

Aus dem Institut für Hirnforschung — Korbinian Brodmann-Haus —
der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. B. OSTERTAG)

Ergänzendes zur Kenntnis der spino-ponto-cerebellaren Atrophien und zur Frage des Zellstoffwechsels*

Von

R. KRAUS-RUPPERT

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. Dezember 1963/18. März 1964)

Nach den grundlegenden klinisch-anatomischen Untersuchungen FRIEDREICH'S (1861) wurde die Aufmerksamkeit nicht nur auf die seinen Namen tragende Form, sondern auch auf ähnliche systematische Atrophien, besonders des Kleinhirns, gelenkt. PIERRE-MARIE (1893) konnte klinisch eine weitere Ataxieform abgrenzen, wobei sich morphologisch keine scharfe Grenze zwischen beiden Formen ziehen ließ. Später wurde durch BING (1905) der Begriff der „cerebellaren Heredoataxie“ zur „spino-cerebellaren Heredoataxie“ und letztlich von WELTE (1939) in den der „spino-ponto-cerebellaren Atrophie“ erweitert. In dieser Gruppe der Systematrophien, worunter die spino-ponto-cerebellaren Atrophien = Heredoataxien zusammengefaßt werden, finden sich 4 abgrenzbare Formen:

1. Die Atrophie spinaler Systeme, die dem Kleinhirn Bahnen zuführen (Friedreich-Typ).
2. Atrophie des Systems des Brückenfußes und der unteren Olive.
3. Primäre Atrophie der Kleinhirnrinde.
4. Atrophie des Dentatumbindearmsystems.

Mit der Aufstellung dieser 4 Formen ergeben sich sofort zahlreiche Kombinationen, so daß nach einem Vorschlag von SPATZ stets die betroffenen Zentren und Bahnen, die der Atrophie anheimfallen, zu benennen sind. Entsprechende Beobachtungen stammen von MENZEL, LEY, KEILLER, SCHERER, NOIKA, NICOLESCO u. a. Interessant ist in diesem Zusammenhang die von SCHERER beschriebene Atrophie der

* Herrn Professor H. SPATZ in dankbarer Verehrung zum 75. Geburtstag.

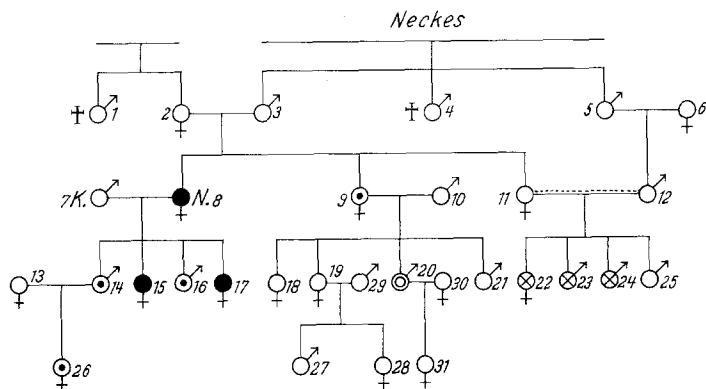
Stammganglien; er hat als erster auf die Ähnlichkeit der Großhirnrindenveränderungen bei Pickscher Krankheit, kombiniert mit Atrophien des Brückenfußes und der unteren Oliven, hingewiesen. Nach SYTALSKI und BARKER ist es durchaus möglich, daß innerhalb einer Familie verschiedene Unterformen derselben Krankheit auftreten können, eine Tatsache, die SPATZ in der gegenseitigen Vertretbarkeit und Austauschbarkeit einzelner Systeme zum Ausdruck brachte. Die Häufigkeit der Übergänge geht aus den Darstellungen HALLERVORDENS eindrucksvoll hervor. SPATZ konnte Kombinationen mit Atrophien anderer Systeme zeigen, sowohl Verbindungen mit untergeordneten, als auch mit übergeordneten im Bereich des Großhirns.

Inzwischen sind viele anatomische Einzelheiten durch die Untersuchungen HASSLERS und die Experimente BRODALs über Faserverknüpfung und Bahnverbindungen genauer bekannt geworden. Noch heute gilt für dieses im Fluß befindliche Thema die Forderung von SPATZ (1938): „Es muß darauf hingewiesen werden, daß die meisten Beobachtungen über das Vorkommen verschiedener Erbformen des Nervensystems innerhalb einer Sippe an einem Mangel leidet. Bei den meisten Fällen fehlen nämlich die anatomischen Befunde. Wie sehr man aber ohne anatomische Befunde irren kann, beweist das Beispiel des obenerwähnten Geschwisterpaares aus einer Huntington-Familie, bei dem zu Lebzeiten Wilsonsche Krankheit angenommen worden war, während der anatomische Befund erst auf die richtige Fährte lenkte. *Aus dieser Erkenntnis heraus ist eine Familiengehirnforschung zu begrüßen.*“

Unter diesem Gesichtspunkt werden die klinischen und anatomischen Befunde der Sippe N. K. wiedergegeben.

2 Angehörige (Schwestern) wurden 1924 von O. MAAS der Berl. Ges. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. unter dem Titel „Vorstellung von 2 Schwestern mit angeborenem Nervenleiden“ klinisch demonstriert. Damals wurde die Diagnose eines hereditären Nervenleidens (der Friedreichschen Ataxie nahestehend), das sich aber in einzelnen Punkten sowohl von der durch FRIEDREICH selbst beschriebenen Form, wie auch von der Heredoataxie cerebelleuse (PIERRE-MARIE) unterscheidet, gestellt. Bei der jüngeren, 1,28 m großen Schwester wurde auch noch die Möglichkeit eines Zwergwuchses hypophysärer Ätiologie erörtert. FRÄNKEL wies in der Diskussion auf Entwicklungsstörungen in Fällen von Friedreichscher Ataxie hin und schildert selbst einen Fall: ein 15jähriges Mädchen hatte kaum die Größe eines 10jährigen Kindes erreicht. Bemerkenswert war noch, daß die Mutter dieses Kindes einen deutlichen Nystagmus zeigte, und „soweit ich mich aus der Kenntnis des Falles entsinne, in der Krankengeschichte der *psychotischen* Mutter ein Tremor der Arme vermerkt war, der besonders bei Zielbewegungen auftritt“.

Bei Durchforschung des Stammbaumes¹ N.K., der durch Kriegs- und Nachkriegszeit nicht weiter verfolgt werden konnte, stellte sich eine Reihe schwererer Belastungen heraus: Beide Elternteile der von uns untersuchten Mutter (Nr. 8) hatten je einen Selbstmord in der Familie (Nr. 1 und Nr. 4). Der Vater (Nr. 3) war Alkoholiker. Eine Mutterschwester litt als Kind an Schreikrämpfen, die anderen waren klinisch



Stammbaum der Familie N.-K. † Suizid, ⊙ Chorea, ⊕ psychisch auffällig, ● Probanden.

8 Paranoia
15 Imbezillität
17 Idiotie

} heredo-degenerative Erkrankung

..... Verwandtenehe I. Grades, ⊗ Kinderlosigkeit

unauffällig (9 und 11). Aus der Ehe unserer Probandin (Nr. 8) gingen die 2 ebenfalls von uns anatomisch untersuchten kranken Töchter (15 und 17) hervor, der älteste Bruder (Nr. 14) soll als Kind halluziniert haben und schreckhaft gewesen sein. Seine Tochter (Nr. 26) sei nervös und eigen-sinnig gewesen und habe Suizid-Absichten gezeigt. Ein anderer Bruder (Nr. 16) habe im Krieg eine Schreckneurose erlitten, später sehr nervös. Von den Kindern der Schwester der Mutter (Nr. 9) verstarb ein Mitglied mit 20 Jahren an Veitstanz (Nr. 20). Die Kinder der 3. Schwester (Nr. 11), die einer Vetternhe 1. Grades entstammen, waren sämtlich kinderlos geblieben, obwohl 2 Söhne verheiratet waren.

Die Mutter, Anna K. (ES 686a/47) (Nr. 8) erkrankte erstmalig im Alter von 47 Jahren an einer paranoid-halluzinatorischen Geistesstörung mit Übergang zur Melancholie. Aufnahmeattest der Charitéakten Bln.:

¹ Während seiner Bucher Tätigkeit hat OSTERTAG die Besonderheiten der Familie N. K. entdeckt, den Stammbaum erforscht, die drei hier beschriebenen Mitglieder mehrfach klinisch untersucht und darüber an einem Bucher Vormittag berichtet. Ihm verdanke ich die Überlassung der Aufzeichnungen und des geretteten wertvollen Materials sowie die Anregung zu dieser Studie.

Seit einigen Wochen aufgeregt und ängstlich, 2 ihrer 4 Kinder körperlich und geistig krank. Sie sieht immer Leute, glaubt sich verfolgt. Hat im Hemd die Wohnung verlassen. Schläft nicht, redet die ganze Nacht, fürchtet sich vor ihren Verfolgern, äußert Selbstmordgedanken.

Aus der Vorgeschichte: Bei Aufregung Schreikrämpfe, symmetrische Kopfschmerzen mit Erbrechen. Klinisch: Starke weiche Struma des rechten Lappens, starker grobschlägiger Tremor der Hände. Beim Blick nach rechts nystagmusartige Bewegungen der Bulbi. Sonst keine neurologischen Zeichen. Nach Angaben der Angehörigen 12 oder 13 Jahre lang hin und wieder sehr aufgeregt, könne nicht schlafen. Verlegung nach Dalldorf mit der Diagnose: *Melancholia agitata hysterica* mit Einschlag einer *Dementia paranoides*.

Nachuntersuchung 1922 Heilanstalt Görden: Enge Pupillen, Lichtreaktion wenig ausgiebig, Konvergenz unverändert. Leichter Schütteltremor der Arme. Bauchdeckenreflexe schwach. Achillessehnenreflex kaum auslösbar. Babinski negativ. Führt Selbstgespräche, äußert Wahnideen und Wahnsysteme. Tod mit 76 Jahren nach Fraktur des re. Oberschenkelhalses.

Sektionsprotokoll: Kleine Leber mit starker Verfettung, doppelfaustgroße knollige, teilweise verkalkte Struma, Verdickung des Schädeldaches. Bei äußerer Besichtigung von Gehirn, Rückenmark und Hypophyse kein wesentlicher Befund, außer einer mäßigen Atrophie des Gehirnes mit Klaffen der Sylvischen Furche und daumenbreitem Überstand des Occipitalpols über dem Kleinhirn.

