kugeln im Gefäßlumen auftreten (GERSTMANN u. Mitarb.), haben wir nicht gefunden. Auch atypisch geformte Ganglienzellen nach Art atypischer Zellen der tuberösen Sklerose (wie die Wiener Autoren vermerken) sahen wir bei unserem Fall nicht. — Im Cresylviolet-

bild findet man um und in Adventitialzellen der Rindencapillaren kleinste Körnchen, die sich metachromatisch färben. Wir halten sie für Lipoidsubstanzen mit einem Pigmentkern. Veränderungen an den Gefäßen im Sinne der sogenannten „drusigen Entartung“ fehlen überall. Bemerkenswert ist eine ausgeprägte Vermehrung von Mesenchymfibrillen an den Rindengefäßen des Großhirns und insbesondere an den Gefäßen des Kleinhirnwurmes. Dort, wo die Gefäße in der Nähe großer Plaqueshaufen zu liegen kommen, finden sich Veränderungen in der Wand im Sinne von Quellung des Endothels und Schädigung der Kernstruktur.

Aus der Fülle der Bilder gilt es die prinzipielle Schädigung herauszugreifen und zusammenfassend darzustellen. Durchgehend und wegweisend ist der symmetrische Untergang der Kleinhirnvorderstrang- und Kleinhirnseitenstrangbahnen. Dazu gesellt sich im Bereich des Rückenmarks ein im wesentlichen gleichfalls symmetrischer Ausfall in den Pyramidenseitenstrangbahnen und andeutungsweise auch im Bereich der Pyramidenvorderstrangbahnen. Bei Untersuchung des Halsmarkes stößt man im Markscheidenbild auf Stellen, wo unzweifelhaft der Markausfall in ausgesprochen diskontinuierlicher Anordnung erfolgt. Entsprechend den schweren Veränderungen der Kleinhirnseitenstrangbahnen ist der Wurm sehr schwer betroffen. Hier kommt es zum Ausfall großer Mengen afferenter Fasern und damit zu deutlichem Markabbau in Körnchenzellen. Die Ablagerung großer Plaques erreicht im Kleinhirn, insbesondere im Wurm und hier wieder in der Körnerschicht stärkste Ausmaße. Dennoch ist unabhängig von der Ablagerung der Plaquesubstanzen ein über das gesamte Kleinhirn verbreiteter elektiver Ausfall der Purkinjezellen festzustellen, wobei die dorsalen Anteile der Kleinhirnhemisphären besonders betroffen sind. Die Beteiligung des Kleinhirns und der Körnerschicht an der Ablagerung der Plaquesubstanzen muß besonders hervorgehoben werden.

Wie einleitend gesagt, soll unsere kurze kasuistische Mitteilung die Beobachtung von GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER ergänzen und womöglich unterbauen. Dies kommt schon in der Wahl des Titels unserer Arbeit zum Ausdruck, der dem der Wiener Autoren entspricht. — Im vorgezeichneten Sinne machen wir uns fürs erste die Ausdeutungen des Gewebsbildes bei dem Schwesterfall und die Ausführungen der Wiener Autoren über Heredodegeneration und vorzeitiges Altern zu eigen. Daraus leiten wir auch die gültigen Prinzipien über primäres und sekundäres Gewebsgeschehen aus Synaeresis ab. Wir sehen in den Fällungsphänomenen der Plaques wieder eine Bestätigung der Synaeresislehre überhaupt. Es erübrigt sich, näher auf diese Punkte zurückzukommen, zumal GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER unsere früheren Darlegungen¹ sehr eingehend und zustimmend anführen. Wenn die Erkenntnisse über synaeretische Mechanismen bei zentralen Abläufen ohne Zweifel schon lange über das Stadium einer Arbeitshypothese gediehen sind, so gilt es nun, die synaeretischen Grundmechanismen nach ihrer *chemischen Seite*

hin anzugehen und zu ergänzen. Wir wissen heute mit Bestimmtheit, *daß* und *wie* bei synaeretischen Abläufen gefällt wird; nicht klar ist, *was* zur Fällung gelangt. Dies zu wissen, wäre für unsere Beobachtung doppelt wichtig, nachdem das färberische Verhalten der hier gefundenen großen Plaques doch von den eigentlichen senilen Plaques abweicht. Nun haben wir gerade an Hand unseres Falles versucht, mit den in der Histopathologie üblichen Methoden etwas mehr über den chemischen Aufbau der in Rede stehenden Plaquesubstanzen zu erfahren — ohne freilich besonders erfolgreich zu sein. Interesse verdient vielleicht der Versuch, unter Anwendung eines DDT-Präparates (Paral) die Lösungsverhältnisse der Plaques am Gefrierschnitt zu analysieren, kommt doch dem DDT (Dichlordiphenyltrichlormethylmethan) die Fähigkeit zu, Lipoidsubstanzen besonders intensiv anzugreifen. Möglicherweise ist ein Teil der Wirkung bei unserem Fall dem Lösungsmittel zuzuschreiben, doch erhielten wir bei gleicher Behandlung mit Xylol nicht dieselben Resultate. Nun zeigt sich deutlich, daß es bei unserem Fall gewisse plaquesartige Substanzen gibt, die im Gegensatz zu manchen anderen Plaques „DDT-resistent“ sind (Abb. 7). Augenscheinlich haben wir es hier mit Eiweißstoffen oder Eiweißgerüsten zu tun, die in sehr verschiedenartiger Weise Plaqueskern, ja auch Plaqueskränze formen. Jedenfalls schiene es etwa bei der ALZHEIMERSchen Krankheit wert, mit dieser Methode einmal systematisch zu arbeiten, jedenfalls bei der Fülle der Plaquesbilder bei der ALZHEIMERSchen Krankheit gewisse Differenzierungsversuche zu machen. Das ist umso notwendiger, als die Frage der Amyloidnatur der Plaques nicht geklärt ist. Trotz der gewiß sehr intensiven Kongoreaktion, wie wir sie hier bei plaquesartigen Substanzen sehen, können wir wohl nicht sagen, es handle sich bei unseren Plaques um „Amyloid“ oder „Paramyloid“ in dem Sinn, wie es wohlgemerkt die *allgemeine pathologische Anatomie* verstanden haben will.

