

Zur Klinik und Elektroencephalographie des Creutzfeldt-Jakob-Syndroms

M. BERGENER

Rheinisches Landeskrankenhaus in Düsseldorf, Psychiatrische Klinik der Universität
(Direktor: Professor Dr. FR. PANSE)

L. GERHARD

Pathologisches Institut der Universität Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. H. MEESSEN)

Eingegangen am 8. September 1966

1920 und 1921 berichteten CREUTZFELDT und JAKOB unabhängig voneinander über eine „eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems überwiegend des mittleren und höheren Lebensalters“ (eine Ausnahme bildet der von CREUTZFELDT mitgeteilte Fall): Nach einem Vorstadium mit uncharakteristischen neurasthenischen Beschwerden entwickelt sich — meist im Laufe weniger Monate — ein schweres Krankheitsbild mit wechselnd ausgeprägten extrapyramidal-motorischen Symptomen, choreatisch-athetotischen Hyperkinesen, deliranten Verwirrheitszuständen und einem rasch fortschreitenden Verfall der Persönlichkeit bis zur Demenz. Häufig werden Pyramidenbahnsymptome beobachtet. Das Leiden führt wenige Monate nach Manifestation der ersten Krankheitssymptome unter den Zeichen des cerebralen Komas zum Tode.

JAKOB beschreibt die histomorphologischen Veränderungen in folgender Weise: „Es handelt sich um eine ziemlich diffus ausgeprägte, reine Parenchymerkrankung des Zentralnervensystems, die sich an Ganglienzellen in einer zum Teil chronischen, zu starker Verfettung neigenden, zum Teil subakuten, mit ausgesprochenen Schwellungszuständen einhergehenden Ganglienzelldegeneration kundtat, ferner in diffusen Ganglienzell- und Markfaserausfällen, in protoplasmatischen Gliawucherungen, vermehrten Abbauprodukten in den Gefäßlymphscheiden, in mehr oder weniger ausgesprochenen Schwellungen der Gefäßendothelien sowie in herdförmigen lokalisierten Veränderungen mit gliösen Neuronophagien, ausgedehnten Gliarosettenbildungen in Grau und Weiß und kleinen Verdünnungsherden.“ Als Prädeliktionsstellen des im wesentlichen auf die graue Substanz beschränkten Prozesses erwiesen sich nach JAKOB die vorderen Zentralwindungen, die motorischen grauen Kerne der Medulla oblongata und Medulla spinalis, ferner die vorderen Teile des Striatums und des Thalamus, die hinteren Stirnwindungen und die Temporalrinde.

Während JAKOB auf Grund der von ihm veröffentlichten Fälle ein sowohl klinisch wie neuropathologisch relativ einheitliches Krankheitsbild beschreiben konnte, zeigen bereits die von seinen Mitarbeitern veröffentlichten Fälle nicht unwesentliche Abweichungen sowohl im klinischen als auch im neuropathologischen Befund (KIRSCHBAUM; MEGGENDORFER; STENDER).

1929 berichtete HEIDENHAIN über eine „Sonderform“ der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung, die klinisch durch das Fehlen bzw. die geringe Ausprägung von Pyramidenbahnsymptomen gekennzeichnet ist und neuropathologisch dadurch charakterisiert wird, daß der Prozeß „viel ausschließlicher auf die graue Substanz beschränkt war, und in den betroffenen Gebieten eine diffusere Ausbreitung mit prädelektiver Beteiligung der vorderen Zentralwindung und deutlicher Bevorzugung des Occipitallappens vorherrschte“.

Andere Autoren (HALLERVORDEN; JOSEPHY; POST u. STENGEL) sahen sich später auf Grund der Variabilität der klinischen und anatomischen Bilder veranlaßt, ihre Fälle überhaupt nicht näher einzuordnen. Sie wurden deshalb unter den verschiedensten Bezeichnungen veröffentlicht. Eine heredodegenerative erbliche Form (JACOB, PYRKOSCH u. STRUBE; FRIEDE) wurde spontan auftretenden Formen gegenübergestellt (HEIDENHAIN; JANSEN u. MONRAD-KROHN; BROWNELL u. OPPENHEIMER; GARCIN, BRION, KHOCHNEVISS; MINAUF; LAFON, LABAUGE, VAN BOGAERT u. CASTAN). 1965 wurde von LAFON, LABAUGE, VAN BOGAERT u. CASTAN zur Frage der nosologischen Einheit der subakuten Encephalopathien des Präseniums Stellung genommen. Nach Auffassung dieser Autoren sind in diese Krankheitsgruppe das Creutzfeldt-Jakob-Syndrom und die ihm assoziierten Affektionen, d. h., die „Heidenhainsche Encephalopathie“, die Fälle von GARCIN, BRION u. KHOCHNEVISS, ALAJOUANINE, die subakute spongiöse Encephalopathie von JONES und NEVIN und die Fälle von JACOB, EICKE u. ORTHNER einzuordnen. Infolge der noch unentschiedenen Klassifizierung sprechen auch wir in der vorliegenden Arbeit von einem Creutzfeldt-Jakob-Syndrom und nicht von einer Creutzfeldt-Jakobschen Erkrankung. Folgt man der Auffassung von JACOB, EICKE u. ORTHNER, so zeigt der Vergleich der subakuten spongiösen Encephalopathie mit dem Creutzfeldt-Jakobschen Syndrom und den jüngst im französischen Schrifttum mitgeteilten präsenilen Degenerationsprozessen bei weitgehenden klinischen und lokalisatorischen Übereinstimmungen deutliche histologische Unterschiede. Das der subakuten spongiösen Encephalopathie zugrunde liegende Gewebssyndrom soll danach vorwiegend das zwischenzellige Gewebe mit einer meist ausgeprägten Tendenz zu astrocytärer und mikrogliöser Wucherung betreffen. Die Ganglienzellen sind an Stellen mit massivem Status spongiosus ausgefallen, doch finden sich sonst keine Veränderungen, die den Befunden der beiden

ersten Krankheitsgruppen vergleichbar wären. Demgegenüber betonen LAFON, LABAUGE, VAN BOGAERT u. CASTAN die histopathologische Einheit der verschiedenen Formen der subakuten Encephalopathien, indem sie bei der Klassifizierung der auftretenden histopathologischen Veränderungen Spongiose und Gliose als verschiedene Stadien *eines* pathologischen Prozesses auffassen.

