

Aus der Universitätsnervenklinik München (Direktor: Prof. Dr. K. KOLLE), dem Hirnforschungsinstitut Neustadt/Schw. (Leiter: Prof. Dr. A. HOPF) und dem Institut für Humangenetik (Direktor: Prof. Dr. G. G. WENDT) der Universität Marburg (Lahn)

Klinische, pathologisch-anatomische und genealogische Untersuchung einer spät-adulten Leukodystrophie*

Von

HEINRICH OEPEN

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. Februar 1964)

Die diffusen Sklerosen des Zentralnervensystems waren in den Nachkriegsjahren Gegenstand lebhafter Erörterung. Eine allseits befriedigende Systematik dieser vorwiegend die Marksubstanz zerstörenden Erkrankung gibt es trotzdem bis heute nicht. Entsprechende Beobachtungen des neuropsychiatrischen Alltags lassen sich nosologisch oft nur orientierend ordnen.

Die im folgenden dargestellte Erkrankung konnte bei einjähriger Behandlung des Patienten, persönlicher Untersuchung der Familie und eigener neuropathologischer Bearbeitung ausgiebig studiert werden. Sie erinnert an humangenetische Beobachtungen³, nach denen frühe Manifestationen erblicher Anomalien oft schwerere Störungen bedingen und einem recessiven Erbmodus folgen, während spätere Erkrankungen nicht selten leichter verlaufen und dominant vererbt werden. Sie bestätigen ferner, daß degenerative, vasculär bedingte und „entzündliche“ Anomalien im morphologischen Bild „nebeneinander“ vorkommen² und dadurch manche diffuse Sklerose „nicht rubrizierbar“ bleibt, bis — z.B. durch biochemische Methoden — eine weitere ätiologische Differenzierung möglich ist. Eine sorgfältige Kasuistik kann bei dieser Lage der Dinge vielleicht der Tendenz zu voreiliger Typenbildung und simplifizierender Einheitsschau entgegenwirken.

Der Proband

A. Klinische Untersuchungsergebnisse

I. Lebenslauf. „Von Anfang an Außenseiter der Familie“: Eigensinnig, waghalsig, respektlos witzig. Nach 4 Jahren Oberschule sitzengeblieben. In der kaufmännischen Lehre sprunghaft, lief tagelang davon; kein Examen; wechselte in

* Herrn Professor Dr. und Dr. med. h.c. W. SCHOLZ anlässlich seines 75. Geburtstages in Verehrung gewidmet.

Diffuse Sklerosen		
Blastomatöse Sklerosen	Degenerative Sklerosen	Entzündliche Sklerosen
A. klinisch	B. laborpathologisch	C. genealogisch
1. nach Lebensalter	1. nach histologischen Befunden	1. hereditäre Fälle mit
a) früh-infantile	a) einfacher Sudanophilie	a) recessiver
b) spät-infantile	b) Pigment- u. Eisenablagerung	Vererbung
c) früh-juvenile	c) Entmarkungsflecken	b) geschlechts-gebundener
d) spät-juvenile	d) Markinseln (Pel.-Merzb.)	Vererbung
e) früh-adulte	e) totaler Entmarkung	c) dominanter
f) spät-adulte	f) Ödemzeichen	Vererbung
g) präseneile	g) Fibrinoid	2. familiäre Fälle
	h) Rosenthalschen Fasern	3. sporadische Fälle
2. nach Verlauf	i) Globoidzellen	
a) akute	k) metachromatische Substanzen	
b) subakute	2. nach biochemischen Befunden	
c) chronische	Stoffwechselstörungen mit	
	a) Cerebrosidsulfatvermehrung	
	b) Hexosaminvermehrung	

Vorläufiges Schema „leukodystrophischer“ diffuser Sklerosen

8 Jahren fünfmal die Firma. Zahlreiche Abenteuer mit Mädchen, die er bei Anzeichen einer Schwangerschaft verließ. Betätigte sich — ohne Rücksicht auf Opportunität — politisch von der extremen Linken bis zur extremen Rechten. Galt als „gescheit und belesen“, veröffentlichte Gedichte in bekannten Kulturzeitschriften, schrieb mehrere philosophische Abhandlungen, hielt illegale Massenversammlungen ab und kam deshalb kurz ins Gefängnis. Erster Preis eines deutschen Berufswettbewerbes; wegen Schwierigkeiten infolge eigenmächtigen Einstellens jüdischer Angestellter Eröffnung eines selbständigen Betriebes. 1941—1945 Wehrdienst mit Partisanenkampf, Fronteinsätzen, Auszeichnungen; aus Gefangenschaft geflohen. Internierungslager, Spruchkammerverfahren; trotz Einspruch inhaftiert; trat deshalb in den Hungerstreik, kam erstmals in eine Nervenklinik und wurde über ein Internierenkrankenhaus entlassen. Nahm das von einer Angestellten weitergeführte Geschäft wieder auf; wurde schuldig nach 13 Ehejahren geschieden; häufiger Partnerwechsel.

„Ich war ein sehr intensiv lebender Mensch ohne Komplexe und ohne Talent zu Selbstvorwürfen.“ Wollte nach dem mißglückten Start einer Kulturzeitschrift eine andere herausgeben und hatte zuletzt die fixe Idee, eine deutsche und eine amerikanische Stadt durch kulturelle Zusammenarbeit „wie Geschwister zu verbinden“. Seine fortschreitende Krankheit setzte diesen Plänen ein Ende.

II. Frühere Krankheiten. Bis zum 5. Lebensjahr Bettlässe; Masern, Scharlach, Diphtherie; mit 40 Jahren Gelbsucht; mit 45 Jahren Gonorrhoe (durch Penicillin geheilt). Gegen Kriegsende (mit 41 Jahren) „furchtbar Ischias“; spürte eine „gewisse Müdigkeit“ und Zittern der Hände. Hatte einmal im Urlaub 4 Tage heftiges Fieber; 1945 fiel bei der Heimkehr ein „schwerer Gang“ auf. 1947 zu Beginn des Hungerstreiks „glänzende Augen“ und ASR-Abschwächung re.

III. Verlauf der zentralnervösen Erkrankung. a) Klinische Befunde. 1947. *Körperlich.* Dysplastisch, Brustkorb asymmetrisch, Behaarung li. geringer als re., sehr weites Becken, Plattfüße; schlaffer Turgor der schlecht durchbluteten und (wie

die Skleren) gelblichen Haut; Cutis marmorata, sehr lebhafter Dermographismus; Struma nodosa; allgemeine Abmagerung. — *Psychisch.* Anfangs reizbar-aggressiv, später geordnet; betontes Rechtsempfinden.

1948. *Psychisch.* Sehr lebhaft, ungezwungen, redet viel; Suicidversuch sei nur „ein Jux“ gewesen. — *Neurologisch.* BHR einschließlich Cremasterreflex fehlen beiderseits, leichtes Schwanken beim Romberg. Sprache nach abgeklungener Alkoholwirkung gehemmt und „gehackt“; reizlose Strumektomienarbe, Furunkelnarbe in der Magenegrube, Leber verbreitert und druckschmerhaft.

