

Familiäre juvenile glio-neurale Dystrophie

Akut beginnende progressive Encephalopathie mit rechtsseitigen occipito-parietalen Herdsymptomen und Status epilepticus

HAROLD KLEIN und JOHANNES DICHGANS

Psychiatrische und Nervenklinik der Universität Freiburg i. Br. und Neurologische Universitätsklinik mit Abteilung für Neurophysiologie Freiburg i. Br.

Eingegangen am 17. Juni 1969

Familial Juvenile Glioneural Dystrophy

Summary. 1. The case histories are reported of three siblings, two females of 6 and 13 years and a male of 25 years. All had an acute onset of the same symptoms. Autopsies were performed on the 2 younger sisters.

2. In all 3 myoclonic and focal seizures appeared suddenly, were generalized and led to status epilepticus. This was accompanied by visual illusions characteristic of right temporo-occipital lesions with left hemianopsia or blindness. Of the two younger sisters one died within 3 months and the other within 8 months. The older brother survived with cerebral defect symptoms for more than 3 years.

3. The EEG showed right parieto-occipital seizure discharges with general slowing down. The CSF showed 3 to 5 fold protein increase, mostly of the globulin fraction in all 3 cases.

4. In the brain of the sisters proliferation of glial cells and diffuse loss of nerve cells were found with neuronal degeneration in the cerebral cortex, the basal ganglia, the brainstem and the cerebellum. Astroglia cells showed a hydropsia of both cell body and processes leading to cortical status spongiosus with proliferation of glial fibres and fewer astrocytes in the sister who survived the longer. The white matter developed sclerosis with some demyelinisation, especially in the subcortex and including the arcuate fibres.

5. The degenerative process in these three cases is interpreted as glial dystrophy (gio-neurale Dystrophie Seitelberger). Relations to Alpers' disease (progressive poliodystrophy) are discussed. It seems possible that an inborn metabolic disorder is released with acute onset by an infection (measles, pneumonia, stomatitis and toxoplasmosis).

Key-Words: Familial Glioneural Dystrophy — Acute Onset Following Infections — Right Hemispheric Symptoms — EEG — Status Epilepticus — Focal Myoclonus — Neuropathology.

Zusammenfassung. 1. Eine in den klinischen Symptomen übereinstimmende, familiäre Erkrankung mit akutem Beginn bei drei Geschwistern im 6. (♀), 13. (♀) und 25. Lebensjahr (♂) wird mit zwei Sektionsfällen beschrieben.

2. Die drei Geschwister erkrankten alle perakut mit *fokalen Myoklonien*, *Adversivanfällen nach links* und tonisch-klonischen Anfällen, die sich bis zum *Status epilepticus* steigerten, sowie *occipito-temporalen optischen Reiz- und Ausfallsymptomen* mit homonymer Hemianopsie nach links oder Erblindung. Die beiden

jüngeren Kinder starben innerhalb von 8 und 3 Monaten, der ältere Bruder überlebte bis jetzt über 3 Jahre mit einem cerebralen Defektsyndrom und linksseitigen myoklonischen Anfällen.

3. Das *EEG* zeigte einen rechtsseitigen parieto-occipitalen Krampffocus mit Allgemeinveränderung, der *Liquor* eine konstante Eiweißvermehrung mit relativer Globulinvermehrung in allen drei Fällen. Bei dem ältesten Bruder blieb die Eiweiß- und Globulinerhöhung auf über das dreifache noch $2\frac{1}{2}$ Jahre nach dem akuten Beginn bestehen.

4. *Neuropathologische Hirnbejunde* der verstorbenen beiden jüngeren Schwestern werden beschrieben: *Astrogliawucherung und ein diffuser Nervenzelluntergang* in allen Rindenschichten, in den Stammganglien, den Hirnstammkernen und im Kleinhirn. In der Großhirnrinde zeigt die als primär gedeutete Astrogliawucherung einen Zellhydrops und führt mit Gliafaserwucherung zu einem grobmaschigen *Status spongiosus* der Großhirnrinde und diffuser Marksclerosierung. Die Entmarkung ist subcortical betont, die Kleinhirnatrophie zeigt fast ausschließlich Purkinje-Zellausfälle.

5. Der neuropathologische Prozeß wird als eine Sonderform der *glio-neurale Dystrophie* (Seitelberger) aufgefaßt. Ähnlichkeiten des Krankheitsbildes mit der Alpersschen Krankheit (progressive Poliodystrophie) werden besprochen. Klinische und morphologische Abweichungen erlauben keine sichere Zuordnung zu den bisher beschriebenen Krankheitsbildern. Es wird angenommen, daß es sich um eine *genetisch bedingte metabolische Erkrankung* handelt, die durch eine *Infektion akut ausgelöst* wurde (Masern, Pneumonie, Stomatitis und Toxoplasmose).

Schlüsselwörter: Familiäre glio-neurale Dystrophie — Akuter Beginn nach Infektionen — Herdbefunde der rechten Großhirnhemisphäre — EEG — Status epilepticus — Fokale Myoklonien — Neuropathologische Befunde.

Wir beobachteten drei Geschwister, die im Alter von 6, 13 und 25 Jahren akut mit Adversivanfällen, fokalen Myoklonien, großen cerebralen Anfällen und occipito-temporalen Herdzeichen erkrankten. Zwei von ihnen verstarben. Pathologisch-anatomisch fand sich ein diffuser, occipital betonter degenerativer Hirnprozeß, der als eine *glio-neurale Dystrophie* (Seitelberger, 1965) aufgefaßt wird. Die Erkrankung hat neuropathologisch Ähnlichkeiten mit der Alpersschen „degeneration of the gray matter“ (Poliodystrophia cerebri progressiva Christensen-Krabbe). Klinische und neuropathologische Befunde ähneln der von Ford et al. (1951) beschriebenen juvenilen Form dieser Krankheit. Unterschiede unserer Fälle zu den bisher beschriebenen sprechen dafür, daß es sich um ein noch *klinisch und neuropathologisch unbekanntes Syndrom* handelt. Eine ausführliche Darstellung ist daher berechtigt.

