

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Hamburg
(Direktor: Professor BÜRGER-PRINZ).

**Die erbliche Form
der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit
(Familie Backer).**

Von
H. JACOB, W. PYRKOSCH und H. STRUBE.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Dezember 1949.)

Die CREUTZFELDT-JAKOBSche Krankheit stellt auch heute noch eine selten diagnostizierte Erkrankung dar. Während A. JAKOB auf Grund der 5 von ihm veröffentlichten Fälle ein sowohl klinisch wie neuro-pathologisch relativ einheitliches Bild darstellen konnte, zeigen bereits die von seinen Mitarbeitern KIRSCHBAUM, MEGGENDORFER und STENDER veröffentlichten Fälle nicht unwesentliche Abweichungen, sowohl in der Klinik als auch in der morphologischen Prozeßgestaltung. Es war deshalb verständlich, daß HEIDENHAIN (1928) den Versuch machte, jene Fälle, die JAKOB wegen der im Vordergrund stehenden pyramidalen Symptomatik zutreffend als „spastische Pseudosklerose“ bezeichnen wollte, einer anderen Gruppe gegenüberzustellen, die sich durch das Fehlen oder die geringe Ausprägung von Pyramidensymptomen davon abhob. Eine erweiterte Kasuistik ließ aber erkennen, daß sich die Vielgestaltigkeit der anatomischen Prozeßentwicklung hierin bei weitem nicht erschöpfte. Es entstand die Frage, ob Unterschiede in der Lokalisation, im herdförmigen oder diffusen Befall, im Ausmaß der Ganglionzellverfettung oder in der Differenzierung der Glia entscheidende Gesichtspunkte für die Rubrizierung der jeweiligen Fälle darstellen könnten. Bereits JAKOB hatte in seiner ersten Veröffentlichung auf gewisse Beziehungen der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit zu heredodegenerativen Systemerkrankungen hingewiesen, und die von MEYER und TEICHMANN veröffentlichten Fälle, die klinisch als amyotrophische Lateralsklerose diagnostiziert wurden, schienen auf Grund der anatomischen Untersuchung für diese Auffassung zu sprechen. In den letzten Jahrzehnten haben sich unsere Auffassungen im Hinblick auf die fast unerschöpflich erscheinenden Kombinationsmöglichkeiten im Bereich der heredodegenerativen und „praesenilen“ Erkrankungen (PICK- und ALZHEIMERSche Krankheit) zweifellos erheblich gewandelt (VAN BOGAERT, v. BRAUNMÜHL, GRÜNTHAL und WENGER, HALLERVORDEN, SPATZ u. a.). Es war deshalb sehr naheliegend, daß bei der Erörterung genetischer

Fragen bezüglich der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit an Beziehungen zu heredodegenerativen Erkrankungen (A. JAKOB), insbesondere auch zu den sog. „präsenilen“ Erkrankungen (PICK- und ALZHEIMERSche Krankheit) (HEIDENHAIN) gedacht wurde. Über die klinische und neuropathologische Diagnostik hinaus gewinnt die CREUTZFELDT-JAKOBSche Krankheit aus diesem Grunde ein besonderes, allgemeines Interesse, da

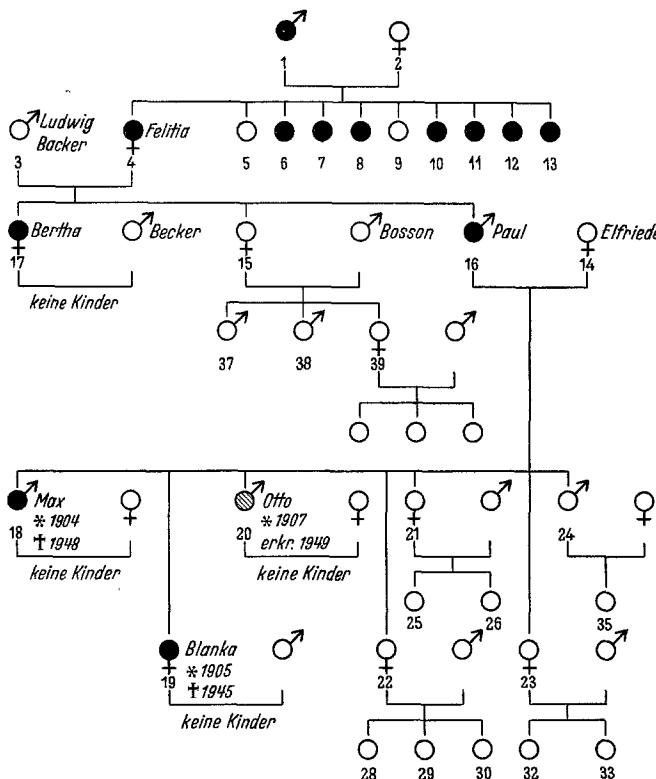


Abb. 1. Familientafel der Familie Backer.

sie offensichtlich in dieser Hinsicht einem Grenzbereich angehört. Der günstige Umstand, daß wir einen erkrankten Probanden aus der dritten Generation jener Familie Backer (von der bereits 2 Fälle von KIRSCHBAUM und STENDER anatomisch bestätigt wurden) klinisch und neuropathologisch untersuchen konnten, erlaubt in besonderem Maße eine Stellungnahme zu diesen Fragen.

Unter Hinweis auf die Veröffentlichungen von KIRSCHBAUM, MEGGENDORFER und STENDER sei hier in Kürze das Wesentliche der Familien geschichte der Familie Backer wiedergegeben:

Die Vorfahren stammen aus Flandern. Es ist bekannt, daß 7 von den 9 Geschwistern der Großmutter väterlicherseits unter dem Bilde einer „Gehirnerweichung“ erkrankt und verstorben sind (6, 7, 8, 10, 11, 12, 13). Bei der Großmutter selbst (4) wurde im Alter von 54 Jahren eine starke Abnahme des Gedächtnisses beobachtet. Aus den Aufzeichnungen von Prof. NONNE geht hervor, daß bei ihr weder Pupillen-, Reflex- noch Augenhintergrundsanomalien vorlagen. Sie wurde 2 mal von Prof. NONNE behandelt. Eine Diagnose wurde nicht gestellt. Sie starb nach 1½ Jahren an „Apoplexia cerebri“, nachdem sie rasch verfiel, unsauber wurde und 4 Tage vor dem Tode „die Sprache verlor“. Bei ihr wie bei ihren 7 Geschwistern wurde keine Sektion durchgeführt. Angesichts einer doch recht ungewöhnlichen Häufung „paralytischer“ Erkrankungen in der Geschwisterreihe und im Hinblick auf die klinischen Ähnlichkeiten mit der CREUTZFELDT-JAKOBSCHEN Krankheit hegte MEGGENDORFER bereits den Verdacht, daß es sich bei den Geschwistererkrankungen und derjenigen der Großmutter um eine CREUTZFELDT-JAKOBSCHE Krankeit gehandelt habe. Der Großvater (3) väterlicherseits war anscheinend gesund. Der Urgroßvater (1) soll an Gehirnerweichung gestorben sein. Von den 3 Kindern aus der Ehe von Ludwig B. (3) und Felitia (4) sind 2 an neuropathologisch bestätigter CREUTZFELDT-JAKOBSCHE Krankeit im 5. Lebensjahrzehnt gestorben [16 (KIRSCHBAUM) und 17 (MEGGENDORFER und STENDER)]. Aus der Ehe des 3. Geschwisters (15) stammen 2 Söhne und 1 Tochter, von denen der eine Sohn (37) in einer Nervenheilanstalt in der Schweiz untergebracht werden mußte; die Diagnose konnte leider nicht erfahren werden. Von den 7 Enkelkindern (18, 19, 20, 21, 22, 23, 24) ist eines — der im folgenden Beschriebene (18) — an anatomisch bestätigter CREUTZFELDT-JAKOBSCHE Krankeit gestorben, während seine Schwester (19) unter dem gleichen klinischen Bild in unserer Klinik beobachtet wurde und in der psychiatrischen Abteilung des A. K. Langenhorn ad exitum kam; eine Sektion wurde leider (während des letzten Kriegsjahres) nicht durchgeführt. Ein weiteres Geschwister, der jetzt 42 jährig in Amerika wohnende Bruder Otto (20), ist seit 3 Monaten offenbar am gleichen Krankheitsbild erkrankt (nach einer brieflichen Mitteilung an die Mutter).

Nach vergleichender Überprüfung der Präparate und zum Zwecke eines besseren Überblicks sollen die bereits veröffentlichten Probanden (KIRSCHBAUM, MEGGENDORFER und STENDER) klinisch und neuropathologisch epikritisch dargestellt werden.

Paul Backer (16), zeitlebens gesund — WaR in Blut und Liquor negativ — mit 44 Jahren an „nervösen“ Beschwerden, Gedankenlosigkeit, Angstgefühl erkrankt. Zunehmende Unruhe und Verwirrtheit, Desorientierung. Ausgesprochene Merkfähigkeitsstörung. Sprachliche Äußerungen artikulatorisch gestört, unzusammenhängend, Wortbrocken, mitunter einförmige Wiederholungen. Später partiell motorisch-aphasische Störungen. Starke Ermüdbarkeit. Motorische Unruhe, schließlich still, völlig verblodet, affektiv flach, stumpf, gleichgültig. Neurologisch: motorisch-aphasisch gestört, leichte Apraxie li. Hand; geringe Facialisschwäche re. Fehlende Cremaster- und Bauchdeckenreflexe. Pupillen different, etwas entrundet, träge Reaktion. Zunehmende Bewegungsunsicherheit, anfallsweise Zittern. Zuletzt überall gleichmäßig sich ausprägende Rigidität. Zeitweilig Babinski positiv. *Diagnose:* „Eigenartige organische Nervenkrankheit“, ALZHEIMERSCHE Krankeit?

