

Aus der Nervenklinik (Direktor: Prof. Dr. Fr. MAUZ),
dem Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. W. GLESE)
und der Medizinischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. W. H. HAUSS)
der Universität Münster/Westf.

Über ein polyradiculoneuritisches Syndrom mit aufsteigender Lähmung in drei Generationen einer Sippe

Von
G. PAAL, D. BÖHME und G. KRICKAU

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. März / 26. September 1963)

Das Krankheitsbild der sogenannten idiopathischen Polyneuritis, der Polyradiculoneuritis in der von GUILLAIN, BARRÉ u. STROHL, wie auch in der von LANDRY beschriebenen Form, stellt uns immer wieder vor die Frage nach Ätiologie und Genese dieses Syndroms. Der Fall einer 32jährigen Patientin, die unter dem Bilde einer Polyradiculoneuritis an einer aufsteigenden Lähmung verstarb, veranlaßt uns, die erhobenen Befunde mitzuteilen, da sich in der Familie der Mutter unserer Patientin zwei weitere weibliche Verwandte finden, welche unter den gleichen Krankheitsscheinungen starben, wie aus den Angaben der Angehörigen hervorgeht.

Familienanamnese. Die 32jährige Pat. D. W. (Krankenblatt Nr. 22501) stammte aus einer westfälischen Familie. Sowohl die *Großmutter mütterlicherseits, als auch die jüngste Schwester der Mutter sind an einer aufsteigenden Lähmung verstorben*. Die Großmutter war ein uneheliches Kind, deren Eltern nach Amerika ausgewandert sind. Sie hat sieben Kinder geboren. Von diesen sind ein Sohn im ersten Weltkrieg gefallen, eine Tochter im Alter von 6 Wochen an einem nicht näher bekannten Leiden verstorben, eine Tochter (Mutter unserer Pat.) 56jährig an einem Krebsleiden und eine weitere Tochter an den Folgen einer aufsteigenden Lähmung im Alter von 23 Jahren verschieden. Die übrigen drei Kinder sind gesund. (Vgl. Stammbaum Abb.1.)

Die Erkrankung der *Großmutter* habe nach übereinstimmenden Angaben von Angehörigen ihren Ausgang am re. Bein genommen. Die Lähmung sei dann über den re. Arm auf die li. Seite übergegangen. Schließlich hätte sich nach *vierjähriger Krankheit* eine Schluck- und Atemlähmung eingestellt, an deren Folgen sie im Alter von *42 Jahren verstorben* sei. Die Krankheit der *Tante* sei entsprechend verlaufen, nur seien bei ihr erst beide Beine betroffen gewesen. Außerdem habe sie über Gefühlstörungen geklagt. Bei ihr habe sich das Leiden *etwa 1 Jahr* hingezogen, bis sich ebenfalls Schluck- und Atemstörungen eingestellt hätten. Sie sei im Alter von *23 Jahren verstorben*.

Unsere Pat. hatte noch einen gesunden Zwillingsbruder, einen achtjährigen Jungen und ein fünfjähriges Mädchen. Auch beide Kinder sind gesund. Ihr Vater ist 57 jährig an einem Magenkrebs verstorben. In seiner Aszendenz sind keine besonderen Erkrankungen bekannt.

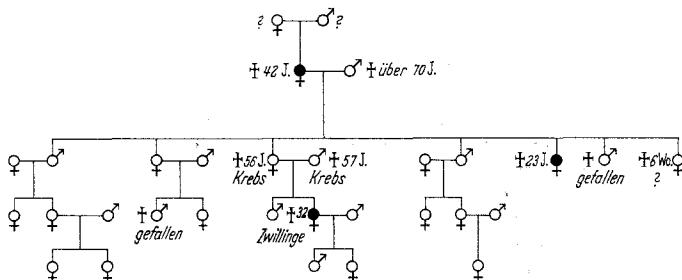


Abb. 1. Stammbaum der Patientin D. W. Die dunklen Punkte bezeichnen erkrankte Familienangehörige

Eigene Anamnese. Frau D. war, abgesehen von rezidivierenden Anginen und einer akuten Appendicitis mit anschließender Appendektomie in der Jugend, nie ernstlich krank gewesen. Im Frühjahr erkrankte sie, ohne daß ein Infekt vorangegangen war, an einer Schwäche des re. Beines, die sich allmählich einstellte, nachdem die Pat. bereits einige Tage vorher Schmerzen in der Wade und im Oberschenkel verspürt hatte. Nach 2 Monaten machte sich eine zunehmende Atrophie vorwiegend im Bereich der Oberschenkelmuskulatur bemerkbar. Nach 5 Monaten war die Schwäche des re. Beines und die Muskelatrophie trotz intensiver ambulanter Behandlung mit Krankengymnastik und Bädern derart fortgeschritten, daß die Pat. nicht mehr ohne fremde Hilfe gehen konnte. Zugleich klagte sie über Mißempfindungen und Schmerzen im re. Arm sowie über eine leichte Schwäche im li. Bein. Daraufhin wurde sie in unsere Klinik eingewiesen.

Aufnahmefbefund. Im Bereich der Hirnnerven zeigte sich lediglich ein starkes Fibrillieren und Fasciculieren der gesamten Zungenmuskulatur. Es bestand eine hochgradige Parese des re. Beines mit Areflexie, verminderter Muskeltonus und erheblicher Muskelatrophie insbesondere der Oberschenkelmuskulatur. Auch war die grobe Kraft des re. Armes und des li. Beines merklich vermindert. Die Eigenreflexe des re. Armes waren gegenüber li. abgeschwächt. Pyramidenzeichen fehlten. Im Bereich der gesamten Muskulatur, abgesehen vom re. Oberschenkel war starkes Fibrillieren sichtbar. Die Koordination war nicht gestört. Es bestand keine Ataxie und kein Intentionstremor. Die Sensibilität war für alle Qualitäten erhalten, insbesondere zeigten sich keine Störungen von seiten der Hinterstrangsqualitäten. Die peripheren Nerven waren in ihrem Verlauf nicht druckschmerhaft, auch waren keine Aufreibungen oder Verdickungen zu tasten.

Das Gewicht betrug 61,4 kg, die Größe 169 cm. An den inneren Organen war klinisch kein pathologischer Befund zu erheben. Die Thoraxübersicht ergab hinsichtlich Herz und Lunge röntgenologisch altersentsprechende Befunde. Ein Röntgenbild des re. Oberschenkels bot eine fleckige Knochendystrophie im Bereich der distalen Epimetaphyse des Femur. Im EKG zeigte sich eine Störung der ventrikulären Repolarisation in Form einer Senkung der ST-Strecke.

Laborbefunde. BSG 13/29 mm, Blutbild und Urinbefund unauffällig. Wa.R. und Nebenreaktionen in Blut und Liquor negativ.

Lumbaler Liquor: 170,4 mg-% Gesamteiweiß, 20/3 Zellen, Goldsolreaktion 5555322000, Pherogramm: V-Fraktion 2,0, Alb. 56,4, Glob.: alpha 13,3, beta und tau 11,8, gamma 16,5 rel-%.

Poliomyelitis-Reaktionen: KBR im Blut: Gegen Typ I und III zweifelhaft, gegen Typ II negativ, im Liquor: Gegen alle drei Typen negativ. Neutralisations-test im Blut: Typ I 1:256, II 1:1024, III 1:4. Erreger nachweis im Stuhl und Gewebekulturen negativ.

Präformiertes Kreatinin 0,80, Gesamtkreatinin 1,94, Kreatin 1,32 mg-% im Serum. Präf. Kreatinin 81, Gesamtkreatinin 119, Kreatin 44 mg-% im Urin.

Außerdem ergaben sich noch normale Befunde bei folgenden Untersuchungen: Porphyrine im Urin (auch bei wiederholter Untersuchung), Serumlabilitätsproben, Serumelektrophorese, Serumelektrolyte (NaCl, K, Ca), Serumfermente (MDH, GOT, Aldolase, Kreatin-Phosphokinase, Leucin-Amino-Peptidase, alkalische Phosphatase), Antistreptolysintiter.

Ein Intracutantest mit gereinigtem Myelinantigen (0,05 mg/ml) (PAAL u. Mitarb.) ergab nach 13 Std eine beginnende Rötung von 1,5 cm Durchmesser ohne sichere Infiltration. Probeexcision nach 23 Std.: Die Gefäße des Stratum reticulare waren stark erweitert, das Bindegewebe war leicht ödematos. Perivaskular fanden sich dichte Rundzellmanschetten, untermischt mit vereinzelten Eosinophilen. Die Epidermis war unverändert.

Die chromosomal Analyse (Dr. R. A. PFEIFFER, Univ. Kinderklinik, Münster) ergab einen unauffälligen weiblichen Karyotyp.

Verlauf. Trotz intensiver Behandlung mit Corticosteroiden (Decortin bis zu 100 mg/die), Vitaminen, vasoaktiven Maßnahmen und strenger Betttruhe verschlechterte sich der Zustand ständig. Zunächst traten Muskelatrophien im Bereich der kleinen Handmuskeln rechts auf, dann auch im Bereich des li. Beines. Zugleich verminderte sich das Fibrillieren an den genannten Extremitäten, dagegen verstärkte es sich im Bereich der Halsmuskulatur maximal. Zuletzt bestand eine schlaffe Paralyse der Beine und eine Parese des re. Armes. Es kam zu Lähmungen der Stimmbandmuskulatur, zu einer rechtseitigen Facialisparesis und schließlich zu Schluck- und Atemstörungen. Die Pat. mußte in die eiserne Lunge gelegt werden, wo sie nach 20 tägiger Beatmung infolge eines zentralen Kreislaufversagens 9 Monate nach Erstmanifestation der Krankheitssymptome verstarb.

Sektionsbefund. (Sekt. Nr. 796/62.) Die Schädelkalotte und die Pachymeninx boten beim Eröffnen des Schädels keine Besonderheiten. Die Leptomeninx war zart. Groß- und Kleinhirn waren nicht vergrößert, ihr Furchen- und Windungsbild war regelrecht. Das Gehirn wog 1250 g.

Beim Aufschneiden des Gehirns in vertikale parallele Scheiben erkannte man eine überall gleichmäßige braune gleichweite Rinde. Die großen Kerne waren scharf gezeichnet. Blutungs- und Erweichungsherde waren nicht zu erkennen. Das Kleinhirn wurde in der Meynertschen Linie abgetrennt. Substantia nigra und locus caeruleus waren regelrecht pigmentiert, die Kleinhirnkerne scharf gezeichnet.

Die mikroskopische Untersuchung der Großhirnrinde, beider cornua Ammonis, der capsula interna, des nucleus lentiformis und caudatus zeigte keine pathologischen Veränderungen. Im locus caeruleus fanden sich mehrere große Ganglienzellen mit zentraler Chromatolyse und Pigmentverlust, einige wenige, deren Kern nicht mehr erkennbar und deren Cytoplasma diffus mit Hämatoxylin anfärbbar war. Zahlreiche kleine Ganglienzellen des nucleus dentatus des Kleinhirns waren deutlich geschrumpft und wiesen ein mit Eosin und Kresylviolett diffus färbbares Cytoplasma auf.

Die Rückenmarkshäute, die Nervenwurzeln, Spinalganglien sowie das eigentliche Rückenmark waren makroskopisch unauffällig. Querschnitte durch das mit

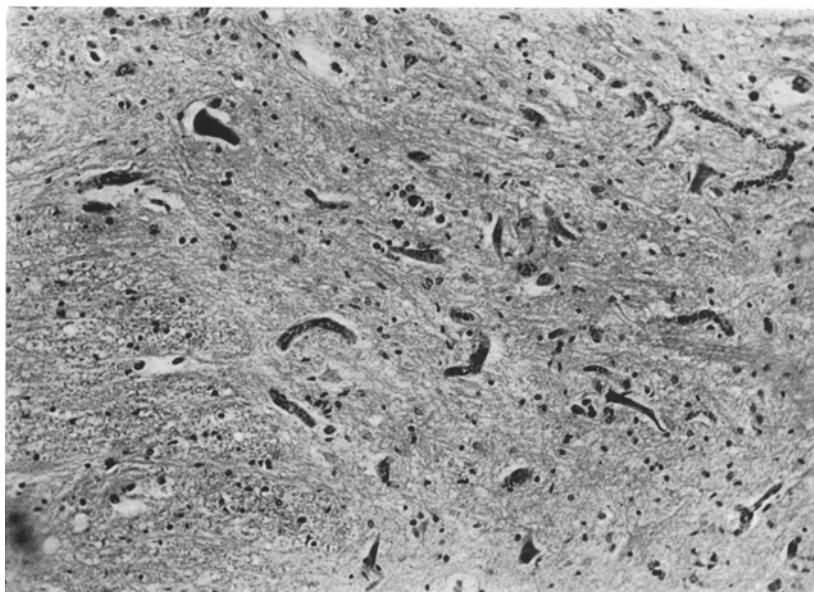


Abb.2. Einfache Atrophie der Vorderhornganglienzen auf der Höhe von Th VII. HE $\times 149$

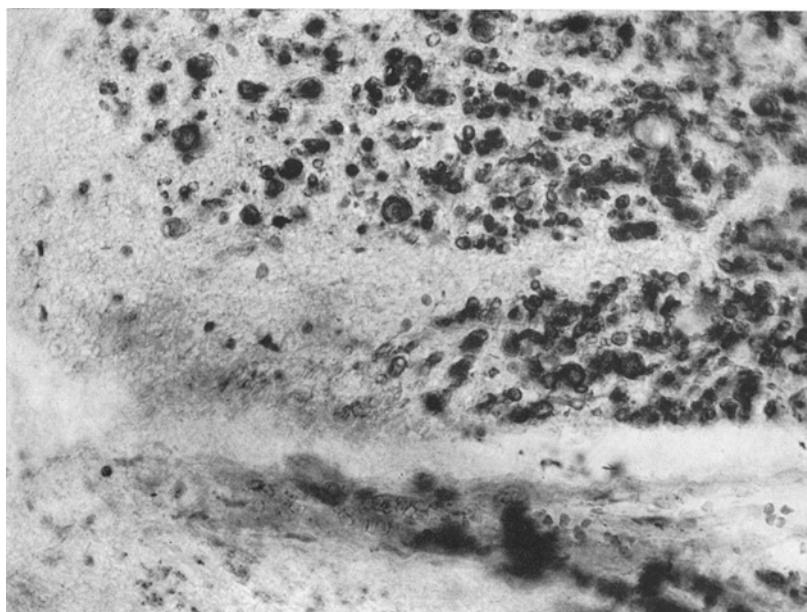


Abb.3. Eintrittsstelle der Vorderwurzel auf der Höhe von Th VII. Aufreibung und weitgehender Verlust von Myelinscheiden. Sudan III $\times 290$

10%igem Formalin fixierte Mark auf der Höhe von C₆, Th_{11,12} und L₄ zeigten übereinstimmend eine *bilaterale Degeneration der Vorderhornzellen* (Abb. 2). Diese bestand in zentraler Chromatolyse sowie einfacher Atrophie mit Kernschrumpfung, Verlust der Nissl-Substanz und diffuser Anfärbbarkeit des Cytoplasmas. Zahlreiche Nervenzellen hatten sudanophile Material eingelagert. Eine celluläre Reaktion war nicht festzustellen. Im Halsmark fanden sich in Höhe von C₆ an der Grenze zwischen Clarkscher Säule und Hinterstrang mehrere kugel- und schlitzförmige Blutungen, in denen sich geringe Mengen von Hämosiderinpigment abgelagert hatten. Fett-Sudan III und Markscheidenfärbungen (BENDA-SPIELMEYER) zeigten im *Vorder- und Hinterwurzeln* reichlich freie *sudanophile Substanzen* und knötchenförmige Aufreibung sowie *Zerstörung der Markscheiden* (Abb. 3). Im Hals- und Brustmark erstreckte sich der demyelinisierende Prozeß diffus auf die *Seitenstränge* ohne Bevorzugung einer bestimmten Bahn. Eine systematische Demyelinisierung der Pyramidenbahnen oder der Hinterstrangbahnen war nicht nachzuweisen. Es bestanden keine Anzeichen für eine entzündliche Reaktion. Eine Anhäufung sudanophiler Substanz fand sich in geringerem Maße ferner in beiden *Nn. ischiadici* und *Plexus brachiales*¹.

Die Sektion der Lunge ergab zahlreiche, zum Teil frische, zum Teil organisierte pneumonische Herde in den Unterlappen. Die Untersuchung der übrigen Organe ergab keinen pathologischen Befund (Dr. ALTHOFF).

Diskussion

Nach dem klinischen und pathologisch-anatomischen Befund ähnelt der vorliegende Fall zwar dem einer progredienten Vorderhornzell-degeneration oder einer amyotrophischen Lateralsklerose, ist jedoch anatomisch in kein bekanntes Syndrom sicher einzuordnen. Auffallend ist der starke Befall der vorderen Wurzeln und der geringere Befall des N. ischiadicus sowie des Plexus brachialis. Er unterscheidet sich von der amyotrophischen Lateralsklerose klinisch durch das Fehlen von Pyramidenzeichen und durch die Liquorveränderungen mit Eiweißvermehrung. Er unterscheidet sich auch vom Syndrom der Polyradiculoneuritis LANDRYS durch das Fehlen von Sensibilitätsstörungen und den längeren Verlauf, der sich bei der Erkrankung der Großmutter sogar über 4 Jahre hinzog. Allerdings habe auch die Tante über Gefühlsstörungen geklagt. Es bestand eine aufsteigende schlaffe motorische Lähmung entsprechend einem Landry-Syndrom mit ähnlichen Liquorveränderungen, wie sie von GUILLAIN, BARRÉ u. STROHL beschrieben worden sind. Das familiäre Auftreten der Erkrankung in drei Generationen spricht für eine hereditäre Erkrankung, möglicherweise mit recessiver Dominanz, allerdings sind die Liquorveränderungen und Sektionsergebnisse nur in dem beschriebenen Fall nachgewiesen.

In der Literatur sind ähnliche hereditäre Syndrome mit Liquorveränderungen bisher nur in geringer Zahl beschrieben worden. Das Syndrom REFSUMS (Heredopathia atactica polyneuritiformis) (1946 und

¹ Für die Durchsicht der Gehirn- und Rückenmarksschnitte sind wir Herrn Prof. Dr. HALLEEVORDEN zu Dank verpflichtet.

1960) unterscheidet sich von unserem Fall vor allem durch die Ataxie und cerebellaren Zeichen sowie durch eine Retinitis pigmentosa und Hemeralopie. Das von COSSA u. Mitarb. beschriebene Syndrom (polyradiculocordonna) weist neben ausgeprägten Sensibilitätsstörungen auch nur leichtere Liquorveränderungen auf. Histologisch stand bei COSSA die Degeneration der Hinterstränge im Vordergrund. Für die akuter verlaufende, ebenfalls vorwiegend motorische Polyneuritis bei Porphyrie (BODECHTEL) fand sich ebensowenig ein Anhalt, wie für eine Neuropathie bei Paramyloidose (KRÜCKE). Auch führten die durchgeführten Stoffwechseluntersuchungen zu keinem Hinweis, der es uns erlaubte, eine primäre Lipoidestoffwechselstörung anzunehmen.

Von Interesse ist ferner die Beobachtung, daß die Patientin auf eine intracutane Verabreichung von gereinigtem Myelinantigen mit einer nach 13 Std einsetzenden Rötung der Haut reagierte, wie dies von zweien von uns zusammen mit KERSTEN u. KERSTEN für andere demyelinisierende Erkrankungen beschrieben worden ist, zumal MELNICK in 50% von 38 Patienten mit einem Guillain-Barré-Syndrom komplement-bindende Antikörper gegen Gewebsantigen des ZNS nachweisen konnte.

Zusammenfassung

Es wird über eine 32jährige Patientin berichtet, die unter dem Bild eines langsam progredienten polyradiculoneuritischen Syndroms mit aufsteigender Lähmung nach neunmonatiger Krankheit verstarb. Bemerkenswert ist das familiäre Auftreten in drei Generationen derselben Erkrankung, da eine Großmutter und eine Tante der gleichen Sippe unter einem klinisch entsprechend verlaufenden Syndrom verstorben.

Die klinischen Befunde, der Krankheitsverlauf und die Sektionsbefunde werden ausführlich beschrieben und gegenüber anderen Syndromen abgegrenzt und diskutiert.

Das Syndrom ist charakterisiert durch aufsteigende motorische Lähmungen, durch das Fehlen von Pyramidenzeichen und Sensibilitätsstörungen, durch Liquorveränderungen, ähnlich den von GUILAIN, BARRE u. STROHL beschriebenen, und durch eine Heredität.

Histologisch zeigten sich eine Demyelinisierung der Vorderwurzeln, eine diffuse Demyelinisierung der Seitenstränge ohne Bevorzugung einer bestimmten Bahn, degenerative Veränderungen der Vorderhornganglienzellen und in geringem Maße des N. ischiadicus und Plexus brachialis.

Literatur

- BODECHTEL, G.: In: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, S. 32. Stuttgart: Thieme 1958.
BOGAERT, L. VAN: La poly-ganglio-radiculo-névrite. In: Hdb. d. spez. pathol. Anatomie u. Histologie. Bd. XIII, 2. Aufl., S. 298. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.

- COSSET, P., M. BÉRARD-BADIER, M. CAMUZARD, S. TARTAR et C. FORNARI: Sur un syndrome Polyradiculocordonnal à caractère familial: Affection autonome ou forme spécial d'hérédéo-dégénérescence spino-bulbo-cérébelleuse. *Rev. neurol.* **97**, 450 (1957).
- GUILLAIN, G., J. A. BARRÉ et A. STROHL: Sur un syndrom de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide C. R. sans réactions cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **40**, 1462 (1916).
- KRÜCKE, W.: Das Zentralnervensystem bei generalisierter Paramyloidose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **185**, 165 (1950).
- LANDRY, J. B.: Note sur la paralysie ascendante aiguë. *Gaz. Sci. méd. Bordeaux* **6**, 473 (1859).
- MELNICK, S. C.: Thirty eight cases of the Guillain-Barré syndrome: an immunological study. *Brit. med. J.* **5327**, 368 (1963).
- PAAL, G., D. BÖHME, H. KERSTEN u. W. KERSTEN: Hautüberempfindlichkeit gegen gereinigtes Myelinantigen bei neurologisch Kranken unter besonderer Berücksichtigung der Multiplen Sklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **184**, 235 (1963).
- REFSUM, S.: Heredopathia atáctica polyneuritiformis. Oslo: Johan Grundt Tanum Forlag 1946.
- Heredopathia Atáctica Polyneuritiformis Reconsideración. *Wld. Neurol.* **1**, 334 (1960).

Dr. med. G. PAAL, Nervenklinik der Universität, 44 Münster (Westf.);
Priv.-Doz. Dr. med. D. BÖHME, Pathologisches Institut der Freien
Universität, 1 Berlin;

Dr. med. G. KRICKAU, Medizinische Klinik der Universität, 44 Münster (Westf.).