Mikroskopisch. *Herz.* Mittelstarke, bindegewebige Verbreiterung des adventitiellen Bindegewebes. Mittel- bis hochgradige Gefäßwandhyalinose und Wandverdickung, stellenweise auch Lumeneinengung. Herzmuskelschwielen. Reichlich Abnützungspigment. Altersherz.

Leber. Mäßige Verbreiterung der Glissonschen Dreiecke. Hochgradige großtropfige Verfettung der peripheren Anteile der Acini. Allgemeine Dehiszenz der Leberzellbälkchen, reichlich intracelluläres braunes Pigment. Fettleber.

Niere. Mittelgradige Arterio-Arteriolsklerose der Niere.

Schilddrüse. Struma nodosa makrofollicularis (knotiger Kolloidkropf).

Rückenmark. Starke Lichtung der Goll- und Burdachschen Stränge. Mitbefallen sein der dorsalen und ventralen Kleinhirnseitenstrangbahn. Ganglienzellverlust im Ncl. dorsalis (Clarkesche Säule) bis auf einige geschrumpfte Exemplare. Ähnliche, jedoch nicht so hochgradige Ausfälle im Bereich beider Vorderhörner. Im Vordergrund steht die Atrophie der Clarkeschen Säule und der Hinterstränge mit Gliafaservermehrung.

Pyramidenkreuzung. Hochgradige Entmarkung der Pars medialis fasciculi dorsalis (Gollscher Strang). Ganglienzellen stark geschrumpft oder aufgebläht und enthalten stärker Chromatin, andere sind abgebläht. Stellenweise Ganglienzelleichen; in dem Kerngebiet reichlich Corpora amylacea und reichlich glöser Ersatz. Mäßige Lichtung des Tractus spino-cerebellaris dorsalis bis zum ventralen Hinterstrangfeld und der Cornu-commissuralen Zone (sogenannte vordere Wurzelzone).

Kleinhirn. Allgemeine Verschmälerung der Kleinhirnläppchen, Tangentialfasern gut erhalten. Purkinje-Zellschichten stärker gelichtet, versilberbare leere Körbe. (Verhältnis Purkinje-Zellen/leere Körbe/pyknotische Zellen = 34:49:17). Im Zelleib finden sich staubförmige sudanpositive, fluoreszierende Ansammlungen

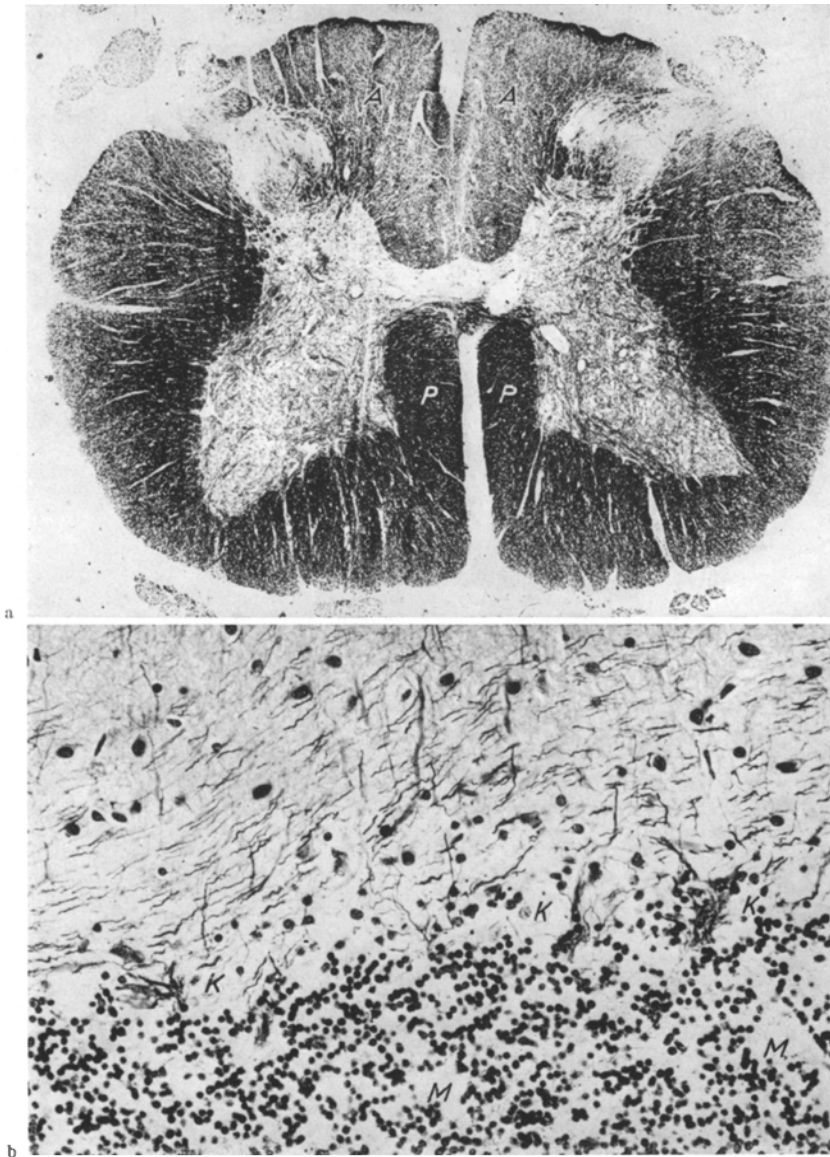


Abb.1. a Anna K. (Nr. 8) Mi 3615 Lumbalmark. Starke Lichtung des Goll-und-Burdachschen Stranges bei A. Aufhellung aller Fasersysteme mit Ausnahme der Pyramidenbahn (P). Woelke 11,5 \times . b Dieselbe. Mi 3620 Kleinhirnrinde. Stärkerer Ausfall der Purkinje-Zellen mit versilberbaren leeren Körben bei K. Lichtung der Körnerschicht bei M. Bielschowsky 290 \times

von Lipofuscin, die bei einigen Zellen den ganzen Plasmasaum einnehmen, bei anderen vorzugsweise sich in der Nähe der Dendritenabgänge lokalisieren (vgl.

Abb. 9b). Mäßige Wucherung der Bergmannschen Glia. Allgemeine Auflockerung und stärkere Lichtung der Körnerschicht. Mittelgradiger Untergang der Ganglienzellen im Ncl. dentatus. Die noch verbliebenen zeigen Schwellung des Zelleibes, auch mit Verlust von Nissl-Substanz und frischere Untergänge.

Brückenfuß mit Facialis-Gebiet. Tractus cortico-spinalis, Ganglienzellen der Fibræ pontis superficiales und profundae intakt. Ebenso Trapezkörper. In der Haube sind beide Nuclei eminentiae medialis rarefiziert, die Ganglienzellen abgeblaßt, geschwollen oder pyknotisch. Der li. Kern ist stärker betroffen; hier sind nur noch einige Exemplare zu finden.

Abducens-Kern unauffällig. Im Ncl. pigmentosus pontis vereinzelte Zell-exemplare, daneben Reste von Pigmentsubstanz, die im Gewebe liegengeblieben ist. Brückenfußfasern nicht entmarkt.

Vierhügelregion. Medial Tractus cortico-spinalis etwas abgeblaßt, während sich die temporo-pontinen, cortico-spinalen und fronto-pontinen Fasern gut anfärben. Die ventral vom Aquädukt verlaufenden Fasciculi longitudinales medialis bds. stärker gelichtet mit diffusem Untergang von Markfasern, wobei die Randbezirke verschont sind. Zellen des Ncl. trochlearis gut erhalten. Im Ncl. supratrochlearis (Ncl. dors. raphes) Ganglienzelluntergänge; teilweise sind die Ganglienzellen über das übliche Maß hinaus mit braunem Pigment angefüllt, das auch in die Umgebung ausgestreut ist.

Nucleus niger. Rarefiziert; die Ganglienzellen weisen unterschiedliche Größe, frischere und ältere Untergänge auf. Stellenweise freiliegendes Pigment im Gewebe. Keine besondere Bevorzugung einzelner Anteile.

Stirnhirn. Mäßige altersbedingte Hyalinose der weichen Häute, geringfügige Gefäßwandhyalinose. Allgemeine Auflockerung der Randzone mit mäßig gliöser Reaktion. Allgemeine Verschmalerung des Rindenbandes ohne Schichtbevorzugung. Pseudolaminäre, gefäßabhängige und fleckförmige Lichtung, vorwiegend der 3. Schicht, ebenso Atrophie des Marklagers.

Stammganglien. Ncl. caudatus in normaler Ausdehnung. Im Pallidum fleckförmig verteilte perivaskuläre Aufhellungszonen, desgleichen, allerdings nicht so hochgradig, im Putamen.

Ammonshornformation und Thalamus. Allgemeine mittel- bis hochgradige Gefäßwandhyalinose mit perivaskulärer Einlagerung von Pseudokalk, vorwiegend des inneren und äußeren Pallidumkerns. Ammonshornformation unauffällig. Im Gebiet der Balkenstrahlung unterhalb der U-Fasern verschieden dichte, gliös reparierte Entmarkungsherde, die unscharf fleckförmig gestaltet sind. Die Gefäße in der Umgebung weisen Gefäßwandhyalinose und perivaskuläre Niederschläge von Pseudokalk auf. Die Hirnrinde ist in dieser Gegend allgemein stark atrophisch, die einzelnen Schichten zusammengesintert mit größeren fleckförmigen Ganglienzell-ausfällen. Dazwischen reichlich gliöser Ersatz. Die Ganglienzellen zeigen Verdichtung des Plasmas mit stärkerer Anfärbbarkeit, stellenweise auch frischere Zell-untergänge.

Occipitalpol. Allgemeine mittelgradige Atrophie.