Makroskopisch: Leichte Piaverdickung, deutlich atrophische Stirnhirnwindungen. *Mikroskopisch:* Weiche Hirnhäute: Bindegewebsvermehrung und -verdickung, vereinzelt Rundzelleninfiltrate. Im Gehirn reiner Parenchymprozeß der unteren 3—4 Rindenschichten mit Schichtausfällen, Verwerfung der Schichtordnung und Gliaproliferationen. Eigenartig maschiger und löcheriger Status

spongiosus mit Gliabeteiligung. Akute und chronische Ganglienzellveränderungen, progressive Gliawucherungen mit Rasen- und Herdbildungen. Hochgradige Verfettung der Ganglien- und Gliazellen. Im Striatum vereinzelt Nekroseherdchen. Faserbildende Glia in den äußeren Rindenschichten, im Striatum. Markfasern gut erhalten, reduziert, nirgends Systemausfälle. Keine Fettkörnchenzellbildung. Gefäßapparat relativ geringste Schädigung¹.

Bertha Backer (17). Außer mehreren Fehlgeburten immer gesund — Wa.R. in Blut und Liquor negativ — mit 45 Jahren etwas zerstreut und vergeßlich geworden, zeigte sonderbares Benehmen. Gedankenlosigkeit, „nervöse“ Unruhe, unsicher orientiert. Deutliche artikulatorische Sprachstörungen, Zittern der Zunge und Hände, Rigidität der Extremitätenmuskulatur. Verschlechterung des Zustandes, deutliche Demenz, mimische Starre. Schließlich Zwangslachen, seltener -weinen. Chorea-tische Bewegungen in Gesicht, Armen und Beinen. Neurologisch: gesteigerte Reflexe, stampfender, ataktischer Gang, positiver Babinski und Oppenheim. Leichtes Schwanken beim Stehen. Nach 7monatiger Krankheitsdauer Exitus.

Diagnose: „JAKOBSche Pseudosklerose“? (MEGGENDORFER).

Makroskopisch: Rindenverschmälerung und Ventrikelerweiterung des Gehirns, Atrophie der basalen Ganglien, Hirngewicht 1055 g. *Histologisch:* Fehlende entzündliche oder hyperplastische Veränderungen der Pia. Schwerster Parenchym-schaden der vorderen Zentralwindung, sonst ubiquitärer Befallensein. Akute und chronische Ganglienzellveränderungen, erheblicher Schwund der BERZSchen Zellen. Ganglienzellen besonders in den unteren Rindenschichten verfettet. Feinmaschiger Status spongiosus. Glia protoplasmatisch gewuchert, Rosetten- und Sternbildung. Ansammlung von Gliazellen um zerfallene Ganglienzellen, echte Neuronophagien selten. Keine Fettkörnchenzellen. Markscheidenaufhellung in der Rinde. Pons, Med. obl. und Rückenmark o. B.²

Als erster Proband der Enkelgeneration erkrankte *Blanka Backer* (19). Bei dem von uns klinisch und neuropathologisch untersuchten Fall handelt es sich um den Bruder *Max B.* (18). Als drittes Enkelkind wurde nach Mitteilung der Mutter *Otto B.* (20) betroffen.

Blanka F., geb. *Backer*, geb. 28. 8. 1905, gestorben 10. 2. 1945 (Klin. Prot. Nr. 16925/44). Familientafel-Nr. 19.

Als 17jähriges Mädchen zart, klein, anämisch, Herzfehler festgestellt. Zur weiteren Vorgesichte finden sich keine Angaben. Wegen der offenbar angeborenen Pulmonalstenose als 40jährige in der II. Med. Klinik UK-Eppendorf behandelt. Von dort am 15. 9. 1944 wegen ausgeprägter Gedächtniseinschränkung und Merkfähigkeitsschwäche, die seit etwa $\frac{1}{2}$ Jahr auffiel, in die Psychiatrische und Nervenklinik verlegt. Nach 4tägigem Aufenthalt Verlegung in die psychiatrische Abteilung des A. K. Langenhorn-Hamburg. Sie wirkte gequält, matt, fühlte sich verwirrt, klagte über die nach ihrer Meinung plötzlich aufgetretenen Merkstörungen und zeigte sich vor allem zeitlich desorientiert. Die Reflexe sehr lebhaft, Liquor o. B. Zeitweise eingeschüchtert und angstlich. Auf Wunsch des Ehemannes vorübergehend entlassen. Nach 2 Monaten (14. 11. 44) erneute Aufnahme: erheblich erschöpft, körperliche Schwäche, weitere Minderung der Merkfähigkeitsleistungen, konnte sich an den ersten Aufenthalt in der Klinik nicht erinnern, fand ihr Bett im Saal nicht. Nachts angstlich-unruhig, verwirrt, wollte sich bei Fliegeralarm nicht anziehen, mußte zu allem angehalten werden, wirkte unbeholfen. Tagsüber meist teilnahmslos, blickte vor sich hin. Beim Gehen starke Unsicherheit und zitternde

¹ KIRSCHBAUM: Z. Neur. 90, 175 (1924).

² MEGGENDORFER: Z. Neur. 128, 337 (1930); STENDER: Z. Neur. 128, 528 (1930).

Unruhe in den Beinen. Neurologisch gesteigerte Extremitatenreflexe, Trömner li. positiv, deutlicher Spasmus in allen Extremitäten. Während anfänglich an ein reaktiv-depressives Versagen mit pseudodementen Zügen gedacht wurde, lautete nunmehr die Diagnose: „Korsakoff, dementiver Abbau, organischer Persönlichkeitsabbau, extrapyramidal-pyramidal Symptomatik, Pulmonalstenose“. Die letzten 3 Monate vor dem Tode war sie erneut nach der St. Kr. Anst. Langenhorn verlegt. Hier ergibt sich aus der Krankengeschichte eine Zunahme der mnestischen Störungen, gesteigerte Verwirrtheit und Unruhe und verhältnismäßig rascher Allgemeinverfall. Exitus am 10. 2. 1945.

Epikrise: Bei der 40jährigen Bl. F., die an einer Pulmonalstenose litt, setzte das Krankheitsbild 8—9 Monate vor dem Tode mit Merkfähigkeitsstörungen und Einschränkung des Gedächtnisses ein. Mit dem raschen Fortschreiten der mnestischen Störungen steigerten sich die ängstlichen Beunruhigungen mit nächtlichen Verwirrtheiten; zu anderen Zeiten stumpf und interesselos. Nach anfänglicher Hyperreflexie wurde der Gang unsicher, eine zitternde Unruhe der Hände in Form eines grobschlägigen Tremors trat auf. Unter rasch fortschreitendem körperlichem und geistigem Verfall erfolgte der Exitus nach gut 8monatiger Krankheitsdauer. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt. Die Krankengeschichten sind leider aus kriegsbedingten Gründen nur recht kurSORisch gehalten.

Max Backer, geb. 26. 4. 1904, gest. 18. 6. 1948 (Klin. Prot. Nr. 1085/48). Familien-tafel-Nr. 18.

Als Kind Scharlach und Masern. Mit 14 Jahren plötzlich auftretende Lähmung des re. Armes, die nach $\frac{1}{2}$ Jahr durch elektrische Behandlung bis auf eine leichte Schwäche behoben wurde. In den Entwicklungsjahren leicht aufregbar, nach Sport Klagen über Kopfschmerzen. Schulzeit unauffällig, Realschulreife. Anschließend kaufmännische Lehre. Später Angestellter einer Öl firma. Zuletzt dort in einer Prokuristenstellung, gute Zeugnisse. Primärcharakterlich lebhaft, fröhlich, gesellig. Schon immer etwas stimmungslabil und leicht erregbar. Bis vor einigen Jahren aktiv tätig im Sport. Jetzt: im letzten $\frac{1}{2}$ Jahr vergeßlich, konnte sich nicht mehr so konzentrieren, wurde während der Unterhaltung zunehmend langsamer im Sprechen und Denken, mußte hin und wieder nach Worten suchen, stotterte besonders nach Aufregungen. Im weiteren Verlauf zunehmend interesseloser, konzentrationsunfähiger und leichter erregbar. 3 Monate vor der Einweisung begann die rechte Hand zu zittern; das Zittern griff auf alle Extremitäten über. Auch der Gang wurde unsicher; zunehmender Haltungsverfall. Wegen der motorischen Unsicherheit und der Gedächtnisschwäche konnte er seit Wochen seinen Dienst nicht mehr versehen. In den letzten Wochen vor der Aufnahme mitunter innerlich beunruhigt, ängstlich aufgeregt. Verlangte immer wieder von seiner berufstätigen Frau, sie möchte nicht aus dem Hause gehen. War er für sich allein, saß er meist stumpf herum oder schlief tagsüber. Zwischendurch ängstlich beunruhigt, mißtrauisch gegenüber seiner Frau, hatte Angst, sie verließe ihn. Wegen zunehmender ängstlicher Verstimmung und wegen der motorischen Störungen Aufnahme in der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Hamburg (15. 4. 48). — Wirkt innerlich beunruhigt, klagt über Nachlassen seines Gedächtnisses, versucht die Zittererscheinungen zu bagatellisieren; meint, wenn er wolle, könne er sicher gehen. Zeigt sich ängstlich mißtrauisch, als ihm geraten wird, sich stationär behandeln zu lassen. Das Sprechen wirkt stotternd, haesitierend; dabei

inkoordinierte Lippenbewegungen, mitunter kommt er nicht auf Worte, meint, er wäre so aufgereggt. In allen seinen Bewegungen wackelig und zitterig, der Gang unsicher, etwas stampfend. Das Wackeln und Zittern nicht nur in den Extremitäten, sondern auch unsicher beim Hinlegen und Aufrichten. Mit Ausnahme eines wechselnd auftretenden Bebens und Flatterns der Lippen, des stotternden, haesitierenden, zitternden Sprechens und des Zungenzitters beim Herausstrecken, sowie gleichgearteten Wackelns bei Kopfbewegungen keine pathologischen Befunde an den Hirnnerven. Die grobe Kraft der re. Hand ist gegenüber li. herabgesetzt.