Bei kritischer Sichtung der bislang mitgeteilten Beobachtungen von Amyloidose (bzw. Paramyloidose) des Zentralnervensystems zeigen sich jedenfalls nach klinischen und anatomischen Bildern so viele Besonderheiten, daß man jeweils von Einzelfällen, ja sogar von Kuriositäten sprechen darf. Eine generelle Gleichstellung der ALZHEIMERSchen Krankheit mit eben diesen Fällen nur ob des Nachweises gewisser amyloider oder amyloidähnlicher Ablagerungen hier bzw. dort ist wohl nicht möglich. Wir wollen unsere Beobachtung keineswegs als Paramyloidose ausgeben, nachdem auch alle anderen biologischen Voraussetzungen dafür fehlen (dazu PETERS). — Im übrigen müssen hier zwei Fragen ganz präzise gestellt werden, Fragen, die augenscheinlich den Vertretern der Lehre von der Amyloidnatur der senilen Plaques und der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen (denn letztere werden ja ausdrücklich als irgendwie amyloidinfiltrierte oder amyloidüberlagerte Ganglienzellen bezeichnet) entgangen sind, jedenfalls bislang nicht gestellt und noch weniger beantwortet wurden: Woher käme, so lautet die Frage, „Amyloid“ in den Ganglienzellen mit ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen in Narbenherden bei Herdparalyse neben Primitivplaques (v. BRAUNMÜHL)² und weiter, woher käme „Amyloid“ in Nervenzellen im Narbengebiet bei postencephalitischem Parkinsonismus und in

weiten Bereichen früherer Entzündungsgebiete bei eben diesem Leiden? Und schließlich, wie soll die ALZHEIMERSche Krankheit gar eine „Amyloidose des Gehirns“ sein, wenn bei ihr senile Plaques oder ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen oder sogar beide fehlen können, Bilder, die bei folgerichtigen Überlegungen für jene Autoren, die hier von Amyloidose des Gehirns sprechen, eben eindeutige, d. h. prozeßdefinierende Zeichen der ALZHEIMERSchen Krankheit sein müßten. Der Ring der Betrachtung schließt sich mit dem Hinweis, daß zum Unterschied der in der

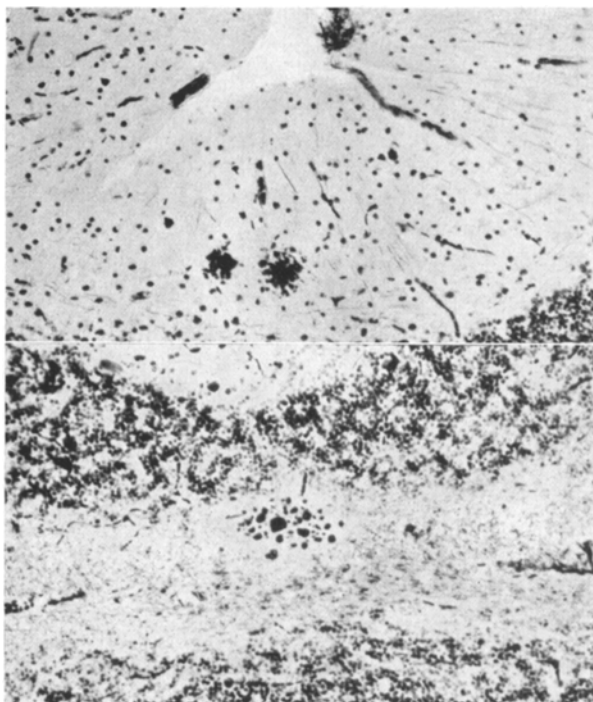


Abb. 7. „DDT-resistente“ Plaques aus der Molekularzone des Kleinhirns und im Kleinhirnmark. Gefrierschnitt. Eigene Silbermethode.

allgemeinen pathologischen Anatomie geltenden Prinzipien dystrophische Störungen und atrophisierende Prozesse des Zentralnervensystems nicht oder nur ausnahmsweise (z. B. familiäre diffuse Sklerose, amaurotische Idiotie) durch wohl erkennbare Stoffwechselprodukte als da sind Glykogen, Hyalin, Kolloid usw. *definiert* werden. Wäre die ALZHEIMERSche Krankheit eine „Amyloidose des Gehirns“, so dürfte man folgerichtig nicht mehr von ALZHEIMERScher Krankheit reden, sondern müßte sie nach allgemeopathologischen Prinzipien als „Gehirnamyloidose“ definieren. Auch jene Autoren, die die ALZHEIMERSche Krankheit als eine „Amyloidose des Gehirns“ betrachten, wollen das wohl kaum.

Angemerkt sei schließlich, daß man ja heute für die Bildungen seniler Plaques mehr an Störungen im Eiweißstoffwechsel des alternden und altersentarteten Gehirns denkt (KRÜCKE, PETERS u. a.), ohne daß damit

freilich viel gewonnen ist*. Was den Vergleich der hier beobachteten Plaquesbildungen mit den eigentlichen senilen Plaques anlangt, so folgendes: Alle hier zur Anwendung gebrachten Methoden können bei den Plaques im eigentlichen Sinn positive Ergebnisse zeitigen, nur daß senile Plaques so gut wie nie in dieser intensiven Weise färberisch ansprechen wie hier. Das gilt vor allem für die Kongorotfärbung, weiter für die verschiedenen Fettmethoden und schließlich für die Markscheidenmethoden. Wir kennen indes einige wenige Fälle von ALZHEIMERScher Krankheit, wo es schon bei der Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER zu beinahe gleich ausgeprägter Anfärbbarkeit großer Plaqueshaufen in der Rinde gekommen ist. Interessant ist schließlich ein Phänomen, das wir auch an Gehirnen von ALZHEIMERScher Krankheit, ja bei Senilen öfter antreffen: Im gut gelungenen Silberbild imprägnieren sich die Plaques fallweise nicht in ganzer Ausdehnung mit ammoniakalischem Silber. Vielmehr lagern um den tiefschwarzen Kern Substanzen, die sich etwa bei Anwendung der Brasilinmethode, ja auch im VAN GIESON- oder Eosinpräparat anfärben. Solche amorphe Plaquesmassen mit oder ohne deutliche Beziehung zu Kernen nehmen stellenweise weite Bezirke der Molekularschicht ein. Augenscheinlich geht von diesen Substanzen ein ganz ungewöhnlicher formativer Reiz aus: Sie werden von Hortegazellen abgebaut und ihre Bestandteile in eben diese Zellen aufgenommen, so zwar, daß es bis zu ihrer Abrundung d. h. zur Bildung von Körnchenzellen kommt (Abb. 8). Mächtige Astrocyten liegen um die diffusen Plaquesmassen. Besonders interessant ist die Beobachtung, daß es hin und wieder in der Molekularschicht des Kleinhirns (und zwar immer da, wo man den Eindruck hat, daß außerordentlich große Mengen amorpher Plaques zur Ablagerung gekommen sind) Bilder auftreten, die an sogenannte „Plaques fibromyéliniques“ erinnern. Wir müssen jedenfalls diese Bildungen in engsten Zusammenhang mit der Häufung amorpher Plaques bringen, die von zelliger und faseriger Glia abgestützt, augenscheinlich lange im Gewebe liegen. — Deutet man das Gewebsbild im Sinne der so massiven sekundär synaeretischen Phänomene, so könnte man zweifeln, ob man von einem „atrophisierenden Prozeß in engerem Sinn“ sprechen darf, der ja doch durch einen schleichenden Gewebsuntergang charakterisiert wird. Im vorliegenden Fall sieht man, wenn ich mich so ausdrücken darf, „zuviel“. Mit Vorbedacht wurde deshalb einleitend auf jene besonderen Fälle klarer atrophisierender Prozesse hingewiesen, wo der Untersucher über den massiven Untergang von funktiontragendem Gewebe erstaunt