Klinische Befunde

Familie. Die jeweils bei den einzelnen Familienmitgliedern in () angegebenen **Zahlen** bezeichnen ihre Stellung im *Stammbaum* (Abb. 1). Der *Vater E. F. K.* (23) der drei untersuchten Geschwister, zuvor nicht ernsthaft erkrankt, starb 41 jährig, 17 Std nachdem er angeblich nur wenige Tabletten eines unbekannten Schlafmittels genommen hatte, im cerebralen Coma. Nach dem Sektionsprotokoll fand

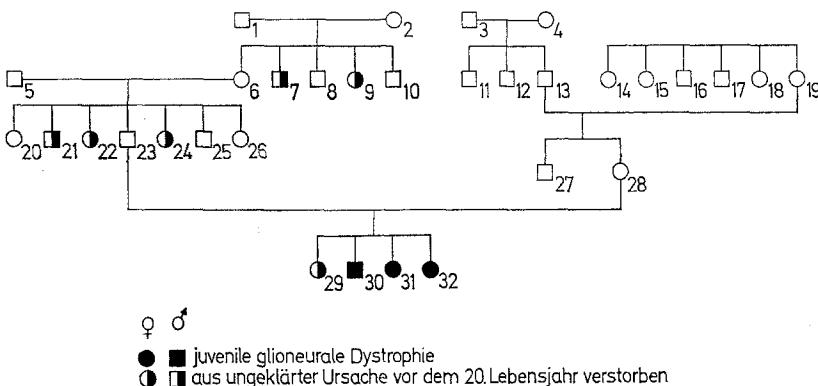


Abb. 1. Stammbaum. Drei Geschwister, *unsere Fälle I, II und III (30, 31, 32)* sind an einer juvenilen glio-neuralen Dystrophie erkrankt (●, □). In der väterlichen Ascendens sind fünf Mitglieder (7, 9, 21, 22, 24) im Kindesalter verstorben. In zwei Fällen (22, 24) bestand offenbar das gleiche Krankheitsbild, da über Tod nach kurzer *Erkrankung mit Krämpfen* berichtet wird

man ein *akutes Hirnödem* mit Ödem der Medulla oblongata und Kleinhirndruck-conus und vereinzelte lymphocytäre Infiltrationen in den weichen Hirnhäuten. Toxikologische Untersuchungen erfolgten nicht.

Die Mutter H. K. (28) ist gesund. Ihr EEG war normal. Sabin-Feldmann-Titer auf Toxoplasmose 1:64.

A. K. (29), das erste Kind, starb 12 Std nach der Geburt. Die Ursache blieb ungeklärt.

Drei klinisch beobachtete Probanden (30, 31, 32 des Stammbaumes)

Fall I

U. K. (30)

war als Kind an Keuchhusten, Masern und mit etwa 6 Jahren an einer leichten Pneumonie erkrankt. Zwischen dem 16. und 18. Lebensjahr erfolgten mehrfach wegen Erziehungsschwierigkeiten psychologische Beratungen und psychotherapeutische Behandlungen. Er wurde als passiv, rezeptiv, kontaktgehemmt, undiszipliniert, stimmungslabil, konzentrationsschwach und nach den projektiven Tests als sehr gut begabt beurteilt. Ein Intelligenzquotient wurde nicht bestimmt. Im August 1965 wurde K. wegen einer seit Jahren bestehenden, als neurotisch gedeuteten Obstipation kurzzeitig in einer Psychosomatischen Klinik behandelt.

Nach einwöchigem *Prodromalstadium mit Fieber, Kopfschmerzen, Flimmersehen, Doppelbildern und zunehmender Verwirrtheit* wurde K. am 14. 3. 1966 im *Status epilepticus* bewußtlos in die Neurologische Univ.-Klinik Freiburg eingewiesen. Chemotherapeutica wurden während des Fiebers nicht gegeben. Die etwa alle 5 min neu einsetzenden Krampfanfälle begannen stets mit *Kopf- und Blickwendung nach links*, Kloni im linken Arm mit Armheben und generalisierten sich dann klonisch-tonisch. Die postparoxysmale Bewußtseinsstörung dauerte bis zum 18. 3. 1966. Während dieser Zeit waren feine *Myoklonien* — z.T. Einzelmyoklonien — z.T. synchronisierte Myoklonien — links im Gesicht und Arm sichtbar, teilweise nur tastbar. 1 Woche nach der Aufnahme war die anfangs schwere, stark

armbetonte *Hemiparese links* mit Pyramidenbahnzeichen nur wenig gebessert. Die neurologische Untersuchung erwies eine *homonyme Hemianopsie mit Makulaspaltung nach links*, horizontal distante Doppelbilder, beim Blick nach links deutlicher als nach rechts, einen vehementen Blickrichtungsnystagmus in allen Richtungen, jedoch nach links am deutlichsten, eine vollständige Aufhebung der Opto-kinetik, seitengleich schwach auslösbarer Reflexe, aber außer einer leichten Lagesinnstörung links in Hand und Fuß keine sensiblen Ausfälle. Es bestand eine schwere Rumpfataxie mit Abasie und Fallneigung nach links bei nur geringer und etwas linksbetonter Zeigeataxie.

Bei der Aufnahme bestand eine *Stomatitis aphthosa*. Der Rachenabstrich enthielt coagulase-positiven *Staphylococcus aureus* und Enterokokken.

In den folgenden Wochen kam es unter hoher antikonvulsiver Medikation in allmählich abnehmender Häufigkeit zu *Adversivanfällen* ohne Bewußtseinsverlust mit Blick- und Kopfwendung nach links, Erheben des linken Armes und Kloni links in Gesicht, Arm und Schulter, seltener auch im Bein, die sich immer seltener generalisierten. Daneben bestanden zunächst unaufhörliche synchronisierte *Myoklonien links* in Gesicht, Schulter und Arm.

K. berichtete wiederholt über 3 *Typen optischer Phänomene*, die anfallsweise isoliert oder als Aura eines Adversivanfalles auftraten. *Erstens: Form und Farbverkenntungen*, plötzliches Verschwinden der Konturen oder Intensitätswandel der Farben — zu blasserer oder kräftigerer Tönung. — Ferner berichtete er über wechselnde Mikropsien und Makropsien: Schrumpfen der Köpfe auf „Faustgröße“ und dann Anschwellen „wie ein aufgeblasener Ballon“. *Zweitens* erlebte der Patient sehr eindrucksvoll *Polyopsien*. Er sah z. B. den Arzt vielfach symmetrisch nebeneinander oder voreinander nach der Größe wie „Orgelpfeifen“ geordnet. *Drittens* hatte er *optisch-vestibuläre Illusionen*, bei denen er seinen Zimmernachbarn *umgekehrt* an der Decke hängend erlebte oder auch sich selbst umgekehrt in seinem Bett an der Zimmerdecke schwappend fühlte. Oder er sah alle Proportionen und die Orientierung der Konturen des Zimmers völlig verzerrt.

Im Intervall fanden sich außer einer rasch vorübergehenden konstruktiven Apraxie und Störung des räumlichen Vorstellungsvermögens keine Hirnwerkzeugstörungen. Nach einigen Wochen war die Fähigkeit zum Zeichnen wiedergekehrt.

Psychisch war der Patient schwer verlangsamt, affektlabil und affektinkontinent sowie merk- und konzentrationsschwach.