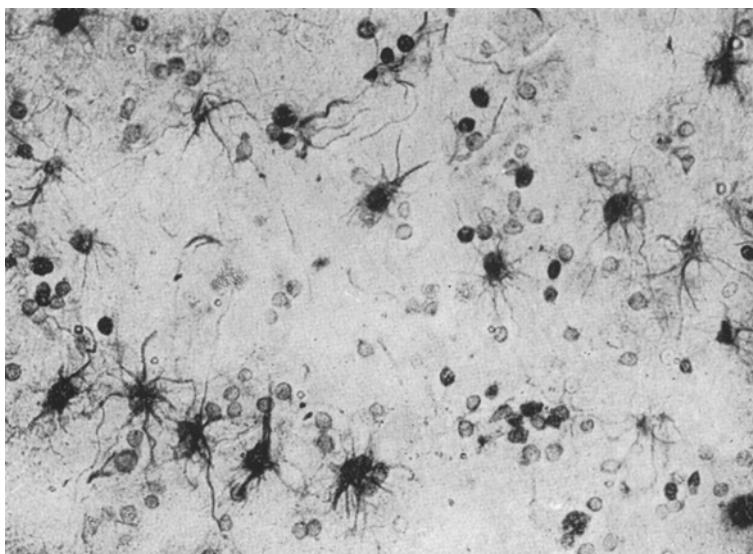


Abb. 2. Wucherung faserbildender Astrocyten aus den unteren Schichten der vorderen Zentralwindung.

Reflexe außerordentlich lebhaft, jedoch keine Pyramidenzeichen und keine Kloni. Tonusverhalten der Extremitäten ist außerordentlich wechselnd, zeitweise überwiegt der Rigor, vor allem auch bei aktiven Bewegungen, während zu anderen Zeiten bei passiven Bewegungen deutlich Spasmen in die Beugemuskulatur einschießen. Trotz des Zitters ist die Koordination bei Zielbewegungen treffsicher. Mitunter intentionale Verstärkung des Tremors. — *Psychisch*: erhebliche Merkfähigkeitsstörungen, Konzentrationsschwäche und Einstellerschwerung, sowie rasche Ermüdbarkeit beim Testen. Beim Sprechen mitunter Andeutungen von paraphasischen Störungen und Erschweren in der Wortfindung. Stimmungsmäßig wirkt er ängstlich-mißtrauisch und affektiv leicht dekompensierbar, wobei das Weinen fast zwangsläufig einsetzt. Während der 8 wöchigen stationären Beobachtung zeigte sich ein wechselndes Bild. Er lag zumeist stumpf und teilnahmslos im Bett, wurde er jedoch angesprochen, trat eine ängstlich-mißtrauische Beunruhigung in den Vordergrund. Zeitweise steigerte sich die ängstliche Unruhe und Verstimmung; im Verlauf der folgenden Wochen wurde sie immer deutlicher. Er äußerte immer wieder Beziehungsideen unbestimmten Charakters oder Selbstvorwürfe. Im Verlauf der letzten Woche zunehmende Desorientierung. Die Sprache wurde immer zitternder, paraphasischer; der motorische Sprachakt verfiel mehr und mehr. Auch

die generalisierte Zitter- und Wackelunruhe nahm zu und erlaubte keine gezielten Bewegungen mehr. Dabei war die innere Beunruhigung zunehmend ängstlich gefärbt. Unter weiterem Allgemeinverfall und final auftretenden Temperaturen Exitus. *Diagnose:* CREUTZFELDT-JAKOBSche Krankheit.

Sektion: (20 h. p. m.) außer blutgestauten Organen, einem hypostatischen Lungenödem und fraglichen beginnenden Herdpneumonien kein pathologischer Befund.

Gehirn: leichte Piaträbung über der Konvexität. Wohlgestaltetes, nicht geschrumpftes Windungsrelief. Zarte Hirngefäße. Auch auf Frontalschnitten kein krankhafter Befund. Ventrikel mittelweit.

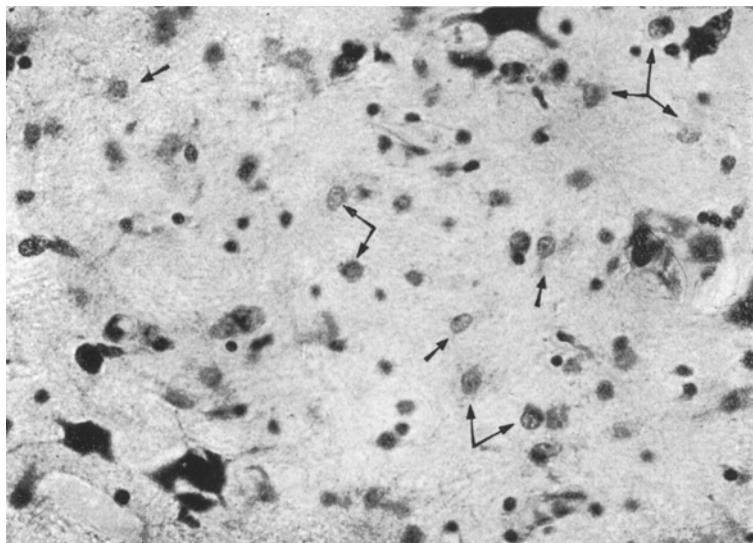


Abb. 3. Erhebliche protoplasmatische Gliazellwucherung im Thalamus. (→)

Histologischer Befund: Im Vordergrund der morphologischen Veränderungen stehen die starken Proliferationen vorwiegend makroglöser Elemente in der grauen Substanz. Es handelt sich dabei vornehmlich um protoplasmatische Makroglia (faserige Gliese in präcentraler Frontal- und Inselrinde) (Abb. 2). Gliarassen finden sich diffus vorwiegend in der Rinde. Die unteren Rindenschichten sind zweifellos stärker betroffen als die oberen. Wenn auch die Gliawucherung mehr oder weniger die gesamte graue Substanz von Gehirn und Rückenmark befallen hat, so verstärkt sie sich erheblich in Inselrinde, präcentraler Frontalrinde, Zentralregion, sowie im Thalamus (Abb. 3) und Pallidum. Im Mark hingegen finden sich lediglich vereinzelt und vorwiegend subcortical typische Gliaknötchen, z. T Syncytien vor allem in Kleinhirn- und Frontalmark. Der Gliawucherung entspricht eine nur geringfügige und mehr diffuse Lichtung der Ganglienzellen der Rinde. Eine Schichtauflösung ist nur stellenweise und in geringem Ausmaß zu finden (Abb. 4), hin und wieder werden Lückenbildungen deutlich. Die Ganglienzellen sind ubiquitär, wenn auch keineswegs stark ausgeprägt, im Sinne der primären Reizung und der chronischen Ganglienzellveränderung geschädigt, wobei die ersten mehr die großen Zellen und die der unteren Schichten betreffen, während in den oberen vorwiegend chronisch veränderte Ganglienzellen mit korkenzieherartiger Schlägelung der Spitzendendriten und besonders guter Darstellbarkeit der Zelfortsätze imponieren.

Selten finden sich vorwiegend in der Nähe primär gereizter Zellen Neuronophagien (Abb. 5a und b), vor allem in der Rinde und in den basalen Ganglien. Hinsichtlich der Akzentuierung der Ganglienzellschäden entsprechen die Gebiete denen der Gliawucherungen. Verfettung der Ganglienzellen findet sich vorwiegend in den

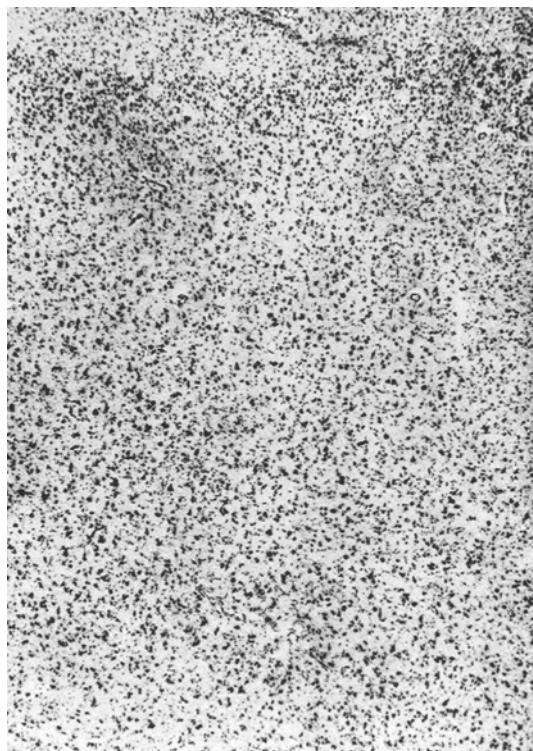


Abb. 4. Praecentrale Frontalrinde, weitgehende Auflösung der Rindenschichtung bei diffuser Wucherung vorwiegend protoplasmatischer und faserbildender Glia.

unteren Rindenschichten, jedoch in einem dem Alter entsprechenden Ausmaß. Hin und wieder Fettplasma in den Gefäßen und perivaskulär gelagertes Fett; nirgends finden sich Fettkörnchenzellen. Drusen oder argentophile Einlagerungen lassen sich in den verschiedenen Hirnrindenregionen nicht aufdecken. Auch finden sich keinerlei Anzeichen für eine Schädigung im Sinne der ALZHEIMERSchen Fibrillenveränderung. Die Markscheidenbilder lassen nirgendwo, auch nicht in den Strangsystemen des Rückenmarkes eine Abblässung oder Faseraufquellung erkennen. Keine pathologischen Veränderungen an den Gefäßwänden. Geringfügige Verdickung der weichen Häute; dort findet man vereinzelt Endothelzellschwellungen der Pialgefäße.

