

Aus der Neuropathologischen Abteilung (Doz. Dr. COLMANT)
der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. H. BÜRGER-PRINZ)

Die „Pontocerebellaren Dystrophien“

Über sogenannte zentrale pontine Myelinolyse und verwandte Prozesse*

Von

HANS JOACHIM COLMANT

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Dezember 1964)

SCHOLZ hat in den 20er Jahren in einer Studie über die bis dahin kaum bekannten Leukodystrophien Sonderformen der Makroglia beschrieben, die uns heute in einem ganz anderen Zusammenhang beschäftigen sollen. In den vergangenen Jahren haben wir fünf durch ihr Gewebssyndrom merkwürdige Beobachtungen sammeln können, die im folgenden näher dargestellt werden. Sie sind nicht nur untereinander sehr ähnlich, sondern lassen auch Beziehungen zur erstmals von ADAMS et al. geschilderten sogenannten zentralen pontinen Myelinolyse, zur Wilson-Sklerose und zur Wernickeschen Encephalopathie erkennen. Hierauf wird in der Diskussion noch eingegangen werden.

Kasuistik

Fall 1. H. D., ♂, geb. 1938, gest. 1958.

In der mütterlichen Familie soll die Urgroßmutter unter „Lachkrämpfen“ gelitten haben, eine Großtante unter Krampfanfällen. Eine weitere Großtante war als Schizophrenie 18 Jahre in einer Anstalt.

EA. Normale Geburt. Im 3. Lebensjahr Poliomyelitis; mit 11 Jahren Tenotomie wegen eines Spitzfußes. Als Oberprimaner 1. Schub einer Prozeßpsychose. 1 1/2 Jahre später 2. Schub. Seit Mai 1958 in Anstaltsbehandlung. Hier Vergiftungsideen, optische und akustische Halluzinationen, katatone Erregung, Stereotypien und starke Aggressivität. Behandlung mit 40 Elektrovollschöcks und großer Insulinkur. Später schwere Kontaktstörungen, inadäquates Affektverhalten, Grimassieren, Antriebsarmut und Zerrfahrenheit. Seit September 1958 erneut schwere motorische Unruhe, zeitweise verwirrt und kataleptisches Haltungsverharren. Anfang Oktober Nahrungsverweigerung; ließ unter sich. Ende November kataton-stuporöses Bild. Leichte Temperaturen wurden zunächst mit einer Balanitis in Zusammenhang gebracht; dann ließen hohes Fieber, Erbrechen, starke Kreislauflabilität und zunehmende Bewußtseinsstörungen an eine Encephalitis denken. Der neurologische Befund war bis auf einen positiven Knipsreflex an der re. Hand und einen erschöpfbaren Fußklonus li. normal. Im Liquor Pandy +, 4/3 Zellen. Am 9. Dez. Tod unter dem Bilde des zentralen Versagens von Kreislauf und Atmung.

* Herrn Prof. Dr. W. SCHOLZ zum 75. Geburtstag in herzlicher Verehrung zugeeignet.

*Allgemeinsektion*¹. Blutig-schleimige Bronchitis. Beginnendes Lungenödem. Histologisch leichte Stauung und Verfettung der Leber.

Hirnbefund (S 43 a/59). Makroskopisch allgemeine Stauung; geringe flächenhafte Subarachnoidalblutung.

Mikroskopisch herdförmige Gliawucherung (siehe unten) mit Schwerpunkt in den Kleinhirnmarkungen. Rinde, tiefes Mark und N. dentatus intakt. Unvollständige Entmarkung und beginnender Fettabbau. Verstreute diapedetische Blutungen bei starker Blutfülle des Marklagers. Im Brückenfuß Bevorzugung lateraler Abschnitte; befallen sind Brückenkerne und durchziehende Faserbahnen. Leichte Marklichtung, aber noch kein Fettabbau. Weitere Herde proliferierender Glia im N. limitans thalami, Corpus geniculatum laterale, Ammonshornrinde und in der Capsula externa u. extrema, von hier aus auf die Basis von Putamen und Pallidum übergreifend. Weitere ganz frische Herde im Markkegel von T 3 einer Seite. Bei ausführlicher Untersuchung kein weiterer Befund. In den geschilderten Gliaproliferationsherden findet man — rein beschreibend — teils spindelige Zellen mit ovalen mittelgroßen Kernen mittleren Chromatingehalts, teils plasmareichere Elemente mit fein-retikuliert-schaumigem Zelleib und rundlichen mäßig chromatinreichen Kernen. Die Entstehung dieser Zellen aus Vorstadien mit zartem fein verzweigtem, im Nissl-Präparat rötlich tingiertem Zellplasma, die oft an aktivierte Mikroglia erinnern, über kleeblattförmige oder schlauchzellartige Elemente und großleibige Zellen mit stummelartigen Fortsätzen (Kammerzellen) bis zu abnorm großen Körnchenzellen läßt sich vielerorts gut verfolgen. Letztere sind nicht nur durch ihre Größe, sondern auch durch ihre nicht ganz ideale Rundung, die oft unvollständige Ablösung aus dem Gewebsverband und ihre Kerngröße auffällig.

Fall 2. M. E., ♀, geb. 1901, gest. 1962.

Schon immer schwierige und geltungssüchtige, zunehmend sonderlingshafte Postsekretärin. Soll in den letzten Jahren einen Schlafmittelabusus betrieben haben (10—15 Tabl. eines unbekannten Präparats tgl.). Vorübergehende Anstaltsbehandlung wegen einer gereizt-hypochondrisch gefärbten Verstimmung („mischbildhafte Psychose“). Die letzte Krankenhausaufnahme erfolgte wegen hochgradiger motorischer Unruhe mit erschwelter Auffassung, Nahrungsverweigerung und Inkontinenz. Neurologischer Befund während des gesamten weiteren Verlaufs unauffällig. BSG extrem beschleunigt; Leukocytose von 11800. Nach dem EEG Verdacht auf einen diffusen hirnatrophischen Prozeß, durch das Pneumoencephalogramm bestätigt. 6 Monate a. m. starke Haut-, Zahnfleisch- und Darmblutungen mit Entwicklung einer Anämie (Hb 54%) bei erheblichem Thrombocytenmangel (unter 10000). Eine Moschkowitzsche Erkrankung ließ sich ausschließen; es wurde eine arzneimittelallergische Thrombocytopenie in Erwägung gezogen. Erst nach 6 Wochen ließ sich die Blutungsneigung beherrschen. Im folgenden wechselnd hochgradig erregt oder tagelang stuporös. Zuletzt Entwicklung zahlreicher Decubitalulcera, Pneumonie und Exitus Ende Januar 1962.

Bei der *Allgemeinsektion*² an den inneren Organen kein wesentlicher Befund. Pachymeningeosis haemorrhagica interna.

Hirnbefund (S 93/62). Rostbraune Verfärbung der weichen Häute über der re. Hemisphäre. Mäßiger, frontal betonter Hydrocephalus internus. Hochgradige Atrophie des re. Temporallappens, besonders in T 2 bis T 4.

¹ Herrn Dr. med. habil. DIETRICH danken wir für die Übersendung des Gehirns und die freundliche Überlassung seiner Befunde zu Fall 1 und 3.

² Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. C. KRAUSPE, Pathologisches Institut der Universität Hamburg, danken wir für die freundliche Überlassung des Sektionsprotokolls.

Mikroskopisch lassen sich zwei verschiedene Prozesse voneinander unterscheiden: Im re. Schläfenlappen findet sich eine hochgradige Rindenatrophie, besonders in der 2.—4. Rindenschicht, mit massiver Wucherung faserbildender Astrocyten in Rinde und Marklager. Miteinbezogen sind G. hippocampi und Inselrinde; eine stärkere Gliavermehrung zeigen noch das Gebiet der Capsula externa und extrema, Putamen und vordere Abschnitte des Mandelkerns. Drusen oder Alzheimer'sche Fibrillenveränderungen sind nicht nachweisbar. Das Bild entspricht am ehesten dem einer Pickschen Atrophie.