Bei Entlassung Anfang Juli 1966 waren die Myoklonien im linken Arm nur noch selten. Es kam jetzt wiederholt anfallsartig zu rigorartigen *Tonuserhöhungen* im linken oberen Körperquadranten, selten nur im Bein, mit leichter Bewußtseinstörung. Die homonyme Hemianopsie nach links hatte sich allmählich — zunächst in der Gesichtsfeldperipherie, dann erst im Zentrum — zurückgebildet und bestand bei Entlassung nur noch als *homonymes Zentralskotom links für Blau*. Der Blickrichtungsnystagmus war geringer, jetzt nach rechts deutlicher als nach links; die horizontale Blickfolgestörung und die schwere Störung der horizontalen *Optokinetik* hatten sich *gebessert*. Es bestand eine starke vestibuläre Untererregbarkeit. Die Hemiparese links war nicht mehr nachweisbar. Die *Gang- und Standataxie* hatte sich etwas gebessert. Anhaltend waren die *Patellarsehnenreflexe abgeschwächt* und die *Achillessehnenreflexe* fehlten. Es bestanden eine leichte Hypopallaesthesia und *Lagesinnstörung am linken Arm und Bein*. Die psychisch-organische *Wesensänderung* mit vermehrter Erregbarkeit, affektiver Unausgeglichenheit, haftendem Verhalten allgemeiner Verlangsamung und die *Störung der Merk- und Konzentrationsfähigkeit* waren weiter schwer.

Seither ist der Patient während $2\frac{1}{2}$ Jahren wiederholt wegen *episodischer Häufung von Myoklonien* — weiter links brachio-facial — und Adversivanfällen,

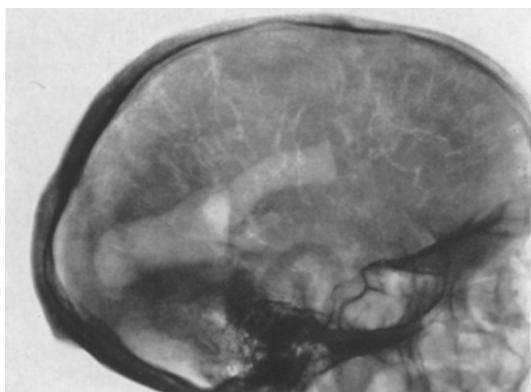


Abb. 2. Fall I (30) U. K. Pneumencephalographie (4. 8. 1967). (Aufnahme rechtsanliegend.) Deutliche Erweiterung der hinteren Anteile, vor allem des rechten Seitenventrikels mit nur mäßiger Erweiterung der corticalen Rindenfurchen. Großes subdurales Luftdepot in der hinteren Schädelgrube

nur ganz selten generalisierten Anfällen, mehrfach in stationärer Behandlung und ständig in ambulanter Betreuung gewesen. Während solcher Episoden wurde gelegentlich im Anfall noch über Verschwommensehen geklagt. Die komplexeren optischen und vestibulären Illusionen sind nicht mehr aufgetreten. Auffällig war in den Perioden gesteigerter Anfallsbereitschaft jeweils eine schwere Stand- und Gangataxie mit mäßiger linksbetonter Zeigeataxie. Im anfallsfreien Intervall bestanden irreguläre, meist feine Myoklonien vornehmlich der linken Hand.

Das Erkrankungsbild erscheint mit leichten zwischenzeitlichen Exacerbationen insgesamt nur *langsam progredient*. Neurologisch finden sich anhaltend ein *Blickrichtungsnystagmus*, eine *Störung des optokinetischen Nystagmus* in allen Richtungen, zuletzt deutlicher nach rechts als nach links, eine verminderte vestibuläre Erregbarkeit, eine leichte *Zeigeataxie*, links deutlicher als rechts, und eine wechselnd ausgeprägte *Gangataxie*. Eine Parese und sensible Störungen sind nicht mehr nachweisbar. Die Wesensveränderung ist unverändert. Ein eindeutig fortschreitender Intelligenzabbau ist jedoch nicht festzustellen.

Neuroradiologische Befunde. Die Schädelaufnahmen und die Angiographie der rechten Carotis interna (30. 4. 1966) waren normal. In der Pneumencephalographie vom 4. 8. 1967 war ein beidseits in den hinteren Abschnitten und dort stark rechtsbetonter Hydrocephalus internus mit Erweiterung beider Temporalhörner und leichter Stammganglienatrophie nachweisbar. Die corticale Atrophie schien gering (Abb. 2).

Im *EEG* fanden sich während der ersten Monate eine schwere und seither wechselnd leichte bis mittelschwere Allgemeinveränderung und ein Herdbefund über der ganzen rechten Hemisphäre mit Delta- und Zwischenwellen und als Zeichen der Krampfaktivität polyphasische Spikes mit langsamer Nachschwankung. Die langen Wellen und die krampfspezifische Aktivität waren zunächst über der rechten Parietalregion betont, breiteten sich nach temporal und occipital aus und wurden z. T. nach links fortgeleitet. Später waren die Herdveränderungen vorwiegend über den rechten vorderen Hirnregionen betont. Insgesamt hat die Krampfaktivität bis zur letzten Ableitung im Februar 1969 abgenommen. Lediglich bei den

