

(Aus dem Pathologischen Institut des Robert Koch-Krankenhauses Berlin  
[Direktor: Prof. Dr. Erich Rix].)

## Die primäre Kleinhirnrindenatrophie.

Von

Dr. Lothar Ehrhardt.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. Februar 1943.)

Die primären Kleinhirnatrophien des späteren Lebensalters haben allmählich eine selbständige Stellung in der Nosologie eingenommen. Wir rechnen dazu 1. die *primäre Kleinhirnrindenatrophie* oder *Spätatrophie des Kleinhirns*, die unter dem Namen „*Atrophie cérébelleuse tardive à prédominance corticale*“ von *Marie, Foix und Alajouanine* erstmalig genau beschrieben worden ist, und 2. die *Atrophia olivo-ponto-cerebellaris* von *Déjérine* und *Thomas*. Pathologisch-anatomisch finden sich bei beiden mehr oder minder ausgesprochene Atrophien bestimmter Kleinhirnpartien, die aber insofern unterschiedlich zu werten sind, als bei der *Atrophia olivo-ponto-cerebellaris* das Primäre schwerste Mark-sklerosen des Kleinhirns sind (Ausfall der olivo- und ponto-cerebellaren Faserung), durch welche es sekundär zu einem Ausfall der Kleinhirnrinde kommt, während umgekehrt bei der primären Kleinhirnrindenatrophie im Beginn ein reiner Untergang der *Purkinje-Zellen* besteht, der nun wiederum Anlaß zu Degenerationen der cerebellofugalen Faserung geben kann. Klinisch lassen sich die beiden Krankheitsbilder nicht sicher gegen einander abgrenzen, nur in wenigen Fällen wurde bisher intravital überhaupt die Diagnose richtig gestellt. Meist sind sie als unklare cerebellare Störungen beschrieben und dann häufig genug als multiple Sklerosen oder Tumoren angesprochen worden. In anderen Fällen, bei Frühformen oder atypischen Verläufen, werden sie überhaupt nicht erkannt, schaffen der Diagnostik viele Schwierigkeiten, um schließlich bei der Obduktion als Zufallsbefunde aufzutreten.

Gewöhnlich betrachtet man diese chronischen parenchymatösen Erkrankungen des Kleinhirns als eine gesonderte Gruppe der genuinen Kleinhirnatrophien, die sich von den Hypoplasien dadurch unterscheiden, daß es sich nicht um Hemmungsmissbildungen handelt, und die entgegen den totalen Rindenatrophien mit Schwund aller parenchymatösen Elemente eben nur auf den Ausfall bestimmter Systeme im Sinne der cerebellofugalen oder cerebellopetalen Degeneration beschränkt sind.

Ich berichte in dieser Arbeit kurz über einen Fall von primärer Kleinhirnrindenatrophie, der in der 1. inneren Abteilung des Robert Koch-

Krankenhauses, Berlin eine Zeitlang stationär behandelt wurde und im Pathologischen Institut desselben Krankenhauses von mir obduziert werden konnte. Wenn auch in den letzten Jahren neben einer Reihe von ausländischen Veröffentlichungen sehr eingehende und umfassende Studien über diese Erkrankung von deutscher Seite erfolgt sind, scheint mir doch eine erneute Bearbeitung des Themas an dieser Stelle aus mehreren Gründen wesentlich. Einmal konnte ich bei der Durchsicht des Schrifttums in den rein pathologisch-anatomischen Zeitschriften keine Veröffentlichung über derartige Krankheitsbilder finden. Alle bisherigen Abhandlungen sind ausnahmslos im neurologischen Schrifttum erschienen; ich möchte vor allem verweisen auf die umfassende Arbeit von *Zülch*, die es mir gestattet, alle Fragen der Pathogenese und Ätiologie nur soweit zu behandeln, als es unbedingt zum Verständnis des Nachfolgenden notwendig ist. Zum anderen aber läßt die Seltenheit der Beobachtung primärer, erst im späteren Lebensalter auftretender, degenerativer Kleinhirnerkrankungen vorerst noch die Mitteilung aller hinzutretenden Fälle ratsam erscheinen, da hierdurch manche Fragen der Symptomatologie und damit der Pathophysiologie des Kleinhirns neue Bedeutung erlangen können. Schließlich findet sich in meinem Falle noch die Kombination mit einer Erkrankung des innersekretorischen Systems, die unter Umständen für die Ätiologie des Krankheitsbildes bedeutungsvoll sein kann, das um so mehr, als gerade diesem Organsystem bei den bisher beschriebenen Fällen nur sehr geringe Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Aus dem Krankenblatt, das mir liebenswürdigerweise von dem Direktor der 1. inneren Abteilung des Robert Koch-Krankenhauses Berlin, Herrn Prof. Dr. *Dennig*, zur Einsicht überlassen wurde, entnehme ich folgende Daten des Krankheitsablaufes:

Die beim Tode 53jährige Patientin M. H. ist bis zu ihrem 50. Lebensjahr immer gesund gewesen. Eine familiäre Belastung ist nicht bekannt. Auffällig ist gewesen, daß sie seit ihrem 33. Lebensjahr nicht mehr menstruierte, während die Menses vorher regelmäßig alle 4 Wochen aufgetreten waren. Die Verstorbene hatte einen gesunden Sohn. Seit dem Herbst 1939 (also mit 50 Jahren und 17 Jahre nach den ersten Anzeichen innersekretorischer Störungen) nahm das Körpergewicht kontinuierlich ab. (Die Patientin, deren Körpergewicht bei einer Körpergröße von 150 cm immer um 52 kg geschwankt hatte, wog bei der Obduktion noch 23 kg). Einige Monate nach Beginn der Gewichtsabnahme stellten sich Gangstörungen ein, die nicht genauer analysiert wurden; Ohnmachtsanfälle sollen gelegentlich aufgetreten sein.

Die klinische Untersuchung ergab eine hochgradig kachektische Frau, bei der das Fehlen der Achselhaare auffiel, während die Schambehaarung als äußerst spärlich bezeichnet wird. Sämtliche klinischen, Laboratoriums- und Röntgenuntersuchungen ergaben normale Befunde. Die Wa.R. war auch nach Provokation mit Neosalvarsan im Blut und Liquor negativ, so daß die anfängliche Verdachtsdiagnose „Lues cerebri“ fallengelassen wurde. Man dachte dann an einen *Simmondschen Symptomenkomplex*, gab Hypophysenvorderlappenpräparate, führte eine Hypophysentransplantation nach *Kylin* durch, alles ohne Erfolg. Terminal traten psychische Störungen und Verwirrtheitszustände auf, und am 21. 8. 1942 kam die

Patientin unter den Zeichen der Kreislaufinsuffizienz infolge einer terminalen hypostatischen Pneumonie ad exitum.

*Obduktionsbefund:* (S. Nr. 539/42, 53 J., weibl.).

*Außere Besichtigung.* Leiche einer älteren Frau in sehr schlechtem Ernährungszustand. Unterhautfettpolster restlos geschwunden. Achselbehaarung geschwunden. Schambehaarung spärlich.

*Schädelhöhle.* Schädeldach oval, mäßig dick, leicht von der Dura mater zu lösen. Dura gespannt. Weiche Hämpe zart, flüssigkeitsreich. Arterien der Hirnbasis sind starrwandig, zeigen auch mäßige fleckige Einlagerungen und Verdickungen der Wand, besonders im Bereich der Carotiden. Sella turcica nicht ausgeweitet und nicht verstrichen. Hypophyse entsprechend groß, makroskopisch keine Blutungen oder sonstige Veränderungen. Gehirn flüssigkeitsreich, ohne krankhaften Befund. Nebenhöhlen o. B.

*Brusthöhle.* Zwerchfellstand beiderseits 5. Rippe. Am Situs der Brusthöhle kein krankhafter Befund. Herz klein, atrophisch, nicht erweitert, es zeigt keine weiteren krankhaften Veränderungen. Die Lungen sind in ihren Randabschnitten und in beiden Oberlappen gebläht, in den hinteren Abschnitten sind sie deutlich konsistenter als vorn; links unten lassen sich einzelne Verdichtungsherde durchtasten, die sich auf dem Schnitt als deutlich trockener, über die Oberfläche etwas prominierende Herde darstellen. Aus den kleinen Bronchialästen läßt sich gelblich-grüner Inhalt herauspressen. Bronchialschleimhaut gerötet, im ganzen von Schleim bedeckt. In den Ästen der A. pulmonalis bis kleinfingerdicke, graurötliche, ziemlich trockene Emboli. Zunge und lymphatischer Rachenring o. B. Ösophagusinnenfläche, Kehlkopf- und Trachealschleimhaut blaß. Schilddrüse sehr klein, jedoch von glasigem Bau. Die Innenfläche der Aorta zeigt in den unteren Abschnitten geringe beartige Erhabenheiten von gelblicher Farbe.

*Bauchhöhle.* Am Situs der Bauchhöhle kein krankhafter Befund. Außer einer allgemeinen Atrophie der großen parenchymatösen Organe, sowie der inneren Genitalorgane und des Pankreas, wie auch einem völligen Schwund des Fettgewebes an den Organen der Bauchhöhle kein krankhafter Befund. Im Gegensatz dazu steht die Größe der Nebennieren, die durchaus normalen Verhältnissen entspricht; ihre Rinde ist recht gut lipoihaltig. Die Ovarien sind etwa bohnengroß, sehr derb, sie zeigen ausgedehnte narbige Einziehungen. In der rechten V. femoralis einige ältere, graugelbliche, ziemlich festhaftende Thromben.

#### Maße und Gewichte:

S. N. . . . .	539/42	Leber . . . . .	1116 g
Länge . . . . .	150	rechte Niere . . . . .	90 g
Gewicht . . . . .	23 kg	linke Niere . . . . .	136 g
Gehirn . . . . .	1224 g	rechte Nebenniere . . .	10 g
Herz . . . . .	170 g	linke Nebenniere . . .	12 g
rechte Lunge . . . . .	47 g	Schilddrüse . . . . .	12 g
linke Lunge . . . . .	298 g	Pankreas. . . . .	66 g
Milz . . . . .	--		

Das Gehirn konnte aus äußeren Gründen leider erst nach mehrtägigem Aufenthalt im Eisschrank fixiert werden. Lediglich kleinere Stücke aus den verschiedensten Hirnpartien (Hypo- und Epiphyse, Stirnhirn, Zentralregion, Hinterhauptsappen, Kleinhirn, Medulla oblongata und Stammganglien) wurden zur sofortigen Verarbeitung im Anschluß an die Sektion in 10%iges Formalin gebracht. Eine Herausnahme des Rückenmarkes erfolgte leider nicht, da sich aus dem klinischen Befund keine besonderen Verdachtsmomente für eine Beteiligung des Rückenmarkes ergaben. Eine weitgehende histologische Durcharbeitung des Gehirns, abgesehen von den sofort fixierten Stückchen, wurde auf diese Weise infolge postmortaler

Zellschädigungen sehr erschwert, feinere histopathologische Veränderungen besonders der Zellen, mit Ausnahme der sogleich fixierten Stückchen, konnten leider zum Teil nicht mit Sicherheit von postmortalen abgegrenzt werden. Immerhin gestatten die Präparate eine genaue Diagnosenstellung in dem Sinne, daß eine Hypophysenzwischenhirnschädigung auszuschließen ist, und daß es sich um eine Spätatrophie der Kleinhirnrinde nach dem Typ von *Marie*, *Foix* und *Alajouanine* handelt.

Sowohl das sofort bei der Obduktion gewonnene Material wie auch vom nachträglich in 10% Formol fixierten Gehirn entnommene Stücke anderer Lokalisation wurden mit den üblichen Färbemethoden (Hämatoxilin, Sudan III-Hämatoxylin, van Gieson-Elastica, Kresylviolett, Thionin, Markscheidenfärbung nach *Spielmeyer*, Versilberung der Neurofibrillen nach *Bielschowsky*, *Holzers* Neurogliafärbung) behandelt. Direkt im Anschluß an die Obduktion entnommene Stücke aus Leber, Niere, Milz, Herz (linker Ventrikel), Schilddrüse, Nebenniere, Ovarium, Pankreas wurden mit Hämatoxilin, van Gieson-Elastica und zum Teil mit Sudan III-Hämatoxylin gefärbt.

#### *Histologischer Befund.*

Das Kleinhirn wird an 5 verschiedenen Stellen untersucht, und zwar an senkrecht und parallel zu den Windungen verlaufenden Schnitten. Bei der Beurteilung der krankhaften Veränderungen werden jedoch nur die an dem sofort im Anschluß an die Obduktion fixierten Gewebsstücke erhobenen Befunde berücksichtigt, um nicht eventuell postmortale Veränderungen in den Kreis der durch die Krankheit gesetzten Läsionen einzubeziehen. Es werden die später fixierten Gewebsstücke lediglich zu Vergleichszwecken herangezogen.

Am Stratum moleculare lassen sich auffällige pathologische Veränderungen in den peripheren Teilen nicht nachweisen, insbesondere kann man keine Verschmälerung der Schicht erkennen. Die Ganglienzellverteilung ist entsprechend. Die Tangentialfasern (Axone der Korbzellen) sind gut erhalten, dagegen finden sich Parallelfasern (Ausläufer der Körnerzellen) und Kletterfasern nur noch in Bruchstücken. Während in den äußeren und mittleren Schichten des Stratum moleculare Ganglienzell- oder faserwucherungen nicht nachweisbar sind, finden sich solche in ausgesprochenem Maße in der Übergangsschicht zum Stratum ganglionsum, indem es hier zu einer Wucherung der sog. *Bergmann*-Zellen gekommen ist. Die Zellen sind zu 3—5 Exemplaren übereinandergeschichtet, stellenweise sind sie durch einen Spaltraum vom Stratum ganglionsum getrennt, so daß man förmlich den Eindruck gewinnt, es handele sich um eine gesonderte Zellschicht. An anderen Stellen gehen diese Gliaproliferationen mehr fließend in die angrenzenden Schichten über (Abb. 1 und 2). In derselben Schicht dann auch eine Fasergliose von wechselnder Intensität.

Die ausgesprochensten pathologischen Veränderungen finden sich im Stratum ganglionsum, indem es hier zu einer ganz ausgesprochenen zahlenmäßigen Reduktion der Purkinje-Zellen gekommen ist (Abb. 1 und 2). Dieser Zellausfall ist so stark, daß man häufig lange Zeit systematisch der Schicht entlang gehen muß, um noch eine mehr oder minder geschädigte Zelle zu finden. Nur fleckförmig trifft man Partien an, in denen 2 oder 3 meist stark geschädigte Zellen in gewissen Abständen zu erkennen sind. Eine genaue Lokalisation dieser Abschnitte, ob im Paläo- oder Neocerebellum, ist nicht möglich. Nahezu intakte Zellen können nur noch in ganz wenigen Exemplaren an einem Schnitt aus der Gegend der Kleinhirnstiele nachgewiesen werden. Die weitaus größte Zahl der überhaupt vorhandenen Zellen ist schwerstens geschädigt. Vorzugsweise sind sie geschrumpft und zu dunklen formlosen Klümppchen verwandelt, die keine Struktur mehr erkennen lassen. In vielen degenerierten Zellen feinste diffuse Fettstoffablagerungen, wie man sie zuweilen auch in Gliazellen und Capillarendothelien wiederfindet. Eine Doppelbrechung dieser Fettstoffe besteht nicht.

Sehr instruktive Bilder vom Stratum gangliosum liefern die Markscheidenfärbungen und die Versilberungsmethoden. An der ursprünglichen Stelle der Purkinje-Zellen findet man im Bielschowsky-Präparat zuweilen noch braun-schwarz

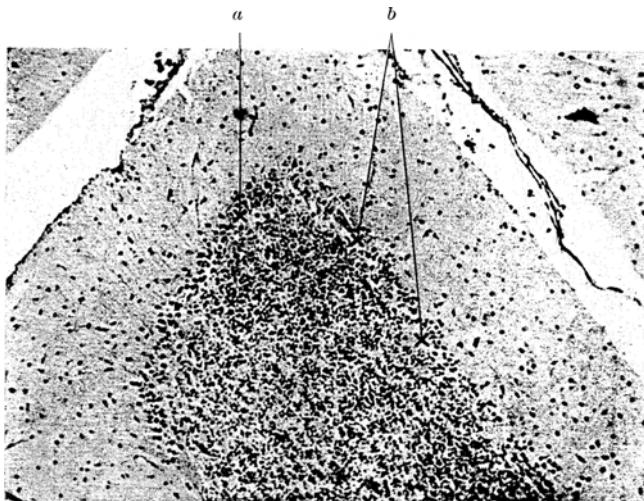


Abb. 1. Fehlen sämtlicher Purkinje-Zellen, Wucherung der Bergmann-Glia (a), Spaltbildung zwischen gewucherter Bergmann-Glia und Stratum granulosum (b). (Thionin). Panphot, Obj. 10 : 1, Okular 5mal.

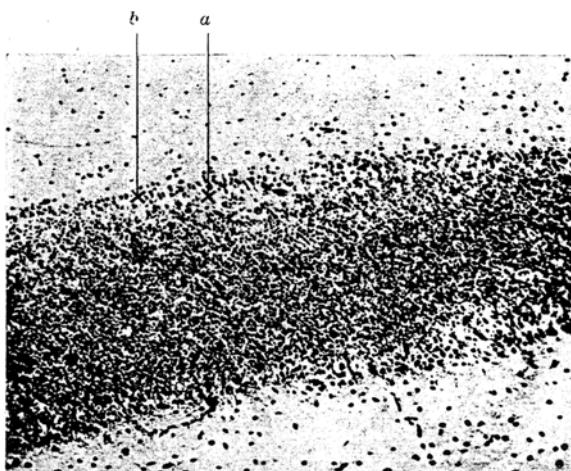


Abb. 2. Völliges Fehlen der Purkinje-Zellen. Spalt (a) zwischen gewucherter Bergmann-Glia (b) und Stratum granulosum. (H.E.) Panphot, Obj. 10 : 1. Okular 5mal.

gefärbte Massen, die in nichts mehr an die frühere Form der Zellen erinnern; an anderen Stellen erkennt man nur mehr braun gefärbte Körnchen. Vorzugsweise im Stratum granulosum spindel- und keulenförmige Aufreibungen degenerierender Purkinje-Zellaxone (Abb. 3).

Entsprechend dem hochgradigen Ausfall der Purkinje-Zellen sind der Plexus supra- und infraganglionaris, die aus markhaltigen rückläufigen Kollateralen der Axone dieser Zellen gebildet werden, nahezu völlig geschwunden. Dem starken Ausfall dieser cerebellofugalen Neurone steht die Intaktheit der cerebellopetalen Faserung gegenüber, die sich in einer relativ guten Konservierung der Purkinjeschen Korbgeflechte äußert. Diese liegen nach dem Untergang der Zellen in regelmäßiger Anordnung als „leere“ Körbe, dem Prototyp der zentrifugalen Degeneration von Bielschowsky, nebeneinander. Im Innern findet man häufig noch Reste der normalerweise von ihnen umschlossenen Zellen. An älteren „leeren Körben“ sind die Fasern

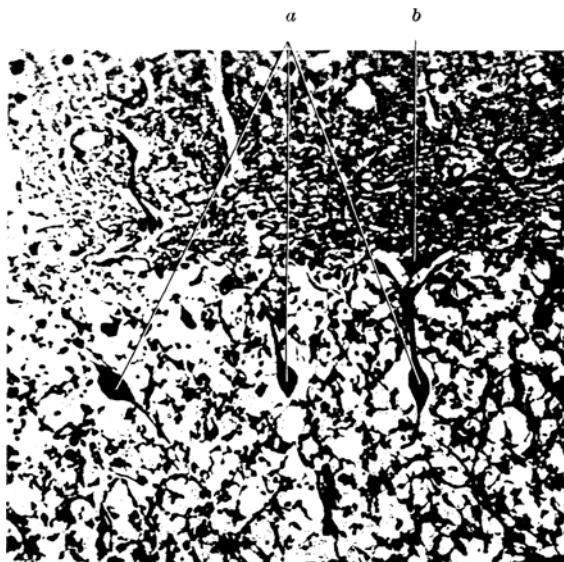


Abb. 3. Spindelförmige Aufreibungen degenerierender Purkinje-Zellaxone (a). Degenerierende Purkinje-Zelle (b) (Versilberung nach Bielschowsky). Panphot. Obj. 10 : 1. Okular 5 mal.

auseinandergerückt, verdickt, verklumpt und zapfen- und wirbelartig miteinander verschlungen. Stellenweise schließlich sind auch diese Korbfasern geschwunden (Abb. 4 und 5).

Die Körnerschicht erscheint im ganzen etwas aufgelockert. Die plasmaarmen Zellen zeigen eine unruhige Färbung, indem sich die Kerne zum Teil sehr intensiv, zum anderen Teile aber nur schwach angefärbt haben. Die Golgi-Zellen sind gut zu erkennen, an Zahl und Größe regelrecht, ohne aber besonders ins Auge zu fallen, wie es von früheren Untersuchern beschrieben wurde (Kirschbaum und Eichholz, Kufs, Lhermitte, Marie-Foix-Alajouanine, Scherer und Maas, Schob, Zülch). Ob eine zahlenmäßige Reduktion der Körnerschicht vorliegt, vermag ich nicht sicher zu entscheiden, doch ist dies nach der Reduktion der Parallelfaserung in der Molekularschicht anzunehmen. In den Spielmeyer- und Bielschowsky-Präparaten erkennt man zwischen den Zellen feinste netzartige Geflechte markhaltiger und markloser Nervenfasern, die bis an die Purkinje-Zellschicht heranreichen. Es handelt sich wohl um Moos- und Kletterfasern, während von den Purkinje-Zellaxonen im allgemeinen nichts mehr nachzuweisen ist. Fettschnitt und Holzer-Bild zeigen keine von der Norm abweichenden Befunde.

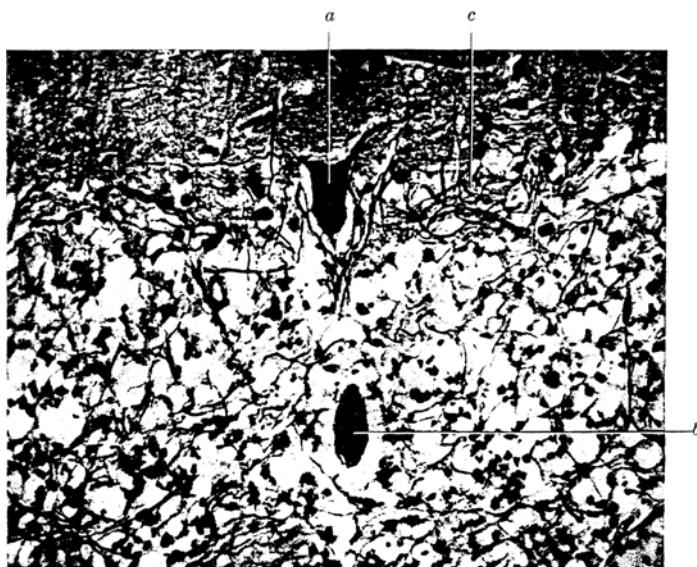


Abb. 4. Degenerierende *Purkinje-Zelle* (*a*) mit keulenförmiger Aufreibung ihres zugrundegehenden Axons (*b*). Die Zelle ist von Korbfasern umschlossen. Rechts davon leere Korbfasergeflechte (*c*). (Versilberung nach *Bielschowsky*.) Panphot. Obj. 42 : 1. Okular 5mal.

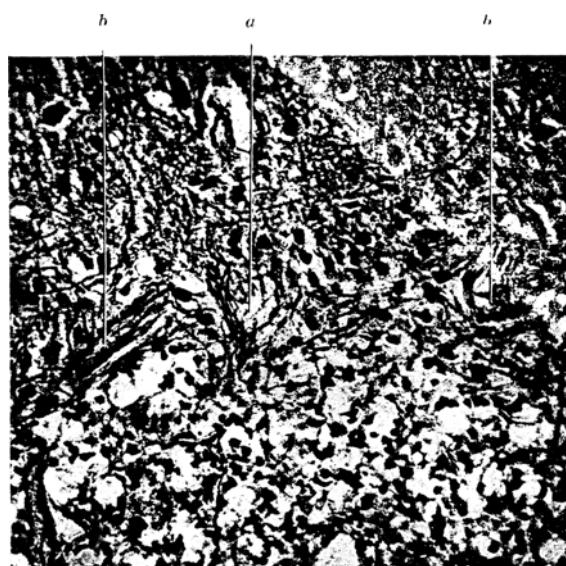


Abb. 5. Leere Korbfasergeflechte (*a*), zum Teil in Degeneration begriffen (*b*). (Versilberung nach *Bielschowsky*.) Panphot. Obj. 42 : 1. Okular 5mal.

Das Kleinhirnmark läßt im Markscheidenbild eine geringe zentrale Lichtung erkennen, die am besten an den Teilungsstellen der Markstränge in die einzelnen Läppchen zutage tritt, wo sich die Lichtungsbezirke als etwas hellere dreieckige Felder von den dunkleren peripheren, also körnerzähnlichen Streifen scheiden. Im *Holzer*-Bild ist vorzugsweise dann auch an diesen Stellen eine geringe faserbildende Glareaktion erkennbar. Stärkere Abbauerscheinungen in Form von Fettkörnchenansammlungen fehlen. Der Gefäßapparat ist an sämtlichen durchgesehenen Schnitten völlig intakt.

Von dem wohl erhaltenen Mark der zentralen Teile hebt sich scharf die Gegend des *Nucleus dentatus* ab, der sowohl in seinem inneren wie auch im äußeren Vließ einen deutlichen Markscheidenausfall erkennen läßt. An die Stelle der geschwundenen Nervenfasern ist eine Wucherung faseriger Glia getreten. Die Ausfälle sind am stärksten in den lateralen Partien, also um die Konvexität des Kerns herum; von hier aus nehmen sie nach medial kontinuierlich ab, so daß die innersten Abschnitte völlig normale Strukturen zeigen. Die Zellen des *Nucleus dentatus* zeigen keine stärkeren degenerativen Veränderungen, ihre Zahl erscheint normal.

Die *untere Olive* wird an 2 verschiedenen Stellen untersucht. Vorhandene Ganglienzellveränderungen sind nicht eindeutig als nicht postmortal entstanden zu kennzeichnen. Eine Reduktion der Zellzahl liegt nicht vor. *Spielmeyer*- und *Holzer*-Präparate zeigen keine von der Norm abweichenden Befunde.

Die *Brücke* weist keine pathologischen Veränderungen auf.

Die *Stammganglien* werden an 3 verschiedenen Stellen, und zwar im Bereich des *N. caudatus*, *N. lenticularis* und *Thalamus opticus* untersucht. Allenthalben sind die Gefäße und Capillaren stärker mit Blut gefüllt. Ganz vereinzelt zeigen die Capillarendothelien feinstkörnige Fettstoffablagerungen, während größere degenerative Veränderungen des Gefäßapparates fehlen. Die Gehirnsubstanz selbst zeigt in ihrem Aufbau keine Abweichungen gegenüber der Norm. Nirgends finden sich Erweichungsherde, Markscheidenausfälle oder Glianarben. Die Ganglienzellen zeigen dem Alter der Patientin entsprechende Fett- und Pigmenteinlagerung; feinere Struktureinzelheiten lassen sich infolge der schon ziemlich fortgeschrittenen postmortalen Veränderungen nicht mehr studieren. Für entzündliche Prozesse weder am Parenchym noch am Gefäßapparat ein Anhaltspunkt.

Die *Hirnrinde* zeigt an Schnitten aus Stirnhirn, Zentralregion und Hinterhauptslappen ebenfalls wieder Veränderungen im Sinne einer mäßigen Stauung. Die Capillarendothelienverfettungen sind hier etwas ausgeprägter als an den Stammganglien, besonders im Bereich der Zentralregion und des Hinterhauptlappens, doch übersteigen sie nicht das Maß des Altersphysiologischen. Der Gefäßbindegewebsapparat ist ohne Besonderheiten. Am Parenchym dem Alter entsprechende Erscheinungen. Keine entzündlichen Prozesse. Die weichen Hämme sind überall zart, flüssigkeitsreich, ihre Gefäße ebenfalls stärker mit Blut gefüllt.

*Hypophyse*. Auf einem Horizontalschnitt durch das Organ lassen sich nirgends Strukturabnormitäten nachweisen. Die einzelnen Zellarten des Vorderlappens sind in entsprechender Zahl, Größe und Verteilung vorhanden. Die Capillarwandungen sind zart, die Lumina der Capillaren durch eine pralle Blutfüllung vielleicht etwas erweitert. Eine Vermehrung des Bindegewebsgerüstes ist nicht nachzuweisen. Bisweilen im Parenchym kleine kolloidgeföllte Cysten, die nach der Marksubstanz an Zahl und Größe zunehmen. Kein Tumor, keine spezifischen oder unspezifischen Entzündungserscheinungen. Hypophysenhinterlappen ohne krankhaften Befund.

*Boden des 3. Ventrikels*. Umgebung des Infundibulums. Unter dem Ependym des 3. Ventrikels eine reichliche Ansammlung von *Corpora amygdalae*; Gefäßbindegewebsapparat intakt. Entzündliche oder sklerosierende Prozesse nicht nachzuweisen. Die grobe Ganglienzellverteilung ist erhalten. Feinere Struktureinzelheiten aus den oben angeführten Gründen nicht zu studieren.

*Regio subthalamica und Substantia nigra.* Keine Depigmentierung, keine Ganglienzellausfälle.

*Schilddrüse.* Das Parenchym ist im ganzen ziemlich kolloidarm. Es finden sich nur noch wenige, mit einem gleichmäßig intensiv gefärbten Kolloid gefüllte Follikel, ihr Epithel ist abgeflacht. Daneben erkennt man eine Reihe kleinerer Follikel, die ein kubisches Epithel tragen, und deren Kolloid offensichtlich dünnflüssiger ist, als das in den größeren Follikeln. Mit Eosin färbt es sich bedeutend schwächer an, auch erkennt man stellenweise eine wolkige, unregelmäßige Färbung. Eine große Zahl von Follikeln ist überhaupt kolloidfrei. An diesen Abschnitten ist es dann zu einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes gekommen. Das Parenchym besteht hier aus lockeren soliden Epithelhaufen und -strängen, die zwischen sich noch Reste eines basophilen Kolloids erkennen lassen, oder noch eben die Andeutung von Lumina zeigen. Dort, wo das Bindegewebe in breiteren Strängen angeordnet ist, zeigt es eine beginnende Hyalinisierung. In der Mitte des noch typisch strukturierten Parenchyms ein kleines, gut abgegrenztes parenchymatoses Adenom. *Diagnose:* Atrophie der Schilddrüse mit beginnender Sklerosierung. Kleines parenchymatoses Adenom.

*Ovarium.* Das Organ ist hochgradig bindegewebig sklerosiert. Die Gefäße verlaufen geschlängelt, ihre Wandungen sind stark verdickt, hyalinisiert, die Lumina eingeengt, stellenweise verschlossen. Von jüngeren oder älteren Follikeln ist nichts zu sehen; es finden sich vereinzelt noch Corpora fibrosa und kleinste Cystchen. In der Wandung der gleichzeitig mitgeschnittenen Tube finden sich nur noch Reste von Muskulatur. Das Lumen ist durch ein kernreiches Bindegewebe verschlossen. In diesem Bindegewebe schlauchartige Bildungen, die mit einem teils kubischen, teils zylindrischen Epithel ausgekleidet sind. Daneben sind dann auch noch solide Formationen epithelialer Zellen zu erkennen. *Diagnose:* Völlige Atrophie und Sklerosierung der Ovarien. Atrophie der Tube.

*Epiphyse.* Die Epiphyse enthält im ganzen etwas wenig Kalk, ist sonst aber regelrecht aufgebaut und zeigt keine krankhaften Veränderungen.

*Pankreas.* Die Gefäße stärkstens mit Blut gefüllt, sonst ohne krankhaften Befund. Das interlobuläre Bindegewebe ist etwas aufgelockert, nicht vermehrt. Drüsens- und Inselsubstanz stehen in entsprechendem Mengenverhältnis. Die Inseln sind nicht sklerosiert.

*Nebenniere.* Die Rinde läßt alle 3 Schichten in deutlicher Ausbildung erkennen, sie ist lipoidhaltig. Am Mark kein krankhafter Befund.

*Leber, Niere, Herzmuskel, linker Ventrikel* zeigen dem Alter entsprechende Abnutzungsscheinungen, dazu sind sie deutlich im Sinne der Stauung verändert. In der Leber, vorzugsweise peripher gelegen, eine großtropfige Verfettung.

#### Pathologisch-anatomische Diagnose.

*Biglanduläre Blutdrüsensklerose* (thyreo-genitaler Typ). Hochgradiger allgemeiner Marasmus mit Atrophie sämtlicher Organe. Relative Hypertrophie der Nebennieren (therapeutisch bedingt).

*Primäre Kleinhirnrindenatrophie.* Ödem des Gehirns und der weichen Hämäte des Gehirns. Mäßige Atherosklerose der Basisgefäß des Gehirns. Bronchitis. Bronchiolitis. Hypostatische Pneumonie im linken Unterlappen. Rand- und Spaltenemphysem der Lungen. Ältere Thrombose der rechten Vena femoralis. Ältere Emboli in den Ästen der Arteria pulmonalis links. Geringe Atheromatose der Aorta.

Kurz zusammengefaßt stellt sich der pathologisch-anatomische Befund des Gehirns also folgendermaßen dar:

1. Zahlreiche *Purkinje*-Zellen sind mitsamt ihren Dendriten und Neuriten zugrundegegangen, während die afferenten Systeme des Kleinhirns relativ intakt sind. Noch vorhandene *Purkinje*-Zellen sind größtentheils schwerstens geschädigt.
2. Das Kleinhirnmark zeigt entsprechend dem Verlauf der *Purkinje*-Zellaxone eine mäßige zentrale Lichtung der Fasern mit beginnender gliöser Narbenbildung.
3. Im inneren und äußeren Vließ des Nucleus dentatus finden sich ausgedehnte Faserausfälle, die durch ein Gliastrachwerk ersetzt sind.
4. Das Großhirn zeigt an seinen Basisgefäßen mäßige atheromatöse Einlagerungen, die kleineren Gefäße und Capillaren sind intakt. Außer einem mäßigen Ödem des Gehirns und der weichen Hämäte findet sich kein pathologischer Befund.
5. Hypophyse, Epiphyse, Zwischenhirn und subthalamische Zentren sind lediglich dem Alter der Patientin entsprechend verändert.

An der Diagnose „primäre Kleinhirnrindenatrophie“ ist nach diesem Befunde auch ohne entsprechende klinische Daten kein Zweifel zu hegen. Auch die endokrinen Ausfälle: Marasmus, Haarausfall, langjähriges Sistieren der Menses, die zu der klinischen Verdachtsdiagnose „*Simmon-sche Kachexie*“ Anlaß gegeben hatten, scheinen mir durch den anatomischen Befund einer Atrophie und Sklerose von Schilddrüse und Ovarien hinreichend geklärt. Der Einwand, es handele sich bei der Atrophie dieser Organe nur um Folgeerscheinungen der allgemeinen Kachexie, ist für die Eierstöcke leicht zu entkräften mit dem Hinweis, daß die Ovarialtätigkeit schon seit dem 33. Lebensjahr der Patientin gestört war, während keine weiteren Zeichen einer Erkrankung, insbesondere keine Abmagerung beobachtet wurde. Nicht so klar liegen die Verhältnisse bei der Atrophie der Schilddrüse, da uns Anamnese sowie klinische Beobachtung hier keinen Anhaltspunkt geben. Es wäre immerhin möglich, daß es sich hier lediglich um eine Inanitionsatrophie handelt, wie sie im Anschluß an Psychosen, Fälle von chronischer Ruhr, Ödemkrankheit und sonstige Zustände allgemeiner Unterernährung nicht unbekannt ist. Doch würde dann wieder der auslösende Faktor für diese Inanition fehlen. Eine senile Atrophie glaube ich bei einem Alter der Patientin von 53 Jahren von vornherein verneinen zu dürfen, auch sollte man dann wieder bei Berücksichtigung des Lebensalters einen nicht so hochgradigen Schwund des Schilddrüsengewebes erwarten. Eher glaube ich, beide Organe, Schilddrüse und Ovarien wurden durch denselben uns unbekannten Einfluß geschädigt, oder aber dieser Faktor betraf lediglich das Ovarium, dessen fehlende Tätigkeit nun auch eine Atrophie der Schilddrüse bewirkte. Der fördernde Einfluß der Keimdrüsen auf die Tätigkeit der Schilddrüse geht ja eindeutig aus den Versuchen

*Korentscheuskys* hervor, der bei kastrierten Hengsten und Stieren ein Sinken des Schilddrüsengewichtes auf ein Drittel bis die Hälfte der Norm beobachten konnte. In der menschlichen Pathologie bilden das beste Beispiel die Skopzen, deren Schilddrüse nach *Tandler* und *Groß* abnorm klein sein soll. Die Hypo- bzw. Afunktion beider Organe führte nun zu der atypischen biglandulären Form der multiplen Blutdrüsensklerose, wie sie in der Kombination Schilddrüse-Genitalorgane schon mehrfach im Schrifttum bekannt gegeben wurde (*Boller* und *Gödel*, *Kerl*, *Moser*, *Usadel*).

Nicht so einfach zu beantworten und daher einer eingehenderen Erörterung würdig erscheint dagegen die Frage nach einem etwaigen kausalen Zusammenhänge beider Ausfallskomplexe. In dem mir zugängigen Schrifttum über die bisher bekanntgegebenen 35 Fälle von primärer Kleinhirnrindenatrophie fand ich nur zweimal ähnliche Symptome verzeichnet.

Im ersten Falle (*Parker* und *Kernohan*) handelte es sich um einen 49jährigen Kaufmann, bei dem etwa 12 Monate vor dem Tode ein rascher Gewichtsverlust mit beginnendem cerebellaren Symptomenbild auftrat. Die Obduktion deckte eine primäre Kleinhirnrindenatrophie auf. Der Befund von chronisch-entzündlichen Infiltraten in den Subarachnoidalräumen des Kleinhirns läßt die Verfasser das Krankheitsbild in Analogie setzen mit dem Louping ill der Schafe, einer diffusen Encephalitis, hervorgerufen durch ein unbekanntes Virus, bei der eine ausgedehnte Zerstörung der Purkinje-Zellen im Vordergrunde steht. Der zweite Fall (*Kirschbaum* und *Eichholz*) betraf einen 55jährigen Mann, bei dem 4 Jahre vor dem Tode die Achselhaare allmählich ausgefallen sein sollen, und bei dem die Obduktion ebenfalls eine typische primäre Kleinhirnrindenatrophie aufdeckte. Ätiologisch wird von den Verfassern eine alkoholische Erbschädigung bei Anlageschwäche bestimmter Kleinhirnsysteme angenommen. Eine histologische Untersuchung der Hypophyse und des Zwischenhirns sowie der übrigen endokrinen Organe wurde in keinem der beiden Fälle durchgeführt, so daß über die Berechtigung der angegebenen ursächlichen Momente in diesem Zusammenhange nicht diskutiert werden kann.

Ehe ich an die Besprechung eines etwaigen kausal-genetischen Zusammenhangs der Erkrankung der endokrinen Organe und der Kleinhirnrindenatrophie herangehe, scheint mir eine kurze Erwähnung der bisher als wesentlich erkannten ätiologischen Momente der Kleinhirnerkrankung angebracht.

Von der Tatsache ausgehend, daß die Purkinje-Zellen gegenüber einer Reihe von exogenen Noxen äußerst empfindlich sind, wie vor allem von *Spielmeyer* nachgewiesen wurde, machte man zunächst eine Reihe exogener Momente für das Zustandekommen der Atrophien verantwortlich. In erster Linie schuldigte man den Alkoholismus sowohl bei den Befallenen selbst (*Guillain-Bertrand-Guillain*, *Jakob*, *Lhermitte*, *Marie-Foix-Alajouanine*, *Stender* und *Lüthy*, *Thomas*) wie auch in der Ascendenz als ursächliches Moment an (*Kirschbaum* und *Eichholz*, *Scherer* und *Maas*). Eine luetische Toxinwirkung wurde in Erwägung gezogen von *Caspar*, *Guillain-Bertrand-Decourt*, *Kufs*, *Schob*, *Vincente* und *Victoria*. Mehrfach

finden sich Angaben über fragliche enterotoxische Schädigungen, so in den Fällen von *La Salle-Archambault*, *Murri*, *Rossi*, *Zülch*. Auf die Tuberkulose als mögliches ätiologisches Moment weisen *Guillain-Bertrand-Guillain* an Hand eines Falles hin. Das mehrfach beobachtete Zusammentreffen von malignen Tumoren mit primären Kleinhirnrindenatrophien (*Brouwer*, *Caspar*, *Kennard*, *Lhermitte*, *Parker* und *Kernohan*, *Zülch*) ließ an eine carcinotoxische Noxe denken. *Zülch* wirft die Frage einer Abiotrophie des Kleinhirns auf, d. h. einer normalen Bildung mit verminderter Lebensenergie. Er will jedoch diese Möglichkeit einer endogenen kontstitutionellen Leistungsminderung nur für die Fälle offen lassen, in denen exogene Faktoren auszuschließen sind.

Noch ein letzter Erklärungsmechanismus wird von *Scherer* vertreten. Er will die oben angeführten exogenen Noxen lediglich als auslösende Faktoren anerkennen, die einem endogenen Faktor zugesellt bzw. aufgepropft werden müssen. Diesen endogenen Faktor sieht er in einem „lokalen vorzeitigen Altern“ der Kleinhirnrinde. Es scheint ihm diese Erklärung besonders wahrscheinlich, da bei der primären Kleinhirnrindenatrophie vorzugsweise die paläocerebellaren Abschnitte zu erkranken pflegen, während die übrigen Rindenatrophien (totale und systematische) in erster Linie neocerebellare Partien bevorzugen. Nach den Untersuchungen *Gellerstedts* aber über die physiologischen Altersvorgänge des Kleinhirns, sind diese gerade in den paläocerebellaren Teilen am stärksten ausgeprägt. Nach *Scherer* ist somit die primäre Kleinhirnrindenatrophie eine anlagemäßig bedingte krankhafte Überstürzung eines physiologischen Vorganges, eben der senilen Involution.

Beim Fehlen jedes dieser angegebenen Momente in unserem Fall scheint mir die ursächliche Bedeutung der biglandulären Insuffizienz für die Entstehung der Kleinhirnrindenatrophie doch sehr wahrscheinlich.

Zur Frage des Krankheitsmechanismus wären nun folgende Möglichkeiten zu erwägen. Zum ersten könnte es sich um eine zufällige Kombination zweier voneinander unabhängiger Krankheitsbilder handeln. Eine Beweisführung gegen diese Auffassung ist nach unseren heutigen Kenntnissen nicht möglich. Es wäre aber dies Zusammentreffen zweier so seltener Krankheitsbilder immerhin höchst merkwürdig. Viel wahrscheinlicher ist die Annahme, daß eine Korrelation zwischen beiden Krankheiten besteht. Sei es nun, daß beide Organsysteme durch dieselbe Noxe geschädigt wurden oder aber, und das ist das Wahrscheinlichere, daß es zur Erkrankung eines der beiden Organe kam, die nun in direkter Einwirkung die Erkrankung des anderen nach sich zog. Ich nehme an: das Primäre ist eine Schädigung des Inkretoriums. Wir erinnern uns: die Patientin befand sich bereits seit dem 33. Lebensjahr in der Menopause, die jetzige Krankheit begann mit einer rapiden Abmagerung und einem Ausfall der Achsel- und Schamhaare, während Zeichen der Kleinhirnerkrankung erst Jahre bzw. Monate nach dem Auftreten dieser

Symptome beobachtet wurden, so daß gleichzeitig der umgekehrte Weg, d. h. initiale Kleinhirnerkrankung mit sekundärer Störung der endokrinen Organe, sehr unwahrscheinlich ist. Ein anderer, oben bereits kurz gestreifter Faktor gewinnt von diesem Gesichtspunkt aus eine besondere Bedeutung. Von verschiedenen Seiten wird für die Ätiologie der primären Kleinhirnrindenatrophie als wesentlich ja eine „carcinotoxische“ Noxe angenommen. Bei der näheren Betrachtung der mir bekannten 6 Beobachtungen fällt nun aber auf, daß es sich in 5 Fällen um bösartige Tumoren inkretorischer Organe handelte bzw. um Organe, die das Inkretorium weitgehend beeinflussen (Carcinoma mammae — 1mal, Neoplasma des Pankreas — 1mal, Carcinoma ovarii — 3mal).

Die Zusammenhänge zwischen körperlichen Allgemeinerkrankungen, speziell von organischen Erkrankungen inkretorischer Organe, auf der einen Seite und psychisch-nervösen bzw. neurologischen Krankheitsbildern auf der anderen Seite sind zwar seit langem bekannt, zugleich aber ein ebenso schwieriges wie unerforschtes Problem der Pathologie. Ich denke hier an die noch weitgehend ungeklärten Beziehungen zwischen Leber- und Gehirnerkrankungen, die vornehmlich bei der *Wilsonschen* Erkrankung im Vordergrund stehen, ferner an jene wichtigen Beziehungen zwischen Störungen der Schilddrüsenfunktion und psychischen Alterationen, die besonders beim Kretinismus klar zutage treten. Auf das Auftreten psychischer Störungen mit zum Teil nachgewiesenen organischen Hirnbefunden nach der operativen Entfernung endokriner Drüsen weist *Westphal* hin. Im Verlauf von *Simmonscher Kachexie* beobachtet *Liebers* „schizophrenoide“ Störungen, während umgekehrt Untersuchungen an Schizophrenen keine eindeutigen Beziehungen zu Erkrankungen endokriner Organe ergaben (*Klieneberger, Munzer, Pollak*). Es kann auch dieser Hinweis als Stütze meiner Auffassung dienen, daß bei dem beschriebenen Fall das Primäre in einer Erkrankung des endokrinen Systems zu suchen ist. Von *Jakob* wurden Ganglienzellausfälle, Verödungsherde und Gliaproliferationen vor allem auch im Dentatumsystem im Verlauf von *Simmonscher Kachexie* und bei *Morbus Addison* beobachtet. Bei winterschlafenden Tieren, deren Schilddrüse bei zunehmender Kälte verschiedengradige regressive Veränderungen durchmacht (*Adler*) fand *Cajal* eine Verdickung gelegentlich auch eine Verklumpung der intracellulären Ganglienzellfibrillen. Schwere Ganglienzellveränderungen nach Totalexstirpation der Schilddrüse endlich konnten bei Hunden von *Alzheimer* und *Blum* und *Isenschmidt* erzeugt werden.

Ich kann an Hand eines Falles natürlich nicht beweisen, daß die beobachtete Kleinhirnrindenatrophie unbedingt durch die gleichzeitig bestehende biglanduläre Blutdrüsensklerose hervorgerufen wurde. Immerhin mögen die Untersuchungen aber ein Hinweis sein, daß auch bei dieser Erkrankung der Untersuchung des endokrinen Systems größere Aufmerksamkeit als bisher zu schenken ist.

### Zusammenfassung.

1. Es wird ein Fall beschrieben von primärer Kleinhirnrindenatrophie, der Atrophie cérébelleuse tardive à prédominance corticale des französischen Schrifttums.

2. Ein ursächlicher Zusammenhang mit einer gleichzeitig bestehenden biglandulären Blutdrüsensklerose (thyreogenitaler Typ) wird erörtert und als möglich angesehen.

---

### Schrifttum.

*Adler*: Zit. nach *Jakob*. — *Alzheimer*, *Blum* u. *Isenschmidt*: Zit. nach *Jakob*. *Boller* u. *Gödel*: Wien. Arch. inn. Med. 27, 41 (1935). — *Brouwer*: Neur. Zbl. 38 (1919). — *Cajal*: Zit. nach *Jakob*. — *Caspar*: Zbl. Neur. 53 (1929). — *Déjérine* et *Thomas*: Nouv. iconogr. Salpêtrière 1900. — *Gellerstedt*: Zit. nach *Scherer*. — *Guillain-Bertrand-Decourt*: Revue neur. 1929, 1212. — *Guillain-Bertrand* et *Guillain*: Revue neur. 71, 585 (1939). — *Haenel* u. *Biedschowski*: J. Psychol. u. Neur. 21, 385 (1915). — *Jakob*: Z. Neur. 13 (1912). — Beitr. path. Anat. 69 (1921). — Virchows Arch. 246, 151 (1923). — Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. IV/1, S. 771. 1928. — *Kennard*: Zit. nach *Zülch*. — *Kerl*: Dtsch. med. Wschr. 1925 II, 1271. — *Kirschbaum* u. *Eichholz*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 125, 21—43 (1932). — *Klieneberger*: Zit. nach *Meerwein*. — *Korentschevsky*: Zit. nach *Wegelin*. — *Kufs*: Z. Neur. 96, 275 (1925). — *Kylin*: Erg. inn. Med. 49 (1935). — *La Salle Archambault*: J. nerv. Dis. 48, 273 (1918). — *Lhermitte*: Revue neur. 3, 313 (1922). — *Liebers*: Allg. Z. Psychiatr. 97, 158 (1932). — *Marie*, *Foix* et *Alajouanine*: Revue neur. 38, 849—1082 (1922). — *Meerwein*: Frankf. Z. Path. 52, 54 (1938). — *Mooser*: Virchows Arch. 229, 247 (1921). — *Munzer* u. *Pollack*: Zit. nach *Meerwein*. — *Murri*: Zit. nach *Marie*, *Foix*, *Alajouanine*. — *Parker* and *Kernohan*: Arch. of Neur., Mai 1935. — *Rossi*: Nouv. iconogr. Salpêtrière 66 (1907). — *Scherer*: Z. Neur. 136 (1931); 139 (1932); 145 (1933). — *Scherer* u. *Maas*: Z. Neur. 145, 420 (1933). — *Schob*: Z. Neur. 73, 188 (1922). — *Spielmeyer*: Histologie des Nervensystems. Berlin: Springer 1922. — *Stender* u. *Lüthy*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 117/119 (1931). — *Tandler* u. *Gross*: Zit. nach *Wegelin*. — *Thomas*: Revue neur. 1905, 917. — *Usadel*: Frankf. Z. Path. 44, 454 (1933). — *Vincente* u. *Victoria*: Zit. nach *Zülch*. — *Wegelin*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie Bd. 8, S. 58. 1928. — *Westphal*: Klin. Wschr. 1923 I, 22. — *Zülch*: Z. Neur. 156, 493 (1936).

---