

Aus der Forschungsabteilung
der Neurologischen Universitätsklinik und -poliklinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. F. LÜTHY)

Der Locus coeruleus bei der olivo-ponto-cerebellären Atrophie

Darstellung von zwei eigenen Fällen

Von
FRITZ LÜTHY und MARCO MUMENTHALER

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. April 1958)

Die olivo-ponto-cerebelläre Atrophie (Opc. A.) ist ein seltes Leiden des späteren Lebensalters, das mit cerebellären Symptomen, mit Rigor und Tremor, mit Sprach- und Gangstörungen und manchmal mit einem organischen Psychosyndrom einhergeht. Da die Krankheitserscheinungen oft nicht sehr ausgeprägt sind und einzelne Teilsymptome stark in den Vordergrund treten oder weitgehend fehlen können, wird die Diagnose in den meisten Fällen wohl vom Pathologen gestellt.

Nach der Erstbeschreibung durch PIERRET 1872 wurden Ende des vergangenen Jahrhunderts schon mehrere kasuistische Beiträge zur Opc. A. veröffentlicht^{1, 17, 21}. Der Name olivo-ponto-cerebelläre Atrophie wurde von DÉJÉRINE u. THOMAS geprägt, die 1900 zwei Fälle beschrieben und einen davon auch pathologisch-anatomisch untersuchten. Besonders anhand pathologisch-anatomischer Befunde ist die Opc. A. auch später immer wieder studiert worden^{9, 12, 19, 23, 24, 26, 27}.

Es soll in diesem Rahmen nicht näher auf die Klinik dieser Erkrankung eingegangen werden und auch die pathologische Anatomie wird als bekannt vorausgesetzt. Wir wollen uns in dieser Arbeit lediglich mit den Veränderungen des Locus coeruleus befassen und in diesem Zusammenhang auch kurz auf die Pathologie der Substantia nigra eingehen. Die Veränderungen der *Substantia nigra* bei der Opc. A. wurden schon 1891 von MENZEL beobachtet. SCHERER²⁴ hat sie besonders hervorgehoben. Man beachtete die Substantia nigra später wegen der klinischen Beziehungen der Opc. A. zum Parkinsonsyndrom besonders. Auch ROSENHAGEN bestätigte in 14 Fällen einen Befall der Substantia nigra.

Veränderungen am *Locus coeruleus* waren bei Erkrankungen mit extrapyramidalen Symptomen wiederholt beschrieben worden.

Bei der Parkinsonschen Krankheit, aber auch bei postencephalitischem Parkinsonismus wiesen besonders HASSSLER¹¹ und KLAUE in ihren ausführlichen Schilderungen neben dem regelmäßigen Befall der Substantia nigra auch denjenigen des

Locus coeruleus und anderer pigmentierter Kerne nach. Auch bei selteneren, zum Teil systematisierten Affektionen wurden Veränderungen am Locus coeruleus beobachtet. So beschrieben TITECA u. VAN BOGAERT einen Fall von familiärem heredodegenerativem Hemiballismus — der klinisch unter anderem auch einen Hypertonus der Muskulatur aufwies — mit Atrophie des Corpus Luysii und des Pallidums, Atrophie des dentatorubralen Systems, sowie einer Gliose der weißen Substanz von Cerebellum und Cerebrum ohne fokale Prädisposition. Daneben bestand auch eine Gliose der Substantia nigra und der pigmentierten Kerne des Hirnstammes, von den mesencephalen Trigeminuskernen bis zu den retrorubralen Kernen und dem Locus coeruleus. Es fanden sich auch Degenerationen im Gollschen und Burdachschen Strang, in der unteren Olive und in einzelnen Brückenkernen. Auch in Fällen ohne klinisch manifesten Befall des extrapyramidalen Systems fanden sich parallele Veränderungen in der Substantia nigra und im Locus coeruleus. So beschreibt RÖVÉTI erstmals Lewy'sche Einschlußkörperchen bei 12 Fällen von seniler Demenz, die gleichzeitig in der Substantia nigra und im Locus coeruleus vorkamen. In anderen Fällen wurde bei schwerer Veränderung der Substantia nigra ausdrücklich auf die Intaktheit des Locus coeruleus hingewiesen⁴.