1952. *Klinisch.* Subikterisch. — *Neurologisch.* Eigenreflexe gesteigert; Cremasterreflex jetzt im Gegensatz zu den BHR beiderseits positiv; über dem re. medialen Fußknöchel mangelnde Spitz-Stumpf-Unterscheidung, flüchtige Paraesthesiae in allen Extremitäten. FNV mit künstlich wirkendem Intentionstremor. VHV mit fein- bis grobschlägigem Spreiztremor der Hände; Pronationstendenz und Dysdiadochokinese li.; beim Gehen nur in Beobachtungssituation grobes Schwanken nach beiden Seiten; Einbeinstand re. und Seiltänzergang unmöglich; Sprache bei Aufregung besonders stockend, dysarthrisch, „skandierend?“. — *Psychisch.* Gehemmt, depressiv, ratlos; „selbstunsichere Persönlichkeit, die weltanschaulich und familiär jeden Halt verloren hat und nun die Flucht in die Krankheit ergreift“.

1953. *Ophthalmologisch.* Mäßig gelbliche Skleren; beginnender Greisenbogen; an der li. Cornea („bei 6 Uhr“) peripher verstreute Pigmenteinlagerungen; kein Kaiser-Fleischerscher Cornearing. — *Internistisch.* Leichte Konsistenzvermehrung des eben tastbaren Leberrandes. Laparoskopie einwandfrei! — *Neurologisch.* Pupille li. etwas weiter als re., bei Blickwendung grobe nystagmiforme Zuckungen; grobe Kraft re. (bei Rechtshändigkeit!) vermindert; bei FVN und KHV grober Intentionstremor re. mehr als li., der in Zielnähe in Flügelschlägen übergeht; Adiadochokinese beiderseits; Gang an zwei Stöcken „als ob die Füße am Boden klebten“ und schwankend; Handschrift kaum lesbar; ruckartiges Ausatmen, wodurch die Stimme schluchzend wirkt, so daß stimmloses Sprechen bevorzugt wird; Sprache verlangsamt, Silben explosiv hervorgestossen; Armreflexe re. schwächer als li., BHR fehlen. — *Psychisch.* Euphorisch, affektlabil, distanzlos; Gedächtnisstörungen nicht nachgewiesen, vorzeitig gealtert.

1955. *Ophthalmologisch.* Hypertonie, Nachlassen des Sehvermögens, geringe Papillenunschärfe, Arcus senilis. — *Neurologisch.* BHR nur schwach, Cremasterreflex beiderseits nicht auslösbar; geringe muskuläre Hypotonie? Bewegungsunruhe, die in Rückenlage fehlt und bei Intentionsbewegungen zu grobem Wackeln mit schleudernd ausfahrenden Bewegungen besonders des li. Armes entgleist; schwere myoklonische Zuckungen besonders der Arme; ataktisch breitbeiniger Gang mit Ruderbewegungen der Arme; Kopftremor bei allen Willkürbewegungen; Sprachablauf verlangsamt, zerhackt. Unwillkürliche Gesten weniger gestört als willkürliche. — *Psychisch.* „Abnorme Persönlichkeit“, „psychogene Überlagerung“ der Beschwerden, „geistige Fähigkeiten in keiner Weise gemindert“. Schwere Furunkulose. EEG und Nystagmogramm unauffällig. EMG: Extrapiramidale Komponente striärer Genese?

1956/57. *Neurologisch.* Vorgealtert, leichter Kopftremor, nystagmoides Zucken bei Bulbusbewegungen, fragliche Facialis-Mundastschwäche li.; Muskeldehnungsreflexe sehr lebhaft, Tonus allgemein leicht herabgesetzt? Zeitweilig choreo-athetotische Unruhe, in Rückenlage aber ruhig; bei Intentionsbewegungen Wackeln und Schleudern des ganzen Körpers; breitbeinig wackelnder Gang nur mit Unterstützung; beim langsamen, stoßweise, laut skandierenden Sprechen oft rudernde Armbewegungen. — *Psychisch.* Schnell zornmütig erregt, manchmal depressiv, aber auch spontan und reaktiv zu Scherzen aufgelegt; Denken mehr affektiv als logisch gesteuert; stellt als „Herrenmensch“ große Ansprüche; keine Kritik gegen-

über der Erkrankung; geordnete Auskünfte; immer noch mit Plänen für die Zukunft beschäftigt; kaum beeinträchtigter Lebenswille. — Im weiteren Verlauf „rheumatische“ Beschwerden im li. Schulter-, später auch Ellbogengelenk und bei Bewegung des re. Armes, Hautüberempfindlichkeit gegen Berührung im gleichen Bereich, „Bronchialkatarrh“, Exitus.

b) *Meßwerte und Laborbefunde.* Blutdruck hypoton. BSG nur prämortal erhöht. Serologisch intensiv untersucht; nur Thymol und Testacid +. Xanthurensäureausscheidung deutlich vermehrt. Pneumencephalogramm 1955: Etwas erweiterter Subarachnoidalraum im Frontal- und Temporalbereich; Seitenventrikel plump, oben leicht erweitert; „kein auffallender Stammganglienschwund“; III. Ventrikel o.B.; IV. ziemlich groß.

c) *Therapieversuche.* 1951: Fortschreiten der Erkrankung im Spätherbst. — 1952: Auf Artane, Bewegungsübungen und Unterwassermannage „durch hübsche Mädchen“ vorübergehende Besserung. — 1953—1955: Lockerungs- und Sprechübungen, Bogomoletz-Kur, Rimifon, Neotaben, ACTH und Akineton ohne Erfolg. Nach Artane Zittern der Arme verstärkt, Zittern des Kopfes vermindert, Gang sicherer. Unter Alkoholeinfluß subjektiv fast normale Sprache. Hypnoseversuch mißlingt. — 1955: Unter psychagogischer und krankengymnastischer Behandlung bei gleichzeitiger Ronicol-Applikation leichteres Gehen; selbständiges Waschen und Rasieren möglich; reaktive Verstimmung führt zu Verschlechterung. Auf Alkoholgenuss und Evipaninjektionen Nachlassen des Wackelns, Sprache unverändert. — 1956: 3×1 Tabl. Prominal täglich; Intentionstremor erheblich vermindert, Schreiben wieder möglich, Sprache weniger skandierend. Sulfactin ohne Erfolg. Auf 17 Bienenstiche, die sich der Patient wegen rheumatischer Beschwerden unmittelbar nacheinander am li. Oberarm applizieren ließ, weder allgemeine noch lokale Reaktionen. — 1957: Prominal, Alkohol und psychische Anregung bringen immer wieder Erleichterung. „Rheuma“ und Hautüberempfindlichkeit im Schulter-Armbereich durch Decortisal, Decortin, Hormogerobion, Butazolidin, Finalgon und Kurzwelle unbeeinflußt. „Bronchialkatarrh“, Exitus.

Klinische Epikrise. Ein begabter aber charakterlich schwieriger Mann von dysplastischer Konstitution erkrankte mit 41 Jahren bei wechselnd stark ausgeprägter psychischer Labilität und allgemeinem vorzeitigem Altern an „rheumatischen“ Beschwerden sowie zunehmenden Störungen der Koordination und der extrapyramidal-pyramidalen Motorik, deren Ursache klinisch nicht geklärt werden konnte. Tod mit 51 Jahren.