Epikrise: An früheren Krankheiten ist erwähnenswert, daß der 44jährige Patient im 14. Lebensjahr eine plötzlich einsetzende Lähmung des rechten Armes erlitt, die bis auf eine gewisse Schwäche nach einem halben Jahr nach elektrischer Behandlung verschwand.

Die ersten Auffälligkeiten setzten im 43. Lebensjahr mit Nachlassen des Gedächtnisses ein, Sprechverlangsamung und Wortfindungsstörungen traten hinzu. Er wurde zunehmend interessloser, konzentrationsunfähig und leicht erregbar. Etwa 5 Monate vor dem Tode traten erstmalig Zittererscheinungen zunächst in der rechten Hand auf. Unter zunehmendem Zittern an allen Extremitäten und am Kopf verfiel seine Haltung, und 3 Monate vor dem Tode zeigten sich die ersten psycho-

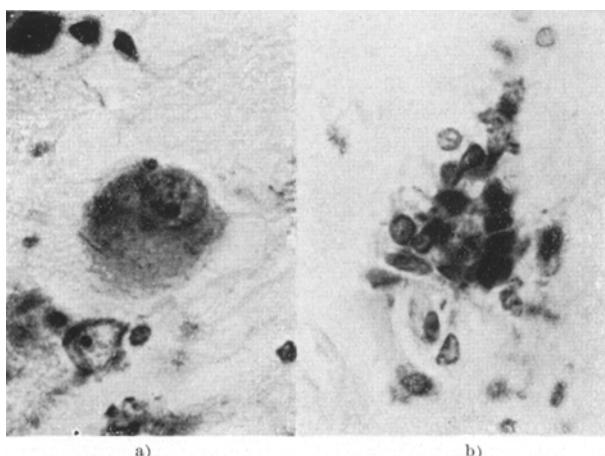


Abb. 5. Die wesentlichen Erkrankungs- und Untergangsformen der Ganghnenzellen.
a) Primär gereizte Ganghnenzelle. b) Neuronophagie.

tischen Erscheinungen in Form einer ängstlich-mißtrauischen Unruhe mit wahnhaften Beziehungs- und Verfolgungsideen. Während der 2monatigen Klinikbeobachtung stand das amnestische Syndrom, Wortfindungsstörungen mit litteralen Paraphasien, eine ängstlich paranoide Verstimmung und eine allgemeine Bewegungsunsicherheit mit wackelnden und zittrigen Bewegungen im Vordergrund. Unter fortschreitender sensorischer Einengung kam es zu einem rapiden körperlichen Verfall mit Zunahme der generalisierten motorischen Unsicherheit und Zittrigkeit.

Histologisch: Neben einem diffusen Ganghnenzellschwund steht die hochgradige Wucherung vorwiegend makroglialer Elemente in der grauen Substanz im Vordergrund. Gliazellknötchen blieben zumeist subcortical vereinzelt. Geblähte Ganghnenzellen (primäre Ganghnenzellveränderung) waren neben sklerotischen Veränderungen der Ganghnenzellen die einzige faßbaren Schäden. Die Verfettung der Ganghnenzellen war altersentsprechend. Die Marksubstanz bot keinen pathologischen Befund.

Otto Backer, geb. 1907, erkrankt 1949. Familientafel-Nr. 20. Vorläufige Epikrise: Über früher durchgemachte Krankheiten des jetzt 42jährigen ist nichts bekannt geworden. Er lebt in Amerika und ist dort Inhaber eines

gut gehenden Geschäftes. Nach Mitteilung der Mutter, die uns einen Brief ihres Sohnes vorlegte, leidet dieser seit etwa 3 Monaten an Kopfschmerzen und Denkerschwerung („... es lohne sich nicht mehr zu arbeiten, wenn man nicht mehr denken könne ...“). Es ist mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß auch Otto (20) an einem noch im Beginn stehenden CREUTZFIELDT-JAKOBSchen Prozeß erkrankt ist.¹

Ergibt die Mehrzahl der bisher bekannt gewordenen Fälle von CREUTZFIELDT-JAKOBScher Krankheit bereits eine typische Gestaltung² im klinischen Bild, so zeigt Verlauf und Symptomatologie bei Paul (16), Bertha (17), Max (18) und Blanka (19) eine ganz besondere und offensichtlich familiencharakteristische Übereinstimmung.

Bei einem Beginn der Initialerscheinungen im Alter von 44, 45, 44 und 40 Jahren beträgt die Krankheitsdauer bis zum tödlichen Ausgang bei allen 8—9 Monate. Langsames Nachlassen des Gedächtnisses und Merkfähigkeitsschwäche, gesteigerte ängstliche Erregbarkeit, Reizbarkeit und labile Beunruhigung werden als frühzeitig einsetzende Auffälligkeiten regelmäßig genannt. Nach einigen Monaten pflegt die Zunahme mnestischer Störungen und eine gesteigerte affektive Dekompensierbarkeit deutlich zu werden. Sehr rasch tritt bei allen eine charakteristische, organneurologisch faßbare Symptomatik hinzu: Eigenartiges, grob- bis feinschlägiges Zittern und Bewegungsunsicherheit in allen Extremitäten, besonders auch im Bereich der Mund-Zungenmuskulatur, verbunden mit artikulatorischen Sprechschwierigkeiten in Form eines Haesitierens, Tremolierens und an Logoklonie erinnernden Stotterns stehen im Vordergrund. Der Gang wird unsicher, schwankend und stampfend. Der Tonus der Muskulatur zeigt sich wechselnd, mehr im Sinne eines Rigors, aber auch in Form hie und da einschießender Spasmen, erhöht. Alle Schilderungen lassen erkennen, daß mitunter schwer entscheidbar ist, ob Rigor oder Spastik überwiegt. Zudem pflegen die Erscheinungen außerordentlich zu wechseln. Es kommt hinzu, daß die zitternde Unruhe mitunter im Sinne der ängstlichen Erregung ausdrucksgefüllt erscheint. Dies gilt zweifellos auch für die Sprachstörungen. Außer einer Hyperreflexie mit flüchtigen Klonuserscheinungen und angedeuteten Pyramidenzeichen finden sich zumeist frühzeitig aufgehobene BDR. Das Fortschreiten der mnestischen Störungen führt in den letzten Wochen zu mehr oder weniger völliger Desorientierung. Die ängstliche Unruhe kann zeitweise psychotische Züge zeigen (Beziehungsideen, Schuldgefühle, Sinnestäuschungen ängstlichen Charakters). Der organische Persönlichkeitsabbau mit Affektlabilität, Zwangswinen und -lachen, sensorischer Einengung kennzeichnen das letzte Stadium, das als schwere Demenz imponieren kann.

¹ Aus der fast unleserlichen Schrift des letzten Briefes ist auf eine hochgradige Ataxie zu schließen.

² Hinsichtlich des cerebralen und cerebro-spinalen Verlaufstyps siehe weiter unten.

So entwickelt sich bei allen Probanden im 5. Lebensjahrzehnt in einem Zeitraum von 8—9 Monaten bei neurasthenischem Beginn eine schwere organische Persönlichkeitsveränderung mit führendem amnestischen Syndrom, zugleich mit einer charakteristischen extrapyramidal-pyramidalen Symptomatik, die durch generalisierte Zittererscheinungen (einschließlich des Sprachapparates) bei allgemeiner Hyperreflexie gekennzeichnet ist. In auffallender Deutlichkeit pflegen psychotische Erscheinungen — vor allem in den Endstadien — unter dem Bilde einer ängstlichen Verstimmung mit wahnhaften Ideen und Sinnestäuschungen hinzutreten. Diesem so einheitlichen Geschehen im klinischen Bild entspricht eine ebenso auffallende morphologische Übereinstimmung.

Die vergleichenden Untersuchungen der histologischen Befunde von Paul, Bertha und Max zeigen neben einer weitgehenden Übereinstimmung in der Art des Prozesses lediglich Verschiedenheiten, die sich nur unerheblich auf die Lokalisation des Prozesses, wesentlicher aber auf quantitative Momente beziehen, vor allem was die Ganglienzellverfettung, den Ganglienzelluntergang und die Differenzierung der Gliaproliferation angeht. — Während bei allen Fällen das präzentrale Frontalhirn, die temporoinsulären Gebiete und der stro-thalamische Bereich vornehmlich und akzentuiert betroffen sind, erscheint das geringfügige Befallensein der vorderen Zentralwindung bei Max gegenüber den massiven Befunden bei Paul und Bertha auffällig. Bemerkenswert ist auch der pathologische Befund am Ammonshorn bei Paul und am Pallidum bei Bertha. Auch die Art der Ganglienzellerkrankung ist bei allen die gleiche: primäre Ganglienzellveränderung, akute und chronische Ganglienzellerkrankungen, wobei letztere in den oberen Schichten der Rinde überwiegen. Aber auch hier zeigt sich ein eindeutiger quantitativer Unterschied dergestalt, daß bei Max relativ wenige primär gereizte Zellen vorliegen. Ein gleiches quantitatives Mißverhältnis gilt für die Ganglienzellverfettung, die bei Paul hochgradig ist, während sie bei Max dem Alter entsprechend als physiologisch bezeichnet werden muß. Das Ausmaß der Gliaproliferation ist bei allen 3 Fällen gleich, hingegen finden sich auffallende Unterschiede in der Differenzierung. Bei Paul ist die Gliafaserwucherung besonders im Striatum und in den oberen Rindenschichten eindrucksvoll, während sie bei Bertha und Max gegenüber der protoplasmatischen Proliferation bei weitem in den Hintergrund tritt. Auch die Gliaknötchen, die Syncytien und die Rasenbildungen, die bei Paul überall auch in der Rinde deutlich werden, sind bei Bertha und Max nicht in der gleichen Stärke vorhanden. Relativ selten treten bei Bertha und Max eindeutige Neuronophagien auf. Ein sehr wesentlicher Unterschied findet sich jedoch bezüglich der Markschädigung. Eine Affektion der Pyramidenstränge (allerdings nur in Form von Lückenherden) zeigt lediglich Paul; während leichte Rarefikation in der Rinde und Großhirnmark bei Paul und Bertha

vorliegen. Max hingegen läßt keinen sicheren Anhalt für eine Markläsion erkennen.