In neuerer Zeit hat besonders DOROTHEE BEHEIM-SCHWARZBACH in einer sorgfältigen Studie am Vogtschen Material die Zellveränderungen des Locus coeruleus bei Fällen von Parkinsonsyndrom beschrieben². Bei 16 Fällen von nicht infektiöser Paralysis agitans (HÄSSLER¹¹) fand sie Zelleinschlüsse in Form von Masson-positiven Vacuolen. In 13 Fällen, die als postinfektiöser Parkinsonismus angesehen wurden, fand sie hingegen Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen.

Bei der Opc. A. wurde der Locus coeruleus sowohl in den Einzeldarstellungen, wie auch in den größeren Arbeiten nur selten besonders erwähnt^{1, 9, 12, 16, 19, 24 usw.}. SCHERER¹⁶ hat wohl als erster bei der Opc. A. eine weit über das altersübliche Maß hinausgehende Depigmentierung der Substantia nigra beobachtet „und auch, soweit dies untersucht wurde des Locus coeruleus“.

Auch WELTE hat in seiner klassischen Darstellung in 3 Fällen Veränderungen des Locus coeruleus beschrieben mit Schwund, Schrumpfung und Pigmentverarmung der Ganglienzellen, freiem Pigment und Pigmentspeicherung in der Glia. Diese Veränderungen gingen in zwei der Fälle mit entsprechenden Befunden in der Substantia nigra einher, in einem Fall war letztere unauffällig. ULE weist in seinem Handbuchbeitrag lediglich darauf hin, daß besonders in jenen Fällen von Opc. A., die parkinsonistische Züge aufwiesen, neben Atrophie der Substantia nigra auch „die übrigen melaninhaltigen Kerne des Hirnstammes“ atrophisch sein können.

Obwohl also der Befall des Locus coeruleus bei der Opc. A. schon beobachtet worden ist, scheint dies entweder nicht sehr häufig zu sein, oder aber noch nicht genügend beachtet zu werden. Wir halten es deshalb für berechtigt, kurz über 2 Fälle zu berichten, an welchen wir neben den üblichen Befunden bei der Opc. A. auch noch schwere Veränderungen des Locus coeruleus sahen.

Fall 1. We. Hch., geb. 1875, gest. 1940. Klinisch spastischer Gang, skandierende Sprache. Keine Reflexanomalien.

Sektion (811/40).* Schäeldach rundlich, Dura glatt, Sinus frei, Pia zart. Windungen symmetrisch, mittel bis leicht verschmälert. Gehirngewicht 1400 g. Das Cerebellum ist verkleinert, es reicht nicht bis zu den Hinterhauptslappen. Die Kleinhirnhemisphären erscheinen plattgedrückt, die Windungen sind mäßig verschmälert. Die Pons ist stark verkleinert und ist nur wenig dicker als die Medulla oblongata. Auf einem Schnitt durch die mittlere Brücke beträgt der dorso-ventrale Durchmesser der Haube 7 mm, des Fußes nur 9 mm in der Mittellinie.

Mikroskopisch (N 425) findet sich ein vollständiger Schwund der Ponsganglien. Die cortico-bulbären und cortico-spinalen Bündel im Brückenfuß erscheinen dadurch dicht zusammengedrängt. Das Brachium pontis ist weitgehend entmarkt. In der Kleinhirnrinde fehlen die Purkinjezellen im Bereich der Hemisphäre auf weite Strecken fast ganz, im Wurm ist ihre Zahl beträchtlich vermindert. Die Marklamellen sind entmyelinisiert. Das Band der Oliven ist durch starke Gliose sehr deutlich hervorgehoben, die Ganglienzellen sind bis auf ganz vereinzelte Exemplare verschwunden.

Der *Locus coeruleus* ist auf beiden Seiten stark verändert. Die Zahl der Ganglienzellen ist vermindert. Es findet sich viel freies Pigment und reichliche Pigmentspeicherung in der Glia.

Zusammenfassend handelt es sich um einen pathologisch-anatomisch typischen Fall von Opc. A. bei einem 60jährigen Mann mit spastischem Gang, bei welchem im *Locus coeruleus* Ganglienzellschwund, abnorm viel freies Pigment und Pigmentspeicherung in der Glia vorhanden war.