B. Sektionsergebnisse

I. Körperbefund. Größe 167 cm, Gewicht 62 kg; Organgewichte: Gehirn 1350 g, Herz 400 g, Lungen li. 410, re. 520 g, Leber 1570 g, Nieren 280 g. — Geringe Randblähung der Lungen, Hypostase beider Lungenlappen, ausgelaugter hirsekorn-großer Infarkt im re. Oberlappen; katarrhalische Tracheobronchitis, geringe Pulmonalsklerose; hypertrophiertes, schlaff dilatiertes Fetterz; geringe, nicht stenosierende Coronarsklerose; Stauung und Verfettung der Leber, erbsgroßes, subcapsuläres Cavernom im re. Leberlappen; graurote Auflockerung der Milz; einzelne Schleimhautauflockerungen des Magens; geringe Nephrose beider Nieren mit Vakat-wucherung beider Nierenbecken, einzelne Rindenmarken; Balkenblase mit petechialen Schleimhautblutungen; Prostatahypertrophie (knapp hühnereigroß), eitrige abscedierende Prostatitis; diffuse Hyperplasie der Nebennierenrinde; Colloidstruma; Bandscheibendegeneration und Spondylarthrosis der Wirbelsäule.

II. Hirnbefund. a) Makroskopisch. Kleines Gehirn, Gewicht in formol-fixiertem Zustand 1250 g. Deutliche pacchionische Granulationen im Parieto-occipital-Bereich, Hirnhäute o.B., Basisgefäße zart. Der li. Occipitalpol überragt den re. nach dorsal. Gyri besonders frontal und zentral verschmälert. Cerebellum (vor allem im Bereich des Wurmes), Pons und Rückenmark auffallend klein und schmächtig. Seitenventrikel etwas plump, III. Ventrikel nicht erweitert. Keine sichere



Abb. 1. Linke Großhirnhälfte. Färbung nach Heidenhain-Woelcke. Peripherie, zum Teil fleckige Entmarkung (apikal > basal). U-Faserschwund an Windungstätern. Spindelförmige Aufhellung um Gefäßbachse des Temporalmarks

Abnormität der Konsistenz, der Farbe und der makroskopisch beurteilbaren Strukturen.

b) Histologisch. 1. Methodik. Orientierende Untersuchungen von formol-fixierten, nach der Gefriermethode oder mit Celloidin vorbehandelten kleinen Gewebestückchen. Das übrige Zentralnervensystem nach der Vogtschen Methode für die weitere Bearbeitung vorbereitet und in Serien geschnitten. Färbung nach Nissl,

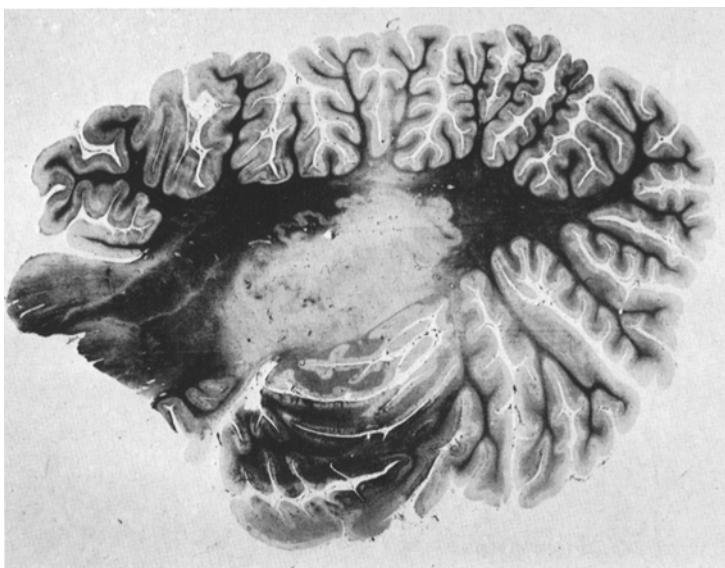


Abb. 2. Unregelmäßige, zum Teil wolkige Entmarkung im Bereich des N. dentatus und der Kleinhirnrinde

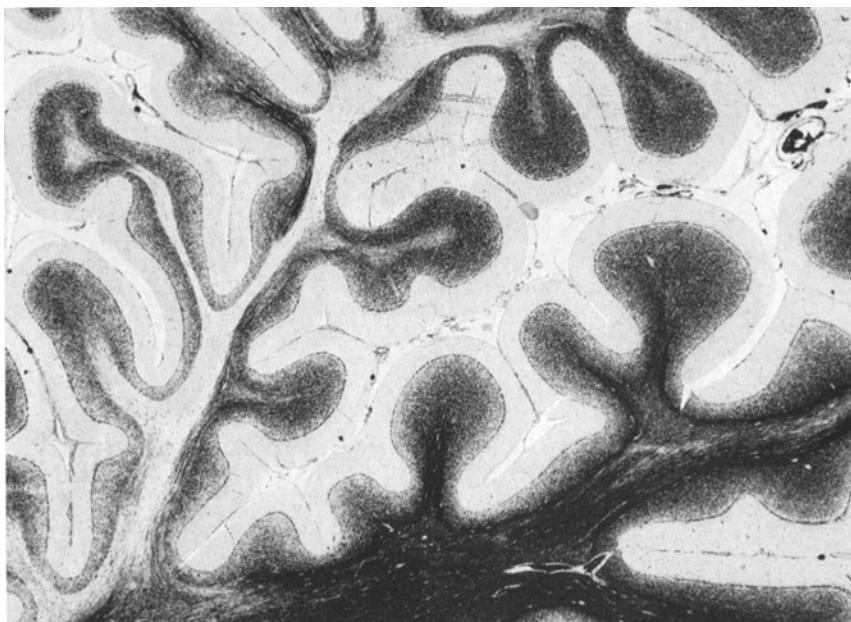


Abb. 3. Scharf begrenzte Schädigung der Markstrahlen zweier Kleinhirnläppchen

Kresylviolett v. Hirsch, Stam), Hämatoxylin-Eosin, Sudan III, van Gieson, Heidenhain-Woelcke, Luxol-fast-blue, Holzer, Bodian, Feulgen-Azan, Carbol-fuchsin, Kongorot, PAS und Turnbullblau.