Den in der Familie Backer jeweils auftretenden Unterschieden im Prozeßcharakter und in der Lokalisation entsprechen ähnliche Verschiedenheiten bei den bisher beschriebenen Fällen von CREUTZFELDT-JAKOBScher Krankheit. So findet sich in den Beobachtungen von JANSEN und MONRAD-KROHN, JAKOB (Fall Hoffert), CREUTZFELDT, ZIMMERMANN, KIRSCHBAUM (Fall Paul Backer) ein besonderes Ausmaß gliafaseriger Wucherungen, wobei es in dem Fall von MONRAD-KROHN zu excessiven Gliafaserfilzen, besonders im Thalamus, Linsenkern und in den Oliven, sowie am Boden des 4. Ventrikels gekommen ist. Die Ganglienzellverfettung hingegen ist im Gegensatz zu anderen Fällen bei der Beobachtung von RAUCH¹ ähnlich geringfügig wie bei Max. Die Mitbeteiligung des Pallidums im Fall von MONRAD-KROHN entspricht derjenigen von Bertha Backer. — Besonders wesentlich erscheint uns aber der recht unerhebliche Befall der Zentralregion bei Max, ein Befund, der an jene Fälle denken läßt, bei denen die sonst oft anzutreffende Akzentuierung in diesem Gebiet vermißt wird (Fall Eckert, Jakob B. von HEIDENHAIN). Das führt uns zu jenen hinsichtlich der Klassifikation umstrittenen Fällen (HEIDENHAINS Fall 1 und 2), die statt der gewohnten Akzentuierung den Schwerpunkt des Prozesses im Occipitallappen zeigten, während die Zentralregion weitgehend verschont erschien. Das gleiche trifft in diesen Fällen für den Thalamus zu, doch ist gerade der Befall des Thalamus auch in anderen Beobachtungen außerordentlich unterschiedlich. So wird er in den Fällen von HEIDENHAIN (Fall Eckert, Bleuler, Jakob B.) und in demjenigen von v. ECONOMO-SCHILDER überhaupt nicht erwähnt. Daraus wird geschlossen werden dürfen, daß zum mindesten keine massiveren Veränderungen beobachtet wurden. Man wird auf Grund dieser lokalisatorischen Unterschiede annehmen müssen, daß die allgemeine und lokale Akzentuierung des Prozesses erheblichen Unterschieden unterworfen sein kann, ohne daß man deshalb auf einen Wesensunterschied schließen müßte. Deshalb halten wir den Einwand von MONRAD-KROHN, daß HEIDENHAINS Fälle wegen des vornehmlichen Befalls der Occipitalrinde bei Freibleiben von vorderer Zentralwindung und Thalamus nicht zur CREUTZFELDT-JAKOBSchen Gruppe gehörig seien, für nicht berechtigt. Außerdem ist, wie aus dem Befund hervorgeht, das Verschontbleiben nur relativ:

HEIDENHAIN (Fall 2) „... bemerkenswert ist, daß der Prozeß ganz analog wie bei Eckert in den occipitalen und parietalen Anteilen der Rinde weitaus am stärksten ausgeprägt ist, frontalwärts an Intensität abnimmt, aber auch in der Zentralregion und Stirnhirn nachweisbar ist.“

¹ Dr. RAUCH hat uns freundlicherweise Präparate seines Falles zur vergleichenden Untersuchung überlassen, wofür wir ihm an dieser Stelle nochmals danken möchten.

Auch im 3. Fall HEIDENHAINS ist die vordere Zentralwindung „relativ gut erhalten“. Wenn MONRAD-KROHN einen weiteren Unterschied darin sieht, daß bei den HEIDENHAINSchen Fällen die „Veränderungen auf die kleinen Ganglienzellen beschränkt“ seien, so gibt er HEIDENHAINS Befunde ebenfalls nicht ganz entsprechend wieder, aus denen lediglich hervorgeht, daß „in erster Linie die kleinen Ganglienzellen“ betroffen sind, während „die größeren Elemente sich als resisternt erweisen.“ Für den 3. Fall wird betont, daß auch die großen Ganglienzellen des Putamens an Zahl vermindert sind. Die lediglich relativen Unterschiede der Prozeßgestaltung in den HEIDENHAINSchen Fällen dürften unseres Erachtens keinen genügenden Grund für eine hinreichend begründete Sonderstellung dieser Fälle darstellen.

Interessant scheinen zweifellos jene Unterschiede, die durch den jeweiligen Befall bzw. die Schonung der Marksubstanz — vor allem der Pyramidenstränge — gegeben sind. Hierauf beruht auch der Versuch von STENDER, HEIDENHAIN und MEYER, an Hand der anatomischen Unterschiede eine Sonderung in cerebrale und cerebro-spinalen Verlaufstypen vorzunehmen. Um so bedeutsamer werden in diesem Zusammenhang die entsprechenden Differenzen in der Familie Backer. Die, wenn auch leichte Pyramidenbeschädigung beim Vater (16) und die fehlende Mitbeteiligung beim Sohn (18) und bei Vaterschwester (17) weisen darauf hin, daß sich — jedenfalls anatomisch — die Entwicklung innerhalb der Familie nach beiden Verlaufstypen hin vollziehen kann. In der Regel, wenn auch nicht immer, entspricht dem vorwiegend cerebralen oder cerebro-spinalen Befallstyp eine ebenso klar unterscheidbare klinische Symptomatik bzw. Krankheitsverlauf. Das wird allerdings auf Grund des nur geringfügigen Befalls der Pyramidenbahn bei Paul nicht so deutlich. Das von JAKOB entworfene typische klinische Bild der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit stellt zweifelsohne den klinischen Verlaufstyp der cerebro-spinalen Form dar, der mitunter vom reinen cerebralen Verlaufstyp unterscheidbar wird, wobei lediglich das neurotasthenische Vorstadium beiden Formen gemeinsam ist. Nicht nur im Fehlen oder In-den-Hintergrund-treten der pyramidalen Symptomatik, sondern auch in den viel stärker ausgeprägten und vor allem initial einsetzenden mnestischen Störungen zeigt sich besonders in der Familie Backer der Unterschied gegenüber dem von JAKOB charakterisierten cerebro-spinalen Typ. Die beiden ersten HEIDENHAINSchen Fälle hingegen bekommen eine besondere Färbung durch die initial einsetzenden Sehstörungen. Trotz der individuellen Note jedes Einzelfalles findet man jeweils doch gewisse dem Prädilektionstyp entsprechende Hinweise, wobei sich aus der vorwiegend cerebralen Gruppe die occipital akzentuierten HEIDENHAINSchen Fälle durch das initiale Auftreten von Sehstörungen herausheben.

Die STADLERSche Auffassung von der pellagrösen Natur der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit dürfte wohl vor allem durch die Stellungnahme von JANSEN und MONRAD-KROHN als hinreichend widerlegt gelten.

Die morphologischen Unterschiede der pellagrösen Hirnveränderungen sind vor allem mit der fehlenden Gliabeteiligung, dem Auftreten von hyalinen Wandveränderungen des Gefäßapparates (Capillaren und Präcapillaren) und mit der generalisiert ausgebreiteten primären Ganglienzellveränderung und massiven Verfettung gegeben. Für die CREUTZFELDT-JAKOBSche Krankheit hingegen dürfen gerade die Gliaproliferationen als konstanter Befund angesehen werden, während die primäre Ganglienzellerkrankung und -verfettung mehr fakultativer Natur sind. Schließlich sind die Schäden an den Strangsystemen des Rückenmarkes bei der Pellagra vom Charakter der funikulären Myelose, während sie bei der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit mehr als primär degenerativ, wenn auch mitunter lückenherdförmig, beschrieben werden.

Aus allem erscheint die Frage nach der zukünftigen Rubrizierung der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit gerechtfertigt. Hatte JAKOB bereits auf die Beziehungen der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit zu den heredodegenerativen Systemerkrankungen hingewiesen, so hat nunmehr die Annahme eines anlagebedingten Faktors in der Familie Backer ihre Bestätigung gefunden, nachdem bereits MEGGENDORFER bei der Untersuchung des Vaters(16) unseres Falles und dessen Schwester (17) das Moment der Vererbung bei der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit erwogen hatte.