* Anmerkung: Man vergißt bei oft so weitgesteckten Programmen über chemische Untersuchungen des Gehirns bei Psychosen der senilen Plaques. Wenn überhaupt eine chemische Arbeitsrichtung in der Psychiatrie heute mit Aussicht auf Erfolg Stoffwechselfragen angehen kann, wären jedenfalls fürs erste solche elementare Stoffwechselabweichungen am alternden Gehirn zu analysieren.

ist, wir meinen hier Fälle von Pick'scher Krankheit, wo es zur Bildung von Körnchenzellen in atrophisierenden Markgebieten kommt oder wo ein großer Entmarkungsherd mit massenhaft Fettkörnchenzellen in basalen Kerngebieten und ihren Faserverbindungen liegt. Das sind eindrucksvolle, von uns schon im Jahre 1934 beschriebene Bilder (v. BRAUNMÜHL u. LEONHARDT⁵), die wir nur dann richtig verstehen, wenn man

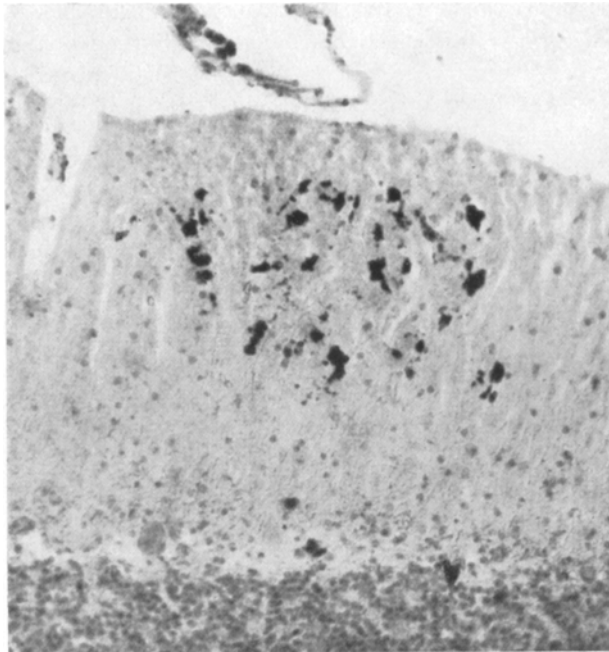


Abb. 8. Abbau großer diffuser Plaquesmassen in der Molekularzone des Kleinhirns. Neben Speicherung von Fett in Hortegazellen kommt es stellenweise zur Abrundung dieser Zellelemente im Sinne von Fettkörnchenzellen. Transport der Fettsubstanzen gegen Gefäße und Meningen. Fettfärbung nach ROMÉIS.

weiß, daß bei Fällen von Pick'scher Krankheit im 3. und 4. Lebensjahrzehnt eben wichtige *Tempovariationen* vorkommen. Sie dürfen unserer Beobachtung im Falle H. an die Seite gestellt werden. In diesem Falle fällt das Tempo des Gewebsunterganges da und dort aus dem Rahmen eines schleichenden atrophisierenden Prozesses, ohne daß damit der Grundcharakter des Prozesses in Frage gestellt wird. Damit kommen wir schon auf die Leitsymptome unseres Falles zu sprechen, Leitsymptome, die im Sinne eines atrophisierenden Prozesses zu deuten sind, der gleicherweise im Rückenmark, Kleinhirn und Großhirn zur Ausbildung gelangt. Schwerste Schädigungen ergeben sich in den Hintersträngen, in den Pyramidenseitensträngen, in den Kleinhirnvordersträngen, und zwar

unter Freiwerden von Körnchenzellen (mobiler Abbau). Die Dinge liegen bei dem Schwesterfall der Wiener Autoren im Prinzip gleichartig. Die reichlichen Zerfallsprodukte der Markscheiden, die wir an Hand der Sudanmethode nachweisen können, stören uns bei der Diagnose eines atrophisierenden Prozesses nicht. GERSTMANN und Mitarbeiter wollen, soviel ich sehe, gerade ob der Anhäufung solch massiver Zerfallsprodukte nicht von reiner Atrophie sprechen, sondern glauben, daß diese Zeichen dafür sprächen, daß die Erkrankung auf dem Boden einer *Hypoplasie* des Zentralnervensystems zur Ausbildung gekommen sei. Gewiß ist in den Vorderhörnern und bei den Strangschädigungen im Rückenmark oder (wie bei den Wiener Autoren) in den Bindearmen der Status der einfachen Schrumpfung nicht ohne weiteres abzulesen. Aber wie schon gesagt: Die Bilder der Prickschen Krankheit lehren, daß man weiter ausholen muß, um solch ungewöhnliche Gewebsbilder bei atrophisierenden Prozessen in den Rahmen der Anatomie abiotrophischer Schäden einzugliedern. Soviel wir sehen, kann kein Zweifel darüber sein, daß es sich bei unserem Fall um eine primäre parenchymatöse Degeneration handelt, die sich als familiäre Erkrankung gleicherweise auf die Verbindung des Kleinhirns mit dem Rückenmark bezieht und auch die Faserverbindungen des Kleinhirns mit dem Großhirn nicht ungeschädigt läßt.

Es gilt die vergleichende Betrachtung weiterzuführen. Bei der Beobachtung der Wiener Autoren steht die klare primäre Atrophie des gesamten Zahnkern-Bindearmsystems im Vordergrund, während bei unserem Fall im Bereich dieses Systems ein atrophisierender Prozeß zwar deutlich erkenntlich wurde, jedoch verglichen mit dem Fall von GERSTMANN und Mitarbeitern nur angedeutet ist. Zudem ist bei unserem Fall bei gleicher Erkrankung der spinocerebellaren Systeme die Schädigung der Pyramidenseitenstrangbahn augenscheinlich stärker. Die Mitbeteiligung des zweiten motorischen Neurons mit Atrophie der Vorderhörner und die fast elektive Erkrankung der großen Striatumzellen heben den Fall als solchen besonders heraus und ergänzen insofern die Beobachtung von GERSTMANN und seinen Mitarbeitern noch dadurch, daß in mehr oder minder klarer Abhängigkeit von der Vorderhornschädigung schwere Muskelatrophien im Bereich des ganzen Beckengürtels und der unteren Extremitäten beobachtet werden. Die Beteiligung des Großhirns am atrophisierenden Prozeß ist in beiden Fällen wohl gleich. Im Hinblick auf das Grundleiden muß bei beiden Fällen diese diffuse Erkrankung der Großhirnrinde ganz besonders herausgestellt werden. Im Kleinhirn ist der Systemuntergang des Purkinjezellapparates eindeutig erwiesen. Indes werden die Veränderungen im Kleinhirn beeinflußt durch Ablagerung massiver Plaques in der Molekularzone und vor allem in der Körnerschicht. — Soviel ich sehe, haben nun GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER, die ja vor der Kenntnis der empfindlichen Silbermethoden