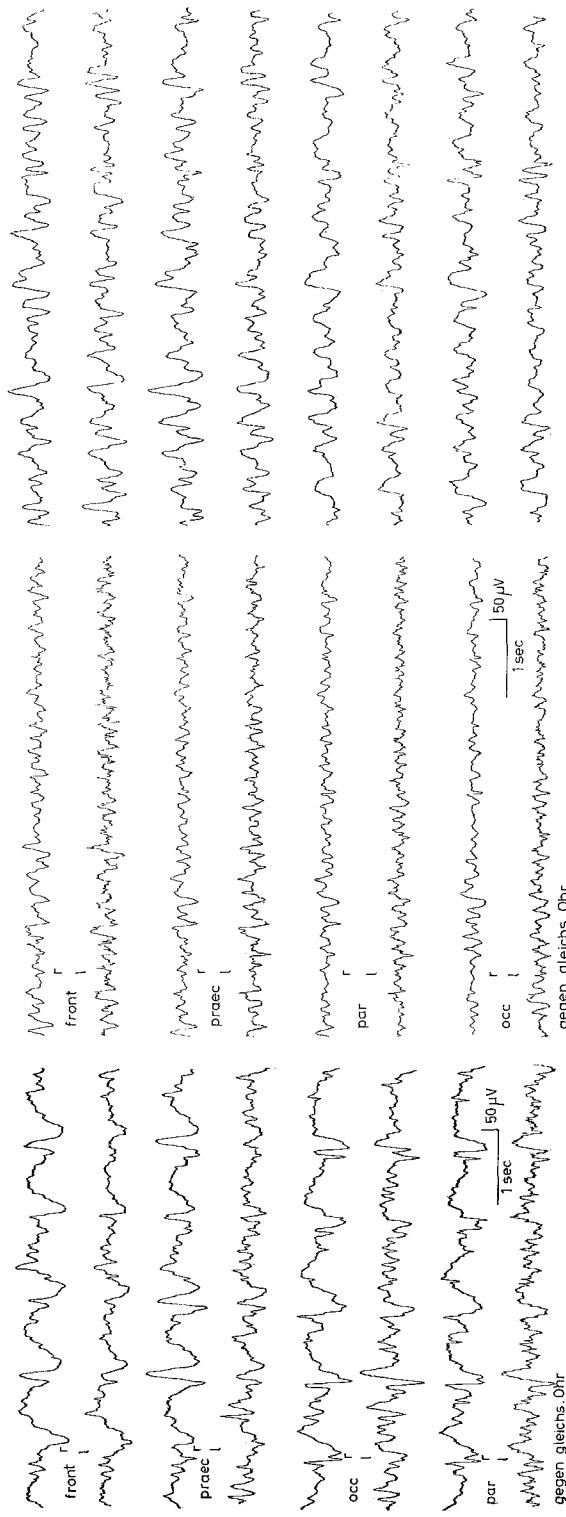


Abb. 3 a—c. Fall I (30) U. K. *EEG-Ableitungen* (unipolar gegen gleichseitiges Ohr). a 4 Wochen nach erstem *Krampfanfall* (12.4.1966). Mittelschwere Allgemeinveränderung mit langsamem Nachschwankung. Herdbefunde über der ganzen *rechten* Hemisphäre, z. T. nach links fortgeleitet. Die langsamem Wellen sind rechts parieto-occipital betont. b $2\frac{1}{2}$ Jahre nach *Krankheitsbeginn* (6.9.1968). Geringere Allgemeinveränderung ohne sicheren Herdbefund und ohne Krampfaktivität. c 3 Jahre nach *Krankheitsbeginn* (28.2.1969). 2 Tage nach einer Serie von linksseitigen Myoklonien wieder mittelschwere Allgemeinveränderung mit leichten *Herdveränderungen* über den hinteren rechten Hemisphäre im Form einer Betonung der langsamem Wellen aber ohne Krampfaktivität

Zwischenepisoden auch klinisch gesteigerter Krampfaktivität war eine Zunahme der Veränderungen im EEG nachweisbar (Abb.3).

Liquorbefunde. Das *Gesamteiweiß* war immer erhöht. Bei der Aufnahme lag es bei 2,2 Kafka-Einheiten (KE) und seither anhaltend zwischen 2,2 und 3,0 KE. Der Eiweißquotient schwankte zwischen 0,46 und 0,57, die Zellzahl zwischen 2/3 Lymphocyten und maximal 26/3. Gleichbleibend *breite Mastixlinkskurve*. Die Liquorelektrophorese einschließlich Immunelektrophorese und spezieller Untersuchung der Kohlenhydrate und Lipoide Fraktionen ergaben außer wechselnder Vermehrung der β - und γ -Globuline keine diagnostischen Hinweise. *Immunpathologische Untersuchungen* mit Antigenen aus einem totalen menschlichen Gehirn und solchen aus der weißen bzw. grauen Substanz (Extraktion nach Witepski) auch mit trypsinvorbehandeltem Antigen ergaben Normalbefunde. Untersuchungen der Lipoide, der Aminosäureausscheidung und der Arylsulfatase A-Ausscheidung im Urin, der Elektrolyte einschließlich des Magnesiums, des Kupfers und Eisens, des Coeruloplasmins und der Tryptophan-Belastungstest zeigten Normalbefunde. Bestimmungen der Toxoplasmose-Titer im Serum (Sabin-Feldmann) und die Komplementbindungsreaktion ergaben 1:64000, KBR 1:10 vor Behandlung mit Daraprimkuren und nachfolgend bis Juni 1968 einen kontinuierlichen Abfall auf 1:1024, KBR 1:5. Die entsprechenden Untersuchungen im Liquor: 1:64, KBR negativ, Daraprimkuren waren ohne Einfluß auf das Krankheitsgeschehen.

Fall II

B. K. (31)

13 Jahre, zuvor niemals ernstlich erkrankt, bekam 6 Wochen vor der Klinikaufnahme aus voller Gesundheit eine Serie von links brachio-facial beginnenden, dann generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen mit Einnässen und Zungenbiß. Nachfolgend war das Kind unter antikonvulsiver Medikation 6 Wochen anfallsfrei, klagte aber über heftige Kopfschmerzen, *farbige Photismen* und *Dysmorphopsien*. Sie meinte, „alle Gesichter haben so lange Nasen“ und hatte Verschwommensehen beim Lesen, war etwas verlangsamt, ging aber zur Schule. Ein 3 Wochen nach Krankheitsbeginn abgeleitetes *EEG* war mittelschwer allgemeinverändert. Es zeigte rhythmische 5/sec Wellen und stellenweise *rechts temporal* und über den hinteren Hirnregionen betont große, z. T. steile 3–4/sec-Wellen, aber keine Krampfpotentiale.

Am Tage vor der Klinikaufnahme kam es wiederum zu einer Serie großer Anfälle, die durch Minuten anhaltende *Zuckungen im linken Arm und Blickkloni nach links* eingeleitet wurden. Am Aufnahmetag (5. 6. 1956) traten erneut zunächst motorische und sensible Herdanfälle brachio-facial links auf, die dann in einen *grand-mal-Status* mit Linksbetonung der Krampferscheinungen und konjugierter *Blickdeviation nach links* übergingen. — Während der Anfälle waren im *EEG* kontinuierliche rhythmische 1–1,2/sec Krampfentladungen mit Polyspikes und langsamer Nachschwankung über der ganzen rechten Hemisphäre, besonders aber *occipito-parietal rechts* sichtbar, die vorübergehend in 3/sec Krampfwellen übergingen und zur Gegenseite fortgeleitet wurden (Abb.4).

Nach 36stündigem postparoxysmalem Dämmerschlaf bestanden eine *Blickparese nach links und oben*, ein Spontannystagmus nach links, eine schlaffe Parese im linken Arm ohne Reflexbetonung, ein positives Babinskisches Zeichen links und eine *Hemihypäthesie* und -algesie links bei intaktem Lagesinn. 12 Tage nach Krankheitsbeginn wurde eine *Hemianopsie* nach links festgestellt.

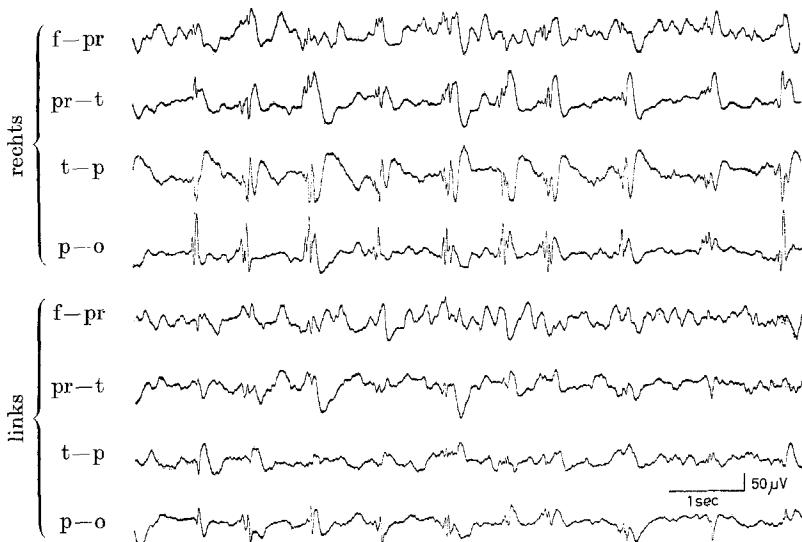


Abb. 4. Fall II (31) B. K. *EEG* in bipolaren Ableitungen der Längsreihe: mittelschwere Allgemeinveränderung. *Herdbezug über der rechten Hemisphäre mit occipito-parietal betonten Polyspikes mit langsamer Nachschwankung (1–1,2/sec), Fortleitung zur Gegenseite*