Die mit 62 Jahren verstorbene *ältere Tochter Frieda* (Nr. 15) (ES 686 b/47)¹ kam bis zur 3. Volksschulklasse. Außer Kinderkrankheiten nichts Ernstliches. Skandierende Sprache, unsicherer Gang. 1910 Zehenreflex, „typisch dorsal“. Beim Knie-Hackenversuch keine Ataxie, jedoch Zittern auch in Ruhelage. Geringe nystagmoide Zuckungen, prompte Pupillen-

¹ Für die Sicherstellung dieses Untersuchungsgutes sei Herrn Prof. H. SPATZ noch einmal gedankt.

reaktion. 1917 Nachuntersuchung: Stampfender Gang, *plantarer* Zehenreflex. Deutlicher Nystagmus beim Seitwärtsblicken. Beim Knie-Hackenversuch ein paar Wackelstöße nach Ausführung, ebenso beim Finger-Nasenversuch deutliches Wackeln. Bauchdeckenreflexe auch mit starken Reizen nicht auslösbar. Leicht bulbäre Sprache, geordnetes Benehmen. Später finden sich unwillkürlicher Urinabgang, Erregungszustände und hypochondrische Klagen. 1923: Leichte Erhöhung des Muskeltonus in Hüft- und Kniegelenk, in den Zehengelenken Hypotonie. Grobe Kraft in oberer und unterer Extremität herabgesetzt. Mangelnde Konvergenzreaktion der Pupillen. Gang ungeschickt, breitbeinig, wirkt spastisch, dabei ataktische Unsicherheiten, ab und zu Danebentreten. Beim Aufsetzen der Füße Dorsalflexion sämtlicher Zehen. 1931 (51 J.): Infantiler Knochenbau, 1,50 m groß, relativ großer Kopf, Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule nach li., leichte Lordose, re. Schulter steht etwas tiefer als li., re. Darmbeinkamm höher als li., schwache Behaarung, gut entwickelte Mammae, auffällige Fettansammlung an Abdomen, Oberschenkeln und Hüften, sehr kurze Unterarme und Unterschenkel. Nystagmus in beiden Endstellungen, beim Blick nach rechts weicht der re. Bulbus etwas nach unten, ehe er in Endstellung kommt. Motorische Massenbewegung der Mundmuskulatur, schwerfällige kloßige Sprache, Beweglichkeit der Zungenmuskulatur herabgesetzt.

Mäßige Hypotonie der Arm- und Beinmuskulatur, Ulnarperiostreflex schwach, Tricepsreflex lebhaft, Radiusperiostreflex gesteigert, Rossolimo, Oppenheim, Mendel-Bechterew ohne Besonderheiten. FNV unsicher, regelmäßig feinschlägige Wackelstöße am Ende, während der Ausführung auch einige gröbere ataktische Schläge, dabei Mitbewegung des anderen Armes und der anderen Hand. Grobschlägiger Ruhetremor, langsame unwillkürliche Streckung des Zeigefingers mit gleichzeitiger Bewegung des 5. und 4. Fingers in Ruhe. PSR bds. lebhaft gesteigert, Achillessehnenreflex lebhaft, li. stärker als re., keine Kloni. Bei Bestreichung der Fußsohlen Plantarflexion aller Zehen, außer der Großzehe, Andeutung einer fächerförmigen Spreizung. Li. Dorsalflexion des Fußes und Kontraktion der gesamten Oberschenkelmuskulatur mit leichter Beugung des Unterschenkels. Ungeschickter breitbeiniger Gang, der Fuß wird über den Ballen der Großzehe abgerollt, Zehen und Außenseite der Fußsohle schlagen nach. Beim Auftreten Dorsalflexion sämtlicher Zehen, Romberg: erhebliches Schwanken bei Augenschluß.

Makroskopischer Gehirnbefund. Großhirn: 1160 g, Kleinhirn: 107 g = 1267 g. Äußere Gyration unauffällig. Kleinhirn auffällig klein, wird um Fingerbreite von den Occipitalpolen überragt. Sehr derbe, deutlich voneinander abgegrenzte Windungen. Der caudale Kleinhirnwurm ist am stärksten betroffen.

Weiche Hirnhäute über der Konvexität zart, transparent und durchscheinend, im Bereich der großen Basalzisterne milchig getrübt und verdickt. Seitengleicher,

mäßiger Blutfüllungszustand über der Konvexität. Arteria basilaris mäßig, beide Arteriae vertebrales mit gelblichen kalkspritzerartigen Wandeinlagerungen versehen.

Carotiden unauffällig, durchgängig.

Beide Corpora mammillaria in die Tiefe gedrängt (erhöhter Füllungszustand der Basalzisterne).

Olivengregion und Übergang in die Medulla oblongata in den ventralen Abschnitten verschmälert.

Mittelhirnschnitt nach SPATZ: Allgemeine Kleinheit des Querschnitts im Gebiet der Vierhügelgegend, besonders zwischen Ncl. ruber und Vierhügelplatte.

Substantia nigra pigmentarm.

Auf fronto-parallelen Schnitten durch das Großhirn keine Besonderheiten.

Mikroskopisch. *Leber.* Mäßige bindegewebige Verbreiterung der Glissonschen Dreiecke mit Gallengangswucherungen. Periphere und stellenweise grobtropfige Verfettung der einzelnen Acini. Allgemeine Dehiszenz und Verschmälern der Leberzellbalken. In einzelnen von Kupferschen Sternzellen Eisenpigmentspeicherung.

Lumbalmark. Hinterstränge gut erhalten. Kleinhirnseitenstrangbahn bds. zart abgeblaßt, ebenso die mediale Abteilung der ventralen und Vorderseitenstränge.

Halsmark. Geringe Abblässung der ventralen und Kleinhirnseitenstrangbahn, vorzugsweise re. Rechte Pyramidenseitenstrangbahn gelichtet. In den Randpartien reichlich Corpora amylacea, wie auch in der grauen Substanz vorzugsweise um den Zentralkanal.

Im gesamten Verlauf des Rückenmarks findet sich um den Zentralkanal persistierendes Keimlagermaterial. Die Commissura grisea ist von dichter Faserghlia durchzogen, welche auch die Clarkesche Säule umscheidet. Abblässung der Burdach'schen Stränge mit reichlich Corpora amylacea, Lichtung der Kleinhirnseitenstrangbahnen.

Olive. Im Vlies und Hilus allgemeine Abblässung der Markscheiden, während sich die vorbeiziehenden Fasern gut darstellen; gleiche Veränderungen an der medialen Nebenolive; an einzelnen Stellen noch fleckförmige, gut erhaltene Markfasern, die in Art einer Tigerfellzeichnung in dem Kerngebiet stehengeblieben sind. Hochgradiger Ausfall der Olivenzellen, wobei die mittleren und hiluswärts gelegenen Ganglienzellen, an anderen Stellen die äußere Zellage, fast völlig geschwunden sind. Im Gebiet der medialen Nebenolive lassen sich die einzelnen Ganglienzellen noch etwas besser verfolgen, obwohl auch hier die Ganglienzellausfälle bedeutend sind. Entsprechende, wenn auch nicht ganz so hochgradige Veränderungen finden sich in der dorsalen Nebenolive. Die Ganglienzellen der Hauptolive weisen durchweg hochgradig Lipofuscin auf, das die Zellen fast vollständig ausfüllt und die Zellkerne an die Wand drückt. Dabei sind die Zellen stark chromatinarm, die Substanz in feinen staubförmigen Partikeln meist an die Wand gepreßt. Ähnliche Veränderungen zeigen die medialen und dorsalen Nebenoliven (siehe Abb. 2). Hochgradige Gliafaserbildung im Hilus und Vlies des Hauptkernes sowie im Gebiet der medialen und dorsalen Nebenoliven.

Im Bereich der Rhaphe, besonders stark jedoch in der grauen Substanz um den Zentralkanal, unter Aussparung der hier liegenden Kerne bis zum Lemniscus medialis reichend, finden sich dichtfaserige Gliafilze. Beide Fasciculi longitudinales mediales sind nicht betroffen. In gleichem Maße zeigt das Gebiet der Substantia reticularis Faserfilzbildungen, die jedoch streng auf dieses System beschränkt bleiben (siehe Abb. 3). Auffällig ist, daß (Nilblausulfat, Ziehl-Neelsen, Ultraviolett-Fluoreszenz) auch andere Ganglienzellen eine gewisse Menge von Lipofuscingranula

aufweisen, die jedoch einerseits einen anderen Verteilungsmodus innerhalb der Zelle, andererseits eine wesentlich niedrigere Konzentration als im Bereich der Oliven aufweisen. Auch hier finden sich sehr variable Mengen.

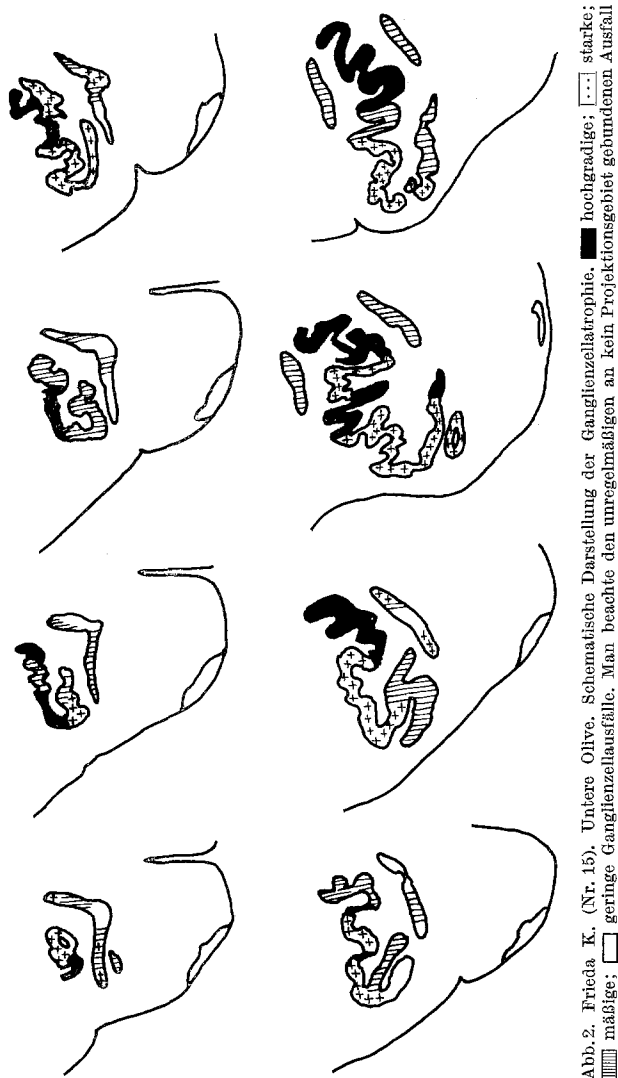


Abb. 2. Frieda K. (Nr. 15). Untere Olive. Schematische Darstellung der Ganglienzellatrophie. ■ starke; ▨ hochgradige; ▩ mäßige; □ geringe Ganglienzellausfälle. Man beachte den unregelmäßigen an kein Projektionsgebiet gebundenen Ausfall

Kleinhirnrinde. Mittelstarke, gliöszellige Vermehrung der Molekularschicht und feine, meist radiär verlaufende Gliafasern. Relative Verschmälerung der einzelnen Kleinhirnläppchen. Allgemeiner hochgradiger Ausfall der Purkinje-Zellen mit reichlich versilberbaren leeren Körben. (Verhältnis Purkinje-Zellen/pyknotische Exemplare/leere Körbe wie 10:30:60.) Noch erhaltene Purkinje-Zellen zeigen in ihrem

Zelleib eine ungewöhnlich hohe Konzentration von fluoreszierendem Lipofuscin, welches vorwiegend in den apicalen Teilen feinkörnig gelagert ist (vgl. auch Abb. 9b).