Fall 2. I. J., geb. 1895, gest. 1956 (KG 53/2669)**. Aus gesunder Familie stammend. Beginn der Erkrankung 1951 mit 56 Jahren: Schwindel, undeutliche, verlangsame Sprache, abgehackt, saktkadiert. 1953 undeutliche Schrift, steife Facies, breitbeiniger, taumelnder kleinschrittiger Gang. Kein Mitschwingen des li. Armes mehr, ataktischer Kniehakenversuch, mäßiges psychoorganisches Syndrom. 1954 hochgradige dysarthrische Sprachstörung, Gehen ohne Hilfe kaum mehr möglich, zunehmender geistiger Verfall. Schließlich völlige Bettlägerigkeit und 1956 Exitus letalis infolge massiver Lungenembolie.

Die *Sektion* (259/56 K) ergab *makroskopisch* ein großes Gehirn. Die Meningen sind über dem Stirnhirn leicht schleierartig getrübt. Furchen und Windungen von gewöhnlicher Breite. Das Cerebellum ist zu klein, ebenso die Pons. Kleinhirnwindungen schmächtig. In der Brücke findet man auf einem Schnitt einen hochgradig reduzierten Fuß (8 mm) im Verhältnis zur gutentwickelten Haube (12 mm). Die Olivenwülste sind in der Medulla erhalten, die Faltung der Oliven regelmäßig. Beide Seitenventrikel sind wenig erweitert.

Bei der *histologischen Untersuchung* (J. Nr. 2053) finden sich die Hauptveränderungen in der Pons, im Kleinhirn und in den Oliven. Sie decken sich sehr weitgehend mit dem bei Fall 1 Beschriebenen. Außerdem finden sich auch im Pallidum ziemlich ausgedehnte Verödungen des den Gefäßen anliegenden Parenchyms. Man beobachtet in der Nissl-Färbung hellblaue, kristallinische Fremdkörper, welche um die Capillaren, aber auch um größere Gefäße herum eingelagert sind (Kalk?). Hier auch perivaskulär einzelne Fettkörnchenzellen. Striatum o. B. In der Substantia nigra sind die meisten Zellen zwar erhalten, zeigen aber sehr viele Degenerationserscheinungen. Es ist mehr freies Pigment als üblich vorhanden. Spärliche Fettkörnchenzellen.

* Herrn Prof. UEHLINGER, Direktor des pathologischen Institutes der Universität Zürich, möchten wir an dieser Stelle für die Überlassung der Sektionsprotokolle dieser beiden Fälle herzlich danken.

** Herrn Oberarzt Dr. E. BAASCH sei für die Überlassung der klinischen Befunde herzlich gedankt.

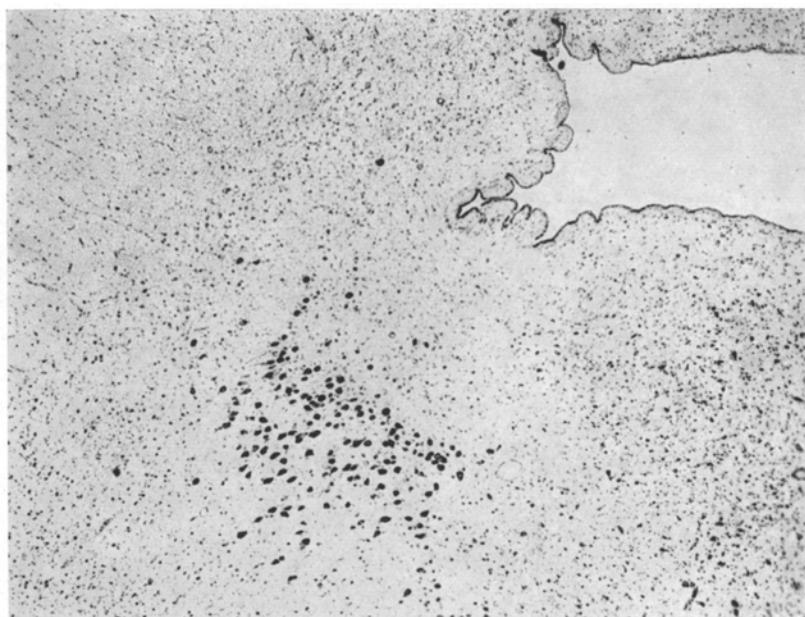


Abb. 1a. 4. Ventrikel und Locus caeruleus einer 70jährigen, nervengesunden Frau.
Vergrößerung etwa 30 mal

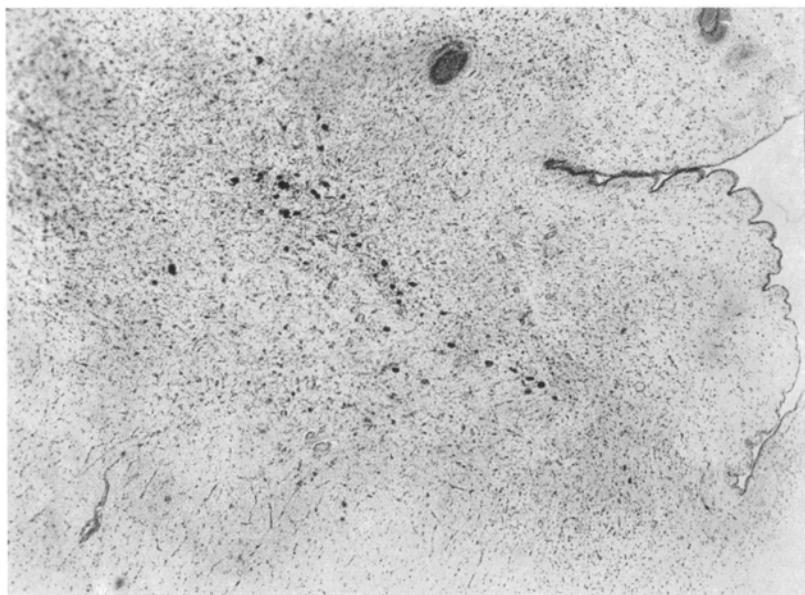


Abb. 1b. Bei gleicher Vergrößerung 4. Ventrikel und Locus caeruleus bei Fall 2.
Ganglionzellen stark vermindert

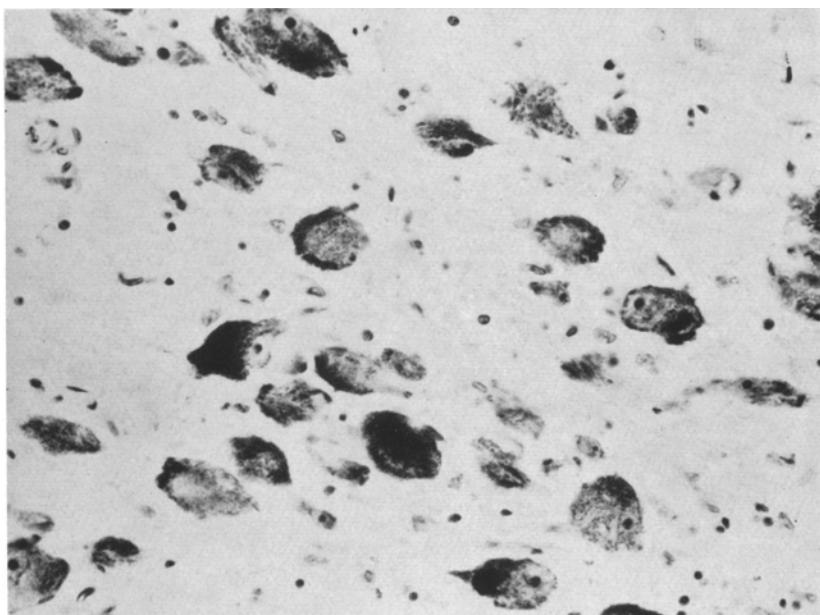


Abb. 2a. Ausschnitt aus Abb. 1a bei 325facher Vergrößerung

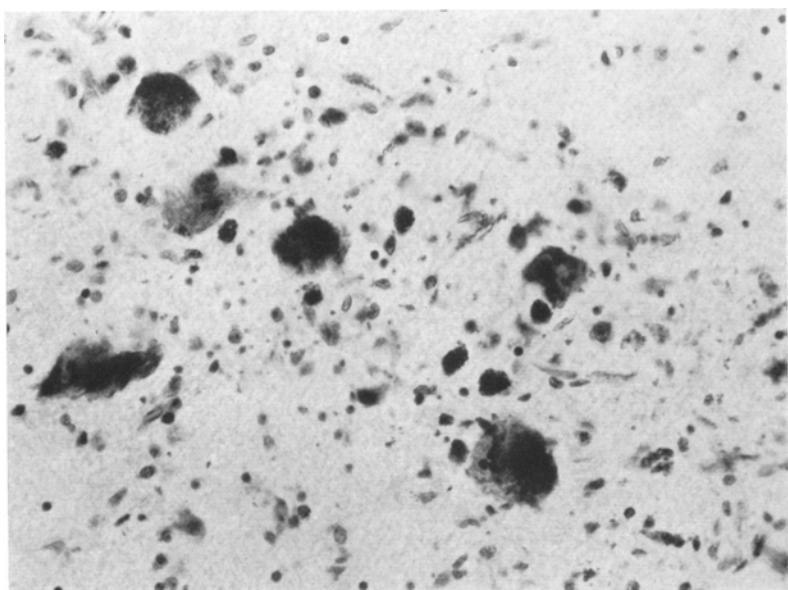


Abb. 2b. Bei gleicher Vergrößerung Ausschnitt aus Abb. 1b. Man beachte die Reduktion der Ganglionzellzahl, das freie Pigment im Gewebe und die mit Pigment beladenen Gliazellen

Der *Locus coeruleus* wurde auf zahlreichen *Serienschnitten* untersucht. Die Veränderungen sind in allen Stufen nachweisbar, sind aber rostral ausgeprägter. Die Zahl der Ganglienzellen ist auf etwa $\frac{1}{4}$ vermindert (siehe Abb. 1b). Es findet sich viel freies Pigment, Pigment in den Gliazellen, sowie in den Gefäßendothelien (siehe Abb. 2b). Das Pigment in den Ganglienzellen ist bräunlich, das freie Pigment und dasjenige in den Gliazellen eher dunkler (Nisslfärbung). Die Glia ist vermehrt, die Astrocyten sind zum Teil stabförmig, zum Teil unregelmäßig deformiert.

Zusammenfassend findet sich bei einem 61 jährigen Mann, der klinisch unter anderem extrapyramidal Symptome aufwies, neben den typischen histologischen Veränderungen der Opc. A. ein Ganglienzellschwund mit Pigmentablagerung in der Glia und freiem Pigment, sowie Gliawucherung im *Locus coeruleus*. Die Veränderungen sind rostral ausgeprägter.

Diskussion

Daß ein Befall des *Locus coeruleus* bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systemes häufig ist, wurde morphologisch vielfach nachgewiesen^{11, 14, 20, 25, 27 usw.}. Diese Veränderungen gingen meistens, keineswegs aber immer mit entsprechenden Veränderungen der *Substantia nigra* einher. So wurde einerseits bei schwer veränderter *Substantia nigra* die Intaktheit des *Locus coeruleus* hervorgehoben^{4, 11}, andererseits aber auch gerade bei der Opc. A. neben deutlich verändertem *Locus coeruleus* eine unauffällige *Substantia nigra* gefunden (z. B. Fall 3 von WELTE). Es dürfte demnach nicht statthaft sein, *Locus coeruleus* und *Substantia nigra* in ihrer Bedeutung einfach gleichzusetzen, obwohl sie möglicherweise — wie dies HASSLER¹¹ annimmt — eine gleichartige Pathoklise für ein und dieselbe Noxe haben können. Wir wissen sehr wenig über die pathophysiologische Bedeutung des *Locus coeruleus*. In den bekanntesten Lehrbüchern der Neurophysiologie^{7, 8} oder der funktionellen Neuroanatomie¹⁵ ist dieser Kern gar nicht erwähnt. Einzelne Autoren schreiben dem *Locus coeruleus* und den übrigen pigmenthaltigen Kernen des Hirnstammes eine Bedeutung in Zusammenhang mit den vegetativen Funktionen zu^{5, 10, 11}.

DOROTHEE BEHEIM-SCHWARZBACH hat besonders sorgfältig die histologischen Veränderungen des *Locus coeruleus* unter normalen Bedingungen³ und auch in Fällen von Parkinsonsyndrom² beschrieben. Auch RUSSELL²² hat sich sehr eingehend mit der Anatomie und mit den Funktionen des *Locus coeruleus* befaßt. Er diskutiert zunächst eingehend die Arbeiten früherer Autoren, besonders die morphologischen und anatomischen Studien, stützt sich aber auch auf sorgfältige eigene Untersuchungen, vor allem von Gehirnen aus der Säugetierreihe, in denen der *Locus coeruleus* experimentell lädiert worden war. Alle Säugetiere, die der Autor untersuchte, haben einen *Locus coeruleus* oder ein Homologon dieses Kernes. Die Verbindungen des *Locus coeruleus* zu den anderen Gehirnteilen beschränken sich auf einige wenige Faserzüge. Zunächst

finden sich einzelne afferente Fasern vom Trigeminus und von den oberen sensorischen und mesencephalen Kernen dieses Nerven. Es besteht weiterhin ein Fasergeflecht in der ventro-lateralen Ecke des periventrikulären Graus und der anliegenden Formatio reticularis. Dieses Geflecht erstreckt sich kontinuierlich durch das ganze Tegmentum von Brücke und Medulla oblongata. RUSSELL beschreibt außerdem kollaterale Verbindungen von dem Fasciculus longitudinalis dorsalis her, sowie von der Commissur des Lemniscus lateralis, und nimmt auch einen descendierenden Faserzug vom Nucleus amygdalae her an. Wie weit über die soeben erwähnten Strukturen eine direkte Faserverbindung der Substantia nigra — deren efferente Fasern nach Durchbohrung des Lemniscus medialis ins Tegmentum ziehen¹⁵ — zum Locus coeruleus bestehen, scheint nicht entschieden zu sein. Die efferenten Verbindungen vom Locus coeruleus aus scheinen sich auf eine absteigende, homolaterale Bahn zu beschränken. Diese endigt in der ventromedialen Portion der Formatio reticularis in der Gegend der unteren Olive.

RUSSELL teilt die Ansicht älterer Autoren, daß der Locus coeruleus funktionell zum System des Trigeminus gehöre, nicht. Auch für eine Funktion des Locus coeruleus im Rahmen der visceralen Sensorik findet RUSSELL nicht genügend Anhaltspunkte. Er ist vielmehr der Meinung, daß der Locus coeruleus eine Rolle bei der Atmungsregulation spielt. Er stützt sich unter anderem auf eigene Tierversuche¹³, bei welchen Atemstörungen nach Schädigung oder Reizung des Locus coeruleus auftraten. Auf Grund eigener Beobachtungen scheint RUSSELL auch noch weitere vegetative Funktionen mit dem Locus coeruleus in Zusammenhang zu bringen, nämlich Herzaktivität, Vasomotorik, Miktion und Darmtätigkeit. Für weitere Details sei auf die ausführliche Originalarbeit RUSSELLS verwiesen.

Zusammenfassung

Es werden kurz 2 Fälle von pathologisch-anatomisch typischer olivo-ponto-cerebellärer Atrophie beschrieben. In beiden Fällen finden sich unter anderem in der Literatur bisher selten beschriebene schwere Veränderungen des Locus coeruleus. Diese bestehen in einem Schwund der Ganglienzellen, abnorm reichlich freiem Pigment, Pigmentanhäufung in der Glia und entsprechender reaktiver Gliavermehrung. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Veränderungen wird anhand der Literatur kurz diskutiert.

Literatur

- ¹ ARNDT, M.: Zur Pathologie des Kleinhirns. Arch. Psychiat. Nervenkr. **26**, 404 (1894). — ² BEHEIM-SCHWARZBACH, DOROTHEE: Über Zelleib-Veränderungen im Nucleus coeruleus bei Parkinson-Symptomen. J. nerv. ment. Dis. **116**, 619 (1952). — ³ BEHEIM-SCHWARZBACH, DOROTHEE: Lebensgeschichte der melaninhaltigen Nervenzellen des Nucleus coeruleus unter normalen und pathogenen Bedingungen. J. f. Hirnforschung **1**, 61 (1954). — ⁴ BIEMOND, A., and J. L. M. SINNEGE: Tabes

of Friedreich with degeneration of the substantia nigra, a special type of hereditary parkinsonism. *Confin. neurol.* (Basel) **15**, 129 (1955). — ⁵ BRUN, R.: Gehirn, in *Handbuch Inn. Med.* V/1, 4. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953. — ⁶ DEJERINE, J., et A. THOMAS: L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouv. Iconogr. Salpét.* **13**, 330 (1900). — ⁷ FULTON, J. F.: *Physiology of the nervous system*. New York 1949. — ⁸ GLEES, P.: *Morphologie und Physiologie des Nervensystems*. Stuttgart 1957. — ⁹ GREENFIELD, J. G.: *The spino-cerebellar degenerations*. Oxford 1954. — ¹⁰ HALLERVORDEN, J.: Paralysis agitans. In: *Handbuch d. spez. pathol. Anatomie u. Histologie XIII/1 A*. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — ¹¹ HASSLER, R.: Zur Pathologie der Paralysis agitans und des post-encephalitischen Parkinsonismus. *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **48**, 387 (1937/38). — ¹² HASSLER, R.: Erkrankungen des Kleinhirns. In: *Handbuch Inn. Med.* V/3, 4. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953. — ¹³ JOHNSON, F. H., and G. V. RUSSELL: The locus coeruleus as a pneumotaxic center. *Anat. Rec.* **112**, 348 (1952) (zit. bei RUSSELL). — ¹⁴ KLAUE, R.: Parkinsonsche Krankheit (Paralysis agitans) und postencephalitischer Parkinsonismus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **111**, 251 (1940). — ¹⁵ KRIEG, W. J. S.: *Functional neuroanatomy*. New York 1953. — ¹⁶ MAAS, O., u. H.-J. SCHERER: Zur Klinik und Anatomie einiger seltener Kleinhirnerkrankungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **145**, 420 (1933). — ¹⁷ MENZEL, P.: Beitrag zur Kenntnis der hereditären Ataxie und Kleinhirnatrophie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **22**, 160 (1891). — ¹⁸ PIERRET, M.: Note sur un cas d'atrophie périphérique du cervelet avec lésion concomitante des olives bulbaires. *Arch. de Physiol. normale et pathol.* **4**, 765 (1871). — ¹⁹ ROSENHAGEN, H.: Die primäre Atrophie des Brückenfußes und der unteren Oliven. (Dargestellt nach klinischen und anatomischen Beobachtungen.) *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **116**, 163 (1943). — ²⁰ RÖVÉTI, G.: Über Zelleinschlüsse in Substantia nigra und Locus coeruleus bei Fällen ohne Parkinsonsyndrom, zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der senilen Veränderungen dieser Gebiete. *Msch. Psychiat. Neurol.* **132**, 347 (1956). — ²¹ ROYET, H., et J. COLLETT: Sur une lésion systematisée du cervelet et de ses dépendances bulbo-protuberantielles. *Arch. Neurol. (Paris)* **26**, 353 (1893). — ²² RUSSELL, G. V.: The Nucleus locus coeruleus (Dorsolateralis tegmenti). *Tex. Rep. Biol. Med.* **13**, 939 (1955). — ²³ SCHERER, H.-J.: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Kleinhirns. III. Mitteilung: Genuine Kleinhirnatriophien. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **145**, 335 (1933). — ²⁴ SCHERER, H.-J.: Extrapyramidal Störungen bei der olivo-ponto-cerebellären Atrophie. Ein Beitrag zum Problem des lokalen vorzeitigen Alterns. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **145**, 406 (1933). — ²⁵ TITECA, J., and L. VAN BOGAERT: Heredo-degenerative Hemiballismus. A Contribution to the question of primary atrophy of the corpus Luysii. *Brain* **69**, 251 (1956). — ²⁶ ULE, G.: Die systematischen Atrophien des Kleinhirns. In: *Handbuch d. spez. Patholog. Anatomie*, Bd. 13/1 A, S. 934. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — ²⁷ WELTE, E.: Die Atrophie des Systems des Brückenfußes und der unteren Oliven. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **109**, 649 (1938/39).

Prof. Dr. F. LÜTHY, Zürich (Schweiz)
Forschungsabt. d. Neurolog. Universitätsklinik u. Poliklinik