Es zeigt sich also, daß sowohl die Ätiologie als auch die Einordnung des Creutzfeldt-Jakob-Syndroms nach wie vor unklar geblieben sind. Diskutiert wurden als Ursachen u. a. endotoxische Einwirkungen (OHKUMA) und genetische Faktoren (JACOB, PYRKOSCH u. STRUBE). Eine primäre Störung der Bluthirnschranke wurde angenommen, ließ sich bisher aber nicht belegen (MINAUF; GERHARD u. BERGENER).

Angesichts der Unsicherheit in der Ätiologie und den vielfach für moderne Gesichtspunkte unvollständig untersuchten Fällen wurde von GREENFIELD die Auffassung vertreten, daß erst weitere eingehende klinische und morphologische Befunde vorliegen müssen, bevor erneut zu den oben aufgezeigten Problemen Stellung genommen werden kann. Damit ist auch die Bedeutung der frühzeitigen klinischen Diagnose unterstrichen. Im folgenden soll daher über einen histologisch gesicherten und klinisch eingehend untersuchten Fall eines Creutzfeldt-Jakob-Syndroms ausführlich berichtet werden.

Kasuistik

Die Pat., Käthe B., war bei der stationären Aufnahme am 16. 9. 1965 42 Jahre alt. Sie war die älteste von drei Geschwistern. Die Eltern der Pat. leben in D. Es verdient besondere Beachtung, daß die Stammbaumentersuchungen der Familie B. bezüglich der Frage einer familiären Belastung ohne Ergebnis geblieben sind, so daß es sich unseres Erachtens im vorliegenden Falle um die sogenannte sporadische Form des Creutzfeldt-Jakob-Syndroms handelt.

Die prämorbidie Persönlichkeitsstruktur der Pat. wird durch eine Reihe anankastischer Züge geprägt, die gewissermaßen die Leitschiene ihres Verhaltens und Handelns bilden.

Aus der Vorgeschichte der Pat. ist zu erschen, daß sie wegen recidivierenden Neuralgien, einer Cystitis (1960), einer Cysto-Pyelitis (1961), wegen rheumatischer Beschwerden im Schultergürtel mit Schlaflosigkeit (1963) sowie wegen Fluor vaginalis, Cystitis und Kopfnervalgien — zuletzt im November 1964 — ambulant behandelt worden ist. Bei einer Untersuchung der Blutsenkungsgeschwindigkeit im November 1964 — die im übrigen einen normalen Wert ergeben hatte — fiel eine leicht ikterische Verfärbung des Serums auf. Von ihren Angehörigen erfahren wir darüber hinaus, daß die Pat. zu dieser Zeit immer leicht gefroren, häufig über Kopfschmerzen klagt und zu Erkältungskrankheiten geneigt haben soll.

Etwa 1 Jahr vor der Einweisung in die stationäre Behandlung beginnt mit psychischen Auffälligkeiten der zweite Abschnitt der Krankheitsvorgeschichte: Die bis zu dieser Zeit übergewissenhafte und genaue, um ihre Kinder in jeder Weise bemühte und besorgte Pat. wird reizbarer und neigt immer häufiger zu Zornesausbrüchen. Sie vernachlässigt ihr Äußeres und wird sich selbst gegenüber immer gleichgültiger. Sie schläft meist nur noch bekleidet auf einer Couch in der Küche, obwohl ein Bett vorhanden ist. Die bis zu diesem Zeitpunkt stets beliebte und

geschätzte Mitarbeiterin einer größeren Maschinenfabrik — sie hat die Kaufmannsgehilfenprüfung abgelegt und war als kaufmännische Angestellte tätig — zeigt keine besonderen Interessen mehr an beruflichen Aufgaben, bleibt wiederholt unentschuldigt für 8—14 Tage der Arbeit fern und kündigt dann schließlich ohne nähere Begründung; ziellos reist sie per Anhalter mehrere Wochen durch Deutschland, macht Schulden, gönnt sich trotzdem selbst aber nichts Besonderes. Von ihren Angehörigen zieht sie sich immer mehr und mehr zurück, läßt niemanden in ihre Wohnung, auch ihre Eltern und Freunde weist sie zurück.

Der Beginn der Erkrankung ist somit durch wechselnd ausgeprägte psychische Symptome gekennzeichnet.

Etwa 2 Monate vor der stationären Aufnahme treten als erstes neurologisches Symptom *Sehstörungen* hinzu. Die Pat. klagt darüber, daß ihr bei Schreibmaschinenarbeiten die Buchstaben vor den Augen „verschwimmen“ würden. — Augenärztlicherseits war bei wiederholter Untersuchung ein krankhafter Befund jedoch nicht festzustellen.