Hinsichtlich der morphologischen Eigenart des Erkrankungsprozesses dürfte wohl insofern Übereinstimmung bestehen, als der degenerative Charakter der Veränderungen am wahrscheinlichsten ist. HEIDENHAIN hatte deshalb von einer „cortico-striären Degeneration“ gesprochen, andererseits aber auf das alterstypische Einsetzen der Krankheit hingewiesen. Er sah im Präsenium eine besondere Disposition nicht nur für die CREUTZFELDT-JAKOBSche Krankheit, sondern überhaupt für gewisse cerebral-organische Erkrankungen degenerativer Natur und sprach darum von „präseniler cortico-striärer Degeneration“. In diesem Zusammenhang wies er erstmals auf die Beziehungen zur ALZHEIMERSchen und PRICKSchen Krankheit hin. Gerade bei der vergleichenden Betrachtung der CREUTZFELDT-JAKOBSchen mit der ALZHEIMERSchen Krankheit werden jene erblichen Vorkommnisse der letzteren von Bedeutung, wie sie vor allem von VAN BOGAERT und Mitarbeitern und GRÜNTHAL und WENGER mitgeteilt wurden. Nicht nur die nunmehr gesicherte Erblichkeit der ALZHEIMERSchen Krankheit, sondern auch das kombinierte Auftreten mit primären Systemdegenerationen der Pyramidenbahnen gewinnen angesichts der cerebro-spinalen Verlaufsformen der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit besonderes Interesse. VAN BOGAERT und Mitarbeiter haben mit Recht darauf hingewiesen, daß die ALZHEIMERSche Krankheit von den senilen Abbauprozessen des Gehirns scharf abzugrenzen ist. Das gilt zweifellos um so

mehr für die CREUTZFELDT-JAKOBSche Krankheit, zumal die für das Senium typischen Abbauerscheinungen (senile Drusen usw.) und Altersveränderungen am Gefäßapparat nicht beobachtet werden und eine makroskopisch erkennbare Schrumpfung des Windungsreliefs meist unerheblich erscheint. Wohl ist das Präsenium als Prädilektionsalter für die CREUTZFELDT-JAKOBSche Krankheit gegenüber anderen degenerativen Erkrankungen charakteristisch. Hier liegt der Krankheitsbeginn der meisten bisher publizierten Fälle, und nur in dem Fall von CREUTZFELDT kann man von einer juvenilen Form der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit sprechen. Klinisch freilich dürfte die Differentialdiagnose zwischen jener Form der ALZHEIMERSchen Krankheit, die mit Pyramidenbahnschäden einhergeht, gegenüber der cerebro-spinalen Form der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit schwierig sein. Aber auch die rein cerebralen Formen dieser Krankheit können in der klinischen Symptomatologie offensichtlich der ALZHEIMERSchen Krankheit ähneln, wenn letztere auch von längerer Krankheitsdauer zu sein pflegt. Neuropathologisch bereitet die Differentialdiagnose keine Schwierigkeit.

Von besonderem Interesse ist die Beobachtung von GRÜNTHAL und WENGER, die ein Geschwisterpaar mit ALZHEIMERScher Krankheit bei außerordentlicher Ähnlichkeit der klinischen Erscheinungen und der Art und Lokalisierung des anatomischen Prozesses beschrieben. Es war bemerkenswert, daß sich im Gehirn der Schwester im Gegensatz zu dem des Bruders keine Ablagerungen von senilen Plaques fanden. Hierin zeigt sich eine gewisse Parallele zu den quantitativen und qualitativen Unterschieden in der histologischen Prozeßgestaltung innerhalb der von uns beschriebenen Familie Backer. Darüber hinaus scheint uns besonders bemerkenswert, daß sich der Intensität und der Schwere des Prozesses nach zweifellos in der Enkelgeneration eine deutliche Abnahme konstatieren läßt. Während es beim Vater (16) und Vaterschwester (17) zu schwersten Parenchymausfällen gekommen ist, sind diese beim Sohn (18) offensichtlich geringfügiger, obwohl die klinischen Bilder einander weitgehend gleichen und zu etwa gleicher Zeit zu Tode führten.

Anschließend sei noch ein weiterer Fall von klinisch etwas atypischem Verlauf und Symptomgestaltung geschildert, der vornehmlich auf Grund des histopathologischen Befundes der Gruppe der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Fälle zugeordnet werden dürfte. Der Fall wurde seit 1931/32 in der Sammlung als unklares organisches Zustandsbild geführt. Wenn auch nur eine beschränkte Anzahl von Präparaten vorliegt, hielten wir es doch für angezeigt, auch diese Beobachtung mitzuteilen.

Fall *Albert Me.*, geb. 10. 3. 1892, gest. 19. 6. 1932 (Klin. Prot. Nr. 72560).

Mutter des Pat. starb 1 Jahr vor ihrem Sohn mit 66 Jahren. *Diagnose:* Hirnarteriosklerose nach Lues. Sie wurde wegen hochgradiger Desorientiertheit und zeitweiliger völliger Verwirrtheit 5 Wochen in der St. Kr. Anst. Hamburg-Fried-

richsberg behandelt. *Neurologisch*: Sehr lebhafte Reflexe, unbeholfener breitbeiniger Gang, Artikulationsstörungen, Silbenstolpern beim Sprechen. Plötzlicher Exitus nach lautem Aufschrei. *Hirnbefund*: Sklerotisch wandverdickte Gefäße, leichte Windungsatrophie und Ventrikelerweiterung, kleiner Blutungsherd im li. Ammons-horn.

Pat. selbst: Im Weltkrieg verschüttet gewesen, aber keine Rente. Über die Vorgeschichte ist nur wenig zu erfahren gewesen. Es ist lediglich bekannt, daß er 2 bis 3 Jahre im Polizeidienst angestellt war. Seit dieser Zeit, und zwar in den letzten Jahren sei er im ganzen heruntergekommen, trotzdem vor 4 Jahren geheiratet, sei zunehmend interesseloser und gesteigert erregbar geworden, habe nichts auf sein Äußeres mehr gegeben. Zumindest seit seinem 36. Lebensjahr sei er durch sein Sprechen aufgefallen, er habe immer die gleichen Redewendungen gebraucht und habe keinen Satz zu Ende sprechen können. 4 Monate vor dem Tode sind Anfälle aufgetreten: er sei immer nach li. hinten gefallen und habe sich häufig verletzt. In der letzten Zeit vor der Aufnahme zunehmend ängstlich verstimmt und erregbar. Schließlich wirkte er verwirrt, redete durcheinander, sprach von Weltuntergang und verkannte seine Frau. — Während der 6 wöchigen stationären Behandlung in der St. Kr. Anst. Friedrichsberg waren das psychische Bild und der neurologische Befund wechselnd. Die anfängliche psychotische Unruhe klang zunächst vorübergehend ab, doch trat sie zeitweise immer wieder in Erscheinung. Das Gedächtnis zeigte sich eingeschränkt, die Merkfähigkeit herabgesetzt. Wirkte im Gespräch mitunter völlig abwesend. Zu anderen Zeiten zeigten sich auffällige Hyperkinesen. Wandte den Kopf bald hierhin, bald dahin, grimmassierte, knirschte mit den Zähnen, hatte einen ausgesprochenen Rededrang, gestikulierte dabei, sprudelte jedoch unverständliche Worte heraus, kam ins Stottern, wiederholte häufig die einzelnen Silben, mitunter Echolalie. Zu anderen Zeiten unaufhörliche, gleichförmige Lippenbewegungen bei sonst starrem Gesichtsausdruck und schließlich tageweise stuporös. Zwischendurch kam es zu anfalls- und eigenartigen Hyperkinesen, die mit gleichmäßig einsetzenden Drehbewegungen in den Armen und Radfahrbewegungen in den Beinen begannen, zugleich eine leichte livide Verfärbung der Lippen, geringe Schaumbildung vor dem Munde, teils Kaubewegungen mit Verzerrung der Mundpartien. „Während des Anfalles ist Pat. nicht ansprechbar.“ Mitunter sprach er jedoch, wobei er immer von der Wüste redete. Die neurologische Untersuchung, die angesichts des psychischen Zustandes sehr erschwert wurde, ergab im wesentlichen: Hirnnerven o. B., Armmreflexe gesteigert mit pos. Trömner li., BHR li. schwächer als re., gesteigerte ASR. Wenige Tage vor seinem Tode waren die Pupillen verzogen, es bestand Anisokorie, außerdem leichter Nystagmus nach li. Schließlich ergab sich der Verdacht auf eine gewisse Rigidität der Muskulatur; außerdem erschienen die Handballen muskulatur und die Interossei etwas atrophisch. Bei passiver Streckung des re. Beines kam es regelmäßig zur Dorsalflexion der Großzehe. Die BHR waren nicht mehr auslösbar. Oppenheim bds. pos., Babinski li. angedeutet, re. pos. Rascher Verfall, Exitus.

Histologischer Befund: Die gesamte graue Substanz ist der Sitz schwerer Veränderungen, charakterisiert durch die besondere Lokalisation in den mittleren und unteren Rindenschichten, sowie diffus in den Kernen des Hirnstammes und in der grauen Substanz des Rückenmarkes. Nirgends finden sich Zeichen eines entzündlichen Prozesses. Die Pia ist stellenweise fibrotisch verdickt, zeigt aber an keiner Stelle Rundzelleneinfiltrate. Die Gefäße selbst sind o. B., ganz vereinzelt kleine Rundzellen in der Media oder perivascular, nirgends ist es zu Infiltratbildungen gekommen. In der Frontalrinde zahlreiche ischämisch veränderte Ganglienzellen neben geblähten Elementen (primär gereizte Zellen). Es sind kleine und große Zellen gleichermaßen getroffen. Stellenweise sind makrogliose Elemente vermehrt. Die

Veränderungen akzentuieren sich auf die 3. und 4., aber auch 5. und 6. Schicht (Abb. 6).