Ergebnisse. α) Mark. Auf Frontalschnitten fast symmetrische Entmarkung des Großhirns, die vom Stirnhirn bis zum Occipitalpol reicht. Auch beide Kleinhirnhemisphären sind betroffen. Keine bevorzugte Schädigung bestimmter arterieller Zufluß- oder venöser Abflußbereiche. Die Entmarkung ist am stärksten in der Peripherie ausgeprägt, re. etwas mehr als li. Besonders betroffen erscheinen Gyrus cinguli und Gyrus fornicatus, Frontal- und Zentralwindungen sowie die erste Schläfenlappenwindung. Die apikalen Markbereiche sind allgemein stärker verändert als die basalen, wobei z. B. in der T₁ ein entmarkter Faserstrahl auf manchen Schnitten scharf gegen die Windungssachse abgesetzt ist. Eine ähnliche scharfe Begrenzung findet sich auch an den Forelschen Feldern und anderen Faserbündeln, vor allem im Längsschnitt. Kreuzende oder sich durchflechtende Faserzüge bedingen unregelmäßig gefleckte, zum Teil schachbrettartige Muster von unterschiedlicher Dichte, Straffheit und Farbe (im Klüverpräparat z. B. graublau und gelb). Die Entmarkungsbezirke sind meist wolkig-unscharf begrenzt, nie herdartig umsäumt. Die U-Fasern sind stellenweise ausgefallen. Capsulae interna, externa und extrema, Mark-Faserzüge im Bereich der zentralen Ganglien, lemniscus medialis und pes pedunculi blaß und teilweise stark aufgelockert. Entmarkungszonen um das Corpus Luys und in der Substantia nigra. Leichte Glia-Faservermehrung des Pallidum und Nucleus lateralis thalami im Gegensatz zu Putamen, Caudatum und Nucleus medialis thalami. Die Markfaserung zeigt an manchen Stellen eine unphysiologische Doppelkontur der Rindenarchitektonik oder ist, besonders in den Windungstälern, auch ganz ausgefallen. Die Nachbarschaft deutlich hervortretender Blutgefäßanschnitte ist z. B. in Höhe der Balkenstrahlung aufgelockert; im Temporalmark zeigt sich ein spindeliger Entmarkungsbezirk um die großen Markgefäße. Nirgends lassen sich dagegen gefäßgebundene Inseln erhaltenen Markgewebes erkennen. Erweichungen, Blutungen, blastomartige oder dysontogenetische Anomalien, Mikro- oder Ulegyrien sind nicht festzustellen.

Auch im Cerebellum ist der Prozeß ganz unsystematisch verbreitet. Der Nucleus dentatus verschwindet zum großen Teil in einem entmarkten Bezirk. Von den Rindenläppchen sind die stärker aufgehellt in der Nähe der kompakten zentralen Entmarkungszone zu finden. Auch die übrige weiße Substanz ist zum Teil kleinfleckig-wolkig oder streifig verändert. In der Nähe des Nucleus dentatus sieht man (wie auch im Occipitalmark und an anderen „jüngeren“ Entmarkungszonen) vereinzelte Gliaknötchen. Grobe Mißbildungen oder tumorartige Alterationen fehlen. Die Axone sind unterschiedlich erhalten.

In den tieferen Abschnitten des ZNS bieten sich deutlich seitendifferente Befunde. Besonders auffällig ist die einseitig begrenzte Läsion der Brückenhaube und des kontralateralen Fußes der Protuberanz. Die Substantia reticularis alba und lateralis mit den benachbarten Fasergebieten erscheint einseitig wie ausgelöscht. Aber auch der angrenzende Bereich der Oliva inferior ist so sehr aufgehellt, daß weder das Olivenband noch die mediale Schleife (im Gegensatz zu den fibrae externae, zu austretenden Hirnnerven und den unter dem Boden des IV. Ventrikels kreuzenden Fasern) wie auf der Gegenseite zu sehen sind. Immerhin greift die Entmarkung der Pyramidenbahn auch auf der weniger betroffenen Seite über den querverlaufenden Schenkel des Lemniscus medialis auf das untere Olivengebiet über. Und auch in den besser dargestellten Markbezirken beider Seiten finden sich (meist außerhalb der eingestreuten Kerngebiete) Auflockerungen und Abblässungen. Die Oliva superior ist stellenweise nur noch zu ahnen.

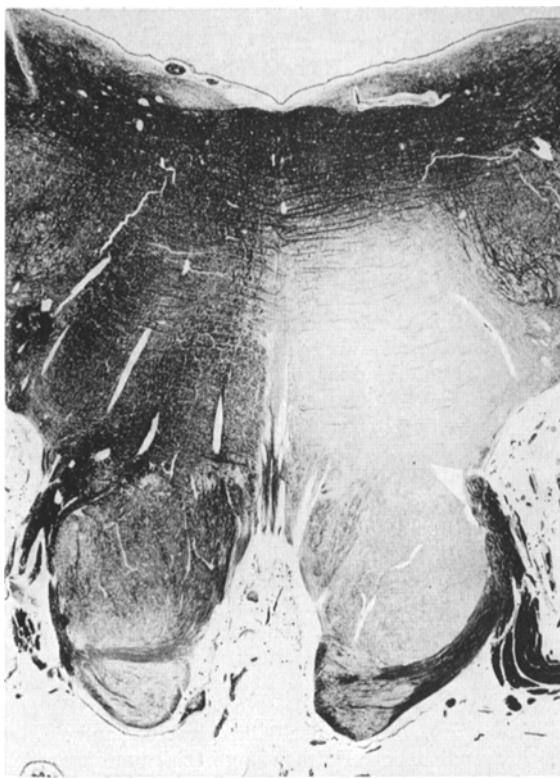


Abb. 4. Vorwiegend halbseitige Entmarkung im Bereich des Hirnstamms

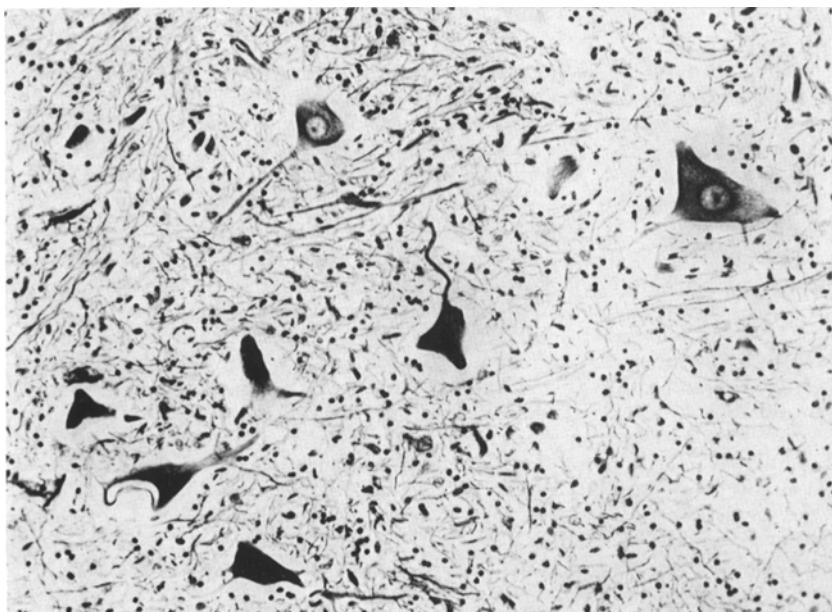


Abb. 5. Krankhaft veränderte Vorderhornzellen

Im Rückenmark gehören die Hinterstränge zu den am besten erhaltenen Sektoren. Die Pyramidenvorderstränge — besonders der rechte — aber auch beide Vorderseitenstränge erscheinen in den cervicalen und thorakalen Abschnitten leicht aufgehellt, während lumbar eine besonders links ausgeprägte Entmarkung zu bemerken ist. Auch die übrigen Bahnen bieten ein einheitliches Bild. Die Markfasern zeigen teilweise bis in die vorderen und hinteren Wurzeln auch bei Lipoidfärbung kolbige Auftreibungen. Aufsplitterungen und Fragmentation, wobei sich in der Austrittszone manchmal Übergänge zwischen entmarkten und besser erhaltenen Wurzelfasern finden.

