

Aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck-Institut)
München (geschf. Direktor: Prof. Dr. GERD PETERS)

Beitrag zur subakuten spongiösen Encephalopathie*

Von
M. MINAUF

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 18. August 1964)

Unter der Diagnose „subakute präsenile spongiöse Atrophie“ beschrieben JACOB et al.¹⁶ vier Fälle, deren neuropathologische Befunde sich mit unseren weitestgehend decken. Im englischen Schrifttum berichteten vor allem NEVIN u. McMENEMY^{19,21} über eine größere Zahl von Beobachtungen „subakuter spongiöser Encephalopathie“ mit vergleichbarem klinischem Verlauf und neuropathologischen Befunden. Nach einer Zusammenfassung der bis dahin publizierten Fälle schrieben sie: „It will be generally agreed that clarification of the nature of the disease under discussion can only be achieved by the recording of the clinical and pathological details of all such cases as they come to light.“ Der Aufgabe, einen Beitrag zur weiteren Klärung dieses Krankheitsbildes zu liefern, will auch diese Veröffentlichung dienen.

In der Literatur der letzten Jahrzehnte finden sich insgesamt etwa 40 ähnliche Fälle, die unter verschiedenen Titeln veröffentlicht wurden**.

So z. B. beschrieb schon FISCHER⁴ unter Fällen mit spongiösem Rindenschwund einen solchen und warf die Frage auf, ob es sich um einen „besonderen Prozeß selbständiger Ätiologie handle“. HALLERVORDEN berichtete 1930¹² über einen ähnlichen Fall unter den „nicht rubrizierbaren Prozessen“ im Handbuch der Geisteskrankheiten von BUMKE. HEIDENHAIN¹⁵ folgerte aus Syndrom, Verlauf und pathomorphologischen Befunden bei drei Patienten, daß sich dieser Prozeß nicht „einordnen lasse“. Diesen Schluß zog auch POURSINES²³. MEYER²⁰ schlug bei einem ähnlichen Fall die Krankheitsbezeichnung „Heidenhains Syndrom“ vor. FOLEY u. DENNY-BROWN^{6,7} neigten zur Ansicht, daß es sich bei den drei von ihnen beobachteten Fällen auf Grund des außergewöhnlichen klinischen Verlaufs um eine eigene Krankheitseinheit handle.

WÜTHRICH³³ und SCHEIDEGGER²⁵ lieferten in ihren Arbeiten einen weiteren Beitrag zur klinischen und pathologischen Differentialdiagnose.

* Herrn Prof. Dr. W. SCHOLZ zum 15. 12. 1964 verehrungsvoll zugeeignet.

** 1—4, 6—9, 12, 15, 16, 18—26, 33.

Bei den verschiedenen Veröffentlichungen wurde immer wieder diskutiert, ob die „subakute spongiöse Encephalopathie“ ein eigenes Krankheitsbild oder lediglich eine Variation der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung darstelle.

Kasuistik *

Fall I. SN.: 288/63, Z.E., 49 Jahre alte Pat.

FA: o.B.

EA: 1948 „nervöse Herzstörung“, 1957: Schmerzen im Bereich des re. Rippenbogens.

Mai 1959 ziehende Schmerzen im Bereich der li. Schulter und des li. Armes; einige Monate später Schlafstörungen. Wegen dieser Beschwerden zunächst ambulante und später — da keine wesentliche Besserung eintrat — stationäre Behandlung.

1. Klinikaufenthalt vom 14. 1.—4. 2. 1960:

Neurologische und interne Untersuchung: kein krankhafter Befund.

Psychisch: Klare Bewußtseinslage, in allen Qualitäten orientiert, etwas eigenartige, manirierte Verhaltensweise, gedrückte Stimmung, Affektinkontinenz und -labilität, Krankheitserscheinungen werden bagatellisiert.

Laborbefunde: Blutbild und Harnanalyse normal, MKR und Citochol neg. Unter medikamentöser Therapie nur intermittierende Besserung.

Nach der Entlassung im Februar 1960 keine wesentliche Änderung. Häufige, grundlose Klagen, Erregungszustände, unmotiviertes, zeitweise aggressives Verhalten. Während der letzten Wochen vor der Wiederaufnahme starke Zunahme dieser Symptome. Außerdem Klagen über starken Durst, Trockenheit in Mund und Rachen, sowie über zeitweilig verminderte Sehkraft. Daneben Wortfindungsstörungen.

2. Klinikaufenthalt vom 13. 6.—30. 10. 1961:

Eine geordnete Anamnese ist von der Pat. nicht erhebbar. Neurologischer und interner Befund unauffällig. RR 120/90.

Psychisch: orientiert, Denkstörungen in Form eines abschweifenden, zerrütteten Rededranges, inadäquater Affekt, auffällige Perseveration. Rorschachtest: schwerer Intelligenzdefekt mit gleichzeitiger Wesensänderung. Wechsler Intelligenztest: Errechnung eines IQ nicht möglich, da die Pat. einen Teil der Aufgaben überhaupt nicht löst, zum Teil nicht einmal die Instruktion richtig begreifen kann.

EEG: leichte, über den vorderen Hirnpartien betonte Allgemeinveränderungen.

PEG: (25. 6. 1961) Mittelständiges, relativ kleines Ventrikelsystem. Liquorbefund normal, Meinicke neg.

Während des stationären Aufenthaltes zeigt die Pat. ein völlig uneinsichtiges, zeitweise euphorisches, unberechenbares und mitunter aggressives Verhalten. Es treten zunehmend motorische Unruhe, intermittierend Erregungszustände und Gereiztheit, sowie Sprachstörungen auf. Zeitweise muß die Pat. gefüttert werden. Nach einer probeweisen Entlassung erfolgt wegen neuerlicher Verschlechterung bereits nach 4 Wochen die Wiederaufnahme.

3. und letzter Klinikaufenthalt vom 25. 11. 1961 bis zum Tode am 9. 3. 1963:

Zunahme der motorischen Unruhe, weitere Abnahme der intellektuellen Leistungen, rascher Persönlichkeitsverfall, meist euphorische Stimmung, Paraphasien.

* Die hier veröffentlichten Fälle verdanken wir Herrn Prof. Dr. BAUMER, Nervenklinik Bamberg, (Fall I), Chefarzt Dr. ANHEGGER, Kreiskrankenhaus Geislingen/Steige und Prof. Dr. SCHÄRER (Ulm), (Fall II), sowie Herrn Prof. Dr. KOLLE und Prof. Dr. STOCHDORPH, Univ.-Nervenklinik München (Fall III).

Kontroll-PEG am 5. 1. 1961: Zunahme der Größe der inneren Liquorräume. (Hirnatrophischer Prozeß bei ursprünglich wohl sehr kleinem Ventrikelsystem.)

Bei einem neuerlichen Encephalogramm am 2. 4. 1962: Deutliche Größenzunahme der Seitenventrikel gegenüber der letzten Darstellung.

Laborbefunde: Liquor, Blutbild, Serum-Ca normal.

Verlauf: zunehmende Verschlechterung. Ende des Jahres 1962 ist eine Kontaktaufnahme mit der Pat. nicht mehr möglich. Nahrung muß gewaltsam zugeführt werden, hochgradige Unruhe, zunehmende Spastik der Muskulatur, Auftreten tonisch-klonischer Krämpfe ohne Seitenbetonung. Im Februar 1963 zeitweise Temperaturen bis zu 39° ohne Nachweis eines Infektes. Am 9. 3. tritt unter dem Bild eines Herz-Kreislaufversagens der Tod ein.

Zusammenfassung. Bei einer bis dahin gesunden, psychisch unauffälligen Patientin tritt im Alter von 46 Jahren nach einem unspezifischen Vorstadium (Schlaflosigkeit, depressive Verstimmung, neuralgische Beschwerden) ein zunehmender Persönlichkeitsverfall ein: Denkstörungen mit abschweifenden zerfahrenen Redensarten, unmotiviertes, zeitweise aggressives Verhalten, Affektlabilität, Gereiztheit, Erregungszustände, motorische Unruhe. Weiter bestehen Seh- und Sprachstörungen. In den letzten Wochen und Monaten vor dem Tode treten neben rascher Zunahme der geschilderten Symptome auch hochgradige Spastizität der Muskulatur, tonisch-klonische Krämpfe ohne Seitenbetonung und intermittierend Temperaturen bis zu 39° auf. In dieser Zeit ist eine Kontaktlaufnahme mit der Patientin nicht mehr möglich. Die Nahrung muß gewaltsam zugeführt werden. 3 Jahre und einige Monate nach Beginn der ersten vagen Symptome tritt unter dem Bild des Herz-Kreislaufversagens der Tod ein.

Neurologisch lag außer den aphatischen Störungen kein pathologischer Befund vor. Der interne Status war unauffällig. RR 120/90. Im EEG (8 Monate nach Beginn der ersten Symptome) fanden sich leichte, über den vorderen Hirnpartien betonte Allgemeinveränderungen. Ein Befund aus einem späteren Stadium der Erkrankung lag nicht vor. Das PEG zeigte anfangs ein mittelständiges, relativ kleines Ventrikelsystem, doch fand sich bei weiteren Kontrollen eine erhebliche Größenzunahme der inneren Liquorräume.

Pathologisch-anatomischer Befund. Körpersektion nicht durchgeführt.

Neuropathologischer Befund: makroskopisch Pachymeningeosis haemorrhagica. Mittelgradige, frontal betonte Atrophie, Trübung der weichen Hämäte über der Konvexität. Gefäße an der Basis zart. Auf Frontalschnitten stellt sich ein relativ enges Ventrikelsystem dar.

Mikroskopischer Befund: Die histologischen Präparate wurden in folgender Technik angefertigt: Celloidin: Nissl, H.-E., van Gieson, Markscheiden (Woelcke), Perdrau, PAS; Paraffin: Goldner, Kongorot, Mucicarmine; Gefrierschnitte: Penfield, Holzer, Bielschowsky, von Braunmühl, van Gieson, Fett (Romeis), Markscheiden (Schroeder), Mucicarmine.

Im Vordergrund des pathomorphologischen Befundes steht der *Status spongiosus*, der sich in wechselnder Intensität im Cortex und im Striatum findet. Occipital ist er am stärksten ausgeprägt (Abb. 1). Auch das Ammonshorn zeigt gering-

gradige Gewebsauflockerung. Weitgehend verschont ist nur der Gyrus hippocampi. Die Intensität der Auflockerung des Gewebes wechselt innerhalb der Rinde, wobei die mittleren Schichten fast immer am stärksten befallen sind, während die Molecularis nicht und die tieferen Schichten nur stellenweise spongiös verändert sind. Die Veränderungen im Striatum sind geringer als die in der Rinde. Globus pallidus,



Abb. 1. Status spongiosus, Schrind, H.-E., 1 : 9 (Fall I)

Thalamus und hypothalamische Kerngebiete zeigen ebenso wie das Marklager keine diesbezüglichen Veränderungen. Auch in Kleinhirn, Brücke und Medulla oblongata sind solche nicht anzutreffen. Die wabig-schwammige Auflockerung des Gewebes ist in allen durchgeführten Färbungen zu erkennen: bläschenartige Hohlräume verschiedener Größe, teilweise in kleineren und größeren Gruppen beisammen liegend, bilden mitunter grobwabige Herde. Die Gewebeelemente, die die „Zwischenwände“ bilden, sind häufig so angeordnet, daß man den Eindruck gewinnt, als ob sie vom „Inhalt der Cysten“, „beiseite geschoben“ worden wären. So finden sich beispielsweise deformierte, mit ihren Zellkörpern der Biegung der Vacuolen angepaßte Ganglienzellen. Ein Inhalt dieser Hohlräume konnte jedoch mit keiner der angewandten Färbemethoden dargestellt werden. Häufig scheint am Rand oder innerhalb einer Vacuole ein kleiner pyknotischer Kern zu liegen, jedoch ist bei der

Schnittdicke der Präparate dessen genaue Lokalisation nicht möglich. In allen Regionen sind die Rindenschichten erhalten und die laminäre Anordnung der Ganglienzellen gut erkennbar. Diese sind nicht reduziert und zeigen lediglich geringe sklerotische Veränderungen (Lamina III frontal). Ihre Achsenzylinder sind nicht geschädigt, sondern nur verdrängt und verlaufen in den Septen des spongiösen Maschenwerkes.

Senile Drusen und Alzheimersche Fibrillenveränderungen sind nicht vorhanden.

Als weiterer pathologischer Befund ist die Proliferation der faserbildenden Glia anzusehen, die vorwiegend im cerebralen Cortex, im Striatum und Claustrum,

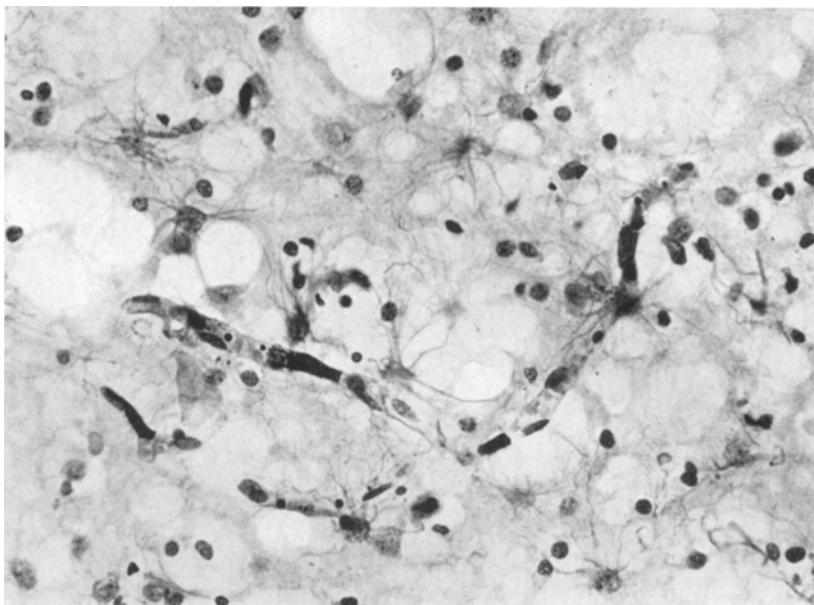


Abb. 2. Perivasculäre Gliose im frontalen Cortex, Holzer 1 : 350 (Fall I)

weniger ausgeprägt auch im Mark besteht. Auffallend ist auch die perivasculäre Gliose (Abb. 2). In den nach der Methode von PENFIELD angefertigten Silberpräparaten sieht man zahlreiche, blasig-cystische Strukturen, die nicht mit Sicherheit identifiziert werden können. Sehr häufig erscheinen sie als kleine Cyste mit einem am Rande liegenden Kern und erinnern so an die Form eines „Siegelringes“ (Abb. 3a.) Dann wiederum sieht man ein Bläschen mit relativ scharfem Rand und „Fortsatz“, oder mitunter auch ein mehrkammriges Gebilde (Abb. 3b und c). Wir nehmen an, daß es sich bei diesen eigenartigen Strukturen um pathologisch veränderte (geschwollene?) Gliazellen handeln könne. Die Markfasern der weißen Substanz zeigen keinen pathologischen Befund, jedoch sind sie in der Rinde stark gelichtet, wobei die Tangentialfasern stellenweise überhaupt fehlen. Als Nebenbefund findet sich in der Brücke unter dem Aquaedukt eine kleine, von zartem kollagenem Bindegewebe begrenzte Cyste. Sudanophile Substanzen sind in kleintropfiger Form in zahlreichen Ganglien-, Glia- und Adventitiazellen des cerebralen Cortex vorhanden. In der weißen Substanz liegen perivasculär, sowie innerhalb der Gefäßwand vereinzelt Abräumzellen. An den Gefäßen findet sich mitunter eine

leichte Wandfibrose und eine relativ starke Anfärbung sowohl der Gefäßwand als auch des peri- und intravasculär gelegenen Materials im PAS-Präparat.

Zusammenfassung. Hochgradiger Status spongiosus des cerebralen Cortex von wechselnder Intensität in den verschiedenen Regionen und

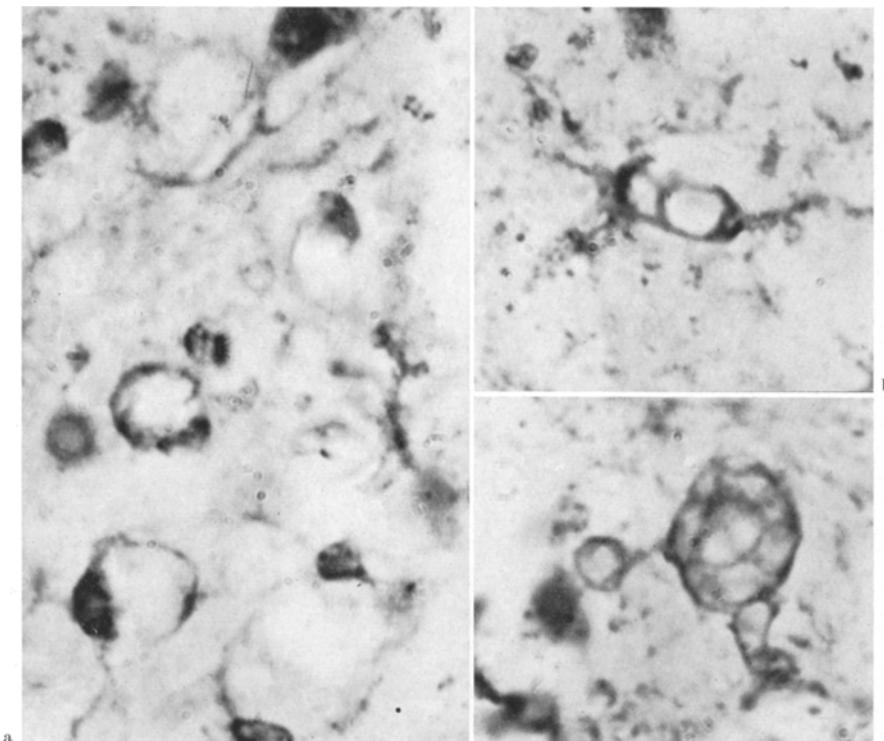


Abb. 3a—c. Cystische und bläschenförmige Strukturen mit vermutlich am Rande liegendem Kern (a), mit Fortsatz (b) und mehrkammrig (c), Penfield 1: 1100 (Fall I)

Rindenschichten. Status spongiosus geringeren Grades im Striatum. — Nervenzellen ohne nennenswerten pathologischen Befund. — Proliferation der faserbildenden Glia, vor allem im cerebralen Cortex, Striatum und Claustrum, sowie perivaskulär. Im Penfield-Präparat eigenartige cystisch-bläsige Strukturen, häufig mit kleinem, vermutlich am Rande liegendem Kern, die möglicherweise pathologisch veränderte Gliazellen darstellen. — Markfaserbestand der cerebralen Rinde stark gelichtet.

Fall II. SN.: 486/62, K. J., 59 Jahre alter Pat., Landwirt.

F.A. o.B.

E.A. Etwa 5 Wochen vor dem Tode erstmals Unsicherheit beim Gehen, Zittern der Hände, dann allgemeine Hinfälligkeit. Krankenhausaufnahme am 11. 10. 1962: schlechter AZ, RR 110/80, trippelnder Gang mit Nachziehen des li. Beines, grob-

schlägiger Tremor des li. Armes. Reflexe seitengleich, keine pathologischen Reflexe. Re. Pupille eng und reaktionslos, Visus herabgesetzt, keine Stauungspapille. Psychisch war der Pat. schwer besinnlich, verlangsamt und desorientiert.

Laborbefunde: BKS, RN, Serumlabilitätsproben, Elektrophorese und EKG unauffällig. Liquor: normal, WAR negativ.

Verlauf: Symptome eines zunehmenden cerebralen Abbaus mit Apathie, Somnolenz, finalem Temperaturanstieg. Tod am 23. 10. 1962.

Zusammenfassung. Bei einem bis dahin völlig gesunden, 59-jährigen Mann treten erstmals etwa 5 Wochen vor dem Tode Gehunsicherheit, Tremor und psychische Veränderungen auf; unter fortschreitender Zunahme des psycho-organischen Syndroms führt eine interkurrente Pneumonie 5 Wochen nach Krankheitsbeginn zum Tode.

Pathologisch-anatomischer Befund. Körpersektion: Eitrige Bronchitis beiderseits, bronchopneumonische Herde im Unterlappen beider Lungen, schlaffes, atrophisches Herz.

Neuropathologischer Befund: Die makroskopische Untersuchung des Gehirns ergibt eine Atrophie beider Stirn- und Scheitellappen und eine geringgradige Erweiterung beider Seitenventrikel. Die weichen Hämä über der Konvexität sind etwas verdickt.

Mikroskopischer Befund: Technik siehe Fall I.

In beiden Occipitallappen findet sich ein Status spongiosus der mittleren Rindenschichten, der an Intensität in den einzelnen Bezirken variiert. Im Rindenband der übrigen Großhirnregionen besteht ebenfalls stellenweise eine geringgradige spongiöse Gewebsauflockerung. Mit keiner Färbung konnte in den Hohlräumen irgendein Inhalt dargestellt werden. Häufig scheinen kleine, pyknotische Zellkerne innerhalb oder am Rande einer Vacuole zu liegen (Abb.4). Die Basalganglien sind von dieser Veränderung nicht betroffen. Hauptsächlich in spongiös veränderten Gewebsbezirken des occipitalen Rindenbandes, in geringerem Maße aber auch im Ammonshorn und Thalamus, sind die Ganglienzellen geschwollen. Die Zellkörper erscheinen gebläht, die Fortsätze sind verplumpt (Abb.4). — Alzheimerische Fibrillenveränderungen und senile Drusen sind nicht vorhanden.

In den tieferen Schichten des occipitalen Rindenbandes progressive Veränderungen der Makroglia in Form faserbildender Astrocyten. Geringgradige Gliavermehrung auch perivaskulär. — Vacuolenartige Gebilde, zum Teil mit Fortsätzen, an deren Rand mitunter verdrängte Zellstrukturen zu liegen scheinen, kommen auch in diesem Fall mit der Silbermethode nach PENFIELD zur Darstellung.

Bei Markscheidenfärbung leichte Lichtung der Tangentialfasern der Rinde. — In Ganglienzellen und Astrocyten stellen sich vereinzelt feinste Tröpfchen sudanophiler Substanzen dar. — Die Gefäße sind unauffällig.

Zusammenfassung. Atrophie beider Stirn- und Scheitellappen. Status spongiosus der mittleren Schichten des occipitalen Rindenbandes mit Schwellung der Ganglienzellen und progressiven Veränderungen der Astroglia; fragliche Schwellung der Glia, soweit die Penfield-Präparate diese Deutung zulassen.

Fall III. SN.: 123/64, 70jährige Pat., stationärer Aufenthalt vom 18. 11. bis 26. 11. 1963.

1954 Gallenoperation, seit etwa 10 Jahren Kopfschmerzen, in den letzten Jahren wegen hohen Blutdrucks in ärztlicher Behandlung. Eigenanamnese in

geordneter Form nicht erhebbar. Nach Angaben des Ehemannes Beginn der Erkrankung im August 1963 mit Gangstörungen, häufigem Hinfallen, Verlangsamung der Sprache und Wortfindungsstörungen. Weiter werden psychische Veränderungen mit Verwirrtheit, Verkennen von Gegenständen und eine allgemeine Schwerfälligkeit und Verlangsamung beobachtet. Seit etwa 5 Wochen vor der Klinikaufnahme bettlägrig.