6 Wochen vor der stationären Aufnahme erkrankt sie mit einem grippalen Infekt. Sie hat starken Husten und *Fieber*, so daß der ärztliche *Notdienst verständigt werden muß*. *Am nächsten Tag klagt die Pat. über starke Schwindelanfälle*. Sie konnte sich ohne fremde Hilfe nicht auf den Beinen halten. Der Gang ist „wackelig“ und unbeholfen. Sie fühlt sich müde und abgeschlagen und hat eigentlich nur ein Bedürfnis: Im Bett zu liegen und zu schlafen. Auch an den folgenden Tagen klagt sie über Kopfschmerzen und Sehstörungen. 12 Tage nach Erkrankungsbeginn wird die Pat. von einem Internisten untersucht. Ein *krankhafter Organbefund* wird nicht festgestellt.

16 Tage vor der stationären Aufnahme treten zu den *Gangstörungen eigenartige Verkrampfungen der Arme und Beine* hinzu. Etwa zur selben Zeit *beginnt* die Pat. *wirr durcheinander zu reden*. Sie klagt über *Körpermeißempfindungen*, fühlt sich unter Strom gesetzt und elektrisiert. Zur diagnostischen Klärung wird sie in eine neurologische Fachklinik überwiesen. Bei fehlendem organ-neurologischen Krankheitsbefund wird das Zustandsbild als psychischer Versagenszustand nach einer Grippe mit verzögerter Rekonvaleszenz gedeutet. Eine Ataxie soll in dieser Zeit nicht bestanden haben. Die Pat. soll bei der Untersuchung am ganzen Körper gezittert und einen groben Intentionstremor „demonstriert“ haben. Neben eigenartigen Zuckungen im Gesicht sollen nach den Angaben der Angehörigen zu dieser Zeit Zuckungen in den Armen und Beinen aufgetreten sein. In psychischer Hinsicht wurde ein fast zwanghafter Wechsel zwischen Weinen und Lachen beobachtet. Mit „flatternden Augen“ soll sie immer in eine bestimmte Ecke des Zimmers geschaut haben. Sie hat *immer weniger gegessen und mußte schließlich gefüttert werden*. Wenn sie versuchte, selbständig zu essen, fand sie mit ihrem Löffel den ihr vorgesetzten Teller nicht, obwohl ihre Bewegungen dazu immer wieder von den Angehörigen korrigiert wurden. Schon bei geringster Berührung, auch wenn sie nur im Gesicht gestreichelt wurde, schrie sie auf, und es konnte vorkommen, daß ein Arm oder ein Bein wie eine Feder in die Luft schnellte und in einer äußerst bizarren Stellung längere Zeit „wie erstarrt gehalten wurde“. In den folgenden Tagen nehmen die Verkrampfungen in den Armen und Beinen zu, ebenso die schwer zu beschreibenden Zuckungen im Gesicht.

Der *Kopf* der Pat. ist immer in ein und dieselbe Richtung, und zwar *immer nach links*, gedreht. Ihre *Sprache* wird undeutlich und *verwaschen*. Sie soll zu allem „ja“ gesagt haben. Der Appetit, der sich anfangs verschlechtert hatte, ist zu dieser Zeit „außergewöhnlich gut“. Die Pat. ist jetzt sehr gierig, hat aber *Schwierigkeiten beim Schlucken*. Wenige Tage vor der Einweisung in die stationäre Behandlung klagt die Pat. über *Brechreiz und ständigen Urindrang*.

Klinische Symptomatologie und Verlauf

Bei der Aufnahme in die stationäre Behandlung am 16. 9. ist die Patientin tief benommen. Der Kopf ist nach links gedreht. Auffällig sind blitzartige, in unregelmäßigen Abständen auftretende, teils choreiforme, teils athetotisch anmutende, schwer einzuordnende Motilitätsstörungen und Hyperkinesen im Gesicht, in den Armen und Beinen.

Neben einem Horizontalnystagmus beider Augen nach links mit vertikaler Komponente ist im neurologischen Befund ein erschöpfbarer Patellar- und Fußklonus links sowie ein positiver Babinski links festzustellen. Durch akustische und taktile Reize läßt sich ein pathologischer generalisierter Schreckreflex bzw. eine pathologische Schreckreaktion auslösen. Ferner besteht eine generalisierte Hyperpathie schon bei geringster Berührung.

Am darauffolgenden Tag liegt die Patientin in einer äußerst bizarren, verkrampften Haltung im Bett, die Arme sind angewinkelt und liegen dicht neben dem Kopf. Die Handinnenflächen sind dabei nach oben gedreht, die Finger in allen Grundgelenken unterschiedlich stark gebeugt und verkrampft. Besonders auffällig sind neben einer starken Berührungsempfindlichkeit die bereits beschriebenen blitzartigen Zuckungen am ganzen Körper. Meningitische Zeichen fehlen dagegen. Abgesehen von einem erschöpfbaren Patellar- und Fußklonus links ist eine Steigerung der Armreflexe beiderseits vorhanden, während die Bauchdeckenreflexe nur fraglich auszulösen sind. Die Patellar- und Achillesreflexe sind rechts ebenfalls lebhaft, pathologische Zehenreflexe jedoch nicht festzustellen. Während an den Armen — links noch stärker als rechts — eine rigorartige Tonussteigerung vorhanden ist, besteht an den Beinen ein fast vollständiger Tonusverlust.

Der beschriebene neurologische Befund wechselt in den darauffolgenden Tagen häufig, wie überhaupt der neurologische Gesamtbefund — ebenso wie der psychische Befund — durch einen wiederholten Wechsel der Einzelsymptome — wie aber auch ihrer jeweiligen Ausprägung — charakterisiert ist. Die Untersuchungen der inneren Organe ergeben auch jetzt keine wesentlich krankhaften Befunde. Der Blutdruck liegt mit 135/80 mm Hg im Bereich der Norm. Die Bauchdecken sind weich, leicht eindrückbar, es bestehen keine pathologischen Resistenzen. Leber und Milz sind nicht tastbar vergrößert.

Im weiteren Verlauf hat die Patientin zunehmende Schwierigkeiten beim Schlucken. Sie verschluckt sich häufig und muß gefüttert werden. Der Stuhlgang und der Urin gehen spontan ab. Etwa 3 Monate nach Krankheitsbeginn und zirka 3 Wochen vor dem Tode tritt ein generalisierter cerebraler Krampfanfall auf. In den folgenden Tagen kommt es bei wechselndem Kreislaufzustand zu starken Schweißausbrüchen und

wiederholten schweren Kreislaufkrisen mit schnellem Wechsel der Pulsbeschaffenheit und der Pulsfrequenz. Wenige Stunden vor dem Tode steigt die Körpertemperatur auf $41,5^{\circ}\text{C}$ an. Am 14. 10. setzt plötzlich eine Schnappatmung ein. Der Zustand geht in ein cerebrales Koma über. Exitus letalis 4 Monate nach Erkrankungsbeginn.

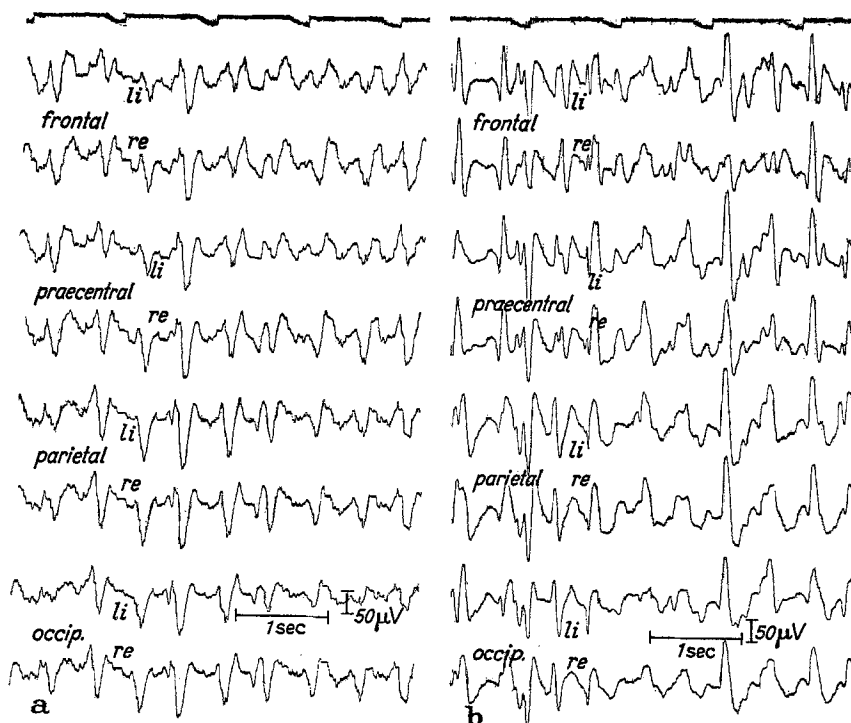


Abb. 1 a und b. Progrediente schwere EEG-Veränderungen bei Creutzfeldt-Jakob-Syndrom mit periodischen steilen Wellen. a Schwere Allgemeinveränderungen mit rhythmischen mono- und biphasischen steilen Wellen (EEG Nr. 874/65); b Gleiche unipolare Ableitung 5 Tage später. Zunahme der steilen Wellen, die auch triphasisch auftreten und hohe Amplituden aufweisen (EEG Nr. 902/65)

Elektroencephalographische Untersuchungen

Der hirnelektrische Befund wird beherrscht von vorwiegend großen Zwischenwellen und längeren Gruppen von 2—2,5 sec-Deltawellen, die jeweils in eine steile Nachschwankung übergehen bzw. in eine steile Welle einmünden, an die sich eine etwas trägere Steilwelle anschließt. In dem von uns beobachteten klinischen Fall wurden während der stationären Behandlung mehrere Elektroencephalogramme abgeleitet, deren Befunde nachfolgend wiedergegeben werden (Abb. 1—3). Sie zeigen charakteristische progrediente EEG-Veränderungen mit rhythmisch und periodisch

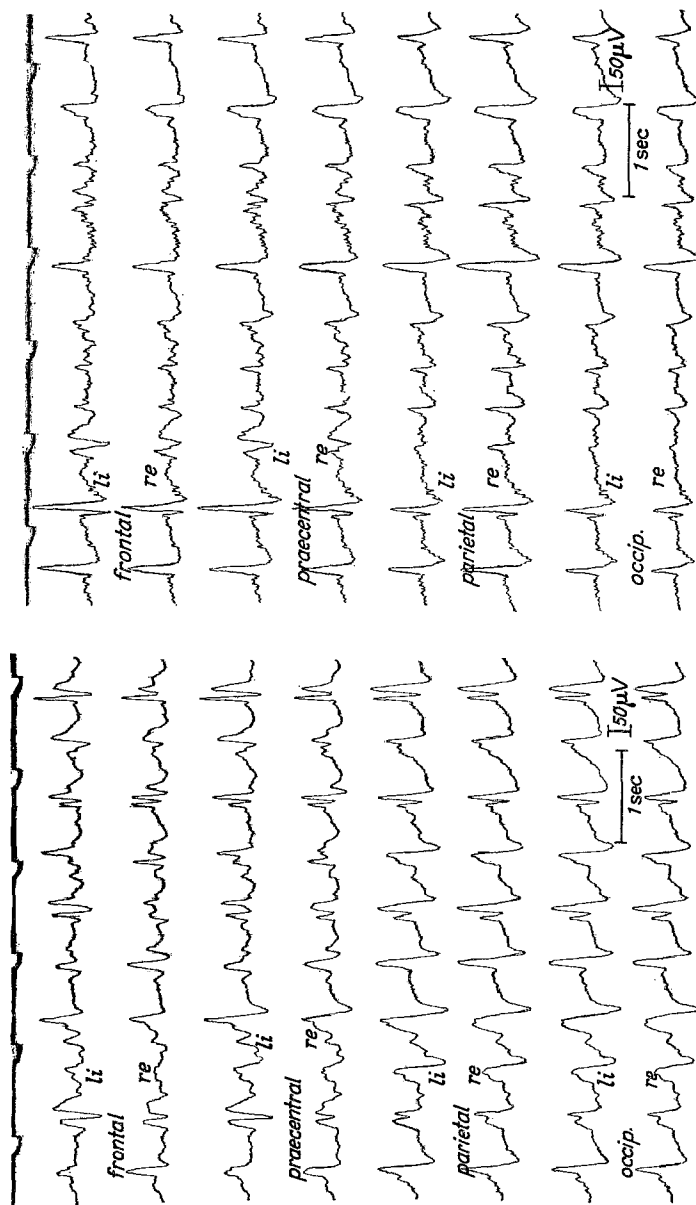


Abb. 2

Abb. 3

Abb. 2. EEG 16 Tage ante mortem: Regelmäßige rhythmische bi- und triphasische steile Potentiale hoher Amplitude bei ganz tragem Grundrhythmus (EEG Nr. 917/65)

Abb. 3. EEG 10 Tage ante mortem: Die steilen Wellen wechseln in der Amplitudenhöhe mit einzelnen generalisierten hochgespannten Stiefwellen (EEG Nr. 941/66)

auftretenden steilen Wellen und bilateraler Ausbreitung über die ganze Hemisphäre von frontal bis occipital.

Abb. 1 a. EEG. Nr. 874/65. Ableitung vom 17. IX.

Beurteilung. Nur wenige Alphawellen und Betawellen, vorwiegend große Zwischenwellen und längere Gruppen von Deltawellen. Wiederholt auch paroxysmale höhergespannte steile Wellen — Deltawellengruppen.

Bei Ableitung mit geringster Empfindlichkeit dominieren 2 sec-Deltawellen.

Abb. 1 b. EEG. Nr. 902/65. Ableitung vom 23. IX.

Beurteilung. Große steile Zwischenwellen, die zum Teil schon als Krampfpotentiale im Sinne von Steilwellen anzusehen sind. Die Steilwellen treten generalisiert auf, ebenso sind die höhergespannten Zwischen- und Deltawellengruppen als ausgesprochen bilateral synchron anzusprechen. Krampfstromvarianten und SW-Abläufe mit verhältnismäßig auseinandergezogener Spitze.

Abb. 2. EEG. Nr. 917/65. Ableitung vom 28. IX.

Beurteilung. Das Wellenbild wird beherrscht von 2—2,5 sec Deltawellen, die jeweils in eine steile Nachschwankung übergehen oder in eine steile Welle einmünden, an die sich eine etwas trägere Steilwelle anschließt. In den Längsreihen ist eine auseinandergezogene Steilwelle zu erkennen, die in eine träge Nachschwankung übergeht.

Abb. 3. EEG. Nr. 941/65. Ableitung vom 4. X. (10 Tage ante mortem)

Beurteilung. Noch ausgeprägtere Steilwellen. Insgesamt Beurteilung wie bei EEG. Nr. 917/65 (Abb. 2). Anhaltspunkte für eine hochgradige Hirnfunktionsstörung — insbesondere auch der subcorticalen Hirnabschnitte.

Morphologische Befunde

Makroskopisch sind Gehirn und Rückenmark unauffällig, insbesondere findet sich kein Anhalt für eine Atrophie (Hirngewicht 1260 g). Die Hirnbasisarterien erscheinen überall zart und frei. An den übrigen Körperorganen ergibt die Obduktion: Konfluierende bronchopneumonische Herde bei eitriger Bronchitis, vorwiegend im Bereich des rechten Lungenunterlappens. Chronische hämorrhagische Uretero-Cystitis bei Hydro-nephrose rechts. Hydroureter, Wandverbreiterung des rechten Ureters und vollständiger frischerer Verschuß des rechten Ureters im terminalen Ureterabschnitt. Cysten und hämorrhagische Erosionen der Portio und der Vagina. Chronische Blutstauung und akute Blutüberfüllung der Leber und der inneren Organe. Zarte Aorta und zarte Herzkranzarterien. Geringgradige Kolloidstruma.

Die *mikroskopische* Untersuchung erbringt an Leber, Lunge, Niere, Herz und Nebennieren, Schilddrüse, Ureter, Milz und Ovar keine weiteren krankhaften Befunde.

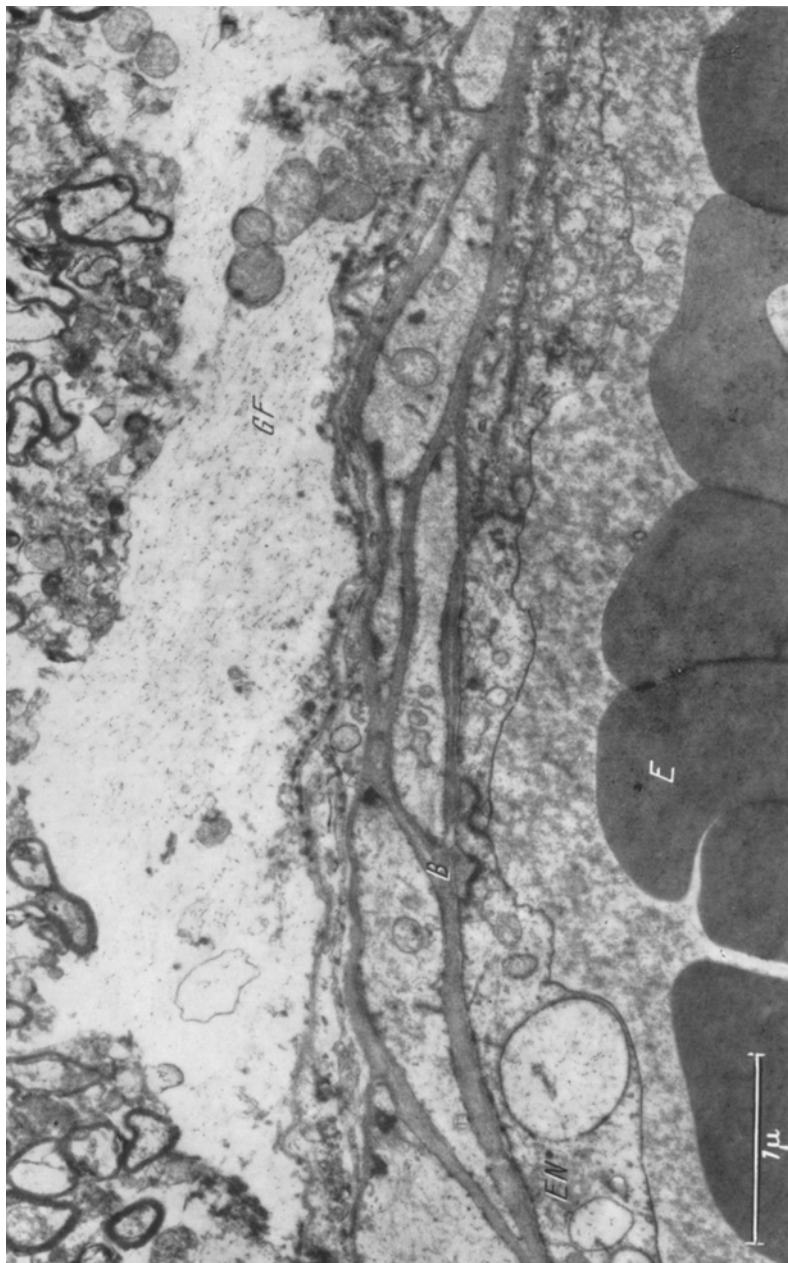


Abb. 4. Gliafortsatz (GF) und Gefäß mit Basalmembran (B), Endothel (EN) und Erythrocyten (E) aus dem Nucleus caudatus, 25 000 ×

Ausgedehnte mikroskopische Veränderungen zeigen sich dagegen bei der Untersuchung des zentralen Nervensystems. In der *Großhirnrinde* ist eine Vermehrung faserbildender Astrocyten besonders auffällig. Die Fibrillenbildung ist wechselnd stark ausgeprägt, jedoch selten voll entwickelt. Besonders Occipital-, Temporal- und Parietallappen sind von dieser Gliose betroffen. Daneben besteht eine spongiöse Auflockerung der Grundsubstanz, die fast ausschließlich feincystischen Charakter trägt. Herdförmige gröbere Cysten finden sich nur an einer Stelle im Occipitalappen. Die Nervenzellen der Rinde erscheinen teilweise etwas pyknotisch oder auch geschrumpft. Nervenzellausfälle sind — soweit überhaupt sicher nachweisbar — nur sehr gering vorhanden.

Im *Nucleus caudatus* und im *Putamen* findet sich gleichfalls eine noch nicht voll entwickelte Fibrillenbildung der zahlreichen vermehrten Astrocyten. Häufig sind — entsprechend den Verhältnissen in der Rinde — perivasculäre Häufungen dieser Astrocyten unter Ausbildung zahlreicher Gefäßfüße zu beobachten. Daneben besteht eine feincystische spongiöse Auflockerung des gesamten Gewebes. Nervenzellausfälle geringen Ausmaßes zeigt der *Nucleus caudatus*. Sehr geringe, aber gleichartige Veränderungen der Glia sind auch im *Thalamus* zu erkennen.

In der *Kleinhirnrinde* lassen sich Astrocyten mit beginnender Fibrillenbildung nur in der Körnerschicht nachweisen. Die Körnerzellen sind teilweise pyknotisch.

Im *Rückenmark* sind Zell- und Faserbild bis auf das Vorderhorn unauffällig. Fast alle Nervenzellen des Vorderhornes sind geschwollen und die Nissl-Schollen staubförmig zerfallen. Die Glia ist im gesamten Rückenmarksbereich unauffällig.

Gefäßwandveränderungen, insbesondere der Capillaren, lassen sich nirgend erkennen. Aufgrund der mikroskopischen Veränderungen wird die Diagnose „Creutzfeldt-Jakob-Syndrom“ gestellt.

Aus den lichtmikroskopisch am stärksten betroffenen Hirnteilen wurden Gewebestücke auch *elektronenmikroskopisch* untersucht (Abb. 4). An den Gefäßwänden — insbesondere der Capillaren und Arteriolen — fanden sich keine Veränderungen. Das Cytoplasma des Endothels zeigt durchweg eine normale Struktur. Die Beschaffenheit der Basalmembran ergibt keine Anhaltspunkte für eine etwa schon länger bestehende Schrankenstörung. Zahlreiche Astrocyten, in deren Cytoplasma eine wechselnd fortgeschrittene Fibrillenbildung sichtbar ist, sind zu erkennen. Das endoplasmatische Reticulum der Nervenzellen erscheint weniger gut dargestellt als in entsprechendem Vergleichsmaterial. Abgesehen von einer wechselnd starken Schwellung der Mitochondrien sind an Zell- und Kernmembranen sowie an den Kernstrukturen der Nervenzellen keine Besonderheiten nachweisbar.

Diskussion der Befunde

Das klinische Bild unseres Falles entspricht in Symptomen und Verlauf den bisher beobachteten Patienten mit einem Creutzfeldt-Jakob-Syndrom.

Die Krankheit beginnt mit uncharakteristischen psychischen Prodromalerscheinungen, gesteigerter Erschöpfbarkeit, allgemeinem Initiativeverlust und recidivierenden Verstimmungszuständen. Hinzu treten wechselnd ausgeprägte neurologische Symptome mit eigenartigen, teils choreiformen, teils athetoiden Bewegungsstörungen bei hochgradigen generalisierten Hyperkinesen und Sprachstörungen sowie zunehmender Bewußtseinsstrübung. Bei der neurologisch-psychiatrischen Untersuchung ist der wiederholte Wechsel sowohl der psychischen als auch der neurologischen Einzelsymptome mit jeweils unterschiedlich starker Ausprägung charakteristisch. Eine rigorartige Tonussteigerung, die bis zur Erstarrung der Gliedmaßenmuskulatur führen kann, leitet in das Finalstadium über. Der Tod tritt wenige Monate nach Erkrankungsbeginn bei tiefer Bewußtlosigkeit unter den Zeichen einer zentralen Hyperthermie sowie des Versagens der zentralen Kreislauf- und Atemregulation ein.

Die Laborbefunde sind während des ganzen Krankheitsverlaufes uncharakteristisch. Ein erhöhter Kaliumspiegel muß offenbar auf die Nierenveränderungen bezogen werden.

Die Liquoruntersuchung ergab in unserem Fall bei wiederholter Kontrolle normale Werte. Die serologischen Blut- und Liquoruntersuchungen verliefen gleichfalls negativ, ebenso waren bei ferment-chemischen Blutuntersuchungen keine besonderen Befunde festzustellen. Auch für eine Virusinfektion ließ sich kein Anhalt gewinnen. Ein entzündlicher Prozeß ist daher mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Eigenartig und auffällig ist das Ergebnis unserer wiederholten *elektroencephalographischen* Untersuchungen. Die charakteristischen EEG-Veränderungen bestehen in einer Abnahme bzw. im Fehlen der normalen Aktivität und einem periodischen Auftreten von bilateral synchronen generalisierten Steilwellen und langsamen Wellen, die gewöhnlich einzeln und in Intervallen von 1—2 sec mit einer bemerkenswerten Regelmäßigkeit auftreten. Dieser beschriebene hirnelektrische Befund stimmt in allen Einzelheiten mit den bisher berichteten bioelektrischen Veränderungen bei anderen Fällen vom Creutzfeldt-Jakob-Syndrom überein (GLOOR; BROWNELL-OPPENHEIMER; GARCIN, BRION, KHOCHNEVISS; JACOB, ETCHE u. ORTHNER).

Die Uniformität des Hirnstrombildes ist bemerkenswert und kann die Verwechslung mit einem EKG-Artefakt nahelegen. Die gleichzeitige Ableitung von EEG und EKG hat jedoch ergeben, daß beide Ableitungen unabhängig voneinander sind (GLOOR).

Das beschriebene EEG-Muster wechselt in seiner Ausprägung während des Krankheitsverlaufes, doch ist es unseres Erachtens als *pathognomonisch* für das Creutzfeldt-Jakob-Syndrom anzusehen — eine Auffassung, die von GLOOR auf Grund mehrerer eigener Beobachtungen geteilt wird.

Die Diagnose „Creutzfeldt-Jakob-Syndrom“ wird auch heute noch klinisch selten gestellt. Leukencephalitis, Encephalitis unklarer Genese und Myoklonusepilepsie sind die häufigsten klinischen Fehldiagnosen. Bei allen differentialdiagnostischen Erwägungen kommt daher dem Elektroencephalogramm für die klinische Diagnose nach unserer Auffassung eine besondere Bedeutung zu.

Die mikroskopische Untersuchung des Nervensystems ergab Veränderungen, die für das Creutzfeldt-Jakob-Syndrom als charakteristisch gelten können. Eine Proliferation von fibrillären Astrocyten bei spongiöser Gewebsauflockerung, uncharakteristischen Nervenzellveränderungen und nur geringen Nervenzellausfällen beherrscht das Bild.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der lichtmikroskopisch vom Erkrankungsprozeß betroffenen Hirngebiete zeigten keine Hinweise auf Gefäßwandveränderungen, die für eine primäre Schrankenstörung sprechen könnten. Vielmehr unterstützen die bisher erhobenen elektronenmikroskopischen Befunde die Auffassung, daß der Status spongiosus durch eine primäre Veränderung des nervösen Gewebes ohne Mitbeteiligung der Capillaren entsteht. Diese Befunde entsprechen der von FOLEY und DENNY-BROWN vertretenen Ansicht, wonach es sich bei dem Creutzfeldt-Jakob-Syndrom um eine primäre Degeneration der protoplasmatischen Glia handeln soll. Auch histochemische Untersuchungen von FRIEDE weisen auf eine primäre Erkrankung von Glia- bzw. Nervenzellfortsätzen — vom sogenannten „interzellulären Grau“ — hin.

Die von einzelnen Autoren unternommene Unterteilung in Creutzfeldt-Jakob-Syndrom einerseits sowie Heidenhainsche Encephalopathie und subakute spongiöse Encephalopathie andererseits überzeugt unseres Erachtens bisher weder auf Grund klinischer noch auf Grund histomorphologischer Befunde. Die Variabilität der klinischen Symptomatik und des Krankheitsverlaufes könnte jedoch durch eine wechselnde Intensität des histomorphologischen Befundes bei qualitativ entsprechenden Veränderungen erklärt werden. Dauer und Intensität der Erkrankung dürften sich in dem Grad des Status spongiosus, der Fasergliose und den Nervenzellveränderungen bzw. Ausfällen widerspiegeln. Analog zu anderen degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems kann das Vorkommen in familiären und sporadischen Formen auch nicht genügen, um nosologisch verschiedene Krankheitsgruppen zu begründen.

Zusammenfassung

Die klinische Symptomatik und der Verlauf eines sporadischen Falles von Creutzfeldt-Jakob-Syndrom werden beschrieben und die Unter-

suchungsergebnisse diskutiert. Insbesondere wird auf charakteristische Veränderungen des Elektroencephalogramms mit periodischem Auftreten bilateral synchroner Steilwellen und langsamer Wellen hingewiesen, die auch bei anderen Fällen in gleicher Regelmäßigkeit beobachtet wurden.

Licht- und elektronenmikroskopische Befunde stützen die Auffassung, daß eine primäre Erkrankung der Glia- und auch vielleicht der Nervenzellfortsätze vorliegt, geben aber keinen Anhalt für eine primäre Schrankeinstörung.

Zur weiteren Klärung der Pathogenese des Krankheitsbildes ist eine frühzeitige klinische Diagnose wünschenswert. Eine Erörterung der diagnostischen Möglichkeiten bringt folgendes Ergebnis:

Das Zusammentreffen von extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen mit teils choreiformen, teils athetotischen Hyperkinesen sowie Seh- und Gangstörungen in Verbindung mit einer rasch fortschreitenden Demenz, einem charakteristischen EEG und negativem bzw. nichtentzündlichem Liquorbefund sollte zur Diagnose Creutzfeldt-Jakob-Syndrom führen.

Literatur

- BROWNELL, BETTY, and D. R. OPPENHEIMER: An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob-Disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **28**, 350—361 (1965).
- CREUTZFELDT, H. G.: Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **57**, 1—18 (1920).
- FRIEDE, R. L., and DE JONG, R. N.: Neuronal enzymatic failure in Creutzfeldt-Jakob-Disease—A familial study. *Arch. Neurol. (Chic.)* **10**, 181—195 (1964).
- GARCIN, R., S. BRION et A. KHOCHNEVISS: Le Syndrome de Creutzfeldt-Jakob et les syndromes cortico-striés du presenium (à l'occasion de 5 observations anatomocliniques). *Rev. neurol.* **109**, 419—441 (1963).
- GERHARD, L., u. M. BERGENER: Beitrag zum Creutzfeldt-Jakob-Syndrom. Vortrag auf der Tagung der Nordrheinwestfälischen Pathologen am 5. 2. 1966 in Essen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **109**, 300 (1966).
- GLOOR, P.: Persönliche Mitteilung 1966.
- GREENFIELD, I. G.: *Neuropathology*. London: Arnold 1958.
- HALLERVORDEN, J.: Eigenartige und nicht rubrizierbare Prozesse. In: *Hdb. der Geisteskrankheiten*, Bd. XI, Spez. Teil VII (Hrsg. O. BUMKE). Berlin: Springer 1930.
- HEIDENHAIN, A.: Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesenium. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **118**, 49—114 (1929).
- JACOB, H., W. PYRKOSCH u. H. STRUBE: Die erbliche Form der Creutzfeld-Jakob-schen Krankheit (Familie Backer). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **184**, 653—674 (1950).
- W. EICKE u. H. ORTHNER: Zur Klinik und Neuropathologie der subacuten präsenilen spongiosen Atrophien mit dyskinetischem Endstadium. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **178**, 330—337 (1958).
- JAKOB, A.: Über eine der multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischem Befund. *Med. Klin.* **17**, 372—376 (1921).

- JAKOB, A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **64**, 147—228 (1921).
- Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **70**, 132—146 (1921).
- JANSEN, J., u. G. H. MONRAD-KROHN: Über die Creutzfeldt-Jakobsche Krankheit. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **163**, 670—704 (1938).
- JOSEPHY, H.: Jakob-Creutzfeldtsche Krankheit. In: *Hdb. d. Neurologie*, Bd. XVI (O. BUMKE u. O. FOERSTER), S. 882—886. Berlin: Springer 1936.
- KIRSCHBAUM, W.: Zwei eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Art der spastischen Pseudosklerose (JAKOB). *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **92**, 175 bis 220 (1924).
- LAFON, R., R. LABAUGE, L. VAN BOGAERT et PH. CASTAN: Sur l'unité histopathologique des encéphalopathies subaiguës. *Rev. neurol.* **112**, 201—227 (1965).
- MEGGENDORFER, F.: Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudosklerose Jakobs. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **128**, 337—341 (1930).
- MINAUF, M.: Beitrag zur subacuten spongiösen Encephalopathie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **206**, 146—160 (1964).
- OHKUMA, T.: Zur pathologischen Anatomie des chronischen Alkoholismus. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **126**, 94—128 (1930).
- POST, F., u. E. STENGEL: Senile und präsenile Hirnerkrankungen. *Zbl. Neurol. Psychiat.* **107**, 161—172 (1949).
- STADLER, H.: Über Beziehungen zwischen Creutzfeldt-Jakobscher Krankheit (spastische Pseudosklerose) und Pellagra. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **165**, 326—332 (1939).
- STENDER, A.: Weitere Beiträge zum Kapitel „Spastische Pseudosklerose Jakobs“. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **128**, 528—543 (1930).

Dr. M. BERGENER
Psychiatrische Klinik der Universität
4 Düsseldorf, Bergische Landstr. 2

Frau Doz. Dr. L. GERHARD
Pathologisches Institut der Universität
4 Düsseldorf, Moorenstraße 5