β) Ganglien- und Gliazellveränderungen. Das cerebrale und cerebellare Windungsrelief und die subcorticalen Kerngebiete sind auf den ersten Blick nicht grob verändert. In manchen Windungstätern haben sich aber kugelige Flüssigkeitsaustrittszonen um eintretende Gefäße gebildet, die nicht alle „überschwemmten“ Nervenzellen intakt lassen. Auch in den marknahen Rindenschichten und an anderen Stellen finden sich vereinzelt Tigrolysen, blasse (ischämische?) Zellveränderungen, („homogenisierende“?) Zellschrumpfungen und Zelllücken. Das uncharakteristische Bild lässt manchmal auch an die „schwere Zellerkrankung“ Nissls oder an eine „disseminierte Nervenzellnekrose“ denken.

Die großen Striatumzellen sind etwas rarefiziert und nicht immer einwandfrei. Nucleus subthalamicus (Luys) und Nucleus ruber sind deutlich geschädigt. Der Nucleus niger enthält außer zahlreichen, sehr stark pigmentierten auch Übergänge zu unpigmentierten, zum Teil gebläht aussehenden Zellen, die (ähnlich den Oliven- sowie manchen Thalamus- und Vorderhornzellen) verschieden starke Lipoidansammlungen zeigen.

Die Ganglienzellen des Nucleus dentatus erscheinen vereinzelt blaß, selten schattenartig; häufiger sind sie mit Lipoid beladen. Rarefizierungen der Purkinje-Zellen entsprechen den Entmarkungszonen der zugeordneten Faserbündel. Stellenweise sind sie auch von der unterschiedlich breiten, an einigen Stellen gelichteten Körnerschicht abgehoben. Manche Purkinje-Zellen sind geschrumpft; andere, schattenartig in Auflösung begriffene, lassen lange, geschwollene, zur Oberfläche ziehende Fortsätze erkennen. Im Silberbild fallen zwar „leere Körbe“, aber keine deutliche Gliastrauchwerkbildung auf. — Die Gliazellreaktion auf den ausgedehnten Erkrankungsprozeß ist in frischen (immerhin mindestens $\frac{1}{4}$ Jahr alten) Entmarkungsbezirken stärker als in älteren; sie ist durchweg auf (zum Teil spindelige) protoplasmatische Astrocyten beschränkt, deren Fortsätze stellenweise bis zu 30facher Kernlänge zu verfolgen sind. Eine nennenswerte Randfasergliose lässt sich nicht feststellen; Globoidzellen fehlen.

Die Achsenzylinder der verkleinerten und stellenweise in Auflösung begriffenen Ganglienzellen sind manchmal über weite Strecken zu verfolgen, die Kernmembranen zum Teil körnig verdickt und gefaltet. Die oft randständigen Nucleoli haben zum Teil mehrere Vacuolen und Randkörperchen und kommen auch verdoppelt vor. Die interfasciculäre Glia ist stellenweise eher vermindert. Progressive Astrocyten beherrschen das Bild, gemästete (dem Alzheimer II-Typ ähnliche?) bilden die Ausnahme. In Gebieten mit starker Faserneubildung sind die Astrogliakerne — anders als die kaum tingierten übrigen Zellkerne — bei Färbung mit essigsaurem Kresylvioletten dunkelblau bis hellviolett gefärbt.

γ) Gefäße. Venen, Capillaren und einige Arteriolen sind in aufgelockerten Markbereichen zum Teil prall gefüllt. An manchen Stellen (occipital mehr als parieto-frontal; im Stammhirn, im Olivenhilus, im Nucleus niger und lumbar) finden sich im adventitzialen Bindegewebe und der näheren Gefäßumgebung vermehrt kleinkernige Elemente (aber kaum Plasmazellen!). Grobe Gefäßveränderungen — von vereinzelten Gefäßfibrosen etwa im Olivenhilus und kleinen Inseln

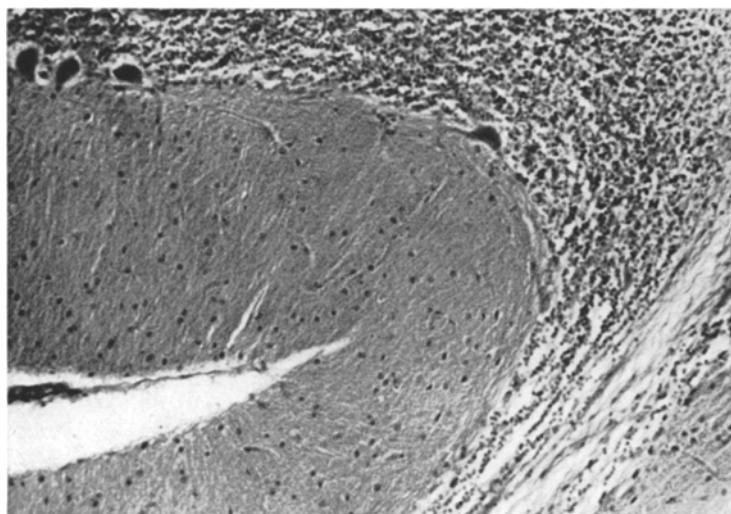


Abb. 6. Spongiöse Auflockerung im Kleinhirnmark. Rarefizierung der Purkinje-Zellen

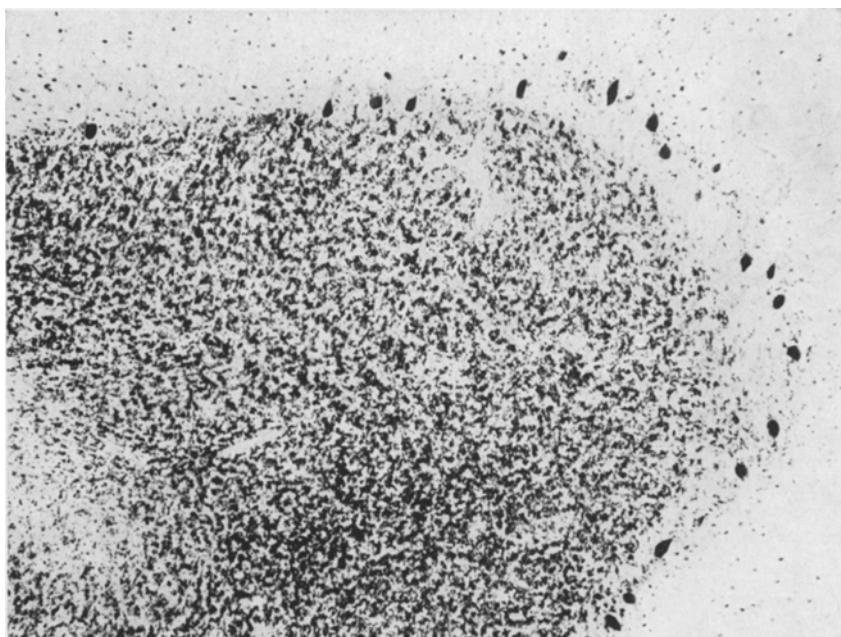


Abb. 7. Lichthung der Körnerschicht und „mechanische“ Verlagerung von Purkinje-Zellen