Befund (18. 11. 1963): adipöse Pat., angedeutete Lippencyanose, leichte Unterschenkelödeme, RR 210/100, Puls 80/min. Psychisch hochgradig verlangsamt,

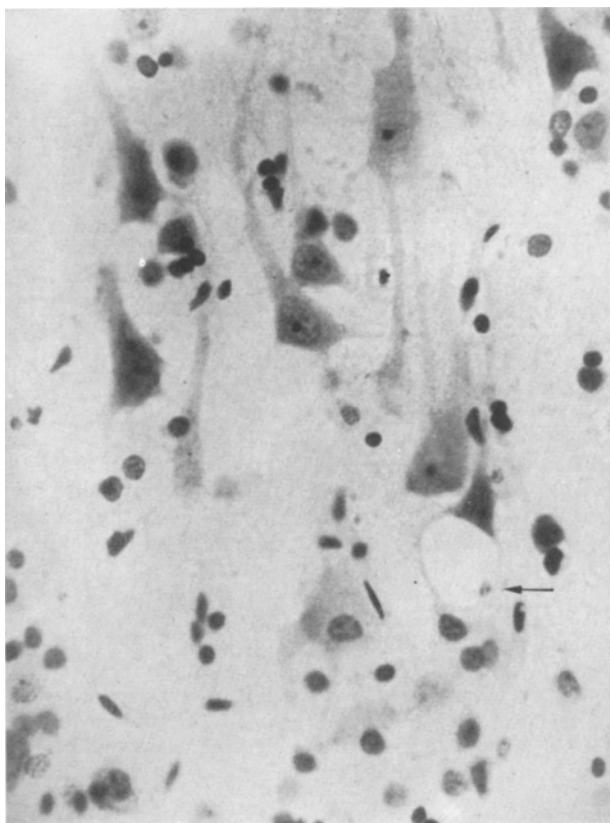


Abb. 4. Leicht verplumpte Ganglienzellen im occipitalen Cortex. Eine Nervenzelle mit ihrem Zellkörper dem Rand der Vacuole „angepaßt“, in welcher ein kleiner Kern zu liegen scheint. Nissl 1 : 500 (Fall II)

schwerfällig, mangelnde Orientierung bezüglich Ort und Zeit, schwerste Störungen des Gedächtnisses und der Merkfähigkeit. Pat. kann sich nur mühsam konzentrieren, ist schwer lenkbar und nicht in der Lage geordnet mitzuarbeiten, was die neurologische Untersuchung sehr erschwert.

Neurologisch: Rechtshänderin, Pat. kann nur mit Unterstützung stehen, fällt sonst sofort nach rückwärts, starker Rigor aller Extremitäten, Tremor, Reflexe lebhaft, linksbetont, Babinski li. suspekt, Dysdiadochokinese bds., weitere

Koordinations- und Sensibilitätsprüfungen wegen mangelnder Mitarbeit der Pat. nicht durchführbar. Fundus: keine Stauungszeichen.

Laborbefunde: Blutbild, Harnanalyse, Serumabilitätsproben, Gesamteiweiß und Harnstoff im Bereich der Norm. Cardiolipin und MKR negativ.

EEG: abnorm mit verlangsamter spärlicher Grundtätigkeit und reichlich vorhandenen langsamten Elementen der Theta- und Deltabereiche. Manchmal angedeutetes Linksüberwiegen. Kein sicherer Herdbefund.

Verlauf: Bereits am 2. Tag des Klinikaufenthaltes Temperaturanstieg, zunehmende Bewußtseinstrübung, fortschreitender Verfall. Exitus am 26. 11. 1963 unter den Zeichen des Kreislaufversagens.

Zusammenfassung. Eine 70jährige, an Hypertonie leidende Patientin erkrankt etwa $3\frac{1}{2}$ Monate vor dem Tode mit folgenden Symptomen: Gehunsicherheit, Wortfindungsstörungen und psychischen Veränderungen, die innerhalb kurzer Zeit zu einem schweren psycho-organischen Syndrom mit Desorientiertheit, hochgradigen Störungen der Merkfähigkeit und des Gedächtnisses führen. Zunehmende Bewußtseinstrübung und Temperaturanstieg einige Tage vor dem Tode, der unter den Zeichen des Kreislaufversagens eintritt.

Pathologisch-anatomischer Befund. Körpersektion: Hypertrophie des li. Herzenatrikels, Lungenembolie.

Neuropathologischer Befund: makroskopisch mittelgradige, allgemeine Atrophie des Gehirns, weiche Häute zart, keine nennenswerten atherosklerotischen Veränderungen der Basisgefäße.

Mikroskopischer Befund: Technik siehe Fall I. Der Status spongiosus steht im Vordergrund des pathomorphologischen Befundes. Er findet sich in wechselnder Intensität vorwiegend in den mittleren Schichten des cerebralen Rindenbandes aller Regionen. Im Bereich des Ammonshornes, des Gyrus hippocampi und Gyrus fusiformis ist er am stärksten ausgeprägt und durchsetzt hier mit Ausnahme der Molecularis alle Schichten. Zudem sind das Striatum (Abb. 5) und in geringerem Maße auch der Thalamus betroffen, während das Pallidum verschont ist. Häufig sieht man eine beginnende Höhlenbildung periganglionär, dabei scheint mehrfach ein kleiner Kern innerhalb einer Vacuole zu liegen. Von diesem Kern abgesehen, kann mit keinerlei Färbung irgendein Inhalt in diesen Hohlräumen erkannt werden.

Vereinzelt große, etwas verplumpte Ganglienzellen mit relativ weit sichtbaren Fortsätzen. — In allen Großhirnregionen, vorwiegend in der Ammonshornformation, zeigen viele Ganglienzellen (in etwas geringerem Ausmaß auch Adventitiazellen und Astrocyten) einen starken Reichtum an sudanophilen und häufig auch PAS-positiven feinkörnigen Einlagerungen.

Deutliche subpiale Gliafaserdeckschicht und Vermehrung der faserbildenden Astrocyten des Marklagers, vorwiegend perivaskulär. In den Rindenregionen mit stark ausgeprägtem Status spongiosus keine faserbildenden Astrocyten. In den nach der Methode von PENFIELD angefertigten Schnitten sieht man bläschenförmige Strukturen mit scheinbar am Rande liegendem Kern. Die Markscheidenfärbung zeigt normale Strukturen. — Alzheimersche Fibrillenveränderungen und senile Drusen sind nicht vorhanden.

Zusammenfassung. Mittelgradige allgemeine Windungsatrophie. — Status spongiosus wechselnder Intensität der mittleren Schichten des cerebralen Rindenbandes (besonders stark ausgeprägt in der Ammonshornformation), des Striatums und des Thalamus bei gut erhaltenen

Nervenzellen. Starker Lipoidreichtum der Ganglien-, Glia- und Adventitiazellen. Vermehrung der faserbildenden Astroglia in der subpialen Deckschicht und im Marklager. In den nach der Methode von PENFIELD

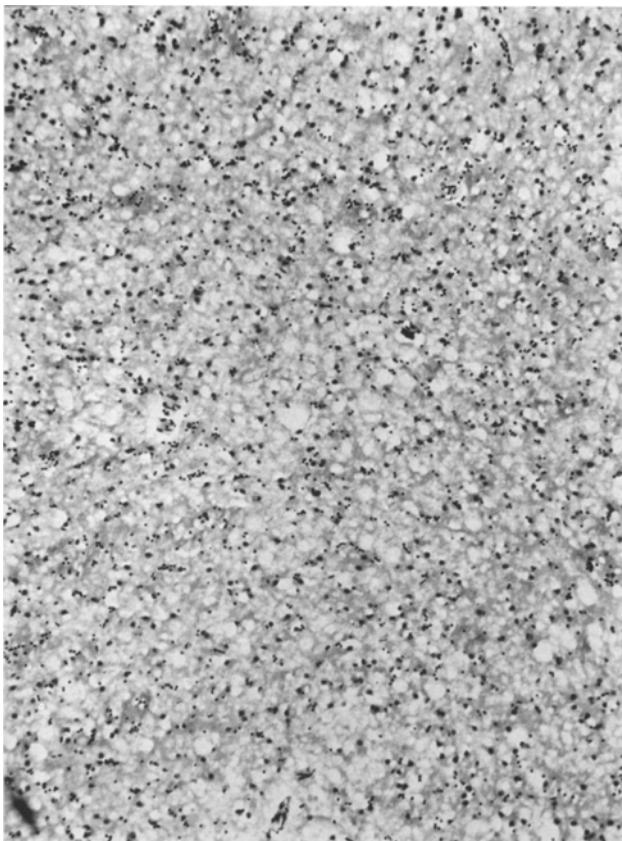


Abb. 5. Kleineystischer Status spongiosus im Putamen, H.-E., 1 : 80 (Fall III)

angefertigten Schnitten sieht man bläschenförmige Strukturen, die möglicherweise geschwollene Gliazellen darstellen.

Diskussion

Der klinische Verlauf der drei von uns bearbeiteten Fälle, vorwiegend gekennzeichnet durch einen fortschreitenden Verfall der Persönlichkeit bis zu schwerster Demenz, Gleichgewichtsstörungen, Hyperkinesien, Sprach- und Sehstörungen, deckt sich weitgehend mit den in der Literatur beschriebenen Syndromen.

Das Durchschnittsalter der bisher veröffentlichten Fälle beträgt 55 Jahre, wobei der jüngste Patient ein Alter von 35 und der älteste das

von 70 Jahren erreichte. Unsere Patienten erkrankten im 46., 59. und 70. Lebensjahr.

Vermehrte Anfälligkeit eines Geschlechtes wurde in der Literatur nicht beschrieben.

Auffallend ist bei unserem ersten Fall die relativ lange, dreijährige Dauer der Erkrankung, während bei den meisten publizierten Fällen bereits vor Ablauf 1 Jahres der Tod eintrat. (Durchschnittliche Krankheitsdauer etwa 8 Monate, bei einer Variationsbreite von 1 Monat bis zu mehreren Jahren.)

Das EEG zeigt bei unserem ersten und dritten Fall wie bei den in der Literatur berichteten Fällen pathologische Veränderungen.

Die Laborbefunde waren in Übereinstimmung mit den übrigen publizierten Fällen im Bereich der Norm.

Der makroskopische Gehirnbefund war häufig unauffällig oder es fanden sich — wie bei unseren Fällen — leichte bis mittelgradige atrophische Veränderungen.

Mikroskopisch bestand in den meisten, jedoch nicht allen Fällen der Literatur ein ausgeprägter Status spongiosus. Mehrfach werden auch nur angedeutete Veränderungen im Sinne einer Auflockerung des „Grundgewebes“ erwähnt.

Außerdem werden Nervenzellreduktion und -veränderungen beschrieben. Während zwar JACOB et al.¹⁶, sowie SCHEIDECKER²⁵ das relative Verschontbleiben der Ganglienzellen hervorheben, finden andere Autoren pathologische Veränderungen wechselnder Intensität^{18,21,22} u. a. Häufig wird jedoch herausgestellt, daß auch in spongiös veränderten Gebieten unauffällige Nervenzellen angetroffen werden können^{6,7,15,22} u. a.

Die von fast allen Autoren beschriebenen Gliaveränderungen betreffen hauptsächlich sowohl die protoplasmatischen als auch die faserbildenden Astrocyten. In unseren Beobachtungen fallen progressive Veränderungen im Sinne einer Proliferation der faserbildenden Astroglia auf. Nach der Penfield-Technik kommen eigenartige, blasig-aufgetriebene Strukturen, häufig mit randständig erscheinendem kleinem Kern zur Darstellung, die nicht mit Sicherheit identifiziert werden können. Wir nehmen an, daß es sich dabei um pathologisch veränderte (geschwollene) Gliazellen handeln könne.

Die Markscheidenfärbung läßt vor allem bei unserem ersten Fall eine Lichtung der Rindenfasern erkennen. In der Literatur sind nur vereinzelt geringe Alterationen der Markscheiden beschrieben worden¹⁶.

Vor allem in unserem dritten Fall ist der Reichtum an sudanophilen und auch PAS-positiven Substanzen in Ganglien-, Glia- und Adventitiazellen beachtenswert. Sudanophile Abbauprodukte in geringerem Maße wurden von mehreren Autoren erwähnt. Bezüglich der Gefäße wird von

SCHMIDT²⁶ und CROMPTON³ über wesentliche Alterationen berichtet, sonst werden meist nur leichte fibrotische und hyaline Wandveränderungen beschrieben. In unseren Fällen sind die Gefäße ebenfalls unauffällig.

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Bezuglich der Genese wurden von verschiedenen Autoren Veränderungen am Gewebe „zwischen“ den Zellkörpern, Störungen der Blut-Hirnschranke mit ödematöser Transsudation sowie vasculäre Faktoren in Erwägung gezogen^{3,16,18,19,21,26}. Dagegen sind FOLEY u. DENNY-BROWN der Ansicht, daß es sich um eine primäre Degeneration der protoplasmatischen Astroglia handle. — Unsere Befunde geben keine Hinweise auf eine primäre Erkrankung der Gefäße oder auf eine primäre Störung der Blut-Hirnschranke mit konsekutivem Ödem. — Auch lassen die Nervenzellen keine wesentlichen pathologischen Veränderungen erkennen. Es ist beachtenswert, daß trotz des hochgradigen Status spongiosus wie in unserem ersten Fall die Nervenzellen kaum reduziert oder geschädigt sind.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen ergaben, daß das „nervöse Grau“ NISSLs in der vermuteten Form nicht existiert, sondern daß der extracelluläre Raum in der grauen Substanz nur in einem schmalen Intercellularfugensystem besteht. Der Raum, den man für die sogenannte „Grund- oder Zwischensubstanz“ angenommen hatte, ist von einem dichten Gefüge von Zellfortsätzen ausgefüllt, deren benachbarte Membranen durch einen engen Spalt von 150—200 Å getrennt sind¹¹. — Es konnte auch nachgewiesen werden, daß sich dieser schmale intercelluläre Raum bei vermehrter Flüssigkeitsansammlung nicht erweitert, sondern daß es unter diesen Umständen zu einer Volumenvermehrung der Gliazellen (Astrocyten) kommt^{11,31,32}. Diese Befunde sprechen gegen die Annahme einer Erkrankung des „Grundgewebes“, bzw. des „intercellulären“ Raumes als solchem.

Die Ergebnisse unserer lichtmikroskopischen Untersuchungen (häufig periganglionär beginnende Hohlraumbildung, kleine, anscheinend innerhalb von Vacuolen liegende Kerne, aufgetriebene, cystisch erscheinende, eigenartige Zellelemente mit fraglichem Kern in der Peripherie bei der Versilberung nach PENFIELD) ermöglichen es, eine pathologische Alteration der Glia als Ursache des hier bestehenden Status spongiosus in Erwägung zu ziehen. Unseres Erachtens könnten hier ansetzende weitere Untersuchungen mit zur Klärung der Entstehung des Status spongiosus beitragen. Da das uns zur Verfügung stehende Material formalinfixiert war, brachte die im ersten Fall versuchsweise durchgeführte elektronenmikroskopische Untersuchung kein verwertbares Ergebnis, so daß vorläufig über die Begrenzung der Vacuolen keine weitere Aussage möglich ist*.

* Für die freundlicherweise durchgeführten elektronenmikroskopischen Untersuchungen danken wir Herrn Doz. Dr. Dr. HAGER.

Zusammenfassung

Bericht über drei Fälle von „subakuter spongiöser Encephalopathie“. Zwei Patientinnen (im Alter von 46 bzw. 70 Jahren) und ein 59 jähriger Patient erkranken mit Symptomen eines psycho-organischen Syndroms. Unter fortschreitender Demenz, Gleichgewichtsstörungen, Hyperkinesien, Seh- und Sprachstörungen führt die Krankheit nach 5 bzw. 14 Wochen, im ersten Fall nach 3 Jahren zum Tode. — Die Gehirne sind mittelgradig atrophisch. — Der wesentliche Befund ist in allen Fällen ein Status spongiosus (Cortex, Striatum, Thalamus) bei relativ intakten Nervenzellen. Neben progressiven Gliaveränderungen sieht man nach Anwendung der Penfield-Technik cystisch geblähte Zellelemente, die möglicherweise pathologisch veränderte Gliazellen darstellen. Weiterhin besteht eine leichte Lichtung der Markfasern in der Rinde und es finden sich sudanophile, sowie PAS-positive Substanzen in Ganglien-, Glia- und Adventitiazellen (vor allem in Fall III). Senile Drusen und Alzheimer-sche Fibrillenveränderungen sind nicht vorhanden. Die Gefäße sind unauffällig. — Die erhobenen Befunde werden im Vergleich mit den in der Literatur berichteten diskutiert.

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Auf Grund des lichtmikroskopischen Befundes kamen wir zu der Vermutung, daß an der Entstehung der Vacuolen Gliazellen beteiligt sein könnten, was aber elektronenmikroskopisch nicht geklärt werden konnte, da das formalinfixierte Material keine für die Fragestellung verwertbare Aussage ermöglichte.

Literatur

- ¹ ALAJOUANINE, TH., et L. VAN BOGAERT: Sur une affection caractérisée par une contracture tétaoïde diffuse avec hypercinésies variables et à évolution subaigue mortelle. *Rev. neurol.* **82**, 21—33 (1950).
- ² CHRISTENSEN, E., and A. BRUN: Subacute spongiform encephalopathy. Spongiform cerebral atrophy. *Neurology (Minneap.)* **13**, 455—464 (1963).
- ³ CROMPTON, M. R.: A case of subacute spongiform encephalopathy supporting a vascular pathogenesis. *Acta neuropath. (Berl.)* **2**, 291—296 (1963).
- ⁴ FISCHER, O.: Der spongiöse Rindenschwund, ein besonderer Destruktionsprozeß der Hirnrinde. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **7**, 1—33 (1911).
- ⁵ FISHER, C. M.: The clinical picture in Creutzfeldt-Jakob disease. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* **147**, 150 (1960).
- ⁶ FOLEY, J. M., and D. DENNY-BROWN: Subacute progressive encephalopathy with bulbar myoclonus. *Excerpta med. (Amst.) Sect. VIII*, **8**, 782—784 (1955).
- ⁷ — — Subacute progressive encephalopathy with bulbar myoclonus. *J. Neuropath. (Baltimore)* **16**, 133—136 (1957).
- ⁸ GARCIN, R., I. BERTRAND, L. VAN BOGAERT, J. GRUNER et S. BRION: Sur un type nosologique spécial de syndrome extra-pyramidal avec mouvements involontaires particuliers, composante psychique variable, d'évolution rapidement mortelle. Etude anatomo-clinique. *Rev. neurol.* **83**, 161—179 (1950).

- ⁹ GARCIN, R.: S. BRION et A. KHOCHNEVIS: Le syndrome de Creutzfeldt-Jakob et les syndromes cortico-striées du presenium (à l'occasion de cinq observations anatomo-cliniques). *Rev. neurol.* **106**, 506—508 (1962).
- ¹⁰ GREENFIELD'S Neuropathology. BLACKWOOD, W., W. H. McMENEMEY, A. MEYER, R. M. NORMAN, and D. S. RUSSELL: London: Edward Arnold Ltd. 1963.
- ¹¹ HAGER, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur der sogenannten Grundsubstanz in der Groß- und Kleinhirnrinde des Säugetiers. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **198**, 574—600 (1959).
- Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems, S. 85. Stuttgart, G. Fischer 1964.
- ¹² HALLERVORDEN, J.: Eigenartige und nicht rubrizierbare Prozesse. In: *Hdb. d. Geisteskrankheiten (BUMKE)* XI/7, S. 1094. Berlin: Springer 1930.
- ¹³ — Das normale und pathologische Altern des Gehirns. *Nervenarzt* **28**, 433—445 (1957).
- ¹⁴ — Bemerkung zu der Arbeit von H. SCHMIDT: Hirnbefund eines Falles von Pickscher Krankheit mit einer Krankheitsdauer von 4 Monaten. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **200**, 339—340 (1960).
- ¹⁵ HEIDENHAIN, A.: Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesenium. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **118**, 49—114 (1929).
- ¹⁶ JACOB, H., W. EICKE u. H. ORTHNER: Zur Klinik und Neuropathologie der subakuten präsenilen spongiösen Atrophien mit dyskinetischem Endstadium. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **178**, 330—357 (1958).
- ¹⁷ JAKOB, A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (Spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **64**, 147—228 (1921).
- ¹⁸ JONES, D. P., and S. NEVIN: Rapidly progressive cerebral degeneration (subacute vascular encephalopathy) with mental disorder, focal disturbances and myoclonic epilepsy. *J. Neurol. Psychiat.* **17**, 148—159 (1954).
- ¹⁹ McMENEMEY, W. H., and S. NEVIN: Subacute cerebral degeneration in myoclonic epilepsy. Proc. of the 2nd Internat. Cong. of Neuropath. London, 1955, Excerpta med., Part I., p. 133—135.
- ²⁰ MEYER, A. D., D. LEIGH, and C. E. BAGG: A rare presenile dementia associated with cortical blindness (Heidenhain's syndrome). *J. Neurol. Psychiat.* **19**, 129—133 (1954).
- ²¹ NEVIN, S., W. H. McMENEMEY, S. BEHRMANN, and D. P. JONES: Subacute spongiform encephalopathy, a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction. *Brain* **83**, 519—564 (1960).
- ²² PALLIS, C. A., and J. D. SPILLANE: A subacute progressive encephalopathy with mutism, hypokinesia, rigidity and myoclonus. A clinical and pathological account of three cases. *Quart. J. Med., New Series* **26**, 349—373 (1957).
- ²³ POURSINES, Y., J. BOUDOURQUES et J. ROGER: Processus dégénératif atrophique diffus, à prédominance thalamo-striée. Sémiose extrapyramidal et psychique variable. Evolution subaigue à terminaison démentielle. *Rev. neurol.* **89**, 266—271 (1953).
- ²⁴ PROBST, M.: *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **36**, 762—792 (1903).
- ²⁵ SCHEIDEGGER, S.: Präsenile spongiöse Gehirnatrophie. *Schweiz. Arch. Neurol.* **91**, 211—216 (1963).
- ²⁶ SCHMIDT, H.: Hirnbefund eines Falles von Pickscher Krankheit mit einer Krankheitsdauer von 4 Monaten. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **199**, 519—536 (1959).

- ²⁷ SCHMIDT, H.: Stellungnahme zu den Bemerkungen von J. HALLERVORDEN über die Arbeit Hirnbefund eines Falles von Pickscher Krankheit mit einer Krankheitsdauer von 4 Monaten. Arch. Psychiat. Nervenkr. **200**, 340—341 (1960).
- ²⁸ SCHOLZ, W.: Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **181**, 621—665 (1949).
- ²⁹ — Für die allgemeine Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histochemische und strukturphysiologische Daten. Hdb. d. speziellen pathol. Anatomie u. Histologie (HENKE-LUBARSCH) XIII/1 A, S. 42. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- ³⁰ SIEDLER, H., and N. MALAMUD: Creutzfeldt-Jakob's disease. Clinicopathologic report of 15 cases and review of the literature (with special reference to a related disorder designated as subacute spongiform encephalopathy). J. Neuropath. (Baltimore) **22**, 381—402 (1963).
- ³¹ TORACK, R. M., R. D. TERRY, and H. M. ZIMMERMAN: The fine structure of cerebral fluid accumulation. I. Swelling secondary to cold injury. Amer. J. Path. **55**, 1135—1147 (1959).
- ³² — — — The fine structure of cerebral fluid accumulation. II. Swelling produced by triethyl tin poisoning and its comparison with that in the human brain. Amer. J. Path. **86**, 273—287 (1960).
- ³³ WÜTHRICH, R., H. R. MÜLLER u. S. SCHEIDECKER: Die subakute spongiöse Encephalopathie. Beitrag zur klinischen Differentialdiagnose der präsenilen Demenz. Confin. neurol. (Basel) **23**, 417—431 (1963).

Dr. MARGARETE MINAUF,

Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max Planck-Institut, 8 München 23,
Kraepelinstr. 2