In den folgenden 4 Wochen klagte das Kind immer wieder über starke Kopfschmerzen. Tageweise gehäuft kam es zu Serien von zunächst grob ausfahrenden, fast ballistischen *Muskelzuckungen der gesamten linken Körperseite*, später zu affektiv und durch Bewegungsinentionen gebahnten *Myoklonien und Kloni brachio-facial links*. Im Intervall wurden mehrfach elementare Myoklonien oder Faszikulationen im linken Unterarm beobachtet. Wiederholt wurden *farbige Photismen*, die z.T. synchron mit den Myoklonien auftraten, und einmal langdauernde Bewegungsnachbilder angegeben.

14 Tage vor dem Tode kam es zu immer häufigeren und intensiveren *Serien von Myoklonien* und groben *Kloni brachio-facial links*, dann auch rechts, die zunächst die Interkostalmuskulatur links, dann rechts, mitbetraten und zunehmend zu bedrohlicher Ateminsuffizienz führten. Das Kind verlor zunächst nur in sich generalisierenden Anfällen das Bewußtsein. Dann kam es zum *Status epilepticus*. Die Krampferscheinungen sistierten auch in oberflächlicher Narkose und unter hochdosierter antikonvulsiver Medikation nicht. Das Kind verstarb am 16. 7. 1956, 3 Monate nach Krankheitsbeginn, durch zentralen Atemstillstand.

Das *Pneumencephalogramm* (26. 6. 1956) war bis auf verminderte Rindenzeichnung über der rechten Hemisphäre unauffällig. Lumbaler *Liquor*: Gesamt-eiweiß zwischen 3,8 und 5,4 KE, Eiweißquotient 0,32–0,5, 11/3–24/3 Lymphozyten.

Bei der Aufnahme *Leukocytose* 16100, während des Klinikaufenthaltes 8000 bis 23700.

Luesreaktionen negativ.

Fall III

G. K. (32)¹

Das Kind erkrankte 6 jährig im April 1959. 1 Jahr zuvor hatte es Keuchhusten und Röteln durchgemacht. Seit dem Februar war es wegen einer Hilusdrüsen-Tbc beiderseits mit INH und PAS behandelt worden. 3 Wochen vor der akuten Erkrankung machte es eine harmlos verlaufende *Masernerkrankung* durch.

Ende April kam es erstmals unter (wahrscheinlich pneumonischen) *Temperaturen um 39° C* zu generalisierten *epileptischen Anfällen*, die durch Luminal unterbrochen werden konnten. In den folgenden 3 Wochen war das Kind lediglich durch eine leichte Benommenheit und seltenes ungeklärtes Erbrechen auffällig. Am 18. 5. 1959 traten erneut tonisch-klonische Krämpfe auf. Das Kind wurde im *Status epilepticus* mit vorwiegend *linksseitigen Kloni* und klonischer *Kopf- und Blickwendung nach links* in der Univ.-Kinderklinik aufgenommen. Nachdem der Status durchbrochen worden war, wurden eine vollständige *Amaurose* beidseits, ein grober *Spontannystagmus nach links*, anhaltend unregelmäßige *Myoklonien* facio-brachial links, eine armbetonte *Hemiparese links* mit aufgehobenen Eigenreflexen links, aber positivem Babinski'schem Zeichen sowie eine *Pneumonie* im linken Oberlappen (Temperatur 39,1° C, 15500 Leukocyten) festgestellt.

Die zunächst anhaltenden *Myoklonien* und Kloni links, die sich noch mehrfach zu großen Anfällen generalisierten, wurden Anfang Juni seltener und sistierten schließlich ganz. Das Kind kam erst Tage nach der Klinikaufnahme allmählich zum Bewußtsein, war aber noch bis Anfang Juni *sonnolent*. — Vorübergehend konnten Hell und Dunkel unterschieden werden. Die Pupillen reagierten nur unausgiebig auf Licht. Mitte Juli war erstmals eine *Papillenatrophie beiderseits* festzustellen. Das Hören war zunächst offenbar ungestört. Das Kind fixierte auf akustische Reize. Die *Hemiparese links* besserte sich nicht. Es wurden eine *Hemiataxie* und eine schwere *Lagesinnstörung links* festgestellt.

Seit dem 20. 6. 1959 kam es dann wieder zunehmend zu *myoklonischen Einzelse- und Muskelzuckungen* brachio-facial links, die sich wiederholt zu *großen Krampfanfällen* mit Bewußtseinsverlust generalisierten. Mitte Juli bestanden unaufhörliche *Myoklonien und Kloni links im Gesicht und Arm*, die bei erhaltenem Bewußtsein mehr und mehr auf den Rumpf, aber auch die rechte Schulter und den rechten Nacken übergriffen. Sie sistierten auch im Schlaf nicht. Generalisierte Anfälle mit Bewußtseinsverlust traten nicht mehr auf. Es kam zu einer *Tetraplegie* mit Spastik und Reflexsteigerung in den Armen und *Hypotonie mit fehlenden Achillessehnenreflexen* in den Beinen. Trotz intensiver krankengymnastischer Therapie traten *Beugekontraktionen* auf. Es fielen *Atrophien der kleinen Handmuskeln* auf. Elektrophysiologische und bioptische Untersuchungen zur Sicherung einer neurogenen *Muskelatrophie* wurden nicht durchgeführt.

Mitte Juli wurde eine rasch fortschreitende hirnorganische Wesensänderung mit Verlust des Spontantriebs, Affektinkontinenz und zunehmender *Demenz* deutlich. Anfang November lag das Kind reglos mit offenen Augen im Bett und reagierte nur auf intensive Schmerzreize, nicht auf optische oder akustische Reize. Es bildete sich ein starker *Hirsutismus* aus. Die *Labia minora* und die *Clitoris* vergrößerten sich deutlich.

Am 25. 12. kam es 8 Monate nach Krankheitsbeginn während einer schweren *Pneumonie zum Tode* im Kreislaufversagen.

Bei mehrfachen *EEG-Ableitungen* bestand eine schwere Allgemeinveränderung mit Betonung großer Delta-Wellen über der rechten Hemisphäre und Krampfherd

¹ Herrn Prof. Dr. W. Künzer, Direktor der Kinderklinik der Universität Freiburg, danken wir für die Überlassung der Krankengeschichte.

mit Polyspikes und langsamer Nachschwankung ($2\frac{1}{2}$ –3/sec) zunächst occipital rechts, später temporo-basal und auch praecentral rechts.