fibrotischer Gefäßchen der Molekularschicht der Großhirnrinde abgeschen — fehlen. Für proliferative Vorgänge ergibt sich kein Anhalt. Immerhin ist das Gefäßbild an manchen Stellen mit vermehrten sichtbaren Präcapillaren „lebhaft“. Zahl und Form

der Gefäßwandkerne erscheinen meist unauffällig; zum Teil sind sie aber auch (in Arterienwänden!) blaß und vergrößert und weisen nicht selten einen Nucleolus auf. Im Bereich des Nucleus niger finden sich in der Wand einiger kleiner Gefäße Zellen mit lipoidfärbbarem Vacuolen (im oder nahe am Zellkern). Einzelne große Kerne der Adventitia kleiner Gefäße (z. B. im Mark des Gyrus cinguli) färben sich nach STAM rosa, die Vacuolen nicht.

Große Venen und Arterien des Markes sind zum Teil durch erweiterte, manchmal von feinen Fäden durchzogene perivaskuläre Räume scharf gegen das umgebende Gewebe abgesetzt. In der Rinde finden sich auf weite Strecken um Arte-riolen, Glia- und Ganglienzellen perivasale bzw. pericelluläre Höfe. Aber auch längs- oder quergetroffene Nervenfasern sind manchmal von einem optisch leeren Schlauch umgeben, der Markfasern und Axone verdrängt. In dem beim Schneiden bisweilen zerrissenem Gewebe zeigt das HE-Präparat hier und da rosagefärzte Seen und Schlieren.

δ) Pigmente. Von vereinzelten Stellen in Gefäßnähe abgesehen, sind lipoidfärbbare Abbauprodukte kaum nachzuweisen. Körnige Bröckchen, die zum Teil in protoplasmatischen Astrogliazellen liegen, nehmen bei Nissl- und HE-Färbung eine gelbliche, im van Gieson-Präparat eine goldbraune, mit PAS eine rote, bei Gegenfärbung der PAS-Präparate nach KLÜVER eine bräunlich-rote Farbe an. Mit Eisenhämatoxylin lassen sich die Körnchen nicht, mit Carbolfuchsin nicht immer darstellen. Auch das Pigment zahlreicher Thalamuszellen und Gefäßwände reagiert PAS-positiv. Im Nissl-Bild hat das Gefäßpigment eine schwarz-grüne Farbe, im van Gieson-Präparat zeigen die großen (vor allem extra-) cerebralen, cerebellaren und medullären Gefäße in der Intima feinen braunen Pigmentstaub, andere Gefäße zahlreiche goldbraune Bröckchen in Wand und Lumen. Eine erhebliche Pigmentvermehrung im Putamen und eine ebenfalls über das normale Maß hinausgehende im Pallidum geben außer der PAS- eine positive Eisenreaktion. Das Kongorot-Präparat gibt keinen Anhalt für Amyloid. „Corpora amylacea“ häufen sich an subpialen und perivasculären Grenzmembranen, am Rand und im jüngsten Bereich von Entmarkungszonen. Die PAS-positiven Substanzen zeigen im Paraffin- und Celloidin-Schnitt bei Färbung nach v. HIRSCH und PEIFFER wie auch nach STAM keine sichere braune Metachromasie. Im Gegensatz zum normalen Kresylviolettpräparat sind die besser erhaltenen Markpartien aber bei Be- trachtung mit bloßem Auge bräunlich verfärbt.

Morphologische Epikrise. Leber-Cavernom. Fast symmetrische (frontal und apikal stärker als occipital und caudal betonte) Entmarkung der Peripherie beider Großhirnhemisphären mit unterschiedlicher Beteili- gung der U-Fasern; ähnliche Entmarkung beider Kleinhirnhälften; un- systematische seitendifferente Markfaserdegenerationen des Hirnstam- mes, des Rückenmarkes und der Spinalnerven. Uncharakteristische, geringfügige Nervenzellalterationen und -untergänge in Groß- und Kleinhirnrinde, Thalamus, Striatum, Niger, Oliven, Dentatus und Vorderhorn. Gliaveränderungen meist auf Astrocyten beschränkt. Deutliche spon- giöse Auflockerungen. Kaum sudanophile Abbauprodukte. Stellenweise „reaktive“ kleinzelige Infiltration mittlerer Gefäße. PAS-positive Sub- stanzen. Bräunliche Metachromasie in weniger entmarkten Bereichen. Geringe Eisenvermehrung im Linsenkern. Pigmentstaub in protoplas- matischer Astroglia und Gefäßscheiden wenig siderophil.

Die Familie

A. Der Vater (II/4) und seine Angehörigen (II/3, II/2 und III/1). Schuhmachermeister, fleißig, aber tyrannisch. Von seinem 60. Lebensjahr bis zu seinem mit 74 Jahren erfolgten Tod „nervöse“ Bewegungsunruhe und „eigenartige Ideen“. Eine Schwester des Vaters wurde mit 70 Jahren ebenfalls eigenartig und „religiös überspannt“, pflegte aber bis zu ihrem Tode eine andere Schwester, die schon mit 40 Jahren „körperlich behindert“ und „geisteskrank“ wurde. Die einzige Tochter dieser letztgenannten Vaterschwester erkrankte ebenfalls mit 40 Jahren in der gleichen Weise wie ihre Mutter. (Krankenhausakten durch Bombenwirkung zerstört.)

B. Die Mutter (II/5) und ihre Angehörigen (II/6–9). Arbeitsame, freundliche, „demütige“ Frau, unauffällig. Eine Schwester laut Auskunft des zuständigen

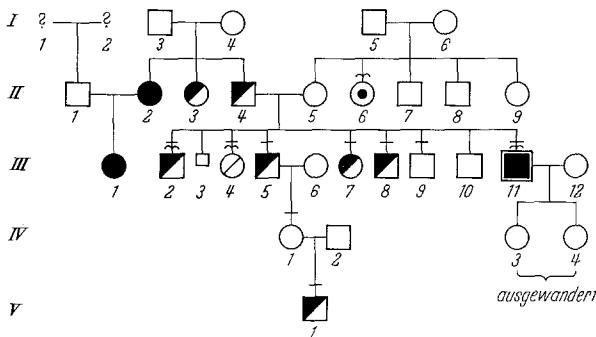


Abb. 8. Stammbaum der Familie. R. ♂ ♂ persönlich untersucht; ♂ ♂ klinische Befunde; ■ Proband; □ ○ „kleine“ Bewegungs- und Verhaltensanomalien; □ aus unbekannten Gründen klein ♂; ● Leukodystrophie; ○ passageres Opticusödem; ○ „cerebrale Abzehrung“

Pfarramtes mit 25 Jahren an „cerebrospinaler Abzehrung“, ein Bruder mit 71 Jahren an „Tuberkulose oder Carcinomatose der Eingeweide“, zwei weitere Geschwister (1 ♂, 1 ♀) in hohem Alter an „Tumor der Baucheingeweide, Darmverschluß“ und an „Sarkom, Gehirnmetastasen“ gestorben.

C. Die Geschwister (III/2–10) des Probanden (III/11) und deren Nachkommen (IV/1, V/1). III/2 Lebenslauf. Wegen Unterernährung 1 Jahr zu spät eingeschult. Abitur, kaufmännische Ausbildung, beste Qualifikation; Prüfung für gehobenen Verwaltungsdienst: Zweitbester des Landes. 50 Monate Infanterist, Verwundungen, Auszeichnungen. 1919 (28jährig) Heirat. Kämpfe gegen Spartakisten, Organisation der Abstimmung in Oberschlesien, hohe Auszeichnungen. 1934 Eröffnung einer Druckerei; trotz Bombenzerstörung zu anerkanntem Verlag ausgebaut. „Immer schwierig“. Harter „Haustefel“; weicher „Gassenengel“.

Befund (2 Jahre vor dem Tode). 70jähriger, 1,68 cm großer Mann. Jahrelang stenokardische Anfälle und Magenbeschwerden. Ausgeprägter arcus senilis beiderseits. Leichte choreatische, in Pseudospontanbewegungen eingebaute Zuckungen der Arme, besonders der Schultern, aber auch der Hände; unwillkürliche Bewegungen der Beine und des Rumpfes, etwas zu schnelles Rucken des Kopfes bei Blickwendung, kurzes Vorstülpeln des Mundes, vorüberhuschendes Lächeln oder unwilliges Stirnrunzeln, blitzartiges Zukneifen oder Aufreißen der Augen. Die ganze Bewegungsunruhe ist aber nur angedeutet und wird vor dem Hintergrund einer geistig sehr wachen, wendigen und aktiven Persönlichkeit bald übersehen oder als motorische Schrulle registriert. *Beobachtungen bis zum Tode* (Angaben der

Ehefrau). Plötzliche Bewegungen des kleinen, agilen Mannes „wie wenn ein Kurzschluß zwischen Wille und Ausführungen bestünde“. „Sprang“ morgens immer aus dem Bett. Sekundenlange Zustände, in denen er „abwesend“ und sein Blick „irr“ wirkte, vor allem, wenn er grübelte oder verstimmt war; dabei Abweichen des li. Auges nach außen. Wußte selbst von diesen 5 Jahren vor dem Tod einsetzenden Störungen nichts. 1 Jahr vor dem Tode „hingefallen“ (Apoplexie?). Danach oft kurzdauerndes „Wackeln“ und „Schwachwerden“ des li. Armes und (noch mehr) Beines: zeitweilig 4–6 mal pro Tag. Fuhr noch 2 Wochen vor dem Tode seinen Wagen durch die Alpen, sägte in den letzten Lebenstagen Äste von Gartenbäumen. Morgens vor dem Bett liegend gefunden; bewegungs- und sprachunfähig; konnte noch schreiben.

III/4. Frisch-natürliche, 68jährige Frau, die gerade ihr großes Textilgeschäft auflöst. (Ehemann 82 Jahre!) „Vor einiger Zeit“ auf dem re. Auge vorübergehend blind. Blutdruck wechselnd. — Ophthalmologisch: „passageres Opticusödem“.

III/5. 66jähriger pensionierter Postbeamter. „Wie der Vater und der älteste Bruder.“ „Kann keine Ruhe geben.“ Objektiv: Ähnliche „kleine Bewegungsstörungen“ wie der älteste Bruder; sonst unauffällig.

V/1 = Enkel von III/5. 10jähriges, aufgewecktes Kind, das mit häufigem Schulterzucken, An-den-Kragen-Greifen, Zwinkern und Nicht-still-Sitzen die gleiche typische Unruhe zeigt. (Mutter unauffällig.)

III/7. 61jährige, geschiedene Frau; vier Kinder. Mit zunehmender Spannung auffälliges Augenzwinkern und mehrfach unmotivierte Schmatzbewegungen. Leicht überschießende Körpermotorik. — Nach Aussagen der Schwester charakterlich dem ältesten Bruder ähnlich.

III/8. 54 Jahre, Schneider. Kein Besuch gestattet. *Aussagen der Angehörigen.* Sei überspannt. Nacharbeit (neben seinem täglichen Beruf!) ohne Rücksicht auf seine Familie. Erbschaft abgelehnt. Ähnele in seinen Bewegungen dem Ältesten, „der ja auch wenig schließt“.

III/3. Klein gestorben. *III/9–10.* Unauffällig.

Diskussion

„Psychopathie“, „abnorme Reaktion“, „psychogene Gangstörung“, „encephalomyelitis disseminata“, „Morbus Wilson“ oder „Strümpell-Westphalsche Pseudosklerose“, „cerebellare Ataxie“, „atrophie cerebelleuse tardive“, „olivo-ponto-cerebellare Atrophie“, „atypischer Morbus Parkinson“, „atypische Erbchorea“: so lauten im vorliegenden Fall die klinischen Verdachtsdiagnosen. Die Angehörigen meinten, es sei vielleicht eine Lues im Spiel. Wer sich nicht in die Nähe jener Praxis und „Philosophie“ begeben wollte, die durch den „ständigen Mißbrauch einer eigens zu diesem Zweck geschaffenen Terminologie⁵“ gekennzeichnet ist, war zunächst nosologisch ratlos.

Bei Berücksichtigung aller Befunde und entsprechender Bezugsfälle aus der Literatur läßt sich keine der genannten Diagnosen aufrechterhalten. Auch die Folgen einer Salvarsan- oder Penicillinbehandlung, Komplikationen einer Heilserumapplikation oder einer Alkohol-, Barbiturat- oder Co-Intoxikation, an die auf Grund der Vorgeschichte gedacht werden muß, bieten klinisch-anatomisch andere Bilder^{1,6,10,12}.

Die Kombination zusammenhängender Entmarkungen im Großhirn und mehr diskontinuierlicher Degenerationen tiefer gelegener Bezirke könnte im Sinne einer „transitional sclerosis¹¹“ gedeutet werden. Erkrankungsalter und Krankheitsdauer stehen dem nicht entgegen, und entzündliche Phänomene brauchen in den Spätstadien langsam verlaufender Leukencephalitiden nicht mehr stark ausgeprägt sein. Das klinische Bild, die serologischen Befunde und morphologische Einzelheiten (wie Lokalisation der Hemisphärenentmarkung, Art und Grad der cellulären und spongiösen Veränderungen, färberische Reaktionen usw.) stützen diese Annahme aber wenig. *Ex juvantibus* ist auch weder eine Entzündung noch eine primär hyperergische Reaktionslage wahrscheinlich zu machen. — Eine blastomartige Sklerose läßt sich ausschließen.

Die Kleinherdigkeit eines Teiles der Ausfälle, die (mechanische) Verlagerung und der Schwund von Purkinje-Zellen wie auch die Lichtung der Körnerschicht im Entmarkungsbereich läßt an ein passageres, eventuell rezidivierendes Ödem denken⁷. Zu dieser Deutung passen aber weder der Verlauf der Erkrankung noch das histologische Bild (z. B. im van Gieson-Präparat).

Die spongiösen Entmarkungsbezirke scheinen zunächst gegen eine Leukodystrophie zu sprechen. Man sollte aber nicht vergessen, daß spongiöse Veränderungen nicht nur bei dem „spongy type¹³“, sondern auch bei anderen leukodystrophischen Heredodegenerationen vorkommen.

Eine „neutral fat leucodystrophy“ und die fibrinoiden Formen, die typische Pelizäus-Merzbachersche Erkrankung und die mit der Produktion von Globoidzellen oder Rosenthal'schen Fasern einhergehenden Prozesse lassen sich von vornherein ausschließen. Für einen Spätfall der orthochromatischen Form findet sich zu wenig Eigenpigment; für eine metachromatische Leukodystrophie ist die Metachromasie zu geringfügig. Eine späte Pelizäus-Merzbachersche Krankheit läßt sich weder hirnpathologisch noch durch den proportionierten relativen Kleinwuchs⁸ in der Familie, die psychomotorischen Eigenarten und das Lebercavernom⁹ des Probanden wahrscheinlich machen.

Die körperbaulichen und charakterlichen Besonderheiten des Probanden und die Familienbefunde (vor allem mütterlicherseits) dürfen nur vorsichtig gewertet werden. Allzuleicht könnten hier Vorstellungen von „familiärer Belastung“ und „allgemeiner Degeneration“ auftauchen, die mit den Erkenntnissen der modernen Genetik nicht vereinbar sind.

Trotzdem ergibt sich der Verdacht auf eine hereditäre, autosomal dominant vererbbarer Erkrankung. Nach übereinstimmenden Aussagen der Angehörigen ist eine Vaterschwester und deren Tochter im gleichen Alter in gleicher Weise erkrankt und gestorben. Dieser Verdacht wird durch die kriegsbedingte Vernichtung klinischer Unterlagen nicht ent-

kräftet. Die abnormalen Merkmale des Vaters, einer weiteren Vaterschwester und mehrerer Geschwister des Probanden kann man als erbliche Phänomene eigener Art — aber auch als „*formes frustes*“ einer einheitlichen Erbanlage mit unterschiedlicher Expressivität betrachten.

Dann würde es sich um erbliche, graduell abgestufte, metabolische Entgleisungen der Markfaserfunktionen handeln, die das Zusammenspiel bestimmter (u. a. temporabasaler) Hirnstrukturen derart stören, daß psychomotorische und charakterliche Anomalien resultieren. Eine schwere Erkrankung mit ausgedehnten Entmarkungen könnte auf seltener Faktorenkonstellationen (wie bei dem Probanden und seinen Verwandten II/2 und III/1) beschränkt sein. Wenn solche phänogenetischen Überlegungen und formalgenetische Deutungsversuche im Sinne einer Polyphänie, Polyallelie, multifaktoriellen Vererbung usw. auch wie ein theoretisches Spiel vager Möglichkeiten erscheinen, so steht doch außer Zweifel, daß man die genealogischen Daten als solche berücksichtigen muß.

Das neuropathologische Bild ist zwar schwer klassifizierbar, widerspricht einer Einordnung in die formenreiche Gruppe der erblichen Leukencephalosen aber nicht, während ein Beweis für eine Leukencephalitis auch in frischeren Entmarkungsbereichen fehlt. Bei angemessener Beachtung der Familienbefunde kommen wir deshalb zu dem Schluß, daß der Begriff „spät-adulte Leukodystrophie“ die mitgeteilten Beobachtungen zutreffend bezeichnet.

Die phänogenetische Deutung derartiger Befunde bedarf weiterer Bemühungen. Auf psychologische und kultur- bzw. sozialanthropologisch interessante Einzelheiten kann hier nur verwiesen werden. Das Thema „Leukodystrophie“ bietet jedenfalls noch viele ungelöste, lohnende Aufgaben: *quod erat demonstrandum*.

Zusammenfassung

Es wird über eine eigenartige, im 41. Lebensjahr beginnende, progressive Erkrankung eines mit 52 Jahren verstorbenen Mannes berichtet. Die klinischen und neuropathologischen Befunde lassen sich bei Berücksichtigung genealogischer Daten unter dem Begriff einer spät-adulten Leukodystrophie zusammenfassen.

Den Herren Dr. L. VAN BOGAERT, Prof. Dr. J. HALLERVORDEN, Prof. Dr. H. JACOB, Prof. Dr. J. E. MEYER, Doz. Dr. J. PEIFFER und Prof. Dr. W. SCHOLZ möchte ich für die Durchsicht meiner Präparate und für die Diskussion der erhobenen Befunde auch an dieser Stelle aufrichtig danken.

Literatur

- 1 BIELSCHOWSKY, M.: Über Markfleckenbildung und spongiösen Schichtenschwund in der Hirnrinde der Paralytiker. *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **25**, 72 (1919).
- 2 CREUTZFIELDT, H. G.: Zur Genese der diffusen Sklerose. 3. Int. Congr. Neur. Kopenhagen 1939, S. 428.
- 3 HALDANE, J. B. S.: The relative importance of principal and modifying genes in determining some human diseases. *J. Genet.* **41**, 149 (1941).

- ⁴ HALLERVORDEN, J.: Eigenartige und nicht rubrizierbare Prozesse. Bumkes Handbuch d. Geisteskrankheiten, Bd. XII, S. 1065. Berlin: Springer 1930.
- ⁵ HEISS, R.: Persönliche Mitteilung.
- ⁶ JACOB, H.: Über diffuse Markdestruktion im Gefolge des Hirnödems. Z. ges. Neurol. Psychiat. **168**, 382 (1940).
- ⁷ — Zur histopathologischen Diagnose des akuten und chronisch rezidivierenden Hirnödems. Arch. Psychiat. Nervenkr. **179**, 159 (1948).
- ⁸ LÜTHY, F., e F. BARONTINI: Sulla cosiddetta „sclerosi cerebrale diffusa a cellule globoidi“. Riv. Pat. nerv. ment. **77**, 459 (1956).
- ⁹ —, u. A. BISCHOFF: Die Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. Ihre Zuordnung zu den Leukodystrophien an Hand von drei eigenen familiären Fällen. Acta neuropath. (Berl.) **1**, 113 (1961).
- ¹⁰ MÜLLER, G.: Progressive Paralyse mit starker Marksclerose. Z. ges. Neurol. Psychiat. **133**, 620 (1931).
- ¹¹ POSER, CH. M.: Diffuse-disseminated sclerosis in the adult. J. Neuropath. exp. Neurol. **16**, 61 (1957).
- ¹² ROUTSONIS, K. G.: Entmarkungsencephalitis nach Penicillintherapie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **183**, 449 (1962).
- ¹³ WOLMAN, M.: The spongy type of diffuse sclerosis. Brain **81**, 243 (1958).

Dr. H. OEPEN, 355 Marburg/Lahn,
Institut für Humangenetik, Robert Koch-Straße 7