

Aus der Universitäts-Nervenklinik Münster in Westfalen
(Direktor: Prof. Dr. F. MAUZ)

Über hereditären essentiellen Tremor mit Hirnatrophie*

Von
HANS E. KEHRER

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. März 1965)

Wenn man bei einem Patienten das Syndrom des erblichen Tremors diagnostiziert, so bietet sich die Einordnung in mehrere verschiedene Krankheitseinheiten an, nämlich: 1. die hepato-lentikuläre Degeneration (Wilsonsche Krankheit), 2. die erbliche Paralysis agitans (F. KEHRER), 3. das erbliche Zittern (essentieller Tremor) (MINOR) und 4. seltenere Formen von Chorea Huntington (F. KEHRER 1928), bei denen statt choreatischer Bewegungen nur Tremor vorhanden ist. Die Unterscheidung dieser verschiedenen Leiden ist fast immer nach dem klinischen Bild und dem Verlauf, im Zweifelsfalle durch die Beobachtung anderer betroffener Familienmitglieder möglich.

Wir verfolgen seit über 10 Jahren eine Familie, in der ein grobschlägiger Tremor offenbar dominant erblich ist, ohne daß sonstige neurologische Symptome von Bedeutung vorhanden sind. Die mehrfache und sehr gründliche klinische Untersuchung von zwei Mitgliedern der Sippe, nämlich Mutter und ältestem Sohn, hat neue Gesichtspunkte zu Tage gefördert, die entweder für die Erforschung der Pathogenese des essentiellen erblichen Tremors neue Perspektiven eröffnen oder die Aufstellung einer neuen Krankheitseinheit rechtfertigen.

Aus der in Abb. 1 als Stammbaum aufgezeichneten Familie wurden Erna Qu. (Nr. 6) von 1954 bis heute zweimal stationär und zweimal ambulant, ihr ältester Sohn Egon Qu. (Nr. 9) von 1958 bis heute einmal stationär und zweimal ambulant, die Tochter Eva Qu. (Nr. 10) einmal ambulant untersucht. Hier zunächst die Krankengeschichten in Stichworten:

Fall 1. Erna Qu., geb. 3. 11. 1900. Mit 20 Jahren Schmerzen und „Verkrampfungen“ re. Unterarm; vorübergehende Schreibunfähigkeit. Diagnose: Schreibkrampf. Mit 33 Jahren Zittern des re. Armes, Geschirr fällt aus der Hand. Mit 34 Jahren nach Geburt Ischiasbeschwerden, 6 Monate „gelähmt“. Zwischen 33. und 38. Jahr 3 Fehlgeburten. Mit 49 Jahren Verstärkung des Tremors im re. Arm, allmähliches

* Herrn Professor Dr. F. MAUZ zum 65. Geburtstag gewidmet.

Übergehen auf li., Kopf und Rumpf; Sprache „zitterig“; Zucken li. Mundwinkel. Mit 53 Jahren Grippe mit Fieber und Kopfschmerzen. Seither gelegentlich Schwäche beim Gehen; Schlafstörungen wegen Kopftremor.

Mit 54 Jahren 1. stationäre Untersuchung: leichte subikterische Verfärbung der Haut und der Skleren, geringe Ödeme an beiden Unterschenkeln, leichter Zungentremor, fragliche geringe Vergrößerung der Leber, Rundrücken und leichte Skoliose der Lendenwirbelsäule, Mundfacialisschwäche li., gelegentliche Zuckungen

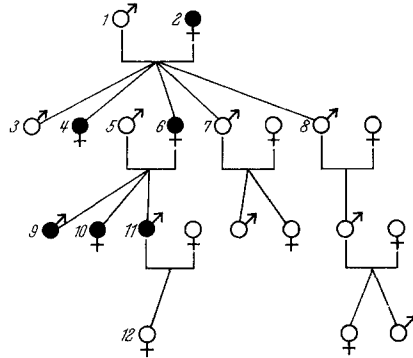


Abb. 1. Stammbaum der Familie Qu. 1 War Schlosser, hatte viel Rheuma und Magengeschwüre; starb mit 73 Jahren an Herzschwäche. 2 Mitte 50 begann leichtes Zittern der Hände und des Kopfes; allmähliche Steigerung; konnte noch Briefe schreiben, Sprache in Ordnung. Starb mit 80 Jahren. 3 War Schlosser, intelligent. Kriegsverletzung im 1. Weltkrieg. Keine Kinder. 4 Geb. 1898. Mitte 50 begann Tremor der Hände, allmähliche Steigerung. Kann Briefe schreiben, zittert aber beim Essen; leicht zitterige Sprache. 5 Ehemann der Probandin Erna Qu., Obersekretär a. D., nie ernstlich krank gewesen. In letzten Jahren etwas vergeblich geworden. 6 Probandin Erna Qu., geb. 3. 5. 1900. 7 Karosseriebauer; gesund. 8 Werkmeister bei der Bundespost; gesund. 9 Proband Egon Qu., geb. 22. 5. 1931. 10 Probandin Eva Qu., geb. 1934. 11 Edgar Qu., Regierungsinspektor. Konnte schon in der Schule nicht sauber schreiben. Leichter Tremor und ausführende Bewegungen, besonders beim Schreiben. Hat vor seiner Verheiratung ziemlich viel Alkohol getrunken. 12 Geb. 14. 7. 1963, bis jetzt gesund

der Gesichtsmuskulatur, Abweichen der herausgestreckten Zunge nach li., die bei Bewegungen nach li. herüberrollt, zeitweise scandierende Sprache, leichte Verminderung des Muskeltonus an den Extremitäten, mittel- bis grobschlägiger Tremor beider Hände bei Bewegungen, am stärksten bei Intentionsbewegungen, der re. stärker ist als li., fraglich positiver Wadengordon li., erheblicher Intentionstremor der Beine beim Hacken-Knie-Versuch, besonders re., Fallneigung nach hinten beim Rombergschen Versuch, Neigung zu Propulsion beim Blindgang, der etwas tapsend und unsicher ist. In psychischer Hinsicht wurden bis auf eine fragliche Verlangsamung keine Besonderheiten festgestellt. Mehrfach beschleunigte Blut-senkung (Werte zwischen 13/30 und 25/50). Internistisch kein sicherer Anhalt für eine Leberstörung; lediglich die Bromthaleinprobe mit 7,5% leicht erhöht (der Normalwert beträgt bis zu 5%), sämtliche Laborbefunde negativ. — Ophthalmologisch: geringgradige Linsentrübungen, ein Kayser-Fleischerscher-Hornhaut-ring wurde mit der Spaltlampe nicht gefunden. — Dermatologisch: Naevus pigmentosus über der re. Scapula, ein Naevus pigmentosus et pilosus hinter dem re. Ohr sowie eine geringgradig ausgeprägte Erythrosis interfollicularis colli. Eine nicht ganz eindeutige streifenförmig-bräunliche Pigmentierung an Hals und Nacken könne als postklimakterische Pigmentierung aufgefaßt werden. Der Kupferspiegel im Serum betrug 121 γ -%, der im Urin 7 γ -%. Sämtliche Luesreaktionen waren in

Blut und Liquor negativ. — Elektroencephalogramm normal; occipital entnommener Liquor in allen Teilen, einschließlich Zucker- und Chlorgehalt regelrecht. Im Gegensatz dazu ergab das Pneumencephalogramm (Abb. 2) einen ziemlich starken, symmetrischen Hydrocephalus internus und stark grobfleckig vermehrte Subarachnoidalfüllung, also eindeutige Hinweise für eine ziemlich schwere Hirnatrophie.

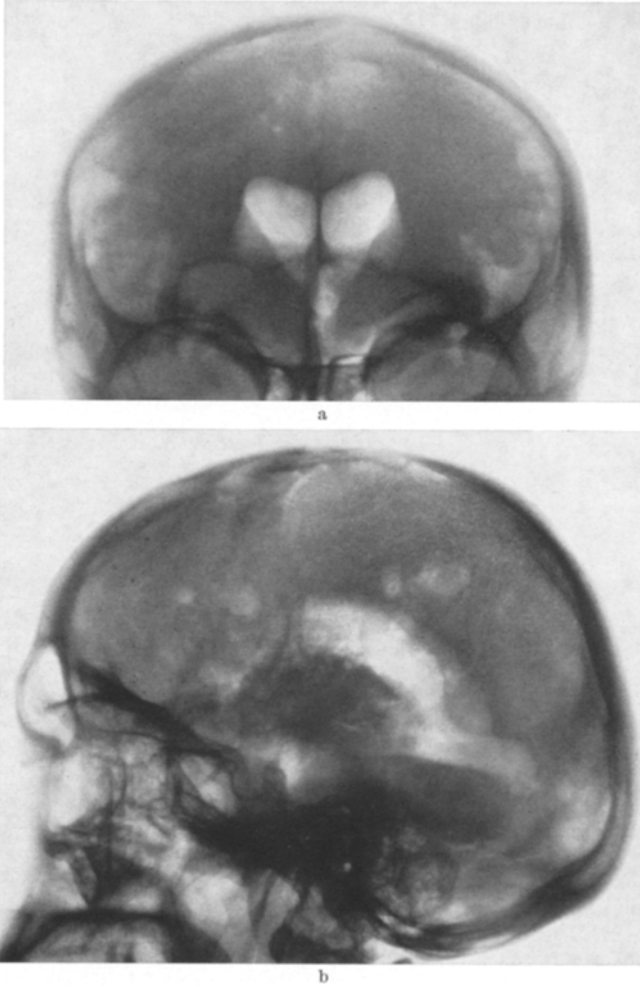


Abb. 2 a und b. Pneumencephalogramm von Erna Qu., 54 Jahre (Nr. 6). a Sagittalaufnahme. Symmetrische Erweiterung der Ventrikel 1—3; b Seitenaufnahme. Grobfleckige Erweiterung der Subarachnoidalräume, vor allem temporal und in benachbarten Gebieten

1956 zweite stationäre Aufnahme. In der Zwischenzeit wohl gefühlt, habe alle häuslichen Pflichten ohne große Mühe verrichten können. Behandlung mit extrapyramidal wirksamen Mitteln, einem Leberpräparat und Massagen. Besserung. Tremor des Gesichts und der Extremitäten sei jetzt so stark, daß sie kaum den Löffel beim Essen zum Munde führen könne; besonders schlimm sei es, wenn ihr

jemand beim Essen zugucke, wie überhaupt jede kleinste Erregung das Zittern verstärke. Sie sei durchaus kräftig, könne auch Wassereimer schleppen. Weihnachten 1955 als neues Symptom „äußerliches Krampfen im Schlund“; es sei manchmal, als ob ihr jemand den Hals zuschnüre. Schluckbeschwerden habe sie jedoch nicht.

Die Untersuchung ergab keine wesentliche Änderung gegenüber den Befunden von 1954. Die Zuckungen der Gesichtsmuskulatur waren vielleicht eine Spur stärker geworden; man beobachtete nun einen richtigen Zungentremor. — Auch das psychische Bild hatte sich nicht geändert, es wurde lediglich eine gewisse Verlangsamung bemerkt. — Übliche Laborbefunde sämtlich regelrecht. Der Kupfergehalt des Serums betrug am 2.6. 235 γ -‰ und am 11.6. 185 γ -‰, im Urin am 7. 17,1 γ -‰, am 11.6. 22,6 γ -‰ und am 18.6. 14,1 γ -‰. — Bei einer erneuten ophthalmologischen Untersuchung kein Kayser-Fleischerscher-Hornhautring, lediglich Arcus senilis.

Letzte Untersuchung von Frau Qu. im Januar 1964: sie gab an, daß sich ihr Zustand nicht wesentlich geändert habe. In Ruhe sei das Zucken des Gesichts und der Glieder eher etwas geringer, habe jedoch bei Bewegungen ganz allmählich ein wenig zugenommen. Das Schreiben sei ihr ganz unmöglich, das Essen nur mit großen Anstrengungen unter Zuhilfenahme der li. Hand möglich. Ihre Leistungsfähigkeit und die grobe Kraft seien unverändert, sie sei immer noch in der Lage, ihren ganzen Haushalt zu besorgen. Ihre geistigen Leistungen seien noch ganz normal, während ihr sonst ganz gesunder Ehemann zunehmend vergeßlicher würde. — Im neurologischen Befund hat sich praktisch nichts geändert. Ganz im Vordergrund steht nach wie vor ein grobschlägiger Wackeltremor, vor allem bei Zielbewegungen, der in der Ruhe fast ganz sistiert, und zum Teil heftige Zuckungen der Gesichtsmuskulatur beim Sprechen. Die Sprache ist hierdurch teilweise erheblich gestört, stark scandierend, die Silben werden zum Teil so abgehackt, daß sie kaum noch verständlich ist. Frau Qu. ist kaum verlangsamt, die mnestischen Fähigkeiten sind voll intakt. Sie neigt stark dazu, ihre und die Krankheit ihres ältesten Sohnes zu bagatellisieren.

Fall 2. Egon Qu., geb. 22. 5. 1931. In der Volksschule Klassenbesten; Oberschule besucht, hier einmal eine Klasse wiederholt, was möglicherweise mit der Umsiedlung von Recklinghausen nach Münster zusammenhing. Abitur hat er mit ausreichenden Leistungen bestanden. 1944 Kleinkaliberschußverletzung am li. Auge, aber sicherlich keine Hirnverletzung. Nach dem Abitur Eintritt bei der Polizei. Beförderungen zunächst normal. Dann ist ihm bei der Kriminalpolizei ein Gefangener weggelaufen, woraufhin er vom Kommissarlehrgang zurückgestellt wurde.

Erste ambulante Untersuchung Januar 1958: er klagte über einen Tremor der Hände, der vor allem in Spannungssituationen auftrat. Es gelang ihm, das durch Alkohol weitgehend zu unterdrücken. Es bestanden ein angedeuteter Tremor der vorgestreckten Hände, der sich bei Intention nicht verstärkte, eine leichte linksseitige Mundfacialisschwäche. — Serumpermeabilitätsproben sowie der Cadmiumtest normal, Gesamtbilirubingehalt des Serums mit 2,52 mg-‰ erhöht, Kupfergehalt des Serums 116 γ -‰.

Zweite Untersuchung (stationär) Dezember 1963. Er war im Dienst und bei anderen Gelegenheiten durch einen etwas torkelnden Gang und undeutliche Sprache aufgefallen. Herr Qu. gab an, daß er seit einer Bänderzerrung am re. Fußknöchel vor einem Jahr gewisse Beschwerden in den Beinen habe, es war ihm aber selbst auch eine leichte Unsicherheit beim Gehen aufgefallen; er habe sich Mühe gegeben, die gerade Richtung einzuhalten. Er berichtete, daß man ihm schon früher bereits beim Jungvolk gesagt habe, er könne nicht richtig marschieren. Später bei der Polizei sei das immer wieder aufgefallen. Er habe Alkohol schlecht vertragen

können, während ihm früher 10—15 Gläser Bier nichts ausgemacht hätten. Es sei ihm auch aufgefallen, daß er im letzten Jahr graue Haare bekommen habe und daß ihm die Haare ausgefallen seien. Im ganzen sei er wohl ruhiger geworden. Das Denken sei ihm im ganzen schwerer gefallen. — Die neurologische Untersuchung ergab folgende Abweichungen von der Norm: etwas dysplastische Konstitution mit ziemlich hohem Schädel, leichte Lidspaltendifferenz zugunsten der li. Seite, grobschlägiger Nystagmus in beiden seitlichen Endstellungen, leichte Mundfacialisschwäche li., etwas holperige, leicht verlangsamte, manchmal abgehackte und ein wenig undeutliche Sprache, geringer mittelschlägiger Tremor der vorgestreckten Hände, der in Ruhe sistiert und bei Intention nicht zunimmt. — Im Vordergrund des psychischen Bildes steht eine gewisse Wurstigkeit und Gleichgültigkeit. Herr Qu. bagatellisiert die Störungen, die zur Einweisung in die Klinik geführt haben. Er wirkt affektiv nivelliert, zeigt einen etwas dümmlichen, fast ständig lächelnden Gesichtsausdruck, der kaum wechselt. Die Stimmung erscheint etwas euphorisch. — Die EEG-Untersuchung zeigte ein dysrhythmisches Bild mit einer mäßig lebhaften Grundaktivität von vorwiegend α -Wellen aus dem unteren und Zwischenwellenbereich von vorwiegend 5—7/sec., zum Teil auch darunter. 18 Tage später wurde eine noch etwas langsamere Aktivität aus dem unteren Zwischenwellen- zum Teil sogar oberen δ -Bereich, vor allem über den zentralen und temporalen Punkten festgestellt, so daß man noch eine leichte Zunahme der Allgemeinveränderung annehmen mußte. Die Röntgenaufnahmen des Schädels ließen einen großen und hohen Hirnschädel erkennen. Das Pneumencephalogramm (Abb. 3) ergab eine Erweiterung der Seitenventrikel und eine deutliche Vermehrung der Subarachnoidalfüllung in den Schläfen- und Scheitelbereichen, also das Bild einer allgemeinen Hirnatrophie. Im Liquor zeigte das Pherogramm eine mäßige Albuminvermehrung (63,5 rel.-%) und eine β -Verminderung (8,1 rel.-%), also eine etwas unspezifische Veränderung, die sowohl auf eine leichte Störung der Blut-Liquorschranke als auch auf einen degenerativen oder vasalen Hirnprozeß hindeuten könnte. Sämtliche Luesreaktionen in Blut und Liquor waren negativ. — Internistisch: Blutsenkung, Blutbild, Urinbefund, Serumlabilitätsproben und Elektrophoresediagramm sowie der Gehalt des Serums an Bilirubin, Eisen, Prothrombin und alkalischer Phosphatase sowie Fermenten entsprachen der Norm. Der Grundumsatz fiel mit $+16,3\%$ uncharakteristisch aus. Der Radio-Jod-Test zeigte keine Besonderheiten. Das EKG war, abgesehen von einem breiten S in I und VI normal. — Die histologische Untersuchung des bei der Laparoskopie entnommenen Lebergewebszylinders ergab herdförmig metabolische Leberparenchymverfettungen und Lipofuscinpigmentierungen ohne Hinweis für Hepatitis oder Lebercirrhose. — Ophthalmologisch: keine krankhaften Störungen, insbesondere wurde mit dem Hornhautmikroskop ein Kayser-Fleischerscher-Cornealring nicht nachgewiesen. Kupfergehalt des Blutserums: am 6.12.1963 132 γ -%, am 17.12.1963 162 γ -% und am 2.1.1964 110 γ -%, Kupfergehalt des Urins am 16.12.1963 13 γ -% und am 2.1.1964 6 γ -% (103 γ in der Tagesmenge). Elektrophorese im Blut: etwas hoher β -Globulinwert. Kalium: 21,7 mg-%, Calcium: 10,5 mg-%, Phosphor: 3,8 mg-%, Natrium-Chlorid: 675 mg-%. Auch das Blutzuckertagesprofil nach Belastung verlief normal. — Untersuchung durch den Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene: Gesamt-Intelligenzquotient: 107 (Verbalteil 108, Handlungsteil 105).

Bei mehreren Nachuntersuchungen im Laufe des Jahres 1964 und Anfang 1965 hat sich das Bild in keiner Weise verändert. Ein Tremor ist kaum zu bemerken, in den Unterhaltungen ist er gewandt und rege.

Fall 3. Eva Qu., geb. 1934. Ambulante Untersuchung am 3.1.1964: sie fühle sich ganz gesund, habe über nichts zu klagen. Sie sei lediglich bei Aufregungen etwas

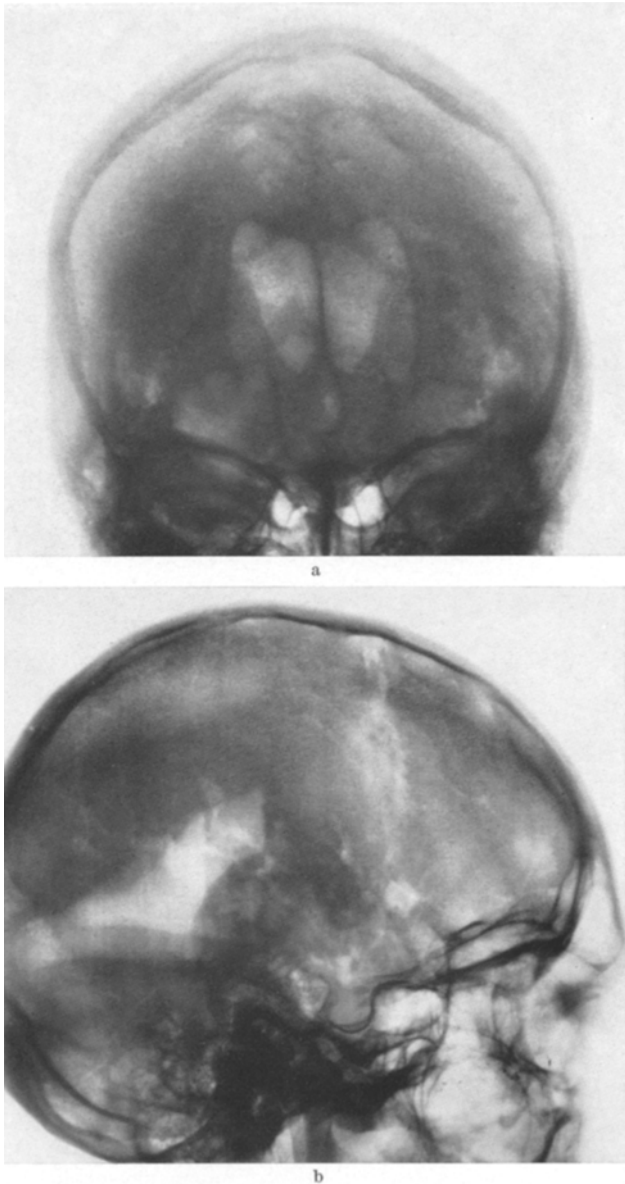


Abb.3 a und b. Pneumoencephalogramm von Egon Qu. (32 Jahre alt) (Nr. 9). a Sagittalaufnahme. Symmetrische Erweiterung der Seitenventrikel (3.Ventrikel ungenügend mit Luft gefüllt); b Seitenaufnahme. Streifige und umschrieben grobfleckige Erweiterung der Subarachnoidalräume

zitterig. — Die Probandin zeigt athletische Konstitution und eine Cyanose der Akren. Bei Zielbewegungen der Arme deutlicher, etwas grobschlägiger Wackeltremor, der re. etwas stärker ist als li. — Psychisch wirkt Eva Qu. vital, heiter;

ventrikelnaher Hirnteile — evtl. also auch der Stammganglien — zu erklären ist. Darüber hinaus zeigt sich bei beiden Patienten eine deutliche, fleckige Erweiterung der Subarachnoidalräume, die nur durch mehr oberflächliche, also rindennahe Substanzdefekte zu erklären ist. Die Bilder ähneln Pneumencephalogrammen von Patienten mit Er chorea, so daß man aufgrund dieser Korrelation berechtigt ist, ein ähnliches anatomisches Substrat, nämlich eine Hirnatrophie, anzunehmen. — Wenn man eine derartig deutliche Atrophie sowohl der Oberfläche als auch tieferer Schichten des Gehirns sieht, stellt man sich die Frage: muß sich nicht ein solcher Prozeß auch in psychischen Störungen kundtun? Wie aus den mitgeteilten Krankengeschichten hervorgeht, sind die geistig-seelischen Veränderungen bei unseren Probanden zumindest gering. Es ist sicherlich keine Demenz vorhanden. Frau Erna Qu. ist, auch bei Berücksichtigung ihres Alters, geistig ausgesprochen rüstig. Gerade die Symptome, die eine cerebrale Gefäßsklerose oder einen sonstigen vorzeitigen atrophischen Hirnprozeß zu begleiten pflegen, nämlich mnestiche und Konzentrationsstörungen, sind bei ihr praktisch nicht zu finden. Auch bei Egon Qu. sind, wie das Ergebnis des Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Testes erweist (I.Q. 107), eindeutige intellektuelle Störungen nicht festzustellen. Dennoch scheint hier ein gewisser Abbau der geistigen Leistungsfähigkeit vorhanden zu sein; denn von einem 32jährigen Mann, der das Abitur bestanden hat, erwartet man eigentlich einen Intelligenzquotienten über 120. Abgesehen von der geistigen Leistungsfähigkeit finden sich aber bei beiden Untersuchten einige Symptome, die auf ein, wenn auch nicht allzu stark ausgeprägtes, organisches Psychosyndrom hinweisen. Beide Probanden neigen in einer kaum verständlichen Weise zum Bagatellisieren ihrer Symptome; Egon Qu. wirkt etwas wurstig, aber auch manchmal distanzlos. Die Kritikfähigkeit gegenüber der eigenen Person ist bei Beiden vermindert; hinzu kommt eine gewisse gehobene Stimmungslage, so daß man von einer leichten Euphorie sprechen kann. Aufgrund dieser Symptome entstehen dann bei Egon Qu. die geschilderten beruflichen Schwierigkeiten, die die Klinikeinweisung veranlaßt haben. — Dieses organische Psychosyndrom, das wir bei unseren beiden Patienten gefunden haben, zeigt meines Erachtens auch gewisse (wenn auch geringfügige) Parallelen zur Psyche der Choreatiker. In einem Stadium der Chorea, in dem zwar die Hyperkinesen schon stark ausgeprägt sind, psychische Veränderungen aber noch ganz in den Hintergrund treten und sich nur in Reizbarkeit, Erregbarkeit, Unverträglichkeit, Nörgelei, manchmal auch Unbeherrschtheit und Hemmungslosigkeit („Choreopathie“ von F. KEHRER; RUNGE; JOSEPHY u. a.) äußern, findet man gewöhnlich auf dem Hirnluftbild schon starke Veränderungen, die auf den atrophisch-degenerativen Prozeß hindeuten (GOODHART u. Mitarb.; PANSE; H. E. KEHRER). ENGELHARDT meinte, daß der pneumen-

cephalographische Befund einer Hirnatrophie zur Frühdiagnose der manifesten Erkrankung in der belasteten Sippe dienen könne, da er schon im frühen Stadium festzustellen sei. Ähnliches gilt offenbar auch für die Hirnatrophie bei der Stammganglienerkrankung der von uns untersuchten Sippe: denn wir fanden bei Egon Qu. schon mit 32 Jahren, da die neurologischen Symptome noch gering ausgeprägt sind, bereits eine fast ebenso starke Hirnatrophie wie bei seiner Mutter Erna Qu., die zur Zeit der luftencephalographischen Untersuchung mit 54 Jahren schon über 30 Jahre lang extrapyramidale Symptome — wenn auch zunächst nur vorübergehend — aufgewiesen hatte. Der wesentliche Unterschied zur Chorea Huntington scheint die geringere Progredienz des krankhaften Prozesses zu sein. Das gesamte Erscheinungsbild hat sich bei Frau Erna Qu. in 15 Jahren nur ganz geringfügig geändert, auch ohne daß sich ein wesentlicher intellektueller Leistungsabfall bemerkbar gemacht hätte, während bei den meisten Chorea-Patienten eine raschere Progredienz und schließlich eine Verblödung zu beobachten sind.

Um wieder auf die Differentialdiagnose der hepato-lentikulären Degeneration zurückzukommen, so muß das wichtigste Kriterium dieser Erkrankung, die Leberaffektion berücksichtigt werden. Ohne Hinweise auf eine Lebercirrhose kann von einer Wilsonschen Erkrankung nicht gesprochen werden. Bei Frau Erna Qu. glaubte man zunächst eine subikterische Färbung der Skleren und eine leichte Lebervergrößerung zu erkennen. Die genaue Untersuchung ergab jedoch dann, daß lediglich der Bromthaleinwert leicht erhöht war. Auch zwei Jahre später waren die Leberfunktionsproben und die Serumelektrophorese völlig normal. Andererseits wies die Patientin eine beschleunigte Blutsenkung auf, so daß man eher anfangs eine entzündliche Gallenaffektion annehmen dürfte. Auch bei Egon Qu. ist trotz gründlicher internistischer Untersuchung eine Lebercirrhose nicht gefunden worden. Sämtliche einschlägigen Untersuchungen waren negativ. Schließlich ergab auch das durch Laparoskopie gewonnene Lebergewebe zwar herdförmig metabolische Leberparenchymverfettungen und Lipofuscinpigmentierungen, aber keine Hinweise für eine Hepatitis oder Lebercirrhose. Die negativen Laborbefunde bei Mutter und Sohn sprechen zwar nicht mit absoluter Sicherheit gegen eine, vielleicht noch umschriebene Lebercirrhose, denn in der Literatur wurden Wilson-Fälle beschrieben, die bis zu ihrem Tode keinerlei positive Befunde im Serum und Urin erkennen ließen (FRANKLIN u. BAUMAN u. a.), dennoch muß der laparoskopische und histologische Befund bei Egon Qu. zu der Überzeugung führen, daß eine Cirrhose tatsächlich nicht vorhanden ist.

Außer der Lebercirrhose vermißt man bei unseren Probanden aber noch ein weiteres wichtiges Symptom, den Kayser-Fleischerschen-Hornhautring. Immer wieder durchgeführte Untersuchungen mit dem Horn-

hautmikroskop haben keinerlei Anhalt für eine solche Pigmentierung ergeben. Als einzige Pigmentanomalie finden sich bei Frau Erna Qu. ein Naevus pigmentosus über der rechten Scapula, ein Naevus pigmentosus et pilosus hinter dem rechten Ohr sowie eine fragliche postklimakterische Pigmentierung an Hals und Nacken. Abnorme Hautpigmentierungen sind in der Literatur bei Wilsonscher Krankheit des öfteren beschrieben worden. So hat LÜTHY 16 Patienten beobachtet, bei denen sich vor allem an den unbedeckten Partien des Körpers blaugraue oder braune Verfärbungen zeigten. 14 von den Kranken hatten gleichzeitig einen typischen Hornhautring. Bei Frau Erna Qu. könnte lediglich die bräunliche Färbung am Hals an eine solche Pigmentierung denken lassen; typisch ist sie jedoch nicht und hat in 12 Jahren nicht zugenommen.

Von großer diagnostischer Bedeutung ist schließlich noch die Störung der Kupfer-Aufnahme und -Ausscheidung des Gewebes (GLAZEBROOK; HASSLER; ZINDAHL u. Mitarb. u. a.). Sehr häufig fanden sich nämlich bei der hepato-lentikulären Degeneration eine Erniedrigung des Kupfer spiegels im Blutserum und eine erhöhte Ausscheidung im Urin. Auch dieses Symptom ist bei unseren beiden Probanden negativ; sie wiesen bei etlichen Untersuchungen, die zum Teil weit auseinanderlagen, niemals diese typischen Befunde auf. Auch die Prüfung von Harnsäure und Elektrolyten im Serum ergab bei Egon Qu. keine eindeutig krankhaften Veränderungen; Grundumsatz und Radio-Jod-Test waren ebenfalls normal.

Insgesamt zeigt sich also, daß die Kriterien für das Vorliegen einer hepato-lentikulären Degeneration bei der von uns untersuchten Sippe gering sind. Zur besseren Übersicht haben wir die wichtigsten Symptome und sonstigen Kennzeichen der erblichen Tremorerkrankungen in einer Tabelle zusammengestellt und die Untersuchungsergebnisse bei der Sippe Qu. hinzugefügt. Es zeigt sich dabei, daß Tremortypus, Sprachstörungen, Wesensänderung und Hirnatrophie einigermaßen mit der Wilsonschen Erkrankung korrelieren, Rigor, Hornhautring, Anhormie, Leberveränderungen, Störungen des Cu-Stoffwechsels bei der von uns untersuchten Sippe fehlen und der bei Morbus Wilson recessive Erbgang bei der Sippe Qu. dominant ist. — Die Zusammenstellung zeigt weiter, daß zwar gewisse Beziehungen zu der von F. KEHRER erstmalig, später von MJÖNES u. a. als *erblich* beschriebenen Form der *Paralysis agitans* bestehen, eine Reihe von Kriterien jedoch dagegen sprechen müssen, unsere Sippe in diese Krankheit einzuordnen. Schon der neurologische Befund weist einige Verschiedenheiten auf: bei der *Paralysis agitans* ist die Hyperkinese meistens ein feinschlägiger, rhythmischer Ruhetremor, der an den Händen oft zum sogenannten Pillendrehen ausartet. Bei Familie Qu. ist der Tremor mehr grobschlägig und verstärkt sich bei allen Bewegungen, um bei Frau Qu. und ihrer Tochter Eva bei Ziel-

Tabelle. Zusammenstellung der wichtigsten Symptome und Kriterien bei verschiedenen erblichen Tremor-Erkrankungen im Vergleich zur Sippe Qu.

	hepatolentikuläre Degeneration	erbliche Paralysis agitans	essentieller Tremor	Sippe Qu.
Tremor				
a) grobschlägig	+	(+)	(+)	+
b) feinschlägig		+	(+)	
c) in Ruhe		+		
d) bei Intention	(+)		(+)	+
Rigor	(+)	+		
Sprachstörungen	+	(+)	+	+
Torsions- oder athetoide Bewegungen	(+)			
Fleischerscher Hornhautring	+			
Anhormie	+	+		
gebundene Haltung		+		
Salbenglanz des Gesichts		+		
Pyramidenzeichen (Ataxie)	(+)			
Wesensänderung	(+)	+		(+)
Demenz	(+)			
Leberveränderungen	+			(?)
Störung des Cu-Stoffwechsels	+			
geringe Progredienz		(+)	+	+
rasche Progredienz	(+)			
Langlebigkeit			(+)	(+)
dominanter Erbgang		(+)	+	+
recessiver Erbgang	+			
Anatomisch				
a) Stammgangliendegeneration	+	+	?	?
b) Atrophie der Großhirnrinde	(+)			+
c) Ventrikelerweiterung	+			+

bewegungen als starkes, unregelmäßiges Wackeln zu enden. Rigor, Anhormie, Salbenglanz des Gesichtes und gebundene Haltung fehlen bei der Sippe Qu. ganz.