für die Plaquesdarstellung arbeiteten, in der Körnerschicht Plaques nicht so reichlich nachweisen können wie wir. Indes darf man wohl denken, daß die von den Wiener Autoren ausdrücklich hervorgehobenen „Unregelmäßigkeiten der Markverteilung besonders in der Körnerschicht“, „quere Unterbrechungen im Faserverlauf“ und insbesondere die „Entmarkung in Form einer Tigerfellzeichnung“ in engste Beziehung zur Ablagerung von großen Plaques gebracht werden dürfen. — Sehen wir von unwesentlichen Einzelbeobachtungen, in denen sich die beiden Vergleichsfälle unterscheiden, ab, so darf für das Schwesternpaar ein gleichartiger Gewebsprozeß herausgestellt werden: Primär synaeretische Mechanismen entsprechen Gewebsuntergang und Atrophie, Verbreiterung und Verdickung der gliösen Deckschichten. Aus dem primären Mechanismus leiten sich sekundäre Phänomene im Sinne der Fällung ab; Phänomene der Quellung fehlen jedenfalls in dem Sinn, daß es zur Ausbildung von ALZHEIMERSCHEN Fibrillenveränderungen kommt. Der Gewebsuntergang erfolgt trotz verschiedentlich örtlicher Steigerung im ganzen schleichend. Die Bilder an den Ganglienzellen entsprechen denen, wie wir sie bei abiotrophischen Schäden zu Gesicht bekommen, nur daß eben das Ausmaß der Atrophie besonders hervortritt. Beleg dafür ist der Purkinjeapparat, wo wir in seltener Vielfalt eine Vacuolisierung der geschrumpften Purkinjezellen aufzeigen können.

Halten wir uns nun für die Einordnung des Falles an die im Schrifttum bekannten Beobachtungen, so steht unser Fall und der der Wiener Autoren heute wohl allein, es sei denn, man führe die Beobachtung von BIELSCHOWSKY, BOUMAN und SMITT von cerebellarer Heredoataxie hier an, ein hereditäres Leiden mit dominantem Erbgang. Bei dem Kranken, der mit 54 Jahren starb, fand sich eine schwere cerebellare Atrophie mit Verölung der Oliven und eine deutliche Aufhellung der GOLLSCHEN Stränge im Bereich des gesamten Rückenmarks. Pseudoskleroseähnliche Gliaelemente waren nachzuweisen. Weit mehr interessiert bei dem Fall das gehäufte Vorkommen von ALZHEIMERSCHEN Fibrillenveränderungen im Stirn- und Schläfenlappen mit Beschränkung auf die dritte Schicht. Senile Plaques wurden nicht gefunden. Freilich konnte der Fall nicht mehr mit den Spezialmethoden für senile Plaques untersucht werden. Indes liegen die Dinge ja so: Als sekundär synaeretisches Phänomen sind Plaques und Fibrillenveränderungen oder beide keineswegs prozeßdefinierend und es wird zweifellos eine Reihe von hierher gehörigen Fällen aus dem Schrifttum geben, die im wesentlichen die primär synaeretischen Zeichen einer Schädigung der Hinterstränge, der Kleinhirnseitenstränge, des Dentatum-Bindearmsystems zeigen, ohne daß wir sie ohne weiteres für die Systematisierung unserer zwei Fälle verwenden können, eben weil die sekundär synaeretischen Phänomene bei den gedachten Fällen nicht nachzuweisen sind. Solche Überlegungen sind für die Systematisie-

rung heredofamiliärer Erkrankungen im Sinne abiotrophischer Schäden an Hand sekundär-synaeretischer Bilder grundsätzlich wichtig. Hier gilt das, was wir bei den senilen Erkrankungen hinsichtlich des „Auftretens“ der senilen Plaques immer wieder hervorheben: Die senilen Plaques, die wir darstellen können, liefern ein Momentbild aus dem Gehirn im Zeitpunkt des Todes, ein Momentbild, das sich zweifellos aus sehr verschiedenen Imponderabilien herleitet. Einmal muß eine gewisse Menge „plaquesfähiger“ Substanzen vorhanden sein und zweitens müssen die Bedingungen für die Ausfällung solcher plaquesfähiger Stoffe gegeben werden. Wie sich die Dinge abspielen, sieht man heute noch nicht. Eines weiß man aber mit Bestimmtheit und dafür hat man bei der PICKSchen und der HUNTINGTONSchen Krankheit nunmehr eindeutige Belege: Daß man mit einer Spezialmethode der senilen Plaques arbeiten muß, um diese nicht zu übersehen. Wir haben nun schon mehrere Fälle von PICKScher und HUNTINGTONScher Krankheit gesehen, die wider alles Erwarten große Mengen seniler Plaques aufwiesen. Insbesondere haben wir einen Fall von schwerster PICKScher Krankheit im Auge, wobei die zahlreichen senilen Plaques am bestgelungenen BIELSCHOWSKY-Bild nicht nachzuweisen waren, während sie bei unserer Methode ausgezeichnet hervortraten. — Für die Systematisierung haben nun die Wiener Autoren, abgesehen von dem eben genannten Fall von BIELSCHOWSKY, noch eine Beobachtung von BARRETT angeführt, die nach dem Studium der Originalarbeit kurz besprochen werden darf. Es handelt sich um eine Frau, welche mit 33 Jahren an nervösen und seelischen Erscheinungen erkrankte, wobei sich zu ataktischen Erscheinungen in den unteren Extremitäten schwere spastische Störungen vom cerebellaren Typ einstellten. Die Patientin starb mit 37 Jahren und zeigte außerordentlich zahlreiche Plaques und ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen in der gesamten grauen Substanz des hochgradig atrophischen Großhirns. Die senilen Plaques waren auch im atrophischen Kleinhirn, und hier nicht nur in der Kleinhirnrinde, sondern auch in der weißen Substanz, nachzuweisen. Außer diesen schweren Veränderungen im Kleinhirn fand sich auch eine schwere Erkrankung des Rückenmarks im Sinne einer beiderseits vom Hirnschenkelfuß durch das Rückenmark gehenden Pyramidendegeneration mit Schädigung der GOLLschen Stränge und der ventrolateralen Anteile der Seitenstränge. BARRETT spricht von einer „ALZHEIMERSchen Krankheit mit ungewöhnlichen neurologischen Störungen“ und nimmt eine Kombination der ALZHEIMERSchen Krankheit mit einer amyotrophischen Lateralsklerose an. Leider wissen wir über die hereditären Verhältnisse bei dem Fall von BARRETT nichts.