Die 1. und 2. Windung der *Temporalrinde* ist der Sitz zahlreicher primär gereizter Zellen (nicht laminär, sondern diffus), Neuronophagien und Gliarasenbildungen. Das *Ammonshorn* erscheint frei! Die *Inselrinde* bietet in den unteren Schichten diffus verteilt, doch nicht allzu häufig primär gereizte Zellen. Vereinzelt finden sich in allen Schichten Lückenherde, in denen Kernreste zu beobachten sind. In der Umgebung der Herdchen sind die Astrocyten vermehrt, aber nicht sehr protoplasmareich, auch zeigen sie keine Rasenbildung. In den unteren Schichten

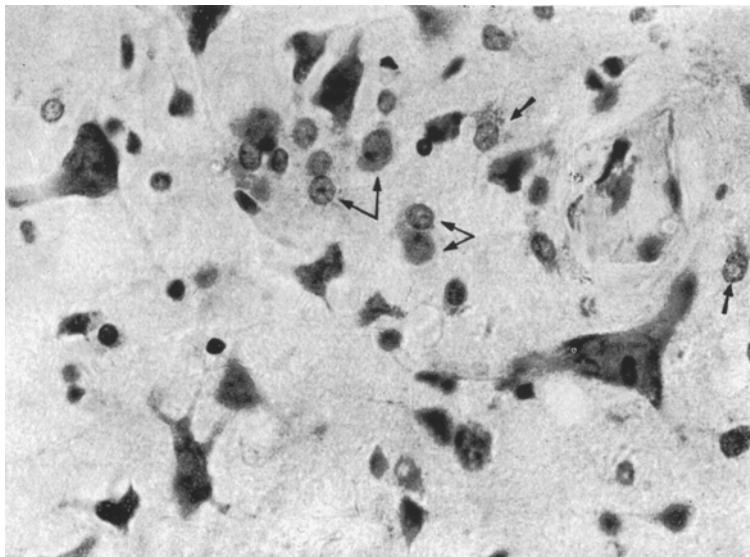


Abb. 6. Erhebliche Wucherung protoplasmatischer Glia mit Progressivverscheinungen in den unteren Rindenschichten. (->)

der *Occipitalrinde* sehr vereinzelt primär gereizte kleine Ganglienzellen. Obwohl die Rindenschichtung stellenweise gestört erscheint, lassen sich keine ausgesprochenen Verödungsherde nachweisen. Unter dem Ventrikelependym des Hinterhorns Granulationen. Das beiderseitige *Hemisphärenmark* ist durchsetzt von Gliaknotchen. Äußerst massiert begegnet man ihnen in der Zentralregion und der präzentralen Frontalrinde, besonders in den Markkegeln. Ihre Zahl nimmt nach occipital hin ab, ist aber doch immer noch beachtlich. Teilweise erreichen die Knotchen beträchtliche Größe. Subependymär (Seitenventrikel) z. T. recht erhebliche Gliaproliferationen. Im *Schwanzkernkopf* primär gereizte Zellen, vereinzelte Neuronophagien und Zellschattenbildungen. Der *Thalamus* bietet die schwersten Veränderungen: Alle Stadien der primären Reizung, wie auch alle der Neuronophagie, Rosettenbildungen, in denen Zellreste wie in Totenladen liegen (Abb. 7). Von vermehrter Trabantzellgliese bis zum Gliaknotchen alle Stufen. Einzelne Kerngruppen im Bereich des *Brückenfußes* weisen zahlreiche geblähte Ganglienzellen auf, teils auch sehr blaß angefärbte Elemente, teils mit Vakuolenbildungen an der Zellperipherie. Äußerst selten Neuronophagien, keine Gliarasenbildungen. Im *Kleinhirn* ist die Schicht der Purkinjezellen stellenweise gelichtet, doch dann Gliavermehrung,

keine Strauchwerkbildungen. Gliaknötchen vor allem im subcorticalen Mark (im äußeren Vließ des Zahnkerne z. T. von erheblicher Größe). Dentatumzellen unauffällig. In der *Medulla oblongata* beherrschen geblähte Ganglienzellen das Bild, fast keine Kerngruppe ist verschont. In der Wurzelaustrittszone Gliavermehrung. Insgesamt vorherrschend blasse, großkernige, protoplasmatische Glia, keine Neuronophagien. In den Gefäßen ganz vereinzelt geschwollene Endothelkerne. Keine Infiltrationen der Meningen oder der Gefäße. Im Vorder- und Hinterhorn des *Rückenmarkes* primär gereizte Zellen in großer Zahl. Häufig auch alte Neuronophagien. Zahlreiche Gliaknötchen in den Pyramidenvorder- und Seitensträngen,

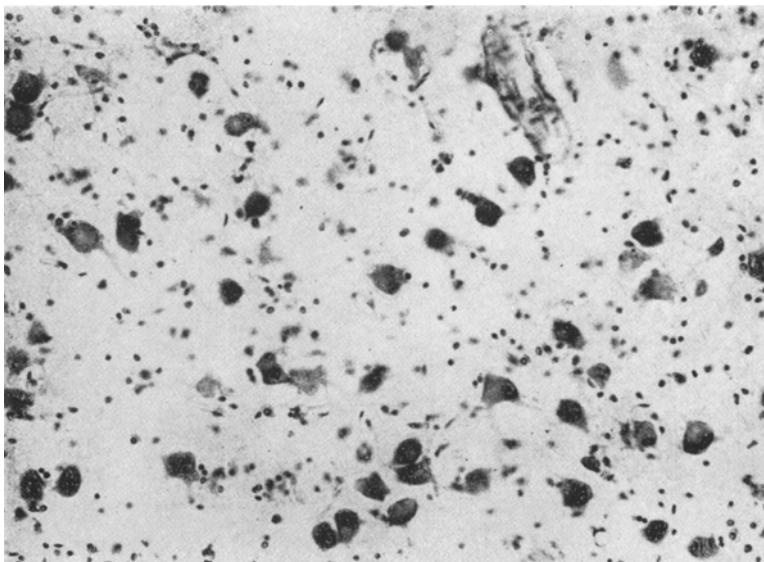


Abb. 7. Hochgradige Veränderungen des Thalamus. Fast alle Ganglienzellen primär gereizt.

in letzteren feinmaschiger Status spongiosus. Diese Befunde lassen sich in allen Höhen des Rückenmarkes erheben.

Epikrise: Es handelt sich um einen 40 Jahre alten Mann, über dessen Persönlichkeitsentwicklung und Lebensgestaltung nichts in Erfahrung gebracht werden konnte, der aber mit Ausnahme einer Verschüttung ohne wesentliche Folgeerscheinungen nie ernstlich krank gewesen war. In den letzten, möglicherweise 4—5 Jahren seines Lebens wurde er offensichtlich interesseloser, gleichgültiger, aber auch erregbarer. Es fiel eine Veränderung seiner Art zu sprechen auf, er wiederholte gleiche Redewendungen und kam ins Stottern. In den letzten Monaten vor dem Tode kam es zu anfallsartigen Zuständen, in denen eigenartige Dreh- und Rhythmusbewegungen der Extremitäten auftraten, wobei er hinstürzte, unverständlich sprach oder aber auch unansprechbar war. Wegen ängstlicher Unruhe und Äußerung wahnhafter Ideen kam er zur Auf-

nahme. Während der Beobachtung wechselten Zustände psychomotorischer Unruhe von Hyperkinesen an Kopf und Gesicht und Rededrang mit stuporähnlichen Bildern. Merkfähigkeit und Gedächtnis, Kritik- und Urteilsfähigkeit waren, soweit die verworrenen Reden es zuließen, eindeutig herabgesetzt. Der neurologische Befund war wesentlich gekennzeichnet durch eine Hyperreflexie an allen Extremitäten mit positiven Pyramidenzeichen, wobei zugleich eine Rigidität der Muskulatur erkennbar wurde. Eine Anisokorie und verzogene Pupillen, sowie Nystagmus zeigten sich wenige Tage vor dem Tode; zu gleicher Zeit erloschen die BDR.

Histologisch: Außer vereinzeltem Auftreten von Rundzellen in der Media der Gefäße oder perivasculär lässt sich ein entzündlicher Prozeß nirgends feststellen; infiltrative Erscheinungen werden vermißt. Die Gefäßwände zeigen keinerlei Entartungen. Charakterisiert ist der Prozeß insbesondere durch Auftreten schwerer Veränderungen an den Ganglienzellen, hauptsächlich der unteren Schichten, in Form „primärer Reizung“ mit Akzentuierung in den Gebieten der Temporalrinde, Thalamus, sowie Schwanzkernkopf, während ischämisch geschädigte Zellen in der Frontalrinde beobachtet werden. Neben diesen Veränderungen werden solche der Glia deutlich, die sich in erheblicher Vermehrung mit Bildung von Gliarassen, ausgedehnten Knötchen und Auftreten von eindeutigen Neuronophagien darstellen. Mehr oder weniger schwer befallen sind die folgenden Gebiete in der Reihenfolge: Thalamus, Temporalrinde, Inselrinde, Rückenmark, Hemisphärenmark, Schwanzkern, Medulla oblongata, Kleinhirn und Occipitalrinde.

Zweifellos liegt in diesem Falle eine Krankheitsentwicklung vor, die allein in ihrem zeitlichen Ablauf vom typischen Bild der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit abweicht. In der 2. Hälfte des 4. Lebensjahrezehntes vollzieht sich ein Wandel, der einerseits in die Richtung zunehmender Gleichgültigkeit und Interesselosigkeit, andererseits zeitweiser Erregbarkeit geht. Während eine Veränderung der Sprache schon länger auffällig war, kam es erst wenige Monate vor dem Tode zu anfallsartigen Zuständen offensichtlich organischen Charakters und zur Entwicklung eines ängstlich-paranoid psychotischen Bildes. Dann erst wurden mnestische Störungen faßbar, während die neurologische Symptomatik pyramidal erschien.

In diesem Zusammenhang ist auch ein von CUNO PETER¹ veröffentlichter Fall bemerkenswert, der im einschlägigen Schrifttum in der Regel nicht angeführt zu werden pflegt.

Klinisch begann die Erkrankung bei dem 38jährigen 6 Jahre vor dem Tode mit ataktischen Sprachstörungen und einer organischen Wesensänderung (gereizte

¹ Herr Prof. SCHOLZ machte uns freundlicherweise auf diesen Fall aufmerksam.

Verstimmung, euphorisches Verhalten, Gedächtnisschwäche) schleichend. Die neurologische Symptomatik war wechselnd und entsprach einer Erkrankung spinocerebellärer und pyramidaler Systeme. Später kam Atrophie der kleinen Handmuskeln hinzu.

Histologisch stand neben einer kombinierten Strangdegeneration (Kleinhirnseitenstrang, Hinterstrang, Pyramidenvorderstrang) eine sehr weit verbreitete Ganglienzellerkrankung im Sinne der primären Reizung und der Akzentuierung im Rückenmark, Hirnstamm und Kleinhirn im Vordergrund. In der vorderen Zentralwindung Ausfall der BETZSchen Zellen. Sehr wesentlich erscheint, daß keine Gliawucherung der grauen Substanz vorlag.

Die vorliegende chronische Entwicklung einer organischen Wesensänderung zugleich mit der Symptomatik einer kombinierten Strangdegeneration läßt diesen Fall gerade in bezug auf die Grenzfälle von CREUTZFELDT-JAKOBScher Krankheit bemerkenswert erscheinen. Es wird auch hier vorläufig darauf ankommen, diese atypischen Fälle zunächst einmal zu registrieren.

Zusammenfassung.

Die bereits vorliegenden Untersuchungen zweier Geschwisterfälle von CREUTZFELDT-JAKOBScher Krankheit aus der Familie Backer [KIRSCHBAUM (1924), MEGGENDORFER und STENDER (1930)] hatten auf die familiäre Natur dieses Leidens schließen lassen. Der klinische Nachweis cerebral-organischer Erkrankungen in der Ascendenz ließ darüber hinaus an eine vererbbarer Krankheit denken [MEGGENDORFER (1930), JOSEPHY (1936)]. Die in der Zwischenzeit einsetzende Erkrankung von 3 Geschwistern aus der Enkelgeneration hat nunmehr die Vererbung dieser Krankheit in der Familie Backer endgültig erwiesen. Von den beiden bisher verstorbenen Geschwistern konnte das eine eingehend neuropathologisch untersucht werden, während bei dem anderen aus kriegsbedingten Umständen die Sektion unterblieb. Auch beim heute noch lebenden 3. Geschwister kündigt sich jetzt bereits eine klinische Symptomatologie an, die mit dem klinischen Bilde aller bisher erkrankten Familienangehörigen übereinstimmt. Das histopathologische Bild zeigt bei allen Probanden die gleichen charakteristischen Züge, die der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit entsprechen. Bemerkenswerterweise findet sich jedoch eine Abnahme der Intensität der Schäden nach der Enkelgeneration zu. Die qualitativen Unterschiede im Prozeßcharakter innerhalb der Familie vermögen für die Rubrizierung jener Fälle des Schrifttums Hinweise zu geben, deren Zugehörigkeit zu dieser Krankheitsgruppe bisher fraglich war. Der Vergleich erlaubte auch eine Beurteilung gewisser morphologischer Prozeßmerkmale, deren obligate oder fakultative Natur bisher umstritten war (Ganglienzellverfettung, primäre Ganglienzellveränderung). Schließlich fanden sich Anhaltspunkte dafür, daß — jeweils unterschiedlich — eine gewisse Tendenz zur rein cerebralen

als auch cerebro-spinalen Verlaufsform innerhalb der Familie vorliegt. Eine solche Unterschiedlichkeit in der Verlaufsweise wurde in Gegenüberstellung zu ähnlichen Vorgängen bei der ALZHEIMERSchen Krankheit gebracht, insbesondere bei deren familiärer Form. Bei einer vergleichenden Betrachtung gegenüber familiären Formen der ALZHEIMER- und Pick'schen Krankheit gewinnt die CREUTZFELDT-JAKOBSche Krankheit über das spezielle Interesse hinaus eine allgemeine Bedeutung, insbesondere in Zusammenhang mit heredodegenerativen Prozessen im Bereich der Strangsysteme des Rückenmarkes. Ein weiterer nicht familiärer und klinisch atypischer Fall aus der Gruppe der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit wird mitgeteilt.

Nachtrag.

Nach Drucklegung der Arbeit erschien ein ausgezeichnetes zusammenfassendes Referat von F. POST und E. STENGEL über die anglo-amerikanischen Publikationen aus dem Gebiete der senilen und präsenilen Hirnerkrankungen. Hier findet der JAKOB-CREUTZFELDTsche Krankheitsprozeß eine besondere Würdigung. Danach sind in den Jahren 1940—49 16 hierher gehörige Fälle beschrieben worden. Unter Hinweis auf diesen Schrifttumsüberblick soll an dieser Stelle lediglich die Beobachtung einer Geschwisterreihe angeführt werden, die von DAVISON und RABINER (1940) beschrieben wurde. Im Gegensatz zur Familie Backer trat hier der Prozeß mit bedeutender familieneigentümlicher Übereinstimmung des klinischen Verlaufes innerhalb einer Generation, und zwar bei 3 Geschwistern auf. Hier setzte der Prozeß übereinstimmend im 4. Lebensjahrzehnt ein und verlief progredient ohne Remission. Die Krankheitsdauer betrug zwischen $1\frac{3}{4}$ und $3\frac{3}{4}$ Jahren. Das Schwerpunkt lag bei allen Fällen in der Entwicklung einer gemischt pyramidal-extrapyramidalen Symptomatik, während sich das psychische Bild in der Richtung einer Antriebsveränderung und reizbar-ängstlichen Verstimmung gestaltete. Offenbar haben die Affekt- und Antriebstörungen bis zum Exitus das Bild beherrscht, während ein dementiver Abbau oder amnestische Züge nicht beobachtet wurden. Der histopathologische Befund zeigte in den beiden untersuchten Fällen die typischen Veränderungen, wobei das Schwerpunkt in der 3. Schicht der Präzentral- und Zentralregion, Putamen und Caudatum lag. Geringfügigere Veränderungen fanden sich frontal, parietal, temporal, im Hippocampus und Pallidum. Charakteristisch für den Prozeß war die Kombination mit ausgeprägten Entmarkungen der Pyramidentrakte im Sinne der cerebro-spinalen Verlaufsform. In bezug auf unsere Beobachtungen ist die fehlende Ganglienzellverfettung in allen Geschwisterfällen bemerkenswert. Neben Familie Backer handelt es sich also um

eine zweite Beobachtung familiären Auftretens der CREUTZFELDT-JAKOBSchen Krankheit. Die Fälle beziehen sich aber im Unterchied zu Familie B. lediglich auf eine Generation.

Literatur.

v. BOGAERT, MACRE, DE SMEDET: Schweiz. Mschr. **102**, 249 (1940). — v. BRAUN, MÜHL: in Hdb. d. Geisteskrankh. v. BUMKE, Bd. XI, 637 (1930). — CREUTZFELDT-H. G.: Z. Neur. **57**, 1 (1920). — NISSL-ALZHEIMER: Histol. Arb. Ergänzg.-Bd. **1920**. — v. ECONOMO-SCHILDTER: Z. Neur. **55**, 1 (1920). — FARAGO, J.: Schweiz. Mschr. **114**, Heft 3/4 (1947). — FERRARO, A., u. JERVIS, G. A.: Arch. of Neur. **36**, 739. — FLEISCHHACKER, H.: Z. Neur. **91**, 1 (1924). — GRÜNTHAL, E., u. WENGER: Schweiz. Mschr. **102**, 302 (1940) — GRÜNTHAL, E.: Z. Neur. **136**, 464 (1931). — GUREWITSCH, M.: Z. Neur. **29**, 249 (1921). — HALLERVORDEN: in Hdb. d. Geisteskrankh. v. BUMKE, Bd. XI, 1063 (1930); und Hdb. d. Neur. BUMKE-FOERSTER, Bd. XVI, 664 u. 697. — HARTMANN, K.: Schweiz. Mschr. **107**, 165 (1943). — HEIDENHAIN, A.: Z. Neur. **118**, 49 (1929). — JAKOB, A.: Dtsch. Ztschr. f. Nervenhlk. **81**, 192 (1924); Z. Neur. **64**, 147 (1921); Med. Klinik **1921**, I, 327; Die extrapyramidalen Erkrankungen, Berlin, Julius Springer 1929. — JANSEN u. G. H. MONRAD-KROHN: Z. Neur. **163**, 670 (1938). — JOSEPHY, H.: Hdb. d. Neur. v. BUMKE-FOERSTER: Bd. XVI, 882, Berlin 1936. — KAPLINSKY, M. S.: Z. Neur. **118**, 670 (1929). — KIRSCHBAUM: Z. Neur. **90**, 175 (1924). — KIRSCHBAUM u. RAUTENBERG: Zbl. Neur. **34**, 186 (1924). — KOZOWSKY: Arch. f. Psych. **49**, 204. — LIEBERS: Arch. f. Psych. **109**, 363 (1939). — LÖWENBERG, K.: Arch. of Neur. **36**, 768; zit. ALTMANN, E., A. GANZ, H. A. SCHMITZ u. A. MEYER. — MEGGENDORFER, F.: Z. Neur. **128**, 337 (1930). — MERZBACHER, L.: Z. Neur. **3**, 1 (1910). — MEYER, A.: Z. Neur. **121**, 107 (1929). — PENTSCHEW, A.: Z. Neur. **118**, 17 (1929). — PETER, C.: Z. Neur. **108**, 543 (1927). — RAUCH, H.-J.: Beiträge zur Histopathologie des Gehirns. Scherer-Verlag, Heidelberg 1948. — SCHAFFER, K.: Arch. f. Psych. **69** (1923). — STADLER, H.: Z. Neur. **165**, 326 (1939). — STENDER, A.: Z. Neur. **128**, 528 (1930). — STIEF, A.: Z. Neur. **128**, 553 (1930). — SPATZ, H.: Arch. f. Psych. **108**, 1 (1938). — TEICHMANN, E.: Z. Neur. **154**, 32 (1935). — WINKELMANN, N. W.: Z. Neur. **102**, 38 (1926). — ZIMMERMANN, R.: Z. Neur. **116**, 1 (1928).

Erbbiologischer Teil.

ENTRES: Hdb. d. Erbkrh. Bd. III (1940), „Der Erbveitstanz“. — KEHRER, siehe ENTRES: Klinischer u. anatomischer Teil. — KOREBSCH: Arch. f. Psych. **100**, 326 (1933). — PATZIG: Erbarzt **3**, 161 (1936). Naturwissensch. **21**, 410 (1933). — SCHOB: Mschr. f. Psych. **65**, 286 (1927). — TIMOFIEFF-RESSOWSKY: Wiss. Woche zu Frankfurt Sept. 1934, Bd. I (1935). — SCHROEDER, K.: J. Psych. u. Neur. **43**, 183 (1931).