Die Röntgenleeraufnahmen des Schädels ergaben einen Normalbefund.

Im lumbalen *Liquor*: Gesamteiweiß von 2,0 KE bei der Aufnahme auf 3,7 KE am 8.9. ansteigend, Eiweißquotient 0,33–0,48, zunehmende Linkszacke in der Mastixkurve. Es fanden sich zwischen 9/3 und maximal 25/3 Lymphocyten.

Bei der Aufnahme BKS 14/34, 15000 Leukocyten. Nach Abklingen der Pneumonie Temperaturen meist zwischen 37–38° C.

Virologische und bakteriologische Untersuchungen im Liquor gaben keine Hinweise auf die Genese der cerebralen Erkrankung. Stoffwechselchemische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Anatomische Befunde

Fall II

B. K. (31), PI 351/56

Autopsie. Leiche eines 163 cm großen, normal entwickelten 13 jährigen Mädchens. Körpergewicht 42 kg. Akute Stauung der inneren Organe, geringe diffuse und ausgeprägte läppchenzentrale Leberzellverfettung. Hypostatische Pneumonie.

Hirnsektion. Regelrecht geformtes Gehirn. Hirnwindungen nicht wesentlich abgeflacht. Leichter Kleinhirndruckconus. Bei Zerlegung in Frontalscheiben kein auffälliger Befund.

Neurohistologischer Befund

(Zur Verfügung standen gefärbte Hirnschnitte (Nißl, H.-E., v. Gieson, z. T. Heidenhain) aus der Zentralregion, Temporalregion, aus den Stammganglien, Ammonshorn, Brücke und Kleinhirn).²

Es findet sich ein disseminierter Nervenzellausfall in allen Rindenschichten, vorwiegend der 3. und 5. Eine klare Schichtung ist nicht mehr erkennbar. Die erhaltenen Ganglienzellen zeigen eine Vielfalt z.T. schwerster Zellveränderungen (Kernschwellung mit Ablassung der Nißl-Substanz und unscharfer Zellgrenze, Zellschattbildung, zentrale Chromatolyse, Zellschrumpfung mit randständigem Kern, vereinzelt ischämische Ganglienzellschädigung). Die Zellen der besser erhaltenen Körnerzellschichten zeigen eine Kernschwellung und kaum erkennbare Nißl-Substanz. Eine diffuse Astrogliawucherung durchsetzt alle Rindenschichten bis in das subcorticale Mark. Im Zellbild sieht man nur große, oft zu mehreren zusammenliegende Kerne (auch abnorme Formen) und eine ödematöse Aufreibung des ungefärbten Zelleibes. Um die Nervenzellen und perivasculär erkennt man ein Ödem (Hydrops der Astroglia). Die Mikroglia ist bis auf vereinzelte Stäbchenzellen reaktionslos. Entzündliche Zellinfiltrate fehlen (Abb. 6a).

Auch im subcorticalen und tieferen Mark ist die Astroglia mäßig proliferiert: größere Astrogliakerne haben einen schwach angefärbten Zelleib. Die Oligodendroglia ist ödematös aufgetrieben. Hin und wieder findet man um Gefäße eine histiocytäre Zellwucherung mit feinretikulärem Maschenwerk. Gelbbraunes Abbaumaterial ist darin nur selten.

Das Striatum zeigt einen diffusen Zellausfall, eine zentrale Tigrolyse großer Nervenzellen und eine Schädigung der kleinen Striatumzellen. Ähnliche Ausfälle und Veränderungen finden sich im Pallidum und Thalamus, wo die großen Zellen

² Herrn Prof. Dr. H. Noetzel, Abt. des Pathol. Instituts der Universität Freiburg danken wir für den Sektionsbericht und Überlassung der Hirnschnitte.



Abb. 5. *Makroskopischer Hirnschnitt von Fall III (32). G. K. Horizontalschnitt durch den rechten Temporallappen und rechten Occipitalpol. Die Rindenatrophie ist über den hinteren Hirnregionen betont*

des lateralen Ventralkernes besonders betroffen sind und z.T. eine Satellitosis zeigen. Die Astroglia ist mäßig gewuchert. Das pericelluläre Ödem führt im Thalamus zu einem fein- bis grobporigen Status spongiosus. Auch das periventrikuläre Gewebe ist feinspongiös aufgelockert. Nucleus amygdalae, Ammonshorn und Corpus mamillare sind weitgehend unauffällig. Die Hirnnervenkerne VIII, X, XII und die spinale Wurzel des Trigeminus sind nicht geschädigt. In den Brückenkernen und in den Nuclei arcuati und conterminales sieht man zentral chromatolytische Nervenzellen mit pericellulärem Ödem. Die untere Olive zeigt einen leichten unsystematischen Zellausfall. In den langen Bahnen ist die Astroglia leicht progressiv verändert. Im Kleinhirn sind Purkinjezellen ausgefallen, ihre Zellschicht ist stark ödematos aufgelockert. Kein Gliastrauchwerk. Gering progressiv umgewandelte Astroglia auch in der Molekularschicht und in den Markzungen.

Fall III

G. K. (32), SN 46/61 (z.T. Angaben nach den Unterlagen des Gerichtsmedizin. Institutes Nr. 162/59)³

Autopsie. Leiche eines 120 cm großen, hochgradig abgezehrten 6-jährigen Mädchens, Körpermengewicht 13 kg. Intensive, gleichmäßige, 2–3 mm lange Behaarung der Glieder und des Rückens. Vergrößerung der kleinen Labien, kein Decubitus. Starke Verfettung der Leber und der Nieren, geringe feintropfige Verfettung der Herzmuskelatur, ausgedehnte konfluierende Bronchopneumonie, Dilatation beider Herzkammern, Lungenödem.

Hirnsektion. Hirngewicht 1100 g. Blasses, hochgradig diffus atrophisches Gehirn, vor allem im Bereich der basalen Anteile beider Occipitallappen. Rindenbreite stellenweise nur 1 mm, Marklager atrophisch und sklerosiert. Unauffällige

³ Herrn Prof. Dr. W. Spann, Direktor des Gerichtsmedizin. Instituts der Universität Freiburg i. Br., danken wir für die Überlassung der Unterlagen.