Mäßige Wucherung der Bergmannschen Glia und feinfaserige lichte Gliafasernetze in der Purkinje-Zellschicht, besonders dort, wo Purkinje-Zellen untergegangen sind. Allgemeine Lichtung und Rarefizierung der Tangentialfasern mit stärkeren Kaliberschwankungen und Auftreibungen. Auch die Parallelfasern lassen sich nur unvollkommen darstellen. Allgemeine stärkere Lichtung der Körnerzellschicht mit Verschmälerung. Mäßige Abblassung des Marklagers mit reichlich Faserghia,



Abb. 3. Frieda K. (Nr. 15). Medulla oblongata (Mi 3622). Hochgradige Fasergliose der unteren Oliven und der olivocerebellaren Fasern, sowie des Höhlengraues des IV. Ventrikels. O Ncl. Olivaris inf. M mediale Nebenolive; D dorsale Nebenolive; Cr Corpus restiforme; P Pyramis. Holzer-Kanzler 6 ×

die besonders perivascular beginnt. Mäßige Gefäßwandhyalinose, perivascular reichlich Corpora amylacea und mäßige Mengen von Neutralfett, ebenso wie in den kleinen Gefäßen der Körnerschicht.

Zentrale Kleinhirnkerne: Nucleus dentatus. Mittelgradige Ganglienzellausfälle, die in den rostralen Anteilen des Kernes etwas stärker hervortreten, Schrumpfung, Zelluntergang, teilweise auch Verklumpung des Chromatins und Schwellung der Zelleiber. Keine isolierte Bevorzugung des parvo- oder magnocellulären Teiles; mittlere, das übliche Maß nicht überschreitende Lipofuscin-Ansammlungen. Mittelstarke Abblassung im äußeren Vlies (afferente Fasern) und Hilus. Es finden sich dichte, in der Faserrichtung verlaufende, stellenweise zopfartig zusammengewundene Gliafasern, die den Kern ähnlich wie die Olive umspinnen. Besonders deutlich ist auch hier wieder die faserige Gliaumspinnung der Gefäße (vgl. Abb. 4).

Nucleus emboliformis. Mittelstarker Ganglienzellausfall, der graduell stärker als im Ncl. dentatus ist. Keine Bevorzugung einzelner Anteile. Auch hier sind die

umgebenden Markscheiden gelichtet, besonders im dorso-medialen Anteil und der dem Ncl. dentatus zugewandten Fläche.

Nucleus globosus. Starke Reduktion des Kerngebietes mit diffusen weitläufigen Ganglienzellausfällen, so daß nur noch einige große Ganglienzellen verbleiben.

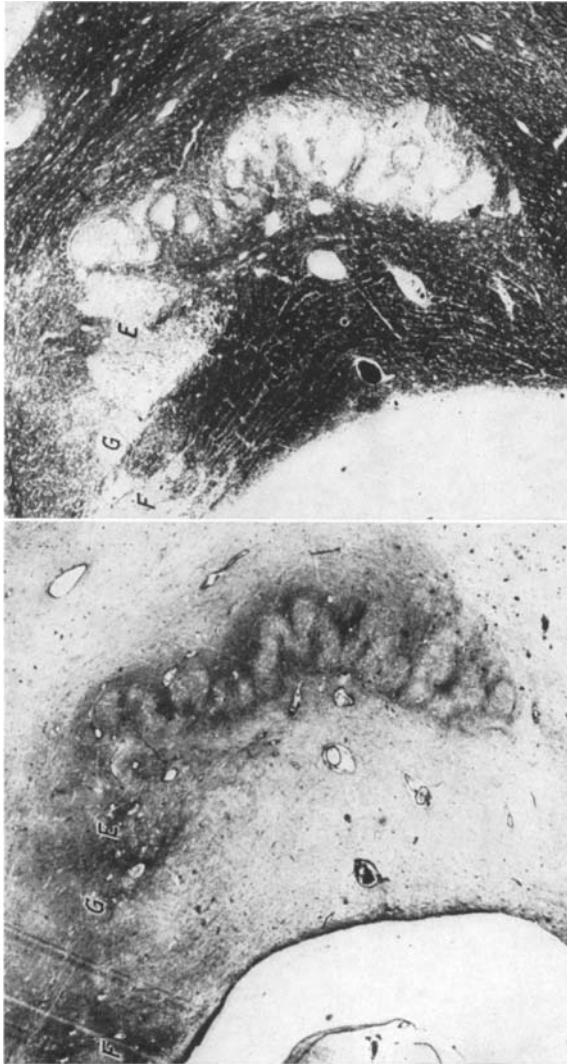


Abb. 4. Friesda K. (Nr. 15). Zentrale Kleinhirnkern (MI 3623 und 3624). Markfaserlichtung im Vlies und Hilus des Ncl. dentatus, während die Bindearme unverändert sind. Ncl. emboliformis E und Ncl. globosus G zeigen ebenso wie die Dachkerne F Markfaserlichtung und dichte Fasergliose, Holzer-Kanzler, Marksche. 9,5 x

Auffälliger Gehalt an Lipofuscin, das stellenweise bis an den Kern heranrückt. Reichlich alte und frische Ganglienzelluntergänge. Um den Kern herum diffuse Abblassung der Markfasern, während die durchziehenden Fasern, gut erhalten, sich dunkel imprägniert absetzen. Entsprechend der Auflichtung reichlich gliösfaseriger Ersatz, der besonders wieder um die Gefäße äußerst dicht verflochten ist.

Nucleus fastigii. Allgemeine Lichtung des Ganglienzellbesatzes, wobei vorwiegend der kleinzellige Anteil betroffen ist. Jedoch zeigen auch die großen Ganglienzellen Untergang und Schrumpfung. Allgemeine stärkere Auflichtung der umhüllenden Markfasern und dichte Fasergliawucherung, die sich auch in dem Gebiet zwischen den beiden Dachkernen ausbreitet.



Abb. 5. Frieda K. (Nr. 15). Hinterer Thalamusabschnitt. Überzeichnetes Gliafaserbild. Holzer-Kanzler 2,5 × (Mi 3628). II Seitenventrikel; III 3. Ventrikel

- | | | |
|--------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| 1 Stria terminalis | 7 Ncl. ventrocaudalis post. ext. | 14 Balken; 15 Putamen |
| 2 Ncl. medialis caudalis ext | 8 Ncl. pulvinaris oromedialis | 16 Capsula ext. |
| 3 Lamina med. caud. | 9 Ncl. pulvinaris orolateralis | 17 Ncl. caudatus |
| 4 Ncl. centralis magnocellularis | 10 Ncl. pulvinaris oroventralis | 18 Crus cerebri |
| 5 Ncl. centralis parvocellularis | 11 Ncl. centrolateralis caud. ext. | 19 Corpus geniculatum lat. |
| 6a Ncl. habenularis interstitialis | 12 Ncl. med. caud. int. | 20 Area triangularis (Wernicke) |
| 6b Ncl. habenularis mixto-cellularis | 13 Ncl. pulvinaris superficialis | 21 Tract. habenulo-intercunealis |

Pons. Zarte, vorwiegend medial gelegene Abblassung des Tractus cortico-spinalis. Tractus fronto-pontinus und Tractus temporo-pontinus besser erhalten.

Lemniscus lateralis gut erhalten. Tractus rubro-spinalis abgeblaßt. Brachia conjunctiva gut bemerkt, ebenso Fasciculus longitudinalis medialis. Tractus rubro-olivaris ebenfalls stark abgeblaßt. Dichte Faserglia im Lemniscus lateralis, etwas weniger in den Bindearmen und im Tractus rubro-spinalis. Der Tractus rubro-olivaris zeigt stärkste Faserfilze. Geringgradiger Ausfall der pigmentierten Zellen des Locus caeruleus, wobei vielfach im Gewebe noch schwarzes Pigment in kleinen Körnchen vorzufinden ist. Ganglienzellen im Bereich der Fibrae pontis profundae und superficiales unauffällig.

Substantia nigra. Weitgehender Zellschwund, Pigmentverlust und reichlich ausgestreute Granula im Interstitium, teilweise auch in der Glia und perivascular.

Keine Faserbildung. Abnorme Lipofuscinspeicherung der Nigrazellen (siehe Abb. 9a). *Nucleus ruber*. Ohne Besonderheiten.

Hinterer Thalamus. Während sich nur eine zarte Abblassung im Marklager in der Gegend der Capsula interna findet, zeigen die Ganglienzellen der Thalamuskern und des Corpus geniculatum laterale über das Normalmaß hinausgehende Einlagerungen von Lipofuscin. Es sind dabei nicht nur die großen, als lipophil bekannten, sondern auch die kleinzelligen Anteile betroffen. Meist sind die Zelleiber von der Substanz aufgebläht, die an anderen Stellen nur in mäßigen Mengen vorhanden ist. Im Ncl. centralis mittelgradige Ganglienzellausfälle, ebenso im Ncl. ventrocaudalis posterior internus und externus. Die Hauptveränderungen finden sich im Gliafaserbild, wobei auf Abb. 5 und Tab. 1 verwiesen wird.

Vorderer Thalamus. Im wesentlichen imponiert, wie in seinen hinteren Abschnitten, die Beladung der Ganglienzellen mit Lipofuscin, jedoch sind auch hier örtliche Unterschiede bezüglich der Stärke der Speicherung deutlich. Unauffälliges Markscheidenbild. Reichlich Gliafasern im Stratum sagittale corporis callosi, in der Stria terminalis semicircularis, im Ncl. interpeduncularis radix nervi oculomotorii, im Pallidum mediale internum etwas schwächer, ebenso im Pallidum laterale und geringfügig in der Capsula interna.

Hirnrinde. Mäßige Wandverdickung der in den weichen Hirnhäuten verlaufenden Gefäße mit mittelstarker Hyalinose der Gefäßwände und Vermehrung des periadventitiellen Bindegewebes. Mäßige Auflockerung der Randzone, das Rindenband ist verschmälert, es finden sich größere fleckförmige Ausfälle, besonders im Bereich der 3. und 6. Schicht mit glösem Ersatz.

Klinisch zeigte (1928) die 2. Tochter, *Margarete*, (Nr. 17) (ES 686 c/47) die ebenfalls mit 62 Jahren verstarb, bei 1,28 m Größe eine Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule, hochgradige Lordose und Verdrehung der Lendenwirbelsäule, Einschnürung der Taille und Beckentieftand.

Kann ohne Unterstützung trotz breitbeiniger Grundstellung nicht stehen. Links Genu recurvatum. Hirnnerven ohne Besonderheiten. Beim Blick nach rechts einige nystagmoide Zuckungen, ebenso beim Blick nach oben. Überstreckbarkeit der Gelenke, Tonuserhöhung. Tricepssehnenreflex li. > re. UPR re. \emptyset , Schwimmhautbildung zwischen 3. und 4. Finger. Bauchdeckenreflexe auslösbar. An den Beinen leichte Tonuserhöhung. PSR gesteigert. Achillessehnenreflex mit einigen klonischen Nachzuckungen. Schnell erschöpfbarer Fußklonus. Babinski positiv (1918 Zehenreflex li. dorsal, re. plantar). Beim Auslösen des re. Patellarklonus Dorsalflexion der linken Großzehe. Knie-Hackenversuch unsicher. Sensibilität ungestört. Breitbeiniger Gang mit fast gestreckten Beinen. Spastisch-ataktisch mit Dorsalflexion beider Großzehen. Finger-Nasenversuch: Intentionswackeln am Schluß. Dysarthrie, Schwachsinn. Augenhintergrund ohne Besonderheiten. Abnorme Länge des Metatarsale II zu III mit einer Differenz von 13 mm (b. norm. Vergleichspersonen 1–3 mm).

Mikroskopisch. *Olive*. Mittelstarke Abblassung des Markvlieses der Hauptolive, wobei wie im Hilus einzelne Markfasern gut erhalten sind, so daß ein mottenfraßähnliches fleckiges Bild entsteht. Unterschiedliche Schrumpfung und Ver-

schmälerung des Ganglienzellbandes ohne Bevorzugung einzelner topischer Einheiten. So können einmal die mittleren, in direkter Nachbarschaft die äußeren oder inneren Ganglienzellen vollkommen fehlen. Die noch vorhandenen Zellen zeigen eine weit über das Normalmaß hinausgehende Speicherung von Lipofuscin, welches den Ganglienzelleib auftreibt und den Kern an den Rand drückt. In dem Kerngebiet reichlich Corpora amylacea, ebenso in den perivaskulären Räumen der angrenzenden

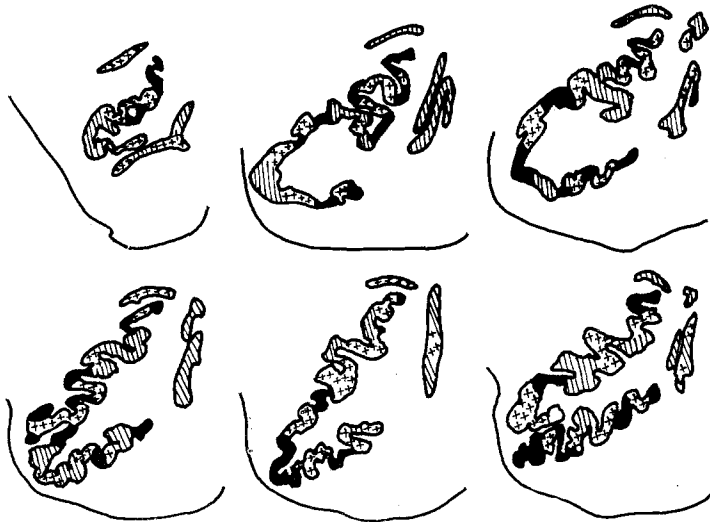


Abb. 6. Margarete K. (Nr. 17). Untere Olive. Schematische Darstellung der Atrophie der Ganglienzellen. ■ hochgradige; [...] starke; ▨ mäßige Ganglienzellausfälle. Die Kernumrisse wurden von korrespondierenden Markscheidenpräparaten gewonnen, wie bei Abb. 3

Gefäße. Gliafasern bilden um den Kern ein Negativ von dichten Filzen, welche besonders dicht um die jeweiligen Gefäße liegen und dieselben wie mit einem Spinnwebgewebe einhüllen. Trotz mäßig starker Zellausfälle der medialen und dorsalen Nebentolive ist die Gliafasernetzbildung hier nur gering; das Gebiet der Rhaphe wie der Ventrikelwand ist (Projektionsfasern) stark befallen.

Kleinhirnrinde. Allgemeine Verschrumpfung der Kleinhirnläppchen. In der Molekularschicht etwas vermehrte gliöszellige Elemente und feinfaserige Gliafilze. Die Parallelfasern sind fast völlig geschwunden, vereinzelte zeigen Kaliberschwanungen, Auftreibungen oder torpedoähnliche Bildungen. Geringfügige Reaktion der Bergmannschen Glia. Auf weiten Strecken sind die Purkinje-Zellen verlorengegangen; es finden sich auch kaum noch leere Körbe. (Verhältnis Purkinje-Zellen/pyknotische Exemplare/leere Körbe wie 15:18:67.) Einzelne noch vorhandene Zellen zeigen in ihrem Plasma Neutralfette und ungewöhnlich viel Lipofuscin. Hochgradige Lichtung der Körnerzellschicht. Geringe Abblassung der Markfasern und feinfaserige Gliose, die sich noch im Marklager fortsetzt und besonders perivaskulär ausgeprägt ist. An diesen Gefäßen sowie auch an den kleineren findet sich eine das Normalmaß übersteigende perivaskuläre silberpositive Faserumspinnung, die stellenweise in drei bis vier Lagen vorhanden ist.

Zentrale Kleinhirnkern: *Nucleus dentatus*. Allgemeine starke Auflichtung der Markfasern im Vlies und Hilus, die durch eine dichte Faser gliose ersetzt ist. Diese umfaßt sowohl die afferenten als auch die efferenten Bahnen des Kernes. Mittel-

gradige Ausfälle der Ganglienzellen mit Stäbchenglia; die einzelnen Zellen haben einen außerordentlich hohen Lipofuscingehalt, jedoch weit weniger als in der Hauptolive. In den perivascularären Räumen der umgebenden Gefäße größere Mengen von Corpora amylacea, welche teilweise auch frei im Gewebe liegen.

Nucleus emboliformis. Stärkerer Ganglienzellverlust als im Ncl. dentatus, Untergang der hier befindlichen Markfasern und gliös-feinfaseriger Ersatz.

Nucleus globosus. Starke Ganglienzellausfälle, die restlichen Exemplare weisen Schrumpfung, teilweise auch Schwellung auf, ebenso Chromatolyse. Markscheiden gelichtet und durch dichte Gliafaserfilze ersetzt, die wiederum perivascularär besonders ausgeprägt sind.

Nucleus fastigi. Hochgradiger Untergang der Markfasern und dichtfaserige solide gliöse Ersatzwucherung. Hochgradiger Ausfall von Ganglienzellen, die verbliebenen zeigen Schwellung, wobei die Nissl-Substanz an den Rand verschoben ist und reichliche Einlagerung von Lipofuscin.

Keine wesentlichen Zellausfälle der Brückenfußkerne. Geringfügige Abblassung der Markscheiden im Tractus temporo-pontinus und im Tractus fronto-pontinus, nur geringe Verschmälerung des Brückenfußes. Abblassung und gliösfaseriger Ersatz der Brachia conjunctiva, ebenso im Tractus rubrospinalis. Ähnliche Veränderungen, jedoch nicht so hochgradig, im Fasciculus longitudinalis medialis. Reichlich dichte Gliafaserfilzbildung um den Ventrikel mit Corpora amylacea, wobei auch der im Velum medullare ant. verlaufende Tractus Goweri betroffen ist. Allgemeine dichte Fasergliose im Bereich der unteren Vierhügel mit perivascularärem Schwerpunkt.

Mäßiger Zellschwund des Locus caeruleus, stellenweise mit Pigmentverlust und Ausstreuung von Pigment in die Umgebung.

Nucleus centralis superior dorsalis, Nucleus mesencephalicus trigemini unauffällig.

Substantia nigra. Weitgehende Lichtung des Kernes, besonders des lateralen und medialen Teils. Reichlich Pigmentausstreuung in die Umgebung, Pigmentverlust und Pyknose; im rostralen Teil sind die Veränderungen gleich hochgradig.

Nucleus ruber. Mäßige Ganglienzellausfälle und zartfaseriger Gliaersatz.

Vorderer Thalamus. Mittel- bis hochgradige dichte Fasergliose des Fornix, des ventrikelnahen Teiles des Balkens, der Ventrikelumschlagstelle und der Stria terminalis. Ebenso ist das Gebiet des Ncl. reuniens sive endymalis thalami und des Fasciculus interstitio-thalamicus befallen. Zartfaserige Gliafilze im Bereich des Ncl. reticularis intermedius, der Capsula interna crus posterius, des Ncl. niger, des Corpus geniculatum mediale und im Unterhorn des Seitenventrikels. Die Ganglienzellausfälle sind mäßig, ein bevorzugter Befall von einzelnen Kernen wie im Falle Frieda K. ist nicht zu beobachten. Auffällig in den beschriebenen Gebieten sind die weitgestellten, von dichten Gliafaserfilzen umsponnenen Gefäße. Außer frischen Ödemnekrosen sind die Markfasern im Gebiet der Ventrikelumschlagstelle, der Stria terminalis, der Lamella medialis interpolaris und der Capsula interna zart abgeblaßt, ohne jedoch Herdbildungen zu zeigen.

Hirnrinde. Unauffällige weiche Hirnhäute. Mäßige Verbreiterung und geringgradige Gefäßwandhyalinose. Mäßige Auflockerung der Randzone mit stellenweise geringfügiger Fasergliose. Allgemeine Verschmälerung des Rindenbandes, vorzugsweise der 3. Schicht, es finden sich hier größere fleckförmige Ganglienzellausfälle und gliöse Ersatzwucherung.

Nervus opticus. Gut erhalten.

Wie berichtet, sind die eropathologischen Befunde der Familie N. K. von besonderer Bedeutung. Hatten verschiedene Autoren, u. a.

auch WEITZ noch 1940, geglaubt, daß die Friedreichsche Krankheit sich mehr recessiv, der Pierre-Mariesche Typ der cerebellaren Ataxie vorwiegend dominant vererbte, wobei gelegentlich ein Überspringen einer

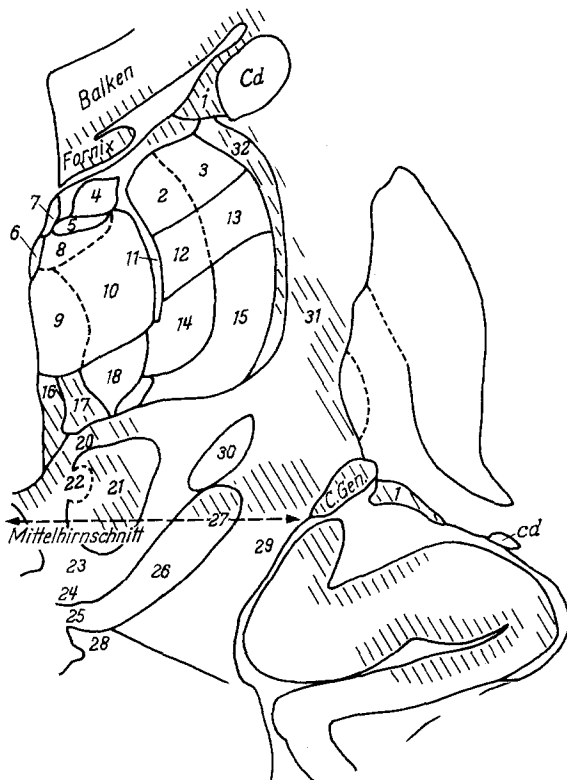


Abb.7. Margarete K. (Nr. 17). Vorderer Thalamusabschnitt (schematische Umrißzeichnung).

▨ Faserглиose. Cd Caudatum

- | | | |
|---------------------------------|--|-----------------------------------|
| 1 Stria terminalis | 12 Ncl. centrolateralis intermed. int. | 21 Ncl. ruber |
| 2 Ncl. dorsointerm. int. | 13 Ncl. centrolateralis intermed. ext. | 22 Fasc. retroflexus |
| 3 Ncl. dorsointerm. ext. | 14 Ncl. ventro-intermed. int. | 23 Brachium conjunctivum |
| 4 Ncl. antero-principalis | 15 Ncl. ventro-intermed. ext. | 24 Ncl. interpeduncularis |
| 5 Ncl. cularis | 16 Ncl. reuniens sive Endymalis | 25 Tract. peduncularis transvers. |
| 6 Stria medullaris | 17 Ncl. parafascicularis thal. | 26 Ncl. niger |
| 7 Ncl. anterodorsalis; | 18 Ncl. centralis sive centr. med. | 27 Pes lemnisci profundus |
| 8 Ncl. med. fasciculosus sup. | 19 Ncl. ventrocaudalis int. | 28 Pes lemnisci superficialis |
| 9 Ncl. med. fibrosus post. | 20 Fasc. interstitio-thal. | 29 Pes pedunculi |
| 10 Ncl. med. fasciculosus post. | | 30 Corpus subthalamicum Lysii |
| 11 Lamella med. interpolaris | | 31 Capsula int. crus pontinus |
| | | 32 Ncl. reticularis intermed |

oder mehrerer Generationen vorkomme und die genaue Untersuchung bei den nichtbetroffenen oder anderen Familienmitgliedern leichte, meist subjektiv nicht empfundene Krankheitssymptome zeige, so müssen wir anhand der inzwischen bekannt gewordenen anatomisch unter-

suchten Sippen und unserer eigenen feststellen, daß eine derartige scharfe Trennung in dominanten und recessiven Erbgang sicher nicht möglich ist. Ebenso wenig sollte man, wie SPATZ, WELTE, HALLERVORDEN u. a. schon betonten, zwischen „reinen“ Friedreich-Pierre-Marie-Holmes und anderen *Einzelformen* unterscheiden, sondern *nur* die befallenen Einzelsysteme und deren Lokalisation berücksichtigen. Auch die Feststellung, daß Unterschiede der Krankheitsschwere durch Verschiedenheit der übrigen Erbmasse, ja sogar durch verschiedene äußere Faktoren bedingt sein können, erscheint uns zum mindesten fraglich, ebenso, daß die Gleichheit der beiden Ataxieformen zugrundeliegenden Anlagen abzulehnen sei, weil Sippen beschrieben wurden, in denen die Symptome der spinalen und cerebellaren Ataxie (Friedreich und Pierre-Marie) bei den einzelnen Kranken nebeneinander vorkommen oder in denen die Erkrankten ein und derselben Sippe teils mehr die Form der spinalen, teils die mehr der cerebellaren Ataxie (Pierre-Marie) zu bieten scheinen.

Da eine genaue Diagnose der Systematrophien nie am Lebenden gestellt werden kann, sind wir auf die pathologisch-anatomischen Befunde und auf die Sippenforschung angewiesen.

Höchstwahrscheinlich besteht bei den spino-ponto-cerebellaren Atrophien sowohl die Möglichkeit des recessiven wie des dominanten Erbganges, auch unregelmäßige Dominanz wird berichtet. Wir möchten annehmen, daß es sich bei unserer Sippe um letztere handelt und daß die, worauf WERTZ hinweist, übersprungenen und anderen Familienmitglieder in unserer Sippe nicht nur leichte, subjektiv meist nichtempfundene Krankheitssymptome, sondern ganz einwandfrei schwerere Auffälligkeiten zeigten. So fanden sich, wie bereits erwähnt, nicht nur Suicide und Alkoholiker in direkter Linie, sondern auch noch ein Fall von klinischem „Veitstanz“ bei einem Kind der Mutters-Schwester (Nr. 20). Dieser sicher sehr aufschlußreiche Fall ist seinerzeit anatomisch nicht untersucht worden.

Wie aus Abb. 8 hervorgeht, zeigt die Mutter Anna K. morphologisch das Bild der Atrophie spinaler Systeme, die dem Kleinhirn Bahnen zuführen, also den sogenannten Friedreich-Typ. (WELTES Nr. 1). Auffälligerweise sind jedoch Teile des Tractus cortico-spinalis und Teile der Fasciculi longitudinales bds. im Markscheidenpräparat etwas gelichtet, wie auch Ausfälle der Purkinje-Zellen, der Körnerschicht und des Ncl. niger, die hier noch als Nebenfund, bei den Töchtern aber besondere Bedeutung erlangen. Klinisch wurde die Diagnose einer Heredo-Ataxie nicht gestellt, lediglich das Auftreten eines Parkinsonismus [in unserem Falle allerdings ohne Kleinhirnsyndrom (vgl. ZÜLCH 1948)] hätte einen Hinweis geben können. Jedoch muß gesagt werden, daß das späte Erkrankungsalter der Pat. diese Annahme nicht sehr wahrscheinlich gemacht hätte. Besonders bemerkenswert erscheint noch das organische

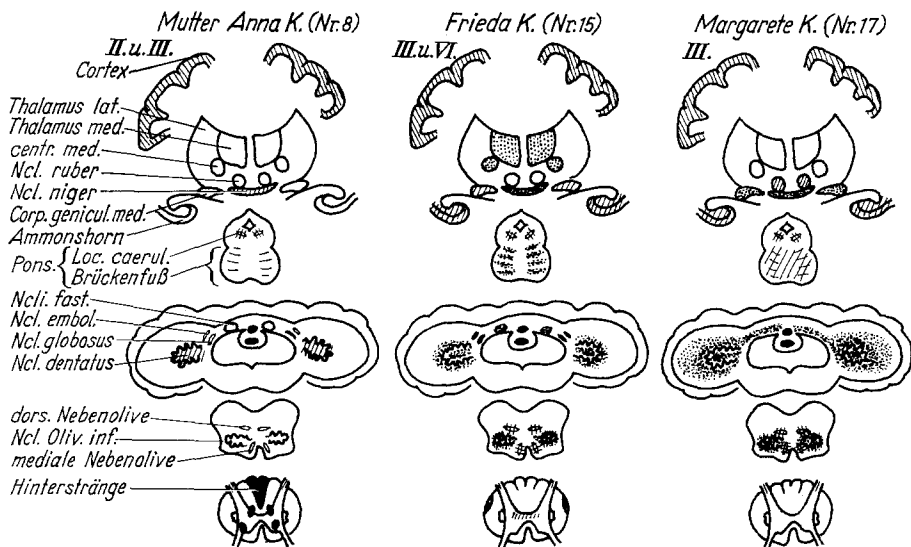


Abb. 8. Schematische Gegenüberstellung der gefundenen Veränderungen. Während bei der Mutter (Nr. 8) das Schwergewicht im Rückenmark lokalisiert ist, umfaßt es bei der älteren Tochter (Nr. 15) nicht nur das spinale Stockwerk der Medulla oblongata, sondern greift auch auf übergeordnete Systeme über. Bei der jüngeren Tochter (Nr. 17) ist der Akzent ähnlich, jedoch ist der Thalamus weniger, die zentralen Kleinhirnerne und Mark stärker betroffen.

Psychosyndrom, welches seinerzeit als „paranoid-halluzinatorische Geistesstörung mit Übergang zur Melancholie“ angesehen wurde. Ohne auf die Problematik von Thalamuserkrankungen bei Psychosen einzugehen, könnten die Gefäßveränderungen und die Ganglienzellausfälle der Hirnrinde bei der Atrophie einen gewissen Anteil gehabt haben, soweit sie mit dem Thalamus verknüpft sind.

Bei der mit 62 Jahren verstorbenen älteren Tochter wurde die klinische Diagnose: „Asynergie cérébelleuse“ bei Lebzeiten gestellt. Hier findet sich neben einer einwandfreien Atrophie des Systems des Brückenfußes und der unteren Olive (Pierre-Mariescher Typ) nicht nur ein Befallensein dieser Anteile, sondern darüber hinaus des Nucleus dentatus, emboliformis, globosus und fastigii, um im Ncl. caudatus, Ncl. pulvinaris oromedialis, Ncl. lateralis pulvinaris orolateralis und oroventralis sowie im Ncl. medialis caudalis externus und internus zu enden. Ebenso ist das zentrale Höhlengrau betroffen. Dieser Befund bei einer Atrophie von Brückenfuß und unterer Olive ist ungewöhnlich und meines Wissens noch nicht beschrieben. Nachdem METTLER 1954 den Nachweis erbringen konnte, daß eine direkte thalamo-olivare Bahn ebenso wenig existiert, wie eine Verbindung des Ncl. caudatus zur Olive, auch elektro-physiologische Untersuchungen an Katzen keine Thalamusprojektion auf die

Olive zeigten, müssen wir hier eine zweite weitere Manifestation, unabhängig von der Brückenfußolivenatrophie, annehmen. Der Thalamus empfängt, wie HASSLER 1950 nachweisen konnte, afferente Fasern vom Ncl. emboliformis zum Ncl. centralis thalami und zum Ncl. ruber. Beide Kerne, besonders der erste, sind stark betroffen. Ebenso erhält der Ncl. dentatus als zentraler Kleinhirnkern seine zuführenden Fasern aus Purkinje-Zellen, Olive und dem roten Kern; die efferenten Fasern enden in dem hinteren oralen Ventralhorn des Thalamus. Wir sehen also, daß sich hier über dem spinalen Stockwerk ein zweites befallenes System anschließt und es wäre denkbar, daß einmal *nur* dieses System allein betroffen sein könnte.

Die jüngere, mit 62 Jahren verstorbene Tochter Margarete (Nr. 17) zeigt ebenso wie ihre Schwester eine Atrophie der Olive. Auch in diesem Falle liegt der Befall eines zweiten übergeordneten Systemes vor: Der Nuclei dentati, globosi, fastigii, wobei gerade bei erstem und letztem die Gliafaserfilzbildung von zu- und abführenden Fasern besonders ausgeprägt ist. Wie bei ihrer Schwester F. K. und bei ihrer Mutter A. K. ist der Ncl. niger hochgradig betroffen, jedoch auch (in den übergeordneten Abschnitten) der Ncl. ruber.

Im Gegensatz zu den Befunden bei Mutter und Schwester lagen die Veränderungen bei M. K. (Nr. 17) im vorderen Thalamus, vorwiegend ventrikelnah, im Gebiet des Ncl. reuniens, des Fasciculus interstitio-thalamicus, weiter im Bereich des Ncl. reticularis intermedius und im Corpus geniculatum laterale.

Dieser von Familienglied zu Familienglied wechselnde Befall einzelner Systeme unterscheidet sich wesentlich von solchen Heredo-Degenerationen, die bei jedem Familienmitglied immer nur das gleiche System, sei es stärker oder schwächer, betreffen. Unter diesem Aspekt erscheint gerade die Sippe N. K. besonders geeignet, die mögliche Ätiologie der Heredo-Ataxien zu erörtern. Eine primäre Erkrankung afferenter oder efferenter Fasern scheidet meines Erachtens aus, da wir heute immer noch geneigt sind, die Zelle mit ihren Anhangsgebilden im Mittelpunkt zu sehen. Wenn wir uns noch einmal die Ganglienzellveränderungen nicht nur in den betroffenen, sondern auch in anderen Kerngebieten vergegenwärtigen, so fand sich bei allen 3 Fällen ein hochgradiger Anteil von Lipofuscin in den Zelleibern, auch bei solchen Zellen, die als streng lipophob angesehen werden (FRIEDE 1962). Dieser Befund legt die Annahme einer Genbedingten Zell-enzymatischen Störung nahe, wobei die lange Dauer des Prozesses keine grundlegende Verwertungsstörung wie im Falle der amaurotischen Idiotie, sondern mehr eine Schwäche und vorzeitige Abnützung enzymatischer Systeme wahrscheinlich macht. Seit den Untersuchungen von OBERSTEINER, FRIEDE, FLEMING u. a. kann als bewiesen gelten, daß in solchen Zellen, deren Perikarya eine starke

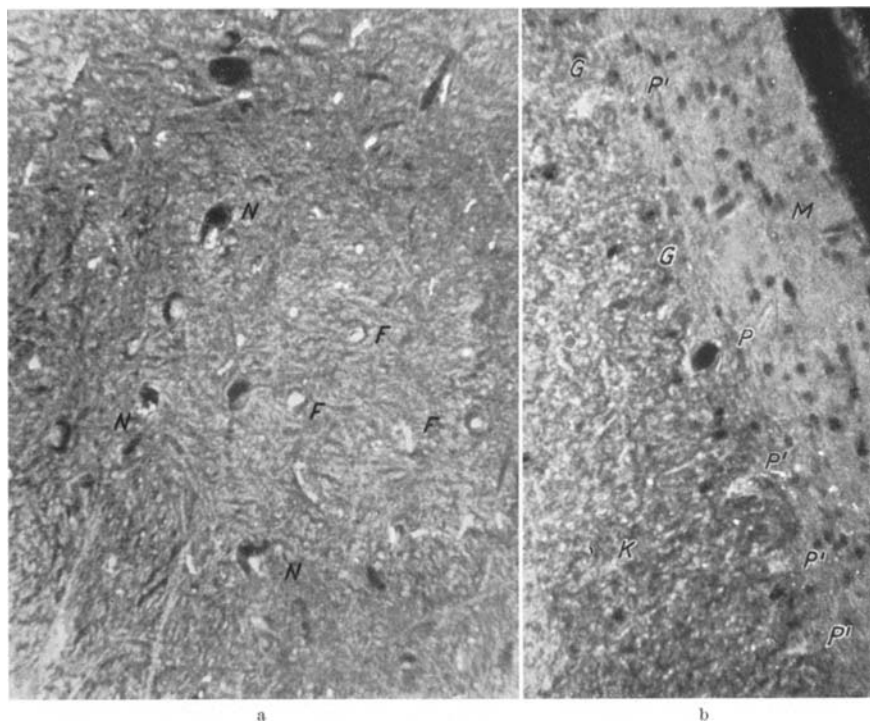


Abb.9. a Frieda K. (Nr. 15). Subst. nigra. Bei *N* hell leuchtende intracelluläre Eigenfluoreszenz der Lipofuscingranula in den streng lipophoben DPN-Diaphorase negativen Zellen. Die Orte untergegangener Ganglienzellen (sonst färbereich nicht mehr darstellbar) zeigen sich als fluoreszierende Stellen (*F*) im Interstitium. Nilblausulfat-Fluoreszenzbild 150 \times . b Kleinhirnläppchen. Lipofusceineigenfluoreszenz in den streng lipophoben, DPN-Diaphorase hochaktiven Purkinje-Zellen *P*. An Stellen bereits untergegangener Zellen findet sich noch Lipofuscin *P'*. Auch die Körnerzellen zeigen fluoreszierende Einlagerungen. *M* Molekularschicht; *G* Purkinje-Zellschicht; *K* Körnerschicht. Paraffin-Kresyl-Fluoreszenzbild. 150 \times

Enzymaktivität zeigen, Produkte wie Lipofuscin, das wahrscheinlich aus den verbrauchten Mitochondrien entsteht, in reichlichem Maße gebildet wird und damit zur Bezeichnung lipophil geführt hat. Dieser an und für sich physiologische Befund wird aber bei unseren Fällen auch auf Zellpopulationen ausgedehnt, die als lipophob bzw. als streng lipophob erkannt wurden (Abb.9, Tabelle). Da nicht anzunehmen ist, daß auf Grund einer ungewöhnlich starken Beanspruchung und Leistung der einzelnen Zellen das Lipofuscin entstand, muß vielmehr damit gerechnet werden, daß die Lipofuscinansammlungen einzig und allein auf einem *vorzeitigen* Verschleiß der Mitochondrien beruhen. Erst die Untersuchungen neurochemisch-biochemischer Arbeitsrichtung vermögen es, hier den physiologischen Ablauf der an Strukturen gebundenen Enzyme darzustellen und damit tiefer in die Ätiologie dieser Krankheitsprozesse

Tabelle. Vergleich normaler oxydativer Enzymaktivität mit Lipophilie nach Friede und Gegenüberstellung der gefundenen Lipofuscinablagerungen bei unseren Fällen

	Lipophil + Lipophob —	DPN-Diaphorase- Aktivität	Lipofuscin- ablagerung bei unseren Fällen
Ncl. oliv. inf.	+	+	+
Subst. nigra	---	—	+ (Abb. 9a)
Ncl. ruber	+	+	+
Purkinjezellen	---	+	+ (Abb. 9b)
Körnerschicht	---	—	(±)
Dentatum	+	+	+
Ncl. fastigii	(±)	+	+
Ncl. caud.	—	—	(+)
Pallidum	+	+	+
Ncl. subthal.	+	+	+
Ncl. lat. thalami	+	+	+
Ncl. med. thal.	—	—	+
Ncl. genic. lat.	+	+	++
Ncl. ventr. lat. thal.	+	+	+
Ncl. ventr. med. thal.	(±)	±	+

einzudringen. Unsere Betrachtung erstreckt sich lediglich auf die Verteilung oxydativer Enzyme (Succinodihydrogenase, DPN-Diaphorase).

Möglicherweise ist auch nur eine geringe Gen-bedingte Abweichung der metabolischen Tätigkeit der einzelnen Zellen, ein geringeres Vermögen oxydative Vorgänge zu fördern, die Ursache dieser Heredo-Ataxien. Eine weitere Möglichkeit jedoch ergeben die von uns erhobenen Befunde an dem Gefäßsystem, die bereits auch von früheren Autoren notiert wurden. Überall, abhängig von der örtlichen Gefäßstopik und graduell verschieden, fanden wir in den betroffenen Gebieten eine besonders intensive Gliafaserumspinnung der Gefäße, die über die Pia-Gliagrenzmembran in das Parenchym hineinreichte. Damit wäre die Möglichkeit eines gefäßbedingten Faktors in der Ätiologie gegeben. Jedoch wissen wir, daß auch andererseits Abbauprodukte, die zu den Gefäßen zurücktransportiert werden, dort liegenbleiben, respektive allein durch ihre Anwesenheit eine Mobilisation der Glia und im weiteren Verlauf eine Faserглиose auslösen können. In diesem Zusammenhang möchten wir jedoch die metabolische Störung im Zellstoffwechsel als primär, die Gefäßveränderungen als reaktiv-sekundär ansehen.

Schon 1913 hatte OBERSTEINER die pathologische Veranlagung einzelner, örtlich verschiedener Hirnabschnitte erkannt, die sich als eine Häufung von konstitutionellen Bedingungen herausstellt, wobei vor allem die biochemischen Charakteristica des Eigenstoffwechsels einzelner Hirnregionen, *wie sie heute durch die Neuro-Chemie untersucht wird*, maßgebend sind. So mag sich auch die Vielfalt der Erscheinungsformen erklären, sowohl in bezug auf die Vererbungsmodi, wie auf das jeweilige

Befallensein verschiedener Organsysteme. Der Einwand, daß es sich bei einzelnen Familien nur um eine ähnliche Manifestation handeln würde, ist auch nach unserer Untersuchung abzulehnen, da bei sämtlichen 3 Familienmitgliedern jeweils andere Systeme befallen waren. Die Ansicht RÖSSLES und LETTERERS, daß jede der Zellen ihre eigene individuelle Krankheit durchmacht und daß erst die Gesamtheit der ausgefallenen Zellen zu dem Bilde dessen führen, was wir morphologisch als Heredo-Ataxie erkennen, gewinnt in diesem biochemisch-enzymatischen Bild nicht nur neue Bedeutung, sondern wohl auch eine Bestätigung. Die Vielfalt der betroffenen Systeme darf uns dabei allerdings nicht stören. In diesem Zusammenhang sei ein gewisser Vergleich mit den Spätfällen der amaurotischen Idiotie erlaubt, da bei dieser Erkrankung der Lipofuscin-Gehalt als auch die Lokalisation gewisse Analogien zu unseren Fällen Frieda und Margarete darstellen, allerdings ohne daß Lipide nachgewiesen werden konnten. Immerhin zeigen diese beiden recht lockeren Übereinstimmungen, daß die Auffassung einer, wenn auch nicht hochgradigen, Anomalie der Zellfermente nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen ist.

Zusammenfassung

Untersuchung dreier Angehöriger einer mit Suiciden, psychischen Auffälligkeiten und Veitstanz belasteten Familie. Bei der Mutter fand sich neben einer klinisch lange dominierenden paranoid-halluzinatorischen Erkrankung eine Heredo-Ataxie vom Friedreich-Typ, bei der älteren Tochter eine Atrophie des Oliven-Brückenfußsystems einerseits, der zentralen Kleinhirnerne und der medialen Thalamuskern andererseits; bei der jüngeren Schwester ein ähnliches Bild, jedoch mit Akzentuierung auf die zentralen Kleinhirnerne und nur geringer Beteiligung des Thalamus. Die histologischen Befunde der einzelnen betroffenen Systeme werden eingehend behandelt. Schließlich wird die allgemeine Stellung der Heredo-Ataxien als Folge einer vorzeitigen Abnützung der die oxydativen Vorgänge tragenden Zellenzyme, somit die Frage der primären erbbedingten Stoffwechselabweichung erörtert.

Literatur

- BOGAERT, L. VAN: Sur une atrophie cérébelleuse tardive du type Marie-Foix Alajouanine héréditaire et familiale avec une atrophie pallidale partielle clinique muette. *J. belge Neurol. Psychiat.* **5**, 268—286 (1947).
- CLARA, M.: Das Nervensystem des Menschen. 3. Aufl. Leipzig: J. A. Barth 1959.
- CURTIS, F., F. K. STÖRRING u. K. SCHÖNBERG: Über Friedreich'sche Ataxie und Status dysrhythmicus. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **153**, 719—743 (1935).
- DEVOS, J.: Atrophie cérébelleuse corticale tardive, à hérédité dominante avec paralysie oculaires. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **133**, 46—62 (1957).
- ESCOLA, J.: Über die Prozeßausbreitung der amaurotischen Idiotie im Zentralnervensystem in verschiedenen Lebensaltern und Besonderheiten der Spätförm gegenüber der Pigmentatrophie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **202**, 95—112 (1961).

- FRIEDE, R. L.: The relation of the formation of lipofuscin to the distribution of oxidative enzymes in the human brain. *Acta neuropath. (Berl.)* **2**, 113—125 (1962).
- LA DONA M. FLEMING, and M. KNOLLER: A comparative mapping of enzymes involved in hexosemonophosphat shunt and citric acid cycle in the brain. *J. Neurochem.* **10**, 263—277 (1963).
- GILBERT, G. J.: Familial ataxia with atrophy. *Wld Neurol.* **3**, 753—764 (1962).
- HALLERVORDEN, J.: Die hereditäre Ataxie. *Hdbch. d. Neurol. Hrsg. BUMKE-FÖRSTER*. Berlin: Springer 1936.
- HARIGA, J.: Hérédo-ataxie du type spastique avec ophthalmoplégie chronique progressive. *J. Génét. hum.* **8**, 61—71 (1959).
- HASSLER, R.: Über Kleinhirnprojektionen zum Mittelhirn und Thalamus beim Menschen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **163**, 629—671 (1950).
- HILLER, F.: Eine mit örtlicher Pigmentspeicherung einhergehende Kleinhirnatrophie im Greisenalter. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **113**, 574—604 (1941).
- JAKOB, H.: Zur pathologischen Anatomie der Pickschen Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **210**, 269—297 (1960).
- JAKOBSON, L.: Über die Kerne des menschlichen Hirnstamms. *Königl. Akademie d. Wissenschaften*. Berlin 1909.
- JANSEN, J., u. A. BRODAL: Das Kleinhirn. *Hdbch. d. mikr. Anat. d. Menschen*, IV, 8. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- KNOEPFEL, H. K., et J. MACKEN: Le syndrome psycho-organique dans les hérédodaxies. *J. belge Neurol. Psychiat.* **5**, 315—323 (1947). *Travaux de l'Institut Bunge* Vol. V, 1948.
- LEDIC, P., et L. VAN BOGAERT: Hérédo-dégénération cérébelleuse et spastique avec dégénérescence maculaire. *J. Génét. hum.* **9**, 140—157 (1960).
- LEEUWEN, M. ANDRÉ VAN: Sur deux cas familiaux de maladie de Friedreich avec atrophie optique précoce globale et grave (Observation de dix années). *Rev. neurol.* **81**, 951—956 (1949).
- , and L. VAN BOGAERT: Hereditary ataxia with optic atrophy of the retrobulbar neuritis type and latent pallido-lusian degeneration. *Brain* **72**, 340—363 (1949).
- LENZ, H.: Ein Fall von Chorea Huntington mit Symptomen einer hereditären Ataxie. *Erbarzt* **7**, 42—45 (1939).
- LEY, R. A.: Sur l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse familiale. *J. belge Neurol. Psychiat.* **5**, 287—294 (1947).
- LIEBALDT, G., u. W. KLAGES: Morphologische Befunde bei einer isolierten chronischen taktilen Dermatozoenhalluzinose. *Nervenarzt* **1961**, 157—171.
- MAAS, O.: Vorstellung von zwei Schwestern mit angeborenem Nervenleiden. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **39**, 188 (1925).
- MEYER, P.: Histochemistry of the developing human brain. *Acta neurol. scand.* **39**, 123—138 (1963).
- MÜLLER, P. B., and H. LANGEMANN: Distribution of glutamic acid decarboxylase activity in human brain. *J. Neurochem.* **9**, 399—401 (1962).
- OBERSTEINER, H.: Über pathologische Veranlagung am Zentralnervensystem. *Wien. klin. Wschr.* **26**, 521—528 (1913).
- OSTERTAG, B.: Neurologische Erbkrankheiten. In: ECKHARDT-OSTERTAG: *Körperkrankheiten. Ihre Pathologie und Differentialdiagnose*. Leipzig: J. A. Barth 1940.
- SCHALTENBRAND, G., u. P. BAILY: Einführung in die stereotaktischen Operationen, mit einem Atlas des menschlichen Gehirns. Stuttgart: G. Thieme 1959.
- SCHERER, H. J., u. O. MAAS: Zur Klinik und Anatomie einiger seltener Kleinhirnerkrankungen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **145**, 420—444 (1933).

- SCHOB, F.: Pathologische Anatomie der Idiotie. Hdbch. d. Geisteskrankh. XI/VII. Hrsg. O. BUMKE. Berlin: Springer 1930.
- SCHROEDER, A. H., u. W. KIRSCHBAUM: Über eigenartige degenerative Erkrankungen des Zentralnervensystems mit vorwiegender Beteiligung des olivo-cerebellaren Systems und Großhirnrindenveränderungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **114**, 681—733 (1928).
- SEITELBERGER, F.: Eigenartige familiär-hereditäre Krankheit des Zentralnervensystems in einer niederösterreichischen Sippe. Wien. klin. Wschr. **1962**, 697—691.
- SHEPHERD, M.: Report of family suffering from Friedreichs disease, peroneal muscular atrophy and schizophrenia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **18**, 297—304 (1955).
- SPATZ, H.: Die „systematischen Atrophien“. Eine wohlgezeichnete Gruppe der Erbkrankheiten des Nervensystems. Arch. Psychiat. Nervenkr. **108**, 1—18 (1938).
— Über die Systematrophien und die Picksche Krankheit im Rahmen dieser Gruppe. Gegenwartsprobleme der Psych.-neurol. Forsch. Vorträge a. d. internat. Fortbildungskurs Berlin 1938, S. 231—257.
- SUMNER, D.: Amyotrophy in a family with Huntingtons chorea. Wld Neurol. **3**, 769—777 (1963).
- TEWARI, H. B., and G. H. BOURNE: Histochemical studies on the distribution of oxidative enzymes in the cerebellum of the rat. J. Histochem. **10**, 619—627 (1962).
- ULE, G.: Kleinhirnrindenatrophie vom Körnertyp. Dtsch. Z. Nervenheilk. **168**, 195—226 (1952).
— Die spino-ponto-cerebellaren Heredodegenerationen. Hdb. HENKE-LUBARSCH XIII/A. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956.
- VILLIGER, E.: Gehirn und Rückenmark. Basel: B. Schwabe 1946.
- WALTER, F. K., u. H. F. ROESE: Ein Beitrag zur Kenntnis der „Hereditären Ataxie (Friedreich-Nonne-Marie)“. Dtsch. Z. Nervenheilk. **92**, 8—27 (1926).
- WEBER, P. F., and J. G. GREENFIELD: Cerebello-olivary degeneration: an example of heredofamilial incidence. Brain LXV, 220—231.
- WEISSCHEDEL, E.: Über eine systematische Atrophie der oberen Olive. Arch. Psychiat. Nervenkr. **108**, 219—227 (1938).
- WEITZ, W.: Erbliche Nervenkrankheiten. BAUR-FISCHER-LENZ. Mensch. Erblehre u. Rassenhygiene I/II. Erbpathologie. München u. Berlin: Lehmann 1940.
- WELTE, E.: Die Atrophie des Systems des Brückenfußes und der unteren Oliven. Arch. Psychiat. Nervenkr. **109**, 649—698 (1939).
- ZÜLCH, K. J.: Über die anatomische Stellung der Kleinhirnrindenatrophie und ihre Beziehung zur Nonne-Marieschen Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. **159**, 501—513 (1948).
- ZWIRNER, E.: Psychologisch-phonetische Untersuchung an Psychosen. 3. Mitteilung. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **41**, 342—353 (1931).