Ebenso gehören Hirnatrophien nicht zum Bilde der Paralysis agitans (HALLERVORDEN), wenn man von senilen Veränderungen bei Greisen absieht. Bei jüngeren Individuen (unser Patient Egon Qu.!) ist das Gehirn makroskopisch nicht verändert, die Ventrikelweite entspricht dem Alter; selbst auf dem Mittelhirnschnitt ist eine Veränderung der Substantia nigra mit dem bloßen Auge nicht immer zu erkennen. Die erbliche Paralysis agitans kann daher meines Erachtens bei unseren Probanden mit Sicherheit ausgeschlossen werden. — Auch als *Chorea Huntington* läßt sich die Erkrankung aus verschiedenen Gründen nicht einordnen. Choreatische Bewegungsstörungen wurden bei den von uns untersuchten Probanden nicht gefunden und auch bei den Familienangehörigen, die zitterten, nicht beschrieben. In der Literatur sind des

öfteren Angehörige von Choreasippen erwähnt worden, bei denen ein Ruhetremor der Hände, der sich bei Intention verstärkte, das einzige neurologische Symptom war, oder erst im Senium von choreatischen Bewegungen abgelöst wurde (F. KEHRER; PANSE u. a.). Das Erscheinungsbild bei derartigen Fällen hat zwar Ähnlichkeit mit den von uns untersuchten, der Unterschied liegt jedoch darin, daß der Tremor hier erst in der zweiten Lebenshälfte auftrat und diese Patienten alle aus gesicherten Choreasippen stammten, d. h. daß ein oder mehrere Angehörige der gleichen oder nächsten Generation Choreatiker waren. Im Stammbaum der Familie Qu. gibt es aber in drei Generationen mindestens sechs Zitterer, jedoch keine Choreakranken. Auch die für die Chorea typischen Veränderungen in der prämorbidem Phase, die sog. Choreopathie (F. KEHRER), welche sich in verschiedenen psychischen Störungen äußert, ist in dieser Art bei keinem Mitglied der Familie Qu. festgestellt worden. Schließlich hat eine Anfrage beim Chorea-Archiv des Humangenetischen Instituts der Universität Marburg (Direktor Prof. Dr. G. G. WENDT) ergeben, daß die Namen unserer Sippe hier nicht registriert wurden.

Schließlich muß noch die Frage erörtert werden, ob bei der von uns untersuchten Sippe ein *essentieller erblicher Tremor* vorliegen könnte. Wie die Tabelle zeigt, bestehen eine Reihe von Ähnlichkeiten mit dieser Tremorform, die vor allem von MINOR ausführlich beschrieben wurde. Dieser Autor schreibt: Die „Lokalisation des Tremors ist äußerst verschiedenartig und unbeständig; in einem Falle zittern nur die Hände, in einem anderen nur der Kopf, beim dritten Hände und Kopf zusammen; es können aber auch bald allein, bald im Zusammenhang mit anderen Muskelgruppen Zunge, Lippen, Kau- und Gesichtsmuskulatur, die äußeren Augenmuskeln, Stimmbänder usw. vom Zittern ergriffen sein.“ Das alles trifft für die Familie Qu. in etwa zu. MINOR betont weiter die Langlebigkeit, die geringe Progredienz und den Kinderreichtum in seinen Zittererfamilien. Auch diese Kriterien treffen für die Familie Qu. einigermaßen zu, besonders wenn man berücksichtigt, daß Frau Erna Qu. neben den drei lebenden Kindern drei Aborte gehabt haben soll. Auch bezüglich des dominanten Erbgangs besteht eine positive Korrelation zwischen den Familien mit essentiellm Tremor und unseren Fällen. Stutzig wird man allerdings, wenn MINOR hervorhebt, daß er in der Langlebigkeit, dem Kinderreichtum und der beträchtlichen Zahl von hochbegabten Personen vieler Zittererfamilien ein Merkmal „einer Pro- und nicht Degeneration“ sehe. Das trifft für die Sippe Qu. sicherlich nicht zu, denn die deutliche Hirnatrophie der von uns beschriebenen Patienten ist zweifellos ein negatives Stigma, ein eindeutig krankhafter Prozeß.

Als MINOR 1936 seinen Handbuchartikel über das erbliche Zittern verfaßte, waren zwar zahlreiche Sippen beobachtet worden, man hatte aber noch nie einen Fall anatomisch oder pneumencephalographisch

untersucht. Inzwischen sind einige erbliche Tremorfälle zur Obduktion gekommen; zu einer eindeutigen Klärung der Pathogenese ist man jedoch nicht gelangt. Das liegt wohl zum Teil daran, daß diese Probanden erst im hohen Alter seziert wurden. So hat HASSLER einen 71 jährigen Zitterer mit einem seit dem 45. Lebensjahr bestehenden Wackeltremor der Hände und des Kopfes autoptisch untersucht, dessen Bruder ähnliche Symptome hatte. Es fanden sich eine starke Arteriosklerose und kleine Verödungsherde im Striatum, aber auch im Claustrum und der Capsula interna und externa. Ähnliche Befunde ergaben sich bei einem 85 jährigen, bei dem außerdem noch kleine Erweichungsherde im Frontallappen, Thalamus und der Kleinhirnrinde vorhanden waren. Bei einem 61 jährigen Mann, den MYLE u. L. VAN BOGAERT beobachtet haben, sistierte der erbliche Tremor nach einer Apoplexie auf der befallenen — linken — Seite und blieb rechts bestehen. Die Autopsie ergab: eine Lacune in der rechten inneren Kapsel, Fasergliose im Pallidum und Striatum sowie der Kleinhirnrinde, Ausfälle von Purkinje-Zellen besonders im Vermis-Gebiet, Gliavermehrung im Nucleus dentatus und einzelne senile Plaques in der Großhirnrinde. In einer anderen Familie, in der Zittern gehäuft vorkam, untersuchte VAN BOGAERT einen 85 jährigen Mann und eine 92 jährige Frau. Er fand bei dem Erstgenannten Zellverfettungen in den Stammganglien, Ausfälle in der Hirnrinde, in der Substantia nigra, der Kleinhirnrinde und dem Nucleus reticularis pontis. Bei der Greisin zeigten sich eine allgemeine Altersatrophie des Gehirns, Zellausfälle im Nucleus ruber, Nucleus dentatus und eine Gliose der Bindearme und zum Teil der Oliven. Nach den Mitteilungen von CRITCHLEY sollen frühere anatomische Untersuchungen von Patienten mit essentiellm Tremor negativ verlaufen sein (CESTAN; BERGAMASCO; MAAS). Alles in allem ergibt sich, daß jüngere Patienten offenbar nicht in genügend großer Zahl obduziert und exakt genug untersucht worden sind. Bei den oben aufgeführten anatomischen Befunden haben immer sekundäre involutive und arteriosklerotische Veränderungen am Gehirn vorgelegen, durch die man zwar im Einzelfall einen Tremor erklären kann, welche jedoch nicht geeignet sind, als morphologisches Substrat eines manchmal schon im Jugendalter beginnenden erblichen Tremors zu gelten.

Nach dieser etwas negativen Ausbeute der anatomischen Hirnuntersuchungen hat man eine Reihe von theoretischen Erklärungen entwickelt. MINOR war, wie schon erwähnt, der Ansicht, daß es sich bei dem Tremor um eine belanglose erbliche Variante handle, der kaum Krankheitswert zukomme. KAPUS hält den essentiellen Tremor für ein Mittelding zwischen physiologischem und pathologischem Zittern. JUNG sieht im Tremor ebenfalls ein positives Symptom, das an ein intaktes Substrat gebunden sei, während die bedingende Läsion mit ihrem Funk-

tionsausfall an anderer Stelle, jedenfalls nicht in diesem Substrat zu suchen sei. HASSLER hat die Hypothese aufgestellt, daß das Gen eine Gefäßanomalie im Stammganglienbereich bewirke, durch die symptom-erzeugende Parenchymausfälle zustande kämen. Auf diese Weise sei das Vorkommen verschiedenartiger Familientypen erklärbar. — Alle diese etwas vagen, mehr theoretischen Feststellungen sind auch durch die neuesten gründlichen Sippenforschungen über den essentiellen Tremor weder bestätigt noch widerlegt worden. SCHADE kam 1956 nach der Untersuchung einer Familie von 22 Zitterern zu dem Ergebnis, daß es sich um ein „selbständiges Krankheitsbild“ handele, das mit gelegentlichen Unregelmäßigkeiten und Expressivitätsschwankungen dem dominanten Erbgang folge. Für eine Anticipatio, für gehäuftes Auftreten psychischer Abweichungen oder das Vorhandensein besonderer Gesundheit ergebe sich kein Anhalt. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen LARSSON u. SJÖGREN 1960 in einer genetischen Studie der Bevölkerung eines umschriebenen ländlichen Bezirkes in Schweden, der sich über 210 Individuen mit erblichem Tremor erstreckte. Von diesen wurden 81 klinisch untersucht. Die Störung ließ sich in den Stammbäumen mit zwei Ausnahmen bis auf vier in der zweiten Hälfte des 17. Jahrhunderts lebende Ehepaare in dominantem Erbgang zurückverfolgen. Langlebigkeit und große Fertilität stellt auch bei diesen Sippen kein charakteristisches Kennzeichen dar. Der Beginn des Zitterns liegt gewöhnlich ein wenig vor dem 50. Lebensjahr. Da 17 der 81 untersuchten Fälle mehr oder weniger deutliche zusätzliche neurologische Symptome zeigten, die vorwiegend auch auf Stammganglienstörungen hinwiesen, sind die Autoren der Ansicht, daß der essentielle Tremor nicht als monosymptomatisch bezeichnet werden dürfe. Andererseits wurden in keinem Falle, einschließlich der Verwandten der Betroffenen, neurologische Systemerkrankungen anderer Art gefunden.

Überblickt man alle diese Forschungsergebnisse, so läßt sich folgendes sagen: es gibt offenbar einen hereditären essentiellen Tremor, der als isoliertes Symptom in sonst ganz gesunden und lebenskräftigen Familien vererbt wird. Hierher gehören wohl die meisten Sippen von MINOR. Andererseits kommt Tremor sowohl in Kombination mit anderen Erbkrankheiten des Gehirns als auch bei Sippen vor, die zu verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen — auch Psychosen — neigen, wie etwa eine von VAN BOGAERT untersuchte Familie, in der Mutter und zwei Töchter einen Torticollis hatten. Schließlich existieren Familien, bei denen die Disposition zum Tremor stärker ist als in der Durchschnittsbevölkerung. Die Angehörigen solcher Sippen reagieren auf verschiedene Noxen — Hirntraumen, Gefäßstörungen und dergleichen — mit einem organischen Tremor, der nicht dem typischen Bild der Paralysis agitans entspricht. — Diese drei Verlaufsformen des Zitterns lassen sich alle

unter den Oberbegriff „hereditärer essentieller Tremor“ einordnen. Das Gemeinsame sind die — wohl meistens dominante — Vererbung und die Isoliertheit des Symptoms Tremor, das als solches das Befinden der Betroffenen verhältnismäßig wenig beeinträchtigt, ob es nun allein oder in Kombination mit anderen Störungen vorkommt. Eine weitere Übereinstimmung liegt in der Tatsache, daß ein eindeutiges morphologisches Substrat einer krankhaften Hirnveränderung bisher nicht gefunden wurde. Es liegen zwar, wie vor allem HASSLER feststellte, mit großer Wahrscheinlichkeit Parenchymveränderungen im Striatum vor, sie sind aber bei sonst gesunden, nicht senilen Individuen bisher noch nicht beobachtet worden.

Das Neue und Außergewöhnliche bei der von uns untersuchten Familie Qu., welche sich, wie ausgeführt wurde, in die weitere Gruppe des hereditären Tremors einordnen läßt, ist die recht beträchtliche Hirnatrophie, die mit der Systematrophie bei Chorea große Ähnlichkeit hat. Die Annahme, daß möglicherweise alle oder die meisten Individuen mit essentielltem Tremor solche Befunde aufweisen, ohne daß man sie bisher entdeckt hätte, erscheint mir sehr unwahrscheinlich. Dagegen spricht auch, daß selbst die von HASSLER u. VAN BOGAERT u. Mitarb. untersuchten Greise zwar umschriebene Verödungen in verschiedenen Hirnteilen, vor allem in den Stammganglien, aufwiesen, aber keine stärkere Atrophie gefunden wurde, die auch die Hirnrinde befallen hat. Es ist daher naheliegender bei der Sippe Qu. eine Sonderform des essentiellen Tremors anzunehmen, die den Systematrophien des Gehirns von SPATZ nahesteht. Zu den bekannten systematischen Hirnatrophien gehört das Erscheinungsbild der Familie Qu. offenbar nicht. Die sog. praesenilen Atrophien, die die Namen von PICK und ALZHEIMER tragen, weisen ganz andere klinische Symptome auf, nämlich vor allem Aphasien, Apraxien, Agraphien sowie erhebliche psychische Veränderungen, teils in Form von Aspontaneität, teils als Demenz. Auch der Verlauf beider Atrophieformen ist ein anderer: der Krankheitsbeginn liegt später — jenseits des 50. Lebensjahres —, die Progression ist rascher als bei unserer Sippe (T. SJÖGREN, H. SJÖGREN u. LINDGREN).

Wir können also nach allen diesen differentialdiagnostischen Erwägungen, solange sich nicht bei weiterer Verlaufsbeobachtung ganz neue Gesichtspunkte ergeben, dabei bleiben, die Krankheitserscheinungen der Sippe Qu. als Sonderform des essentiellen Tremors zu betrachten und von einem *cerebralatrophischen hereditären essentiellen Tremor* sprechen.

Zusammenfassung

Es wird über eine Familie berichtet, in der in drei Generationen sechs Personen einen fast isoliert auftretenden Tremor vor allem der Hände, aber auch des Gesichts zeigten, der sich bei zwei Probanden bei Intentions-

bewegungen zu einem groben Wackeln verstärkte. Die gründliche klinische Untersuchung von zwei Familienmitgliedern ergab pneumencephalographisch eine deutliche Atrophie der zentralen Hirnteile — Ventrikelerweiterung —, aber auch oberflächennaher Bezirke. Psychisch lag nur ein gering ausgeprägtes organisches Syndrom vor. Der Verlauf ist bei den beobachteten Probanden gutartig mit ganz geringer Progredienz, der Vererbungsmodus dominant. Es handelt sich offenbar um eine Sonderform des essentiellen Tremors, für die der Name „cerebraltrophischer hereditärer essentieller Tremor“ vorgeschlagen wird.

Es ist mir ein Bedürfnis, Herrn Dr. med. K. H. SCHMIDT für seine Mithilfe bei der Untersuchung der Patienten und Herrn EXNER für seine Unterstützung bei der Bearbeitung der Literatur herzlich zu danken.

Literatur

- BERGAMASCO, I.: Intorno ad un caso di tremore essenziale simulante in porte il quadro sclerosi multipla. Riv. Pat. nerv. ment. **12**, 4—9 (1907).
- BOGAERT, L. VAN: Etudes anatomo-cliniques de syndrômes hypercinétiques complexes. Mschr. Psychiat. Neurol. **103**, 321—342 (1940).
- CESTAN, R.: Tremblement héréditaire et atrophie musculaire tardive chez un malade porteur d'un foyer ancien de paralysie infantile. Progr. méd. (Paris) **9**, 1—5 (1899).
- CRITCHLEY, M.: Observations on essential (heredofamilial) tremor. Brain **72**, 113—139 (1949).
- ENGELHARDT, H.: Die Bedeutung der Encephalographie für Diagnose und Therapie von nervösen und psychischen Krankheiten. Jahresk. ärztl. Fortbild. **35**, 16—23 (1944).
- FRANKLIN, E. C., and A. BAUMAN: Liver dysfunction in hepatolenticular degeneration. Amer. J. Med. **15**, 450—458 (1953).
- GLAZEBROOK, A. J.: Wilson Disease. Edinb. med. J. **52**, 83—87 (1945).
- GOODHART, S. P., B. H. BALSER, and I. BIEBER: Encephalographic studies in cases of extrapyramidal disease. Arch. Neurol. (Chic.) **35**, 240 (1936).
- HALLERVORDEN, J.: Der essentielle Tremor. Hb. der speziellen Pathol., Anatomie u. Histologie (Herausg. W. SCHOLZ) Bd. VIII/I, S. 917. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- HASSLER, R.: Zur pathologischen Anatomie des senilen und parkinsonistischen Tremors. J. Psychol. **49**, 193—230 (1939).
- Der essentielle Tremor. Hb. d. inneren Medizin. 4. Aufl., Bd. V/3, S. 859. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
- JOSEPHY, H.: Chorea Huntington, Handb. der Neurol. (BUMKE-FOERSTER), Bd. 16. Berlin: Springer 1936.
- JUNG, R.: Physiologische Untersuchungen über den Parkinsontremor und andere Zitterformen beim Menschen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **173**, 263—332 (1941).
- KAPUS, G.: Tremor a gyermekkorban, Orvosok. Lapja **3**, 998—999 (1947).
- KEHRER, F.: Erblichkeit und Nervenleiden. I. Ursachen und Erblichkeitskreis der Chorea, Myoklonie und Athetose. Monographien der Neurol. u. Psychiatrie, Heft 50. Berlin: Springer 1938.
- KEHRER, H. E.: Der Hydrocephalus internus und externus. Seine klinische Diagnose und Therapie. Basel u. New York: S. Karger 1955.
- LARSSON, T., and T. SJÖGREN: Essential tremor. A clinical and population study. Acta psychiat. scand. Suppl. **36**, 114 (1960).

- LÜTHY, F.: Über die hepato-lentikuläre Degeneration. (WILSON-WESTPHAL-STRÜMPPELL) Dtsch. Z. Nervenheilk. **123**, 101—181 (1932).
- MAAS, O.: Diskussion bei Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Neurologie, 13. 3. 1922. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **28**, 515 (1922).
- MINOR, L.: Das erbliche Zittern. Handb. d. Neurologie (BUMKE-FOERSTER), Bd. 16. Berlin: Springer 1936.
- MYLE, G., et L. VAN BOGAERT: Etudes anatomo-cliniques de syndromes hypercinétiques complexes. Mschr. Psychiat. Neurol. **103**, 28—43 (1940).
- Du tremblement essentiel non familial. Mschr. Psychiat. Neurol. **115**, 80—90 (1947/48).
- PANSE, F.: Die Erbchorea. Eine klinisch genetische Studie. Leipzig: Thieme 1942.
- RUNGE, W.: Die Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **26**, 351—511 (1924).
- SCHADE, H.: Vererbungsfragen bei einer Familie mit essentiell hereditärem Tremor. Z. menschl. Vererb. u. Konstit.-Lehre **33**, 355—364 (1956).
- SJÖGREN, T., H. SJÖGREN, and A. A. H. LINDGREN: Morbus Alzheimer and Morbus Pick. A genetic, clinical and patho-anatomical study. Acta psychiat. scand. Suppl. **82** (1952).
- SPATZ, H.: Die „systematischen Atrophien“. Arch. Psychiat. Nervenkr. **108**, 1—18 (1938).
- STUTTE, H.: Zur Nosologie monosymptomatischer Zitterformen. Dtsch. med. Wschr. **73**, 15—17 (1948).
- ZINDAHL, W. T., J. HYMAN, and W. F. STRAFFORD: The effect of drugs upon the copper metabolism in hepatolenticular degeneration and in normal subjects. J. Lab. clin. Med. **43**, 774—784 (1954).

Prof. Dr. HANS KEHRER,
Univ.-Nervenklinik, 44 Münster/Westfalen