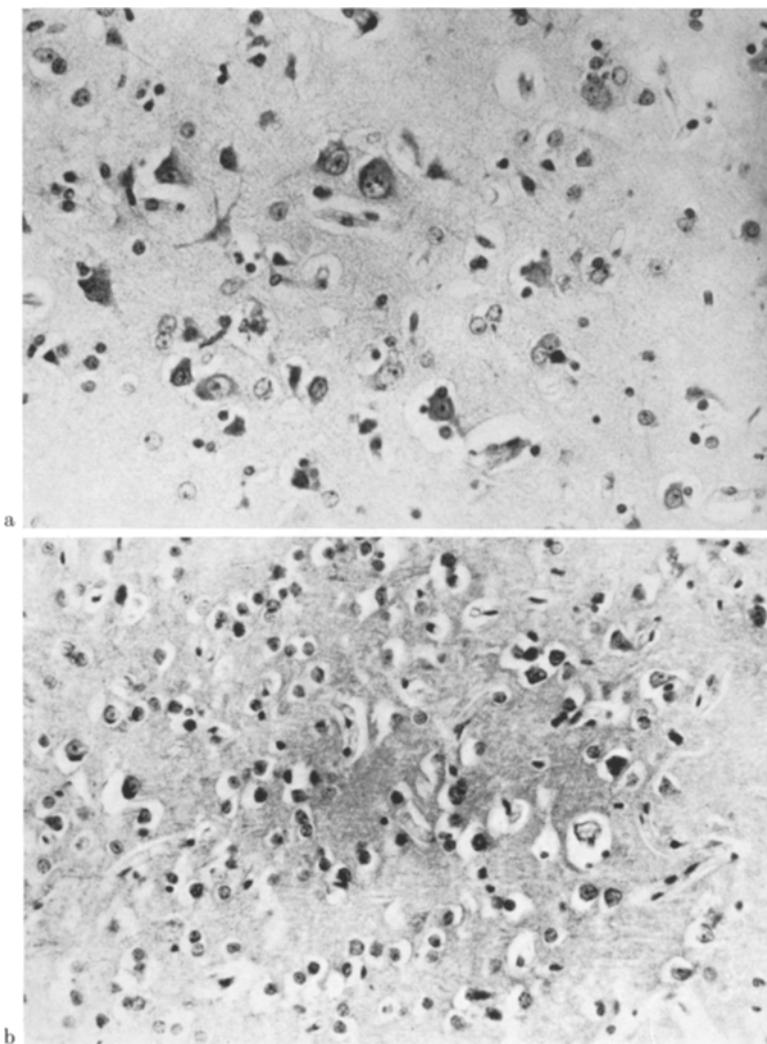


Abb. 6a und b. *Cortexveränderungen bei den sezierten Fällen II (31) und III (32).* a Fall II (31) Nissl. 240:1 Rindenanschnitt frontal. Disseminierter Nervenzelluntergang, schwer geschädigte Nervenzellen. Reichlich gewucherte Astroglia mit aktivierte Kernen und Hydrops. b Fall III (32) Goldner. 240:1 Ausschnitt aus der 2. und 3. Rindenschicht der Inselrinde mit gleichen Veränderungen

Zeichnung der Stammganglien. Ausgeprägter, symmetrischer Hydrocephalus internus einschließlich des IV. Ventrikels (Abb. 5). Starke Atrophie aller Kleinhirnläppchen beiderseits. Weiche Häute an der Basis etwas derb, unauffällige Gefäße.

Neurohistologischer Befund

Untersucht wurden alle wesentlichen Hirnregionen mit Ausnahme oberer Anteile der rechten Hemisphäre mit folgenden Methoden: Paraffinschnitte: H.-E., v. Gieson, Goldner, PAS, Nißl, Heidenhain, Klüver-Goldner, Kanzler, Bodian und Palmgren. Gefrierschnitte gering und stark betroffener Großhirnrindenabschnitte und des Kleinhirns; Sudan III, Sudan-Schwarz B, PAS sowie pH-abgestuftes Kresylviolett nach Hirsch-Peiffer.

Der gleiche Prozeß wie bei der Schwester (31) hat die ganze Großhirnrinde erfaßt, aber an zahlreichen Stellen ein fortgeschrittenes Stadium erreicht. Die Ausprägung korreliert mit der makroskopischen Rindenatrophie. In der normal breiten Rinde sieht man einen disseminierten Nervenzellausfall mit Störung des Schichtenaufbaues. Die noch erhaltenen Nervenzellen zeigen regellos nebeneinander alle Arten von Nervenzellschädigungen, die vor allem an den Pyramidenzellen der 3. und 5. Schicht schwer sind. Diffus gewucherte Astroglia ohne erkennbaren Zelleib durchsetzt alle Rindenschichten (Abb. 6b). Es besteht ein allgemeines Rindenödem und eine feinfleckige spongiöse Auflockerung an Stellen disseminierten Nervenzelluntergangs. Die in der 6. Schicht und dem subcorticalen Marklager gewucherte Astroglia ist gemästet. Vermehrte Gliafasern reichen von einer Chaslin-schen Randsklerose in die im ganzen Verlauf feinspongiös aufgelockerte 1. Rindenschicht. Die Mikroglia ist reaktionslos. Die Rindengefäße sind bis auf das perivaskuläre Ödem unauffällig. In *fortgeschrittenen* Stadien des Prozesses nimmt der Nervenzellausfall zu. Er bevorzugt dabei zunächst die 3. Schicht und greift rasch auf die anderen Schichten über. Die innere Körnerschicht und die basale Rindenschicht erweisen sich als resisterter. Den Untergang der Nervenzellen begleitet eine weiter fortschreitende Wucherung der Astroglia. Sie entwickelt sehr rasch große gemästete Formen, die jetzt erstmals auch in der 2.–5. Rindenschicht Gliafasern bilden und zunächst die spongiöse Auflockerung des Grundgewebes etwas verdecken (Abb. 7a und b). In diesem Stadium zeigt die Rinde eine deutliche Atrophie. Die Arteriolen und Capillaren sind erweitert und ihre Endothelien geschwollen. Eine Capillarneubildung wird an keiner Stelle beobachtet.

Während des weiteren Rindenumbau besitzen Gliamastzellen mehr und mehr das Bild. Schließlich besteht die ganze Hirnrinde, abgesehen von der stark sklerosierten I. Rindenschicht nur aus einem zellarmen groben Maschenwerk von Gliafasern und Gefäßen (Status spongiosus) (Abb. 8). Dieser Rindenumbau ist nicht auf die Rindentäler beschränkt, sondern zieht sich gleichmäßig über mehrere Windungstäler und Furchen hinweg.

Im Pallidum, in den Thalamuskernen, im Corpus subthalamicum und den Kernen des Hypothalamus sowie im Grau der Brücke ist der Prozeß von gleicher Qualität, erreicht aber nicht das extreme Ausmaß. Er beschränkt sich auf diffuse Nervenzellausfälle und eine mäßige Astrogliawucherung mit Hydrops. Im Caudatum und Putamen fehlen die großen Nervenzellen völlig, die kleinen sind nur z.T. ausgefallen. Die Markstrahlen sind entmarkt, zeigen eine Achsenzyllinderschädigung, aber keine wesentliche Astrogliawucherung und Sklerosierung. Nur im Thalamus sieht man stellenweise eine Sklerosierung. Sie ist dagegen unter dem Ependym des gesamten Ventrikelsystems und in der Brücke sehr ausgeprägt. Im Hirnstamm zeigen die langen Bahnen eine sekundäre Degeneration. Die unteren Oliven weisen einen leichten Zellausfall, eine reichliche protoplasmatische Astrogliawucherung mit Faserbildung und eine Markscheidenablassung im Vließ und Hilus auf.