Bleibt schließlich noch die Frage, ob unsere Beobachtung (und damit praktisch die von GERSTMANN und Mitarbeitern) vielleicht gar in den Rahmen der ALZHEIMERSchen Krankheit zu spannen sei, einem Leiden,

dem ja mehr oder weniger ausgeprägte Herderscheinungen und Strangdegenerationen im Rückenmark nicht fremd sind. Diese Frage ist bei der Unübersichtlichkeit der Kasuistik über die ALZHEIMERSche Krankheit (noch dazu unter Berücksichtigung hypothetischer Unterteilungen) sehr schwer zu beantworten. Schließlich weiß man auch, daß es Fälle ALZHEIMERScher Krankheit ohne Plaques und Fibrillenveränderungen gibt, daß also praktisch prozeßdefinierende Zeichen dieses Leidens nicht bekannt sind. Wenn es nämlich Fälle ALZHEIMERScher Krankheit ohne Plaques und Fibrillenveränderungen gibt (wie wir das aus theoretischen Überlegungen einer Synaeresislehre schon 1932 folgerten), wie soll man dann den atrophisierenden Prozeß abgrenzen? GERSTMANN und Mitarbeiter kommen für ihren Fall, der ja durch die elektive Degeneration des Systems der Zahnkerne und der Bindearme seine ganz besondere Note im Rahmen der spinocerebellaren Heredoataxie bzw. der PIERRE MARIESchen Heredoataxie gewinnt, nicht auf die Differentialdiagnose einer ALZHEIMERSchen Krankheit zu sprechen. Dies wohl deshalb, weil die Wiener Autoren das in Rede stehende Leiden auf dem Boden einer *Hypoplasie* entstanden denken, ohne daß sie nun die primäre progressive Parenchymdegeneration scharf von den auf Entwicklungsstörungen und Bildungsfehlern beruhenden hereditären Erkrankungen getrennt wissen wollen. Freilich sind solch synoptischer Schau von primärer progressiver Parenchymdegeneration und Hypoplasie grundsätzliche Grenzen insofern gesetzt als eben synaeretische Mechanismen sich nicht ohne weiteres mit einer Hypoplasie decken und umgekehrt. Wenn die Wiener Autoren bei ihrem Fall meinen, es läge keine Atrophie im engeren Sinne vor (jedenfalls nicht im Bereich des Rückenmarkes), so wäre eine vergleichende Betrachtung und nosologische Deutung der Gewebsbilder nach den Prinzipien: „Synaeresis—Vorzeitiges Altern—Heredodegeneration“ wohl kaum durchführbar. — Wie dem auch sei: So wenig GERSTMANN und seine Mitarbeiter bei ihrer Beobachtung an eine ALZHEIMERSche Krankheit denken, so regelmäßig wird eine solche Zuordnung dieses Falles im Schrifttum im Sinne eben dieser Erkrankung vorgenommen. Insbesondere kommen außer THEA LÜERS namentlich VAN BOGAERT und Mitarbeiter¹ auf den Fall der Wiener Autoren zu sprechen, suchen sie doch im Rahmen der juvenilen oder Frühformen der ALZHEIMERSchen Krankheit nach «*formes purement cérébelleuses*». Man habe, so schreiben die Autoren, Grund zu der Annahme, daß solche Formen vorkommen, und zwar «*constituant le pendant précoce de certaines observations d'atrophie cérébelleuse lamellaire du type sénile avec démence à évolution rapide, du type de celle que nous avons rapporté² en 1928 dans notre note sur les 'Atrophies cérébelleuses avec troubles mentaux'*». Die Beobachtung von GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER wird von VAN BOGAERT und Mitarbeitern einem „pyramidocerebellaren“ Typ der ALZHEIMERSchen

Krankheit zugeordnet. Die sehr zu beachtende schwere, in ihrer Art elektive Systemerkrankung des Bindearm- und Zahnkernsystems wird dabei nicht besonders herausgestellt, vielmehr dargetan, daß die Schwere der Rindenschädigung, das Vorliegen der senilen Plaques (und ALZHEIMERScher Fibrillenveränderungen) sowie die deutliche psychische Erkrankung diese Zuordnung erlaube. (Es ist gegenüber der Darstellung von VAN BOGAERT und Mitarbeitern wichtig, anzumerken, daß bei dem Fall der Wiener Autoren *keine* ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen zu finden waren.) Auch der Fall von BARRETT, den wir an Hand der Originalarbeit ausführlich studiert haben, wird von den genannten Forschern der ALZHEIMERSchen Krankheit zugeordnet. (Wir selbst können uns nach dem Studium der Originalarbeit kein sicheres Urteil bilden. Über die Art der „Plaques“ ist zu wenig gesagt*.) — Bleiben wir indes bei unserer Beobachtung. Weder nach dem klinischen Bild (das immer noch für die Diagnose der ALZHEIMERSchen Krankheit maßgebend sein muß, wenn man überhaupt diese Erkrankung in ein gewisses System einordnen will) noch nach dem histologischen Bild der Hirnrinde in ihrer Gesamtheit, bestimmt nicht nach dem Bild der eindeutigen *Systemerkrankung* im Bereich der Kleinhirnseitenstrangbahnen und der Kleinhirnvorderstrangschädigung können wir unsere Beobachtung der ALZHEIMERSchen Krankheit zurechnen. Gleiches gilt, wenn wir das sagen dürfen, auch für den Fall der Wiener Autoren. — Die schwere Schädigung der Vorderhörner und die Atrophie der gesamten Beckenmuskulatur sowie die elektive Erkrankung der großen Striatumzellen verleihen unserem Fall die besondere Note, die bei der Beobachtung der Wiener Autoren durch die Dentatum-Bindearmatrophie gegeben ist. Bilder dieser Art sind der ALZHEIMERSchen Krankheit und der sie in erster Linie kennzeichnenden diffusen Schädigung der Rinde ganz fremd. — Bei unserem Fall handelt es sich gleich der Beobachtung von GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER fürs erste um eine *Systemdegeneration spinocerebellaren Charakters*. Im Kleinhirn liegt dazu eine *Systemerkrankung nach Art der PIERRE MARIESchen Heredoataxie* vor. „So scheint 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“, sagt JOACHIM-ERNST MEYER, auf dessen Ausführungen über „senile Veränderungen im Rahmen atrophisierender Systemerkrankungen“ besonders verwiesen sei. Auch wenn sich nun entsprechend den intensiven synaeretischen Mechanismen bei unserer

* Unser im Schrifttum wiederholt angeführter Fall von „ALZHEIMERScher Krankheit im Verein mit spastischer Spinalparalyse“ wird hier nicht mehr angeführt, da der Fall zwar in seinen Grundzügen untersucht, jedoch nicht abschließend bearbeitet werden konnte, da das Material bedauerlicherweise zu Verlust gegangen ist.

Beobachtung zu den massenhaften Plaques noch ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen gesellt hätten, würde man, immer unter Berücksichtigung des Gesamtbildes, die anatomische Diagnose einer ALZHEIMERSchen Erkrankung wieder nicht stellen dürfen. Da bekanntlich Fälle ALZHEIMERScher Krankheit ohne Fibrillenveränderungen geläufig sind, werden wir ja tatsächlich bei unserem Fall vor die Frage gestellt, ob eine „ALZHEIMERSche Krankheit mit ungewöhnlichen neurologischen Begleiterscheinungen“ (wie sich BARRETT für seine Beobachtung ausdrückt) vorliege. Wie gesagt, verneinen wir das, auch wenn wir uns klar sind, daß wir heute über das mögliche Gesamtbild der ALZHEIMERSchen Krankheit nicht letzte Erkenntnis besitzen. Auch wenn wir klinisch mehr über die einzelnen Formen der ALZHEIMERSchen Krankheit wüßten, *würde die Sprache des Gewebes stets uniform sein gegenüber der Variabilität klinischer Erscheinungen*. — Die Unklarheiten in der Beurteilung von Gehirnerkrankungen und Strangdegenerationen wachsen nämlich bei der ALZHEIMERSchen Krankheit, wenn man viele Fälle dieses Leidens vergleichend betrachtet. Man sieht dann, daß bei *einem* Fall mit ausgeprägter drusiger Rindenentartung in der Zentralregion Lichtungen, ja deutliche Ausfälle der Pyramidenbahnen in ihrem ersten Neuronenanteil zu verzeichnen sind, daß eben solche Strangdegenerationen bei einem *anderen* Fall mit nicht weniger starker Schädigung der Zentralregion durch Drusen jedoch ganz vermißt werden. Soviel wir sehen, betont auch THEA LÜERS, daß die quantitative und topographische Übereinstimmung zwischen Ganglienzell- und Faserausfall als schlüssiger Beweis solcher Zusammenhänge (eben sekundärer atrophischer Bahenschädigung) äußerst schwierig sei. Beispiel dafür ist bei unserer Beobachtung die Schädigung der Körnerschicht bzw. der Purkinjezellschicht, einfache und klar organisierte Schichten, bei denen es dennoch schwer fällt, spezielle Ausfälle infolge Ansammlung von Plaquesubstanzen eindeutig zu beurteilen. — Die Unklarheiten und Schwierigkeiten in der Beurteilung solcher mehr oder weniger diskreten Ausfälle im Bereich langer Bahnen bei der ALZHEIMERSchen Krankheit leiten sich ferner davon ab, daß infolge primärer Markschädigungen *diskontinuierliche* Lichtungen und Strangausfälle zur Ausbildung kommen. Man muß bei diesen atrophisierenden Prozessen — die PICKSche Krankheit nicht zu vergessen — an solche primären Markschädigungen denken, bei denen sich jedenfalls anfänglich schwer (oder gar nicht) der Systemcharakter der Schädigung ablesen läßt. Es sei daran erinnert, daß es bei der PICKSchen Krankheit, insbesondere wiederum bei sehr schnell verlaufenden Fällen, *Atrophiezentren im Mark* gibt, wo wir schweren primären Markausfall und mobile Abräumung sehen. Das Gebiet der Linsenkernschlinge ist jedenfalls bei der PICKSchen Krankheit ein Praedilektionsgebiet für solche Veränderungen, die eben deswegen besonderes Interesse verdienen, da man am Beispiel der PICKSchen Krankheit mit

Bestimmtheit analysieren kann wie bei schleichend verlaufenden, atrophisierenden Prozessen, auch einmal „mehr zu sehen ist“ wie bei den Atrophien im engeren Sinn. In solchem Zusammenhang sind die bekannten Markschädigungen und Stranglichtungen bei der HUNTINGTONschen Krankheit (SPIELMEYER², TERPLAN) wichtig, auch wenn ihr „Systemcharakter“ verneint wird. Wie diese Bilder zu deuten sind, ist auch heute noch unklar. Man greift hin und wieder auf Hypothesen zurück, von denen die von MARINESCO von einer Fehlzusammensetzung des Myelins besticht, nicht zuletzt im Hinblick auf den diskontinuierlichen Untergang der Markfasern und jene hier so lipoidreichen Plaques, wie wir sie in bislang einzigartiger Weise vor allem in der Molekularzone und der Körnerschicht des Kleinhirns bei unserem Fall aufzeigen können. (Der schnelle Untergang der Körnerschicht als solcher bei heredodegenerativen Schäden ist ja bekannt.)

Wie eingangs erwähnt, verweisen wir auf die Deutung synaeretischer Abläufe in ihrer Beziehung zum vorzeitigen Altern bei dem Geschwisterpaar auf die Darlegung der Wiener Autoren, denen wir nichts hinzuzufügen haben. Nur können wir uns nicht entschließen, die amaurotische Idiotie, wie das die Wiener Autoren wollen, so eng in den synaeretischen Formenkreis einzubeziehen. Wie sehr indes synaeretische Abläufe überhaupt für die Deutung der Gewebsbilder bei atrophisierenden (heredodegenerativen) Prozessen von letzter Bedeutung werden, mag man aus der Studie von JOACHIM-ERNST MEYER ersehen. Der Autor hat bekanntlich bei einem sehr seltenen heredofamiliären Leiden — Dégénérescence systématique optico-cochléo-dentelée (NYSSSEN und VAN BOGAERT) — den im Weltschrifttum einzig dastehenden Befund von „senilen Plaques“ im atrophischen Zahnkern zweier Mädchen im Alter von 4 und 7 Jahren erheben können! Ohne die Synaeresislehre wären solche Befunde nicht auszudeuten; sie sprechen für die Richtigkeit dieser Betrachtungsweise, auf die sich auch JOACHIM-ERNST MEYER bezieht. Unsere Anschauung geht nun heute dahin, daß bei abiotrophischen Schäden und atrophisierenden Prozessen *generell* Phänomene aus Fällung (Plaques) und Quellung (ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen) gefunden werden *können*, ohne daß diese Bilder durchgängig, d. h. prozeßdefinierend sind, dennoch aber in ihrer Art als Gewebsmarken für die Prozeßdeutung ungewöhnlich wichtig werden. Besonders wichtig sind die Bilder dann, wenn solche sekundäre Phänomene aus Synaeresis am Ort oder an Orten des atrophisierenden Prozesses gefunden werden. Notwendig ist das nicht. Kommen sie aber an anderen Stellen vor, so ist das nur neuer Beweis dafür, daß bei all diesen Erkrankungen ein in toto geschädigtes Gehirn (in ganz anderem Sinn als bei „Hypoplasie“ gemeint) vorliegt, was viel zu wenig bedacht wird. — Bei richtiger Auswertung der Synaeresislehre wird man schließlich nach negativen Ergebnissen auf der Suche nach ALZHEIMERSchen

Fibrillenveränderungen bei der amyotrophischen Lateralsklerose und der spinalen Muskelatrophie nicht sagen, „daß es fraglich sei, ob die ALZHEIMERSche Fibrillenveränderung die *conditio sine qua non* darstelle, auch für die „atrophisierenden Prozesse im Bereich der Area gigantopyramidalis bzw. für die nucleären Affektionen im Hirnstamm und im Rückenmark, obwohl wir diese ‚degenerativen Prozesse‘ als atrophisierende Gewebsprozesse anzusehen berechtigt sind“ (BODECHTEL). Senile Plaques und ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen können nach einer richtig angewandten Synaeresislehre keine „*conditio sine qua non*“ für die Definition eines atrophisierenden Prozesses darstellen. Wir bemühen uns ja seit langem, immer wieder klarzulegen, warum das nicht der Fall sein kann, warum wir also einen Prozeß als „atrophisierend“ bezeichnen dürfen, auch wenn an den Nervelementen keine Bilder im Sinne der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderungen aufzuzeigen sind, bzw. keine Plaques im Gewebe liegen*. Zu solcher Einsicht zwingt auch die Wertung der Gewebsbilder unserer Beobachtung mit dem schleichenden Untergang der Vorderhornzellen im ganzen Rückenmark unter klarer örtlicher Betonung dieses atrophischen Prozesses im Hals- und besonders im Lumbalmark. Diese Veränderungen in den Vorder- und Hinterhörnern im Rückenmark, und darüber hinaus jene schweren Muskelatrophien des Beckengürtels und der unteren Extremität im besonderen sind für die Systematisierung unserer Beobachtung von großem Interesse. Leider konnte hier die anatomische Untersuchung der Muskulatur aus äußeren Gründen nicht durchgeführt werden. — HALLERVORDEN vermerkt in seinem Handbuchbeitrag über die hereditäre Ataxie, es sei schwierig, diese Muskelatrophien richtig zu beurteilen, d.h. sich klar zu werden, ob nun Muskeln durch Untergang von Vorderhornzellen oder aber ihrer Nerven atrophieren oder schließlich, ob eine primäre Dystrophie der Muskulatur selbst vorliege. WERTHEMANN, dem wir eine sehr ausführliche Studie über kombinierte familiäre Nerven- und Muskelkrankheiten verdanken (daselbst Schrifttum) denkt für seinen Fall von FRIEDREICHscher Krankheit mit Beteiligung der Muskulatur an eine Kombination *spinaler* Muskelatrophie (und zwar dies für die *untere*

* Eine Anwendung der Synaeresislehre und ihres Spezialfalles: „Synaeresis und Entzündung“ (v. BRAUNMÜHL³) bringt BODECHTEL in seiner Arbeit über „Die nucleären Atrophien — ein postpoliomyelitische Zustandsbild?“ — Die Synaerese wird nicht erwähnt; PETTE verweist unter Bezug auf BODECHTELS Studie indes darauf. — Synaeretische Mechanismen bei Amyotrophie haben wir schon 1932 („Kolloidchemische Betrachtungsweise seniler und praeseniler Gewebsveränderungen“) erwähnt. In der gleichen Arbeit (S. 50/51) wird der Parenchymprozeß beim postencephalitischen Parkinsonismus als „atrophisierend“ definiert. HALLERVORDEN² selbst greift für die Deutung seiner Nigrabefunde bei Postencephalitikern auf diese Feststellung zurück (Näheres bei v. BRAUNMÜHL⁴), was im Hinblick auf BODECHTELS Ausführungen angemerkt werden darf.

Extremität seines Falles) und an eine *neurale* Degeneration (für die *obere* Extremität seiner Beobachtung). „Die Untersuchung eines Muskels“ (des Biceps), so schreibt WERTHEMANN weiter, „gibt außerdem einige Anhaltspunkte dafür, daß auch *primär* die *Muskeln* erkrankt sein können.“ Bei solcher Vielfalt ist es trotz eingehender Untersuchung also sehr schwer, klar zu sehen. Auch ein so maßgebender Untersucher wie BIELSCHOWSKY spricht sich bei seinem Fall trotz nachgewiesener Nerven-degeneration für die Möglichkeit eines primär myopathischen Prozesses aus. Herr Kollege ZIEHEN, der unseren Fall klinisch sah, glaubt hier gleicherweise an das Vorliegen einer *Muskeldystrophie*, eine wichtige Feststellung, die dadurch anatomisch bekräftigt wird, daß der Untergang der Vorderhornzellen im Lumbalmark die schweren Atrophien im Bereich der Beckenmuskulatur nicht restlos ausdeutet. Leider können wir nach Sachlage unter anatomischen Gesichtspunkten nicht mehr zur Klärung beitragen. — Die Befunde von WERTHEMANN, JOSEPHY u. a. sind über alle Einzelheiten hinaus noch deshalb wichtig, weil gerade bei JOSEPHYS und WERTHEMANNS Fällen das ganze Zentralorgan schwer geschädigt war und die Erkrankung der großen Striatumzellen besonders hervorgehoben wird. So möchten wir unsere Beobachtung insbesondere an dem Fall von WERTHEMANN messen und feststellen, daß auch die anzunehmende Muskeldystrophie die Zuordnung unseres Falles zur ALZHEIMERSchen Krankheit nicht erlaubt. — Gilt für eine abschließende pathogenetische Betrachtung immer noch das, was SCHOB in seiner Studie über weitere Beiträge zur Kenntnis FRIEDREICH-ähnlicher Krankheitsbilder sagt: „Von der Wirkungsweise der Faktoren, die bei den hereditären degenerativen Erkrankungen zu Parenchymdegeneration führt, haben wir keinerlei klare Vorstellung; wir haben weder sichere Beweise für die oft behauptete angeborene Minderwertigkeit des Zentralnervensystems — ich habe oben gezeigt, wie kritisch man an die Einschätzung mancher bisher als sichere Entwicklungsstörungen, als Stigmata degenerationis, aufgefaßte Veränderungen herangehen muß — noch sichere Anhaltspunkte dafür, daß die EDINGERSche Aufbrauchtheorie zu Recht besteht. Ebenso gut wäre es wohl möglich, daß das morphologische Bild, das wir am Zentralnervensystem sehen, bedingt ist durch Momente, die außerhalb des Gehirns selbst im Körper gelegen sind, sei es, daß im Körper irgendwelche, gewisse nervöse Apparate vorzugsweise schädigende Toxine produziert werden, sei es, daß irgendein für den richtigen Stoffwechselablauf der Nervenzellen wichtiger Regulationsapparat geschädigt ist.“ — Gerade die Mitbeteiligung der Muskulatur bei unserer Beobachtung und der anatomisch unterbauten Schädigung spinaler trophischer Zentren für die Regulationen der Gewebefunktionen, hier besonders der Muskulatur, ließen auch eine morphologische Betrachtung weiterspannen. Indes tut der Anatom immer gut, unter Verzicht auf bestechende Hypothesen

solch ungewöhnliche Beobachtungen nur zu registrieren. — „... Denn es will scheinen, als wenn die Vergleichung von Einzelfällen, die miteinander weitgehend übereinstimmen, für die Klärung solcher Fragen besonders geeignet wäre“ (SPIELMEYER¹).

Zusammenfassung.

Beschrieben wird ein eigenartiges heredofamiliäres Leiden des Zentralnervensystems nach Art spinocerebellarer Erkrankungen (FRIEDREICH) im Verein mit einer spinocerebellaren Heredoataxie (PIERRE MARIE). Anatomisch handelt es sich um eine Systemerkrankung spinocerebellarer Bahnen sowie um einen systematischen Untergang des Purkinjezellapparates und endlich um eine Degeneration der Pyramidenseitenstränge im Bereich des Halsmarkes. Der atrophisierende Prozeß (und um einen solchen handelt es sich) betrifft ferner den Zahnkern, den Roten Kern sowie das gesamte Striatum, wo es zum elektiven Ausfall großer Striatumzellen gekommen ist. Auch der Großhirnmantel ist in den atrophisierenden Prozeß einbezogen. Insbesondere in Frontal-, Schläfenlappen- und Zentralregion liegen allorts chronisch veränderte Ganglienzellen, die in den oberen drei Rindenschichten vielfach völliger Sklerose anheimgefallen sind. Gleiches gilt für die noch erhaltenen Purkinjezellen. — Darüber hinaus findet man in den Vorderhörnern des Rückenmarkes Ganglienzellausfälle. Insbesondere sind im Lumbalmark Nervenzelluntergang und Hortegawucherung sehr ausgeprägt. Die Vorderhornveränderungen im Lendenmark erklären indes die schweren Muskelatrophien in den unteren Extremitäten und besonders im Bereich des Beckengürtels nicht völlig. Man darf hier an eine Muskeldystrophie denken.

Besonderes Interesse verdienen plaquesähnliche Ablagerungen in der Kleinhirn- und Großhirnrinde sowie im Striatum. Größe, Struktur und hochgradige Lipoidophilie scheiden diese Plaques von den senilen Plaques im eigentlichen Sinn. Das Verhalten der Plaques bei Einwirkung von „DDT“ wurde geprüft: „DDT-resistente“ Plaques konnten nachgewiesen werden, ALZHEIMERSche Fibrillenveränderungen fehlten.

Der atrophisierende Prozeß verläuft nach synaeretischen Prinzipien. Trotz solcher, auch der ALZHEIMERSchen Krankheit eigenen Gewebemechanismen wird unsere Beobachtung nicht den Fällen von „ALZHEIMERScher Krankheit mit Herderscheinungen“ zugeordnet.

Unsere *Friederike H.* ist die Schwester von *Berta H.*, über die seinerzeit GERSTMANN, STRÄUSSLER und SCHEINKER ausführlich unter dem Titel „Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems“ in dieser Zeitschrift berichteten.

Literatur.

BARRETT, A. M.: A case of Alzheimer's disease with unusual neurological disturbances. *J. Nerv. Dis.* **40** (1913). — BIELSCHOWSKY, M.: Zur Kenntnis des Friedreich-Komplexes. *Z. Neur.* **150** (1934). — BIELSCHOWSKY, M., L. BOUMAN u. W. G. S.

SMITT: Über eine ungewöhnliche Form von cerebellarer Heredoataxie. *Jb. Psychiatr.* **51** (1934). — BODECHTEL, G.: Die nucleären Atrophien — ein postpoliomyelitische Zustandsbild? *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **158** (1948). — VAN BOGAERT, L., M. MAERE et E. DE SMEDT: ¹ Sur les formes familiales précoces de la maladie d'Alzheimer. *M Schr. Psychiatr.* **102** (1939). — VAN BOGAERT, L.: ² Les atrophies cérébelleuses avec troubles mentaux. C. R. Congrès des Méd. Alién. Neurol. Langue Franc. Anvers, juillet 1928. — v. BRAUNMÜHL, A.: ¹ Kolloidchemische Betrachtungsweise seniler und praeseniler Gewebsveränderungen. *Z. Neur.* **142** (1932). — ² Herdparalyse mit Alzheimerschen Fibrillenveränderungen und Primitivplaques. *Arch. Psychiatr. u. Z. Neur.* **188** (1952). — ³ Synäresis und Entzündung. *Z. Neur.* **148** (1933). — ⁴ Encephalitis epidemica und Synäresislehre. *Arch. f. Psychiatr.* **181** (1939). — ⁵ v. BRAUNMÜHL, A., u. K. LEONHARD: Über ein Schwesternpaar mit Pickscher Krankheit. *Z. Neur.* **150** (1934). — GERSTMANN, J., E. STRÄUSSLER u. J. SCHEINKER: Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z. Neur.* **154** (1936). — HALLERVORDEN, J.: ¹ Die hereditäre Ataxie. — Die Kleinhirnatrophien. Bumke u. Foerster, Handbuch der Neurologie 16, Angeborene, früh erworbene heredofamiliäre Erkrankungen. Berlin: Springer 1936. — ² Anatomische Untersuchungen zur Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus. *Verh. Ges. dtsch. Nervenärzte* 1934, S. 88. — HANHART, E.: Weitere Ergebnisse einer Sammel-forschung über die Friedreichsche Krankheit (hereditäre Ataxie) in der Schweiz. *Schweiz. Arch. Neur.* **13** (1923). — JOSEPHY, H.: Über die hereditäre Ataxie. *Zbl. Neur.* **65** (1933). — KRÜCKE, W.: Das Zentralnervensystem bei generalisierter Paramyloidose. *Arch. f. Psychiatr.* **185** (1950). — LÜERS, TH.: Über die familiäre juvenile Form der Alzheimerschen Krankheit mit neurologischen Herderscheinungen. *Z. Neur.* **179** (1948). — MARINESCO, G.: zit. n. HALLERVORDEN. — MEYER, J.-E.: Über eine kombinierte Systemerkrankung im Klein-, Mittel- und Endhirn. *Arch. Psychiatr. u. Z. Neur.* **182** (1949). — NYSSSEN, R., et L. VAN BOGAERT: La dégénérescence systématisée optico-cochléo-dentelée (Etude anatomoclinique d'un type familial). *Rev. Neur. (Fr.)* **41**, II (1934). — PETERS, G.: Stoffwechselstörungen und Zentralnervensystem. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **169** (1953). — Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — PETTE, H.: Die neuralen Viruskrankheiten. *Öff. Gesd. dienst.* **14** (1952). — SCHOB, F.: Weitere Beiträge zur Kenntnis der Friedreich-ähnlichen Krankheitsbilder. *Z. Neur.* **73** (1921). — SCHOLZ, W.: Klinische, pathologisch-anatomische und erbbiologische Untersuchungen bei familiärer diffuser Hirnsklerose im Kindesalter. *Z. Neur.* **99** (1925). — SPATZ, H.: Die „systematischen Atrophien“. *Arch. Psychiatr.* **108** (1938). — SPIELMEYER, W.: ¹ Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 10. Berlin: Springer 1930. — ² Die anatomische Krankheitsforschung am Beispiel einer Huntingtonschen Chorea mit Wilsonschem Symptomenbild. *Z. Neur.* **101** (1926). — TERPLAN, K.: Zur pathologischen Anatomie der chronischen progressiven Chorea. *Virchows Arch.* **252** (1924). — WERTHEMANN, A.: Über kombinierte familiäre Nerven- und Muskelkrankheiten. *Z. Neur.* **111** (1927).

Prof. Dr. A. v. BRAUNMÜHL, (13b) Haar b. München, Oberbayer. Heil- u. Pflegeanst.