Unabhängig davon finden sich wieder herdförmige Gliawucherungen. Wie in Fall 1 treten spindelige Elemente mit wurstförmig geblähtem Zelleib und plasma-

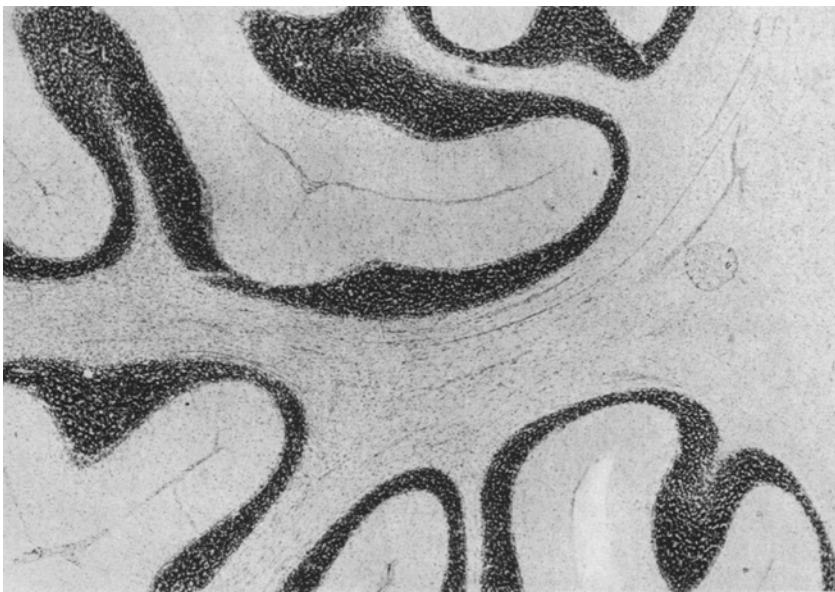


Abb. 1. Beob. 5 (S. 58a/59) Nissl-Fbg. Vergr. 7fach. Kleinhirn. Gliose der Markbäumchen bei intakter Rinde und Freibleiben des tiefen Marklagers

reichere Zellen auf, die sich zu großen, teilweise sudanpositiv reagierenden Gitterzellen abrunden. Amitotische Zellteilungen überwiegen. Auch regressive Kernveränderungen werden sichtbar. Die Markscheiden sind — bei erhaltenen Achsenzylindern — stellenweise leicht gelichtet.

Auch die Verteilung der Herde entspricht der im Falle 1. Betroffen sind: Markkegel des Kleinhirns, vor allem die des Wurms und lateraler Hemisphärenabschnitte, Kerne und Bahnen des Brückenfußes (besonders lateral), Corpus geniculatum laterale und das Feld H_1 der Ammonshornrinde, wo sich die häufig sudanpositiv reagierenden gliösen Elemente bandförmig bds. der Pyramidenzellschicht anordnen.

Fall 3. D. F., ♀, geb. 1920, gest. 1961.

Zur klinischen Vorgeschichte nur ganz unvollständige Angaben möglich. Die debile Kranke kam 3 Wochen a. m. wegen eines stuporösen Zustandes in Behandlung, bot zeitweise heftige Erregungszustände und verweigerte die Nahrung. Zuletzt komatös. Örtlich wechselnde grobe Zuckungen in der gesamten Skelettmuskulatur. Temperaturanstieg auf 39°C. Im Blutbild 24000 Leukocyten bei 10 Stabkernigen.

Rest-N 100 mg-%. Blutzucker 148 mg-%. Urin normal. Im cisternal gewonnenen Liquor Pandy: opal; 12/3 Zellen; Zucker 198 mg-%! Exitus im schweren Kreislaufkollaps. Klinisch waren latente Sepsis, Meningitis tbc. und zuletzt eine ätiologisch unklare Encephalitis in Erwägung gezogen worden.

Bei der *Körpersektion*¹ kein wesentlicher Befund.

Hirnbefund (S 1/64). Gehirn makroskopisch unauffällig. Mikroskopisch hochgradige Gliawucherung in den Kleinhirnmarkzungen. Noch keine sichere Entmarkung; kein Fett. Ähnliche Herde im Brückenfuß und in der medialen Schleife. Geringfügige Veränderungen in der Haube der Medulla oblongata und in der Capsula externa und extrema. Kein weiterer Befund.

Fall 4. D. S., ♀, geb. 1939, gest. 1963.

Familienanamnese unwesentlich. Seit dem 6. Lebensjahr Anfälle von Bewußtlosigkeit mit klonischen Zuckungen, Zungenbiß und Einnässen. In letzter Zeit Anfallshäufung und schwere Wesensänderung. Über die letzten Lebenswochen existieren nur sehr dürftige Aufzeichnungen. Einweisung erfolgte zur Durchführung einer Interruptio im 3. Schwangerschaftsmonat. Bei Aufnahme bestand aber ein tiefes Koma (nähere Vorgeschichte nicht zu erfahren) bei Temperaturen von 40,4°C. BSG 66/120 mm; im Blutbild Leukocytose von 20300. Liquor: 21/3 Zellen; Ges. E normal, Erhöhung der α 1-, α 2- und β -Globuline. Rest-N-Anstieg von 63 auf 135 mg-%. Hypokaliämie bei relativ hohen Blut-Ca-Werten. Bilirubin im Blutserum 1,2 mg-%.

Eine Intoxikation oder ein epileptischer Ausnahmezustand konnte nicht wahrscheinlich gemacht werden. Am Tage nach der Aufnahme noch ein Krampfanfall. Während des neuntägigen Klinikaufenthaltes ständig komatös. Final ganz plötzlich irreversibler Kreislaufkollaps und Atemlähmung.

*Allgemeinsektion*¹. Kollapsherz. Interstitielles Lungenemphysem. Inkompletter Abort mit 10 cm langem maceriertem Föten.

Hirnbefund (S 64/63). Geringe Blutung in die weichen Häute über Brücke und Kleinhirn. Makroskopisch kein weiterer Befund. Mikroskopisch wiederum massive Gliaproliferation in den Kleinhirnmarkzungen, besonders im Wurm und in lateralen und ventralen Anteilen der Hemisphären, u. a. mit Auftreten zahlreicher Gitterzellen, starker Schwellung der Gefäßendothelien, vielen kleinen Blutungen, Plasmaaustritt sowie diffuser und stellenweise auch herdförmiger Markscheidenlichtung. Stellenweise sogar Reduktion der Achsencylinder. Selten bereits Neutralfett. In der Rinde sogenannte akute Körnerzellnekrose ohne jede Gliareaktion. Erhebliche Beteiligung des medialen und lateralen Brückenfußes; geringe Veränderungen in ventralen Haubenkernen. Dichte Wucherung schlauchzellartig geblähter Gliazellen im Corpus geniculatum laterale (geringfügig auch im Opticus) sowie im Centrum medianum von Luys und im N. parafascicularis thalami. Zwei kleinere Herde liegen in der Lamina medullaris interna. Massive Beteiligung von Capsula externa und extrema sowie des lateralen Putamens (graue Substanz und Markstrahlen), des Ammonshorns bds., einseitig auch mit Ganglienzellausfall in H_1-H_3 , sowie in den Markkegeln von T_2-T_4 mit Einschluß tiefer Rindenschichten, Auftreten von Neutralfett und kleinen Blutungen. Endlich finden sich Gliaherde mit Fettspeicherung im N. amygdalae. Im übrigen allgemeine Astrogliavermehrung mit relativ großen und chromatinarmen, oft zu mehreren zusammenliegenden Kernen. In der vorderen Zentralregion ein kleinerer Herd mehrkerniger protoplasmatischer Astrocyten.

Fall 5. N. Y., ♀, geb. 1903, gest. 1959.

Familienanamnese unbekannt. 1951 Cystopyelitis. Ende 1958 „Erkältung“; seitdem bettlägerig. Mitte Februar 1959 starke Schmerzen im ganzen Körper und

¹ Herrn Prof. Dr. E. LAAS, Pathologisches Institut des Allgemeinen Krankenhauses Heidberg, Hamburg-Langenhorn, danken wir für die Übersendung des Gehirns und die freundliche Überlassung des Sektionsprotokolls zu Fall 4 und 5.

zunehmende Verwirrtheit. Bei Aufnahme schwerster Kreislaufkollaps und Anurie. Schlaffe Tetraparese. Liquor normal. BSG 16/38 mm Rest-N 120 mg-% Leukocytose von 26000. Im Urin reichlich Leukocyten und Bact. coli. Trotz Besserung des Kreislaufs weiterer Rest-N-Anstieg bis auf 180 mg-%. Starke Erhöhung der Alkali-Reserve (37 Vol-%). Später nach NaCl- und Traubenzuckerinfusionen Abfall des

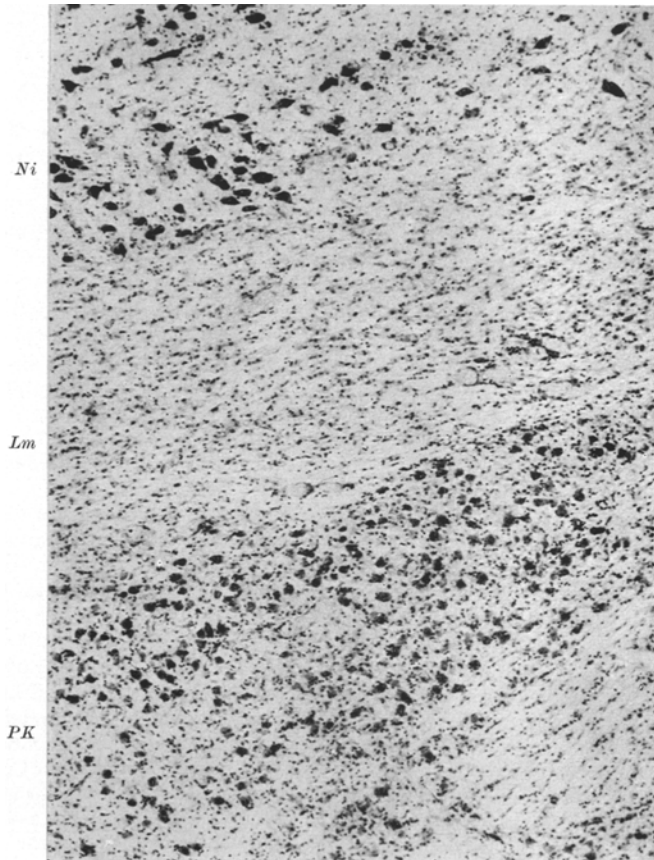


Abb. 2. Beob. 5 Nissl-Fbg. Vergr. 69fach. Proximale Brücke. Dichte Gliaproliferation in den Brückenkernen (PK) und in der medialen Schleife (Lm). Substantia nigra (Ni) nahezu frei

Rest-N-Wertes auf 64 mg-%. Zeitweise wurden sogar wieder alle Extremitäten bewegt. Blieb aber verwirrt; zum Teil Korsakow-artiges Bild. Zuletzt komatös und Exitus unter dem Bilde des zentralen Versagens.

Allgemeinsektion. Lungenembolie bei frischen Thrombosen der Schenkelvenen. Alte pyelonephritische Narben.

Hirnbefund (S 58a/59). Makroskopisch leichte Volumenvermehrung. Zahlreiche kleinste Blutungen im caudalen Hirnstamm. Mikroskopisch ist das Bild durch die Überlagerung mehrerer Syndrome kompliziert:

Im Rückenmark zeigen die Vorderhornganglienzellen hochgradige retrograde Reaktionen, die Wurzelnerven degenerierende Faserbündel ohne entzündliche Erscheinungen (übrige Peripherie nicht untersucht).

Das Syndrom einer Wernickeschen Encephalopathie läßt sich in den Cc mamillaria, in der Wand des 3. Ventrikels und in der Mittelhirnhaube nachweisen. Es handelt sich um schwere ganz typische Veränderungen mit massiver Capillarproliferation, Mikro- und Astroglawucherung und zahlreichen kleinen Blutungen.

Bds. im Thalamus liegt eine hochgradige Verödung der Nn. rostralis, mediodorsalis, laterodorsalis und Pulvinar vor. Diesen letzteren Befund konnten wir in 20 von 30 Fällen mit Wernickescher Encephalopathie erheben; er soll in Kürze anderenorts eingehender dargestellt werden.

Schließlich finden sich nach Prozeßstruktur und Lokalisation übereinstimmende Gliaproliferationen mit extrem schwerer Beteiligung der Kleinhirnmarkzungen, wo es u. a. zu zahlreichen kleinen Blutungen gekommen ist. Analoge Befunde besonders im lateralen Brückenfuß (Ponskerne und durchziehende Faserbahnen) mit Übergreifen auf die medioventrale Haube. Weitere Herde im Bereich des N. limitans thalami, in der Gegend der Forelschen Felder und der Zona incerta, im Ammonshorn und vereinzelt im Temporal- und Orbitalmark.

Diskussion

Die fünf beschriebenen Fälle ähneln einander nach Prozeßstruktur und Lokalisation außerordentlich. Es handelt sich um einen die Markkegel der Kleinhirnbäumchen (Abb. 1) bevorzugenden Prozeß, der die Kleinhirnrinde verschont und lediglich geringfügig auf innerste Lagen der Körnerschicht übergreift. Tiefes Marklager und N. dentatus bleiben frei. Alle fünf Fälle zeigen ferner eine Beteiligung des Brückenfußes mit Bevorzugung laterodorsaler Anteile und der Rapheregion. Graue und weiße Substanz sind häufig in gleicher Weise beteiligt (Abb. 2). Oft mitbetroffen sind ferner der äußere Kniehöcker, die Capsula externa und extrema, der N. amygdalae und das Ammonshorn (Abb. 3), zum Teil auch das Marklager angrenzender Temporalwindungen und der N. limitans thalami. Fall 4 ist durch weitere Veränderungen im Centrum medianum von Luys und im Putamen ausgezeichnet. Bei zwei unserer Beobachtungen liegt überdies jeweils ein ganz andersgearteter cerebraler Prozeß vor: in Fall 2 eine Picksche Atrophie eines Temporallappens, in Fall 5 eine Kombination von Wernickescher Encephalopathie mit schwerer Thalamusverödung und Polyneuropathie. Die anhand dieser Fälle beschriebene Prozeßverteilung ist sehr ungewöhnlich und deckt sich mit keinem uns bekannten Syndrom.

Dennoch lassen sich bezüglich mancher Einzelheiten Parallelen finden. Die bedeutsamste ist die mit der sogenannten zentralen pontinen Myelinolyse, die erstmals von ADAMS u. Mitarb. vor einigen Jahren beschrieben wurde. Inzwischen sind mehr als 40 einschlägige Fälle bekannt. Auch bei ihnen handelt es sich um einen glösen Proliferationsprozeß, der Zeichen eines entzündlichen oder kreislaufbedingten Geschehens vermissen läßt.

Ein Teil dieser Fälle bietet großflächige symmetrische Totalentmarkungen im Zentrum der Brücke. In einigen Fällen war der Prozeß noch nicht so weit vorgeschritten, gelegentlich war es dagegen sogar zur Bildung cystischer Hohlräume gekommen. Etwa ein Drittel der bisherigen Beobachtungen betraf Alkoholiker, aber auch bei den übrigen lagen

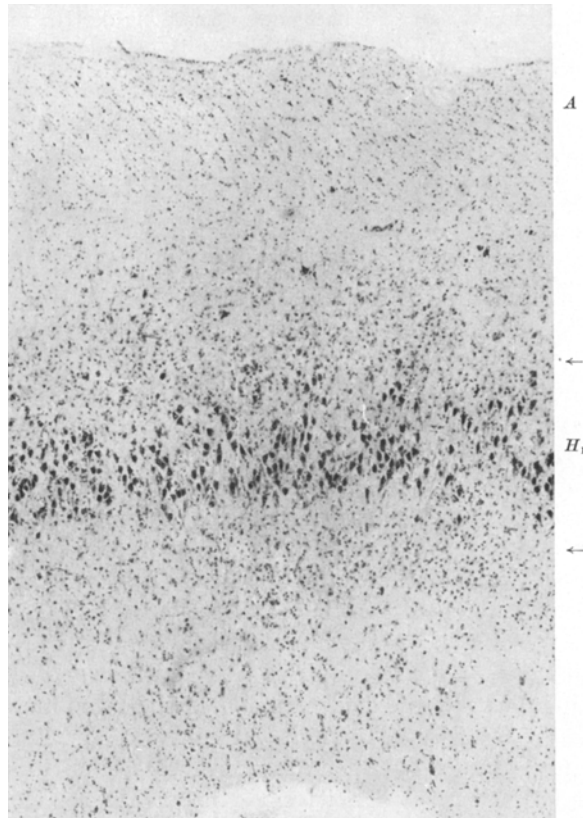


Abb. 3. Beob. 2 (S. 93/62) Nissl-Fbg. Vergr. 44fach. Ammonshorn (H_1). Streifenförmige Gliawucherung bds. der unbeteiligt gebliebenen Pyramidenzellschicht ($\frac{1}{2}$). Auch Alveus (A) unverändert

schwere chronische Stoffwechselstörungen verschiedenster Art vor, wie noch zu erörtern sein wird. Wir selbst fanden in einer Serie von 37 eigenen Beobachtungen von verschiedenartigen Encephalopathien bei chronischem Alkoholismus siebenmal pontine Veränderungen. Hierbei handelte es sich stets um recht frische, offenbar erst im Beginn befindliche Prozesse. Die Entmarkung war nur unvollständig oder fehlte, der Fettabbau oft erst angedeutet. Immer aber fand sich eine hochgradige Gliawucherung teils in den durchziehenden Markstrahlen, teils in der grauen Substanz.

Nur einmal lagen auch ganz beginnende Kleinhirnmarkveränderungen der beschriebenen Art vor, jedoch so gering, daß wir diesen Fall hier nicht aufgenommen haben. Zwei dieser Beobachtungen zeigten zusätzlich Gliaproliferation im Corpus geniculatum laterale bei erhaltenen Ganglienzellen und ruhigem Gefäßsystem. Gleichartige herdförmige Gliawucherung konnten wir auch bei weiteren Fällen von Wernickescher Encephalopathie ohne pontine Veränderungen nachweisen und zwar wiederum vor allem im N. amygdalae, in der Ammonshornrinde und im äußeren Kniehöcker. Diese Übereinstimmungen werden uns weiter unten nochmals beschäftigen.

In der Literatur über die zentrale pontine Myelinolyse finden sich ebenfalls einige Hinweise auf wenigstens teilweise vergleichbare Befunde:

So berichten, um nur einige Beispiele zu nennen, MATHISSON u. OLSZEWSKI von einem Entmarkungsherd im Kleinhirnmarklager, symmetrischen Nekrosen im Putamen und Caudatumkopf und vor allem im Sommerschen Sektor der Ammonshornrinde (Fall 1). Ihr Fall 2 weist fleckförmige spongiöse Gewebsveränderungen mit Ganglienzelllichtung der zweiten und dritten Rindenschicht sowie subtotaler Ammonshornrindenverödung mit extremen Gliosen auf. Im Fall 1 von ADAMS 1961 ist von Rindenherden in der dritten und fünften Schicht, insbesondere aber von einer Ganglienzelllichtung im Sommerschen Sektor mit reichlich Fett die Rede. Im Fall 2, einem Kinde, das nach einem Status epilepticus starb, war es neben schwerem Purkinjezellausfall und Thalamusverödung zu erheblichen Hippocampuschäden, Veränderungen im Mandelkern und in „subthalamischen Kernen“ sowie zu Entmarkung und Gliose in der Capsula externa und extrema, ferner der lateralen Commissura rostralis und vielfach im Subcortex gekommen. In der Arbeit von ADAMS et al. 1959 werden in Fall 1 leichte Astro- und Mikrogliavermehrung im Ammonshorn erwähnt. Begleitende Veränderungen berichten auch BERRY u. OLSZEWSKY, so in Fall 1 laminäre Gliosen meist am Windungsgrund und in tiefen Rindenschichten, spongiöse Herde im Thalamus (ohne nähere Angaben), sowie Entmarkung von Markbündeln im Putamen und Caudatum mit Fett, deren Genese sie offenlassen.

Obwohl bei einem Teil dieser Befunde Kreislauffaktoren als Ursache der Veränderungen nicht auszuschließen sind, fällt bei anderen die Übereinstimmung mit den eigenen Feststellungen auf. Ähnliche Befunde hat JACOB (pers. Mitteilung) bei prolongiertem Insulinkoma erhoben und noch stärkere Parallelen bietet der gleichartige Fall Beatrix H. von J. HEMPEL. Als fast bzw. völlig identisch müssen bezeichnet werden: der Fall von MÉREI, vom Verfasser mit einer Hypernatriämie interpretiert und der von JACOB 1956 wegen klinisch überzeugender positiver Komplementbindungsreaktionen als Ornithose-Encephalopathie gedeutete Hirnbefund. Genannt sei endlich eine Beobachtung von JACOB, EICKE u. ORTHNER mit „subakuter präseniler spongiöser Atrophie mit dyskinetischem Endstadium“. Hier weisen gliaarme spongiöse Herde in den Kleinhirnmarkzungen neben Gliawucherungen an typischer Stelle in der Ammonshornrinde auf engste Verbindungen zu den sogenannten „spongiösen Dystrophien des Nervensystems“ (ERBSLÖH).

Hinsichtlich der Ponsherde verdanken wir SEITELBERGER u. GROSS den Hinweis auf einige Fälle von Wilsonscher Sklerose, die nach Meinung der Verfasser ätiologische Rückschlüsse auf mögliche Leberfaktoren bei der Entstehung der „zentralen pontinen Myelinolyse“ erlauben. In der Sammlung unseres Laboratoriums stießen wir auf zwei Fälle dieser Erkrankung, die seinerzeit von LÜTHY bzw. von SIEMERLING u. JAKOB veröffentlicht worden sind. Beide boten Herde im Brückenfuß (vgl. Abb.4),

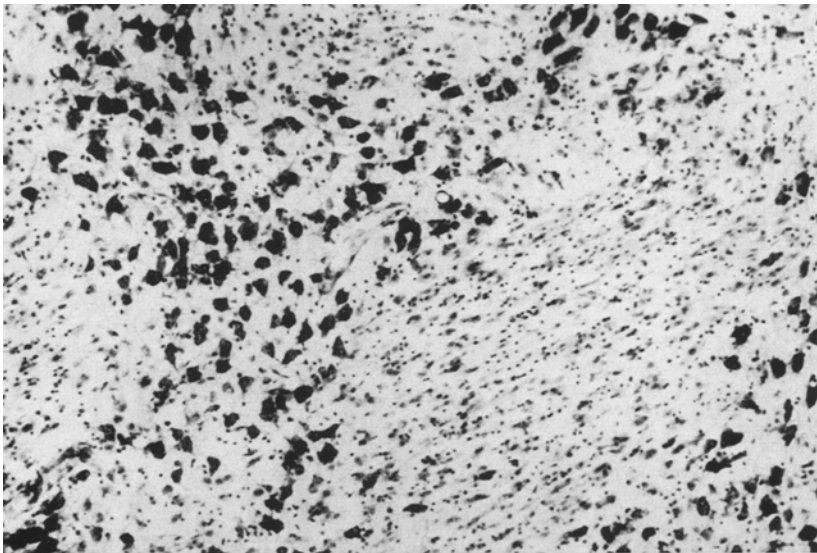


Abb.4. Beob. Böhm (S. 53a/26) Nissl-Fbg. Vergr. 137,5fach. Brücke; dichte Gliawucherung bei Westphal-Strümpfellscher Pseudosklerose vorwiegend in den Markbündeln, kaum in der grauen Substanz (verkl. auf 19/20)

die in keiner Weise von den bisher berichteten Befunden abweichen. Es handelte sich um große vielfach bipolare Gliazellen mit länglichen oder rundlichen Kernen, reichlich retikuliert-schaumigem Plasma und relativ wenigen Fortsätzen (Abb.5). Die Autoren heben selbst die Besonderheiten gegenüber dem Gewebsbild im übrigen Gehirn hervor, LÜTHY sieht in ihnen einen Hinweis darauf, daß hier der Prozeß noch im Fortschreiten begriffen sei. JAKOB beschreibt die dort wuchernden Zellen als „Körnchenzellen- β bzw. als größere Körnchenzellen“ und hält sie für Abräumzellen, die mit Fettstoffen beladen sein müßten. Allerdings konnten in beiden Fällen Fettfärbungen nicht mehr durchgeführt werden. Zellen vom Typus Alzheimer I oder II waren selten, wenn auch LÜTHY davon spricht, daß sich Fettkörnchenzellen teilweise gleichzeitig zu Alzheimerzellen entwickelt hätten.

Damit kommen wir zu der schwierigen Frage nach der Natur der hier wuchernden Gliazellen. Schon bei Durchsicht der Literatur fällt auf, wie unsicher die Autoren bei der Bezeichnung der angetroffenen gliösen Elemente sind und wie oft sie zu rein beschreibenden Termini ihre Zuflucht nehmen — ein Weg, den wir in unserer bisherigen Darstellung ebenfalls weitgehend eingeschlagen haben. Die im Herdbereich wuchernden gliösen Elemente sind sehr polymorph. Unter ihnen lassen sich Oligodendro-

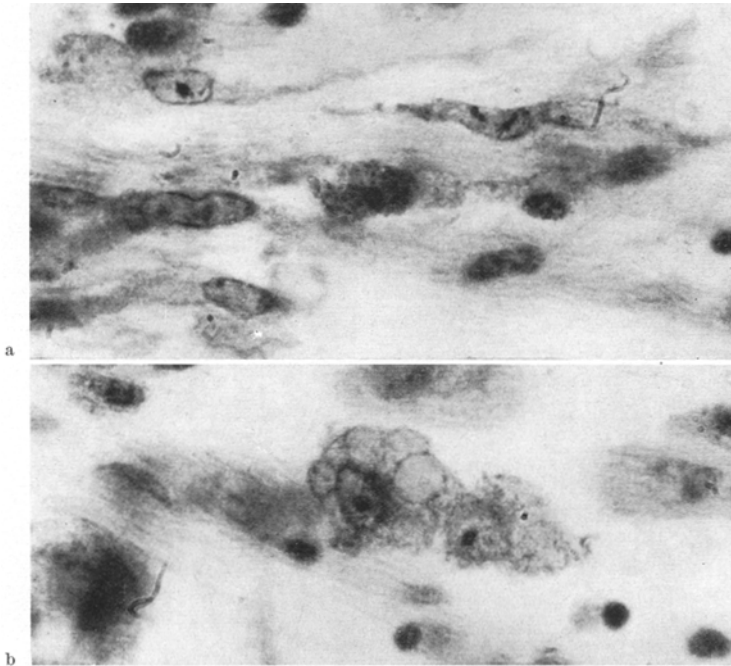


Abb. 5 a und b. S. 53 a/26 Nissl-Fbg. Vergr. 1200fach, vgl. Abb. 4. a progressiv veränderte spindelige Zellen mit lang ausgezogenem bipolarem Plasmaleib und längsovalen Kernen unterschiedlichen Chromatingehaltes; b Zwei rundlich aufgetriebene Gliazellen mit blasig-vacuoligem Plasma und chromatinarmem großem Kern (verkl. auf 19/20)

gliazellen gut abgrenzen. Sie fehlen vielfach, aber nicht konstant im Inneren der Herde. Ihr Plasma färbt sich oft etwas verstärkt an. Zuweilen hat man den Eindruck regressiver Kernveränderungen. Sehr schwer ist die Rolle der Mikroglia zu beurteilen. Ursprünglich hatten wir aus dem Auftreten zahlreicher Gitterzellen auf das Überwiegen mikrogliöser Elemente geschlossen. Dafür sprachen vor allem auch die zahlreichen Zwischenstadien, die den Polyblasten SPIELMEYERS bzw. den Kammerzellen von LOTHMAR zum Verwechseln ähnlich sehen. Besonders oft wird man an sogenannte Schlauchzellen in der Molecularis der Kleinhirnrinde beim Untergang von Purkinjezellen erinnert.

Andererseits finden sich in den pontinen und Kleinhirnmarkherden auch auffallend plasmareiche Zellen, die protoplasmatischen Astrocyten ähnlich sehen, deren Kerne sich aber nicht eindeutig von den oben genannten Zellelementen unterscheiden lassen. Es handelt sich unseres Erachtens um astrocytäre Zwischenformen, die aus Vorstufen entstehen, welche sich über progressive Kern- und Plasmaveränderungen mit zunehmend schaumig-retikulierter Transformation des Zellplasmas bis zu

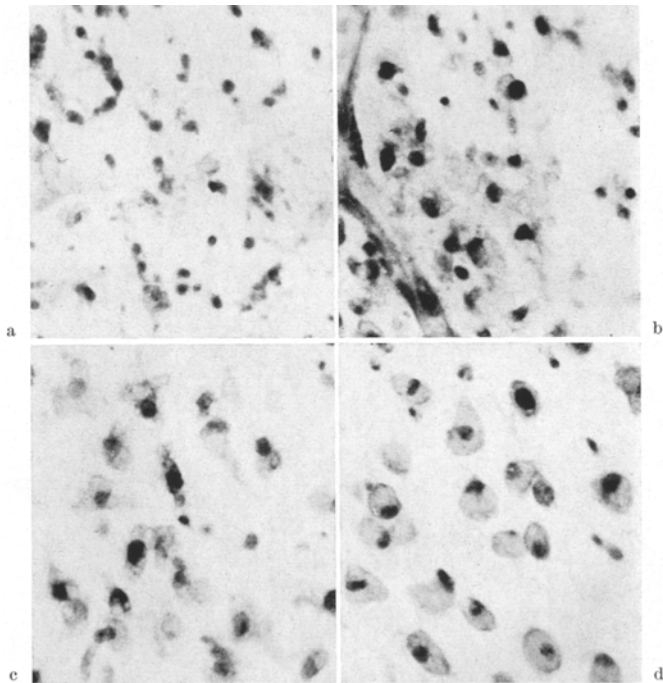


Abb. 6a—d. Beob. 4 (S. 63/64) Nissl-Fbg. Vergr. 252fach. Kleinhirnmarklager. Bildfolge zur Darstellung der vom Herdtrand zum Zentrum des Herdes zunehmend schwerer werdenden gliösen Veränderungen. a Kleine Zellen mit verzweigtem Plasma, an progressive Mikrogliä erinnernd; b zunehmender Plasmareichtum. Verplumpung und Verringerung der Fortsätze; am linken Bildrand ein Gefäß mit geschwollenen Endothelien; c Bereits beginnende Abrundung unter Fortsatzverlust zu d großen „Fettkörnchenzellen“ (vergl. auf 9/10)

Gitterzellen fortentwickeln (Abb. 6 und 7). Diese Zellen weisen eine enorme Teilungsfähigkeit auf; man findet vornehmlich amitotische Teilungen, doch kommen auch Mitosen vor. Im Silberpräparat kann man die Verminderung und Vergrößerung der Fortsätze gut beobachten (Abb. 8). Von Ausnahmen abgesehen ist ganz eindeutig, daß es sich hier nicht um Zellen handelt, auf die die klassische Beschreibung von Alzheimer I- oder II-Zellen oder gar Opalski-Zellen paßt. Insofern sind wir der Meinung, daß sogenannte Leberglia unter unseren Fällen nicht häufiger vor-

kommt, als etwa in der Serie von Gehirnen chronischer Alkoholiker mit Wernickescher Encephalopathie, die wir zu untersuchen Gelegenheit hatten. In den beiden Fällen von Wilson-Sklerose mit Ponsherden unterscheiden sich letztere, obwohl einzelne Alzheimer I- und II-Zellen vorkommen, klar von den übrigen Befunden, wie bereits LÜTHY sowie JAKOB zum Ausdruck gebracht haben. Man kann also aus den Befunden an der Glia nicht ohne weiteres den Schluß ziehen, daß gerade sie auf die pathogenetische Bedeutung einer Leberstörung hinweisen.

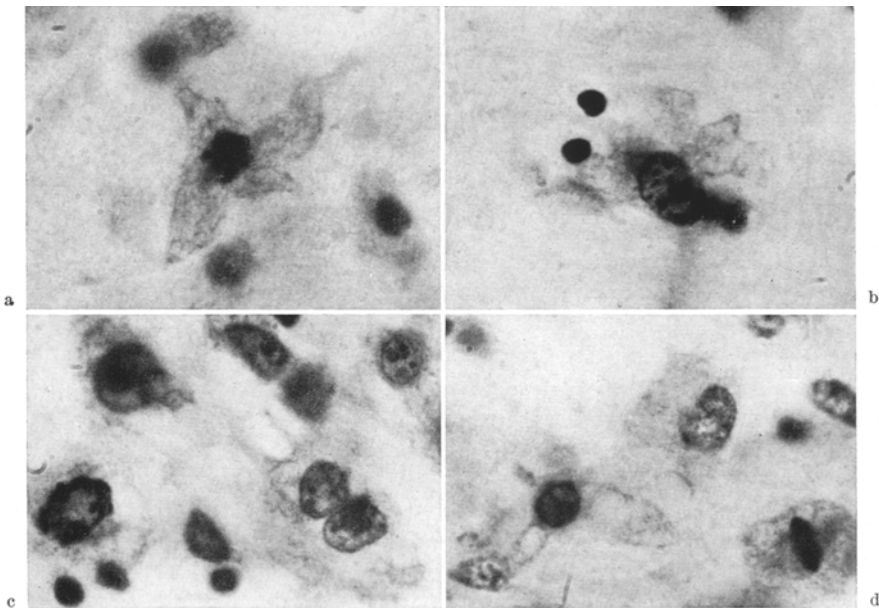


Abb. 7a—d. Beob. 2 (S. 93/62) Nissl-Fbg. Vergr. 1200fach. a Gliazellen mit pyknotischem Kern und schlauchartig geblähten Fortsätzen; b Zelle mit astrocytenartigen Kernen und verzweigtem elchgeweihartig verbreitertem sowie stark retikuliertem Plasma; c Amitotische, eben abgeschlossene Zellteilung (rechts unten). Eigentümliche Kernveränderung links unten im Bild; d Mitose (rechts unten) nebst zwei plasmareichen Gliazellen, die eine mit einem chromatinreichem, die zweite mit einem chromatinarmem gelapptem Kern

Die Akuität des Prozesses, die auch im klinischen Bilde deutlich wird, könnte verständlich machen, daß die großen Gitterzellen in unseren Fällen vielfach noch sehr wenig Fett enthalten. Doch hat es den Anschein, daß der Fettabbau etwas langsamer verläuft als z. B. in den Gitterzellen bei einer Erweichung. Selten und auch nur in Andeutungen kommt es zur Wanderung dieser Zellen zu den Gefäßen hin. Bemerkenswert ist ferner die abnorme Größe vieler dieser Elemente, die selten ideal rund und oft noch mit Restfortsätzen im umgebenden Gewebe verhaftet sind.

Ähnlichkeit besteht vor allem mit den von SCHOLZ bei den Leukodystrophien beschriebenen atypischen Astrocyten mit stummelartigen

Fortsätzen, schaumig-retikuliertem Plasma und mittelgroßen oft pyknotischen Kernen. Amitotische Teilungen herrschen vor. Auch hierbei kommt es zur Bildung von Gitterzellen mit ungewöhnlichen Formen, deren Existenz bereits von ROUSSY u. OBERLING nachgewiesen worden war. Der Fettabbau verläuft verzögert und, wie SCHOLZ zeigte, bei den

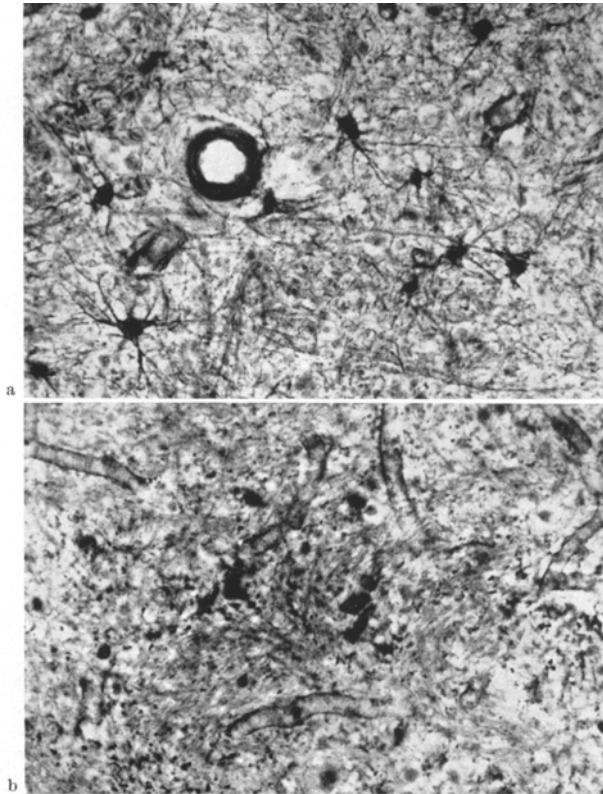


Abb. 8. a und b. Beob. 2 (S. 93/62) Silberimprägnation nach Cajal. Vergr. 184fach. Brücke, a Brückenhaube mit normalen Astrocyten; b Gleiches Präparat; Brückenfuß. Grob verplumpte fortsatzarme Zellen im Zentrum des Bildes

Leukodystrophien nicht bis zur Stufe des Neutralfetts, die demgegenüber in unseren Fällen erreicht wird. In der Sammlung unserer Klinik findet sich ein weiterer Fall, auf den uns Herr Prof. JACOB aufmerksam machte, mit einem eigenartigen Gliaprozeß bei einer chronischen Psychose (Fall 14 von JOSEPHY). Obwohl nur teilweise mit den eigenen Beobachtungen vergleichbar finden sich dort ähnliche Gliiformen beschrieben. Sie waren in der Hirnrinde — verbunden mit Ganglienzellausfall — an der Markrindengrenze und auch im subcorticalen Kleinhirnmarm nachweisbar (vgl. Abb. 22 und 26 l.c.). Zahlreiche riesenkernige Zellen lassen hier

aber noch an Beziehungen zur Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit und zur Wilson-Sklerose (hierzu vgl. auch Crispin-Exner) denken.

Diese Beobachtungen führen zu der Annahme, daß der hier beschriebene Prozeß durch die überwiegende Reaktion von Astrocyten ausgezeichnet ist und zur Bildung astrocytärer Gitterzellen führt, denen

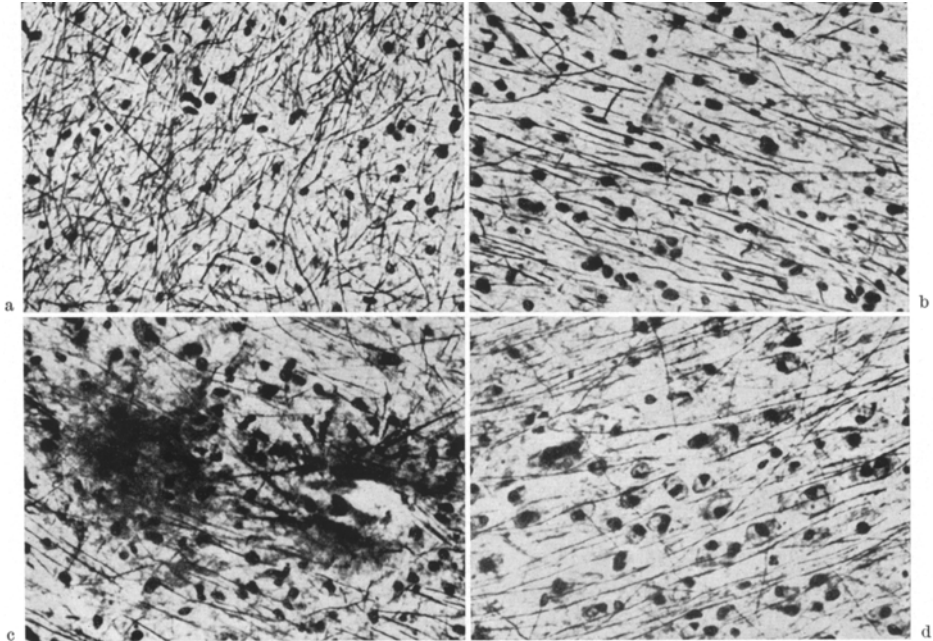


Abb. 9a—d. Beob. 4 (S. 64/63) Silberimprägnation nach Hortega. Vergr. 252fach. Kleinhirnmarklager. a Normales Fibrillenbild; b Leichte Lichtung an der Herdperipherie; c Zwei Gefäße mit Plasmaaustritt und umgebender Faserlichtung; d Stärkerer Achsenzylinderschwund; zahlreiche Gitterzellen (verkl. auf 19/20)

ebenfalls die Fähigkeit zu einem, wenngleich weniger rasch erfolgenden Fettabbau eigen ist. Sicherlich kann nicht ausgeschlossen werden, daß auch mikroglöse Körnchenzellen auftreten; auffallend bleibt aber, daß man so wenig Hortega-Zellen im Randgebiet der Gliaproliferationsherde zu sehen bekommt. Bei Anwendung spezieller Silberimprägnationsmethoden haben sie sich ebenfalls nicht zur Darstellung bringen lassen. Es wäre von Interesse, die bei der Wernickeschen Encephalopathie zu beobachtenden Gliiformen noch einmal genau auf ihre Herkunft hin zu untersuchen, obwohl wir bis jetzt den Eindruck haben, daß dabei die Mikroglia eine größere Rolle spielt als bei den „pontocerebellaren Dystrophien“. Im übrigen handelt es sich unseres Erachtens um eine primäre gliöse Reaktion auf eine — nicht näher bekannte — Noxe. Obwohl auch Schrankenstörungen wie Ödem, Blutungen und in Beob. 4 sogar Plasma-

austritt (vgl. Abb. 9) sichtbar wurden, halten wir diese nicht für die Ursache der gliösen Herdbildungen selbst, sondern für nicht obligate Begleitphänomene. Daß nicht etwa ödembedingte Markscheidenschäden die gliösen Reaktionen erst nach sich ziehen, wird an den Gliaproliferationen in der grauen Substanz deutlich, wo sie sich mit gleicher Heftigkeit entwickeln wie im Marklager und gegebenenfalls eine reichliche fixe oder mobile Fettspeicherung aufweisen. Achsencylinder (siehe aber Abb. 9b) und Nervenzellen bleiben meist erhalten, wie bereits im Zusammenhang mit Fällen pontiner Myelinolyse wiederholt betont worden ist. Eine Entmarkungskrankheit im engeren Sinne liegt nicht vor. Der Prozeß befällt in gleicher Weise graue und weiße Substanz. Mit Sicherheit ist ein entzündlicher oder kreislaufabhängiger Prozeß auszuschließen. Unterschiede gegenüber dem Wernickeschen Gewebekomplex sind abgesehen von der Lokalisation vor allem auch im Verhalten der Gefäße zu sehen. Dennoch dürften Querverbindungen zwischen den „pontocerebellaren Dystrophien“ und der Wernickeschen Encephalopathie sowie der Wilson-Sklerose bestehen, wie durch das Auftreten vergleichbarer Gliosen bei den beiden letztgenannten Syndromen nahegelegt wird. Dies wird aber auch dadurch unterstrichen, daß in Beob. 5 gleichzeitig ein Wernickesches Syndrom (bei fehlendem Alkoholismus) vorlag.

Auch ERBSLÖH hat im Zusammenhang mit der Wernickeschen Encephalopathie, der Wilson-Sklerose und der funikulären Spinalerkrankung von „spongiösen *Dystrophien*“ gesprochen und am Beispiel der letzteren einerseits spongiöse Partialnekrosen, andererseits aber auch übersteigerte Zellproliferation bzw. abnormes Zellwachstum hervorgehoben. In unseren Beobachtungen stehen dagegen spongiöse Gewebsschäden im Hintergrund, proliferative Vorgänge an der Astroglia, Wachstumshemmung an der Mikro- und Oligodendroglia — hierin wieder bestehen Ähnlichkeiten mit der funikulären Spinalerkrankung — im Vordergrund. Um so interessanter ist die oben zitierte Beobachtung von JACOB, EICKE u. ORTHNER, bei der die Kleinhirnmarkzungen statt des proliferativen ein spongiöses Syndrom aufweisen. Überschneidungen sind also möglich.

Die relativ strenge Topistik ist allen diesen dystrophischen Prozessen eigen. Man kann darin einen Hinweis darauf sehen, daß die hypothetische Noxe bzw. Mangelwirkung an lokalen Besonderheiten des Gewebsstoffwechsels anzugreifen vermag. Bei der funikulären Spinalerkrankung ist inzwischen eine ätiologische Aufklärung gelungen; in pathogenetischer Beziehung bestehen auch hier noch große Unklarheiten. Bei der zentralen pontinen Myelinolyse wurde von der Mehrzahl der Autoren ein endogen-toxischer Prozeß angenommen. Zweifellos spielen dabei etwa die beim chronischen Alkoholismus auftretenden Stoffwechselstörungen — ein Drittel aller pontinen Myelinolysen, nach CHASON et al. (1964) sogar weit mehr, betraf Alkoholiker — eine große Rolle, wahrscheinlich aber auch

sonstige chronische Magen-Darm-Affektionen, Lebererkrankungen, Mangelzustände verschiedener Art, vielleicht auch Elektrolytverschiebungen z.B. infolge langdauernden Erbrechens, bei Schwangerschaft und chronischem Nierenversagen. In den Krankengeschichten der eigenen Fälle finden sich wiederholt einschlägige Hinweise. Bei dem äußerst komplexen Hintergrund, der aus den oben dargestellten Anamnesen und Laboratoriumsbefunden deutlich wird, ist es anhand dieser wenigen Beobachtungen aber noch nicht möglich, bestimmte Formen einer Stoffwechselentgleisung für die beschriebenen Hirnveränderungen verantwortlich zu machen. Es soll daher jetzt darauf verzichtet werden, die klinischen Daten unserer Fälle eingehend zu analysieren; ist es doch auch bei den in der Literatur mitgeteilten pontinen Myelinolysen bisher nicht möglich gewesen, über allgemein gehaltene Vermutungen hinauszugelangen.

Beim Vergleich unserer Anamnesen fällt allerdings auf, daß gleichzeitig meist noch ein anderer — chronischer — Prozeß vorlag, so in Beob. 1 eine Prozeßpsychose (Katatonie), in Fall 2 ein lokaler hirnatrophischer Prozeß nach Art einer Pickschen Atrophie. In Fall 3 handelte es sich um eine Debile, in Beob. 4 um eine schwangere Krampfkranke mit erheblicher Wesensänderung. Schwere Erregung, Nahrungsverweigerung und weitere, zum Teil damit verbundene, schwer übersehbare Faktoren dürften den Boden für jenen finalen akuten Prozeß bereitet haben, der in allen unseren Fällen vorhanden war. Retrospektiv liegt nahe, an eine jäh hereinbrechende terminale Stoffwechselentgleisung zu denken. Das klinische Bild war stets uncharakteristisch. Immer bestand ein komatöser Zustand. Neurologische Störungen fehlten fast gänzlich — ganz ähnlich wie bei den pontinen Myelinolysen, wo der Prozeß vielfach neurologisch stumm blieb und nur in den schwersten Fällen zu Lähmungen im Bereich der Hirnnerven und der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur führte. Cerebelläre Störungen wurden in den eigenen Beobachtungen nicht gefunden. Das Fehlen eines auf den caudalen Hirnstammweisenden klinischen Syndroms schließt demnach einen derartigen Prozeß keineswegs aus.

Weitere Untersuchungen an einer genügenden Zahl von Einzelbeobachtungen werden notwendig sein, um den ganzen Umkreis dieses Syndrom kennzeichnenden klinischen und pathologisch-anatomischen Besonderheiten zu übersehen. Vor allem aber stellt sich der inneren Medizin hier die Aufgabe, jene pathogenetischen Konstellationen zu erfassen, die es hervorrufen.

Zusammenfassung

Es werden fünf Fälle eines eigenartigen Prozesses beschrieben, für den wegen seiner qualitativen und lokalisatorischen Besonderheiten die Bezeichnung „pontocerebellare Dystrophie“ vorgeschlagen wird. Klinisch

handelte es sich stets um relativ rasch hereinbrechende komatöse Zustände ohne einen wegweisenden neurologischen Befund. Anatomisch fand sich eine hochgradige Wucherung der Glia in Gestalt unscharf begrenzter Herde, bei der es zur Bildung gliogener Gitterzellen mit spärlichem Fettabbau gekommen war. Es wird dargelegt, warum wir hier einen primären Gliaprozeß annehmen und die auftretenden atypischen Gitterzellen in ihrer Mehrzahl als astrocytären Ursprungs ansehen. Schwerpunkt des Prozesses sind das subcorticale Kleinhirnmarklager und der Brückenfuß. Ganz konstant finden sich aber weitere Herde im Corpus geniculatum laterale, im N. amygdalae und in der Capsula externa und extrema, ferner im Ammonshorn und im angrenzenden Temporalmark. Es können auch N. limitans thalami, Putamen und die Markkegel einzelner weiterer Hirnwindungen betroffen sein. Es wird hervorgehoben, daß die sogenannte zentrale pontine Myelinolyse als abortive Form dieses übergreifenden Gewebssyndroms angesehen werden kann. Auf Beziehungen zur Wernickeschen Encephalopathie und zur Wilson-Sklerose wird anhand eigener Beobachtungen hingewiesen. In ätiologischer Hinsicht muß ein endogen-toxisches Geschehen auf dem Boden einer plurigenetischen Stoffwechselentgleisung unterstellt werden.

Literatur

- ADAMS, J. H.: Central pontine myelinolysis. IV. Internat. Kongr. f. Neuropathologie, München 4.—8. 9. 1961. Bd. III, S. 303—308.
- ADAMS, R. D., M. VICTOR, and E. L. MANCALL: Central pontine myelinolysis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **81**, 154—172 (1959).
- AKI, M.: Central pontine myelinolysis in a patient with sphenoid ridge meningioma. Psychiat. Neurol. jap. **64**, 408 (1961).
- BAILEY, O. T., M. S. BRUNO, and W. B. OBER: Central pontine myelinolysis. Amer. J. Med. **29**, 902—906 (1960).
- BEHAR, A., E. BENTAL, and A. AVIRAM: Central pontine myelinolysis (a case report). Acta neuropath. (Berl.) **3**, 343—350 (1964).
- BERRY, K., and J. OLSZEWSKI: Central pontine myelinolysis (a case report). Neurology (Minneap.) **13**, 531—537 (1964).
- BOGAERT, L. VAN, u. W. SCHOLZ: Klinischer, genealogischer und pathologisch-anatomischer Beitrag zur Kenntnis der familiären diffusen Sklerose (Familiäre juvenile Leukodystrophie — Familie Ros.). Z. ges. Neurol. Psychiat. **141**, 510—541 (1932).
- CHASON, J. L., L. W. LANDERS, and J. E. GONZALEZ: Central pontine myelinolysis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **27**, 317—325 (1964).
- ERBSLÖH, F.: Das Zentralnervensystem bei Leberkrankheiten. In: Handbuch spez. Path. Anat. Histol., Bd. XIII/2 B, S. 1645 ff. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- Veränderungen des Zentralnervensystems bei Erkrankungen des Magen-Darmtraktes und der Bauchspeicheldrüse. *ibid.* S. 1699 ff.
- Funiculäre Spinalerkrankung. *ibid.* S. 1526 ff.
- GIRARD, P. F., M. PLANCHY, M. TOMMASI et C. BOURRAT: Un nouvel aspect anatomique des encéphalopathies alcooliques: La démyélinisation centrale du pont. Lyon méd. **91**, 1195 (1959).

- JACOB, H.: Ornithoseencephalopathie (enzephalitis?) Fortschr. Neurol. Psychiatr. **24**, 497—505 (1956).
- JACOB, H., W. EICKE u. H. ORTHNER: Zur Klinik und Neuropathologie der subakuten präsenilen spongiösen Atrophien mit dyskinetischem Endstadium. Dtsch. Z. Nervenheilk. **178**, 330—357 (1958).
- JOSEPHY, H.: Beiträge zur Histopathologie der Dementia praecox. Z. ges. Neurol. Psychiatr. **86**, 391—485 (1923).
- KRYSPIN-EXNER, W.: Anatomische Befunde in einem Falle von Westphal-Strümpellscher Pseudosklerose. Jb. Neurol. Psychiatr. **47**, 251—275 (1930).
- LAPRESLE, J., et R. CLAY: Nécrose centrale du pied de la protuberance dans une encéphalopathie alcoolique avec lésions du corps mamillaires. Revue neurol. **101**, 769—774 (1959).
- , et MONIQUE MICHAIL: Lésions du système nerveux central après l'arrêt circulatoire. Étude de 10 cas Presse méd. **1962**, 429—432.
- LÜTHY, F.: Über die hepato-lenticuläre Degeneration (Wilson-Westphal-Strümpell). Dtsch. Z. Nervenheilk. **123**, 101—181 (1932).
- MATHIESON, G., and J. OLSZEWSKI: Central pontine myelinolysis with other cerebral changes. Neurology (Minneapolis) **10**, 345—354 (1960).
- MÉREI: Über die pathologischen Veränderungen des Zentralnervensystems bei Hybernatriämie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **181**, 174—182 (1960).
- SCHOLZ, W.: Einiges über progressive und regressive Metamorphosen der astrocytären Glia. Z. ges. Neurol. Psychiatr. **147**, 489—504 (1933).
- Über Wesen, nosologische und pathogenetische Bedeutung der atypischen Abbauvorgänge bei den familiären Markerkrankungen. Mschr. Psychiatr. **86**, 111 bis 131 (1933).
- SEITELBERGER, F., u. H. GROSS: Zur Neuropathologie des Alkoholismus. In: Arbeitstagung über Alkoholismus, S. 12—30. Wien 1.—3. 10. 1962.
- SIEMERLING, E., u. A. M. JAKOB: Klinischer und anatomischer Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose Westphal-Strümpell mit Cornealring und Scheinkatarakt (Spätfall). Dtsch. Z. Nervenheilk. **123**, 182—196 (1932).

Doz. Dr. HANS J. COLMANT,
Psychiatrische u. Nervenlinik d. Univ., Neuropatholog. Abt.,
2 Hamburg 20, Martinistr. 52