Im Marklager des Großhirns sind die Veränderungen entsprechend der Schwere der Rindenschädigung abgestuft, gehen aber über die Markveränderungen einer sekundären Degeneration hinaus. Vor allem im subcorticalen, aber auch im tieferen Mark, ist die Wucherung der gemästeten Astroglia ungewöhnlich intensiv und

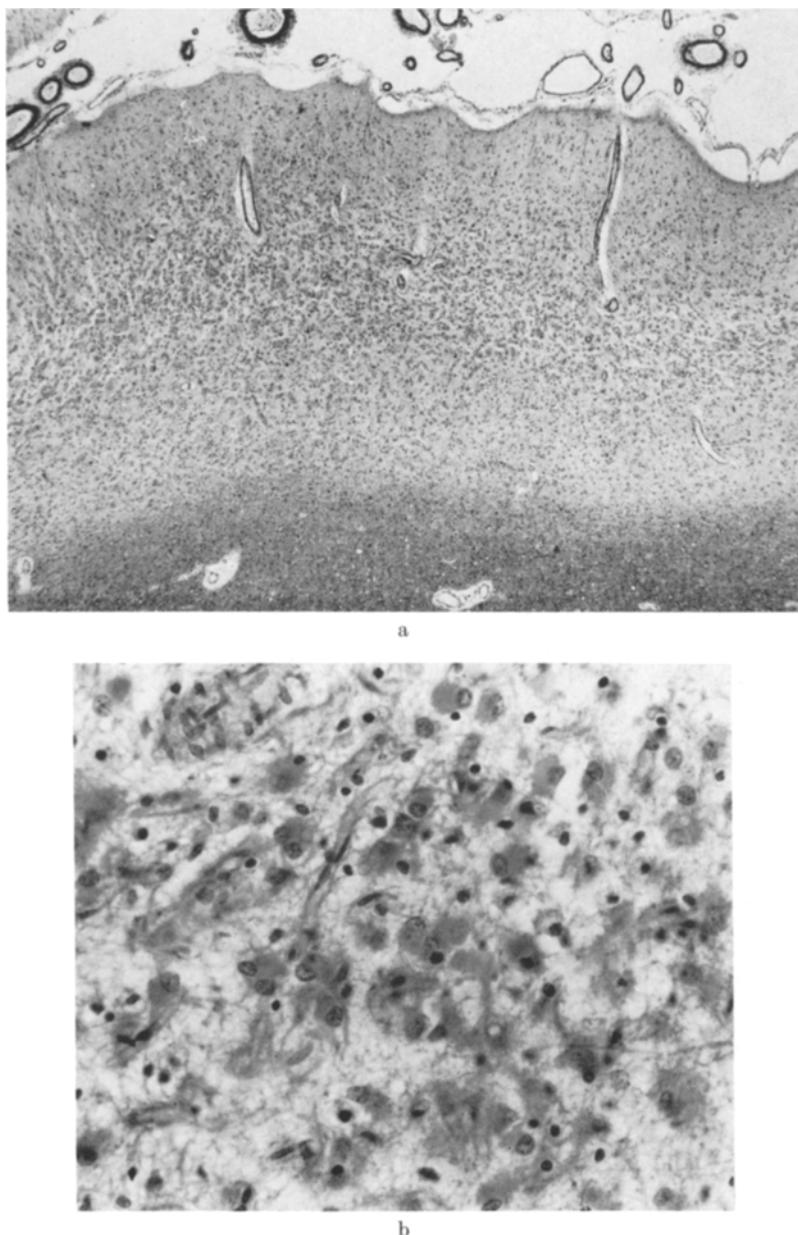


Abb. 7a und b. *Occipitalcortexveränderungen bei Fall III (32).* a Klüver-Goldner. 30:1 Schwerste Atrophie der occipitalen Rinde. Massive Wucherung protoplasmatischer Astroglia in den mittleren Rindenschichten. b Goldner. 300:1 Ausschnitt aus der occipitalen Rinde mit rasenförmig gewuchterter Astroglia

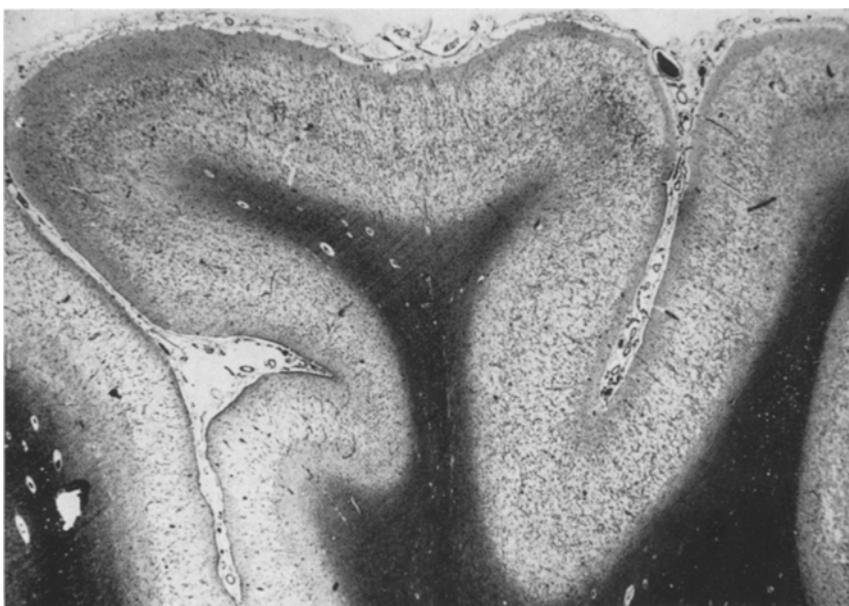


Abb. 8. *Endstadium der Großhirnrinde bei Fall III (32). Heidenhain. 9:1* Vollständiger Status spongiosus der Rinde (1. Rindenschicht erhalten). Diffuse Markscheidenabbläsung in der Markzunge

stellenweise rasenförmig dicht. Im Unterschied zur Rinde zeigt die Astroglia im Mark schon zu Beginn eine gleichmäßige Faserbildung. Die erhaltene Oligodendroglia ist geschwollen.

Schon unter den weniger veränderten Rindenabschnitten wird die Wucherung der Astroglia von einer Entmarkung begleitet. Sie ist an den Mark-Rindenstrahlen immer vollständig, greift von der Mark-Rindengrenze her ohne Schonung der Bogenfasern auf das subcorticale Mark über und setzt sich unscharf in das tiefere Mark fort. In der Capsula interna sind häufig zusammenhängende Faserbündel gleichmäßig entmarkt und von reichlich gemästeter Astroglia durchsetzt. Die Sehstrahlung ist auf beiden Seiten geschädigt und auch das Chiasma opticum ist leicht abgebläfft und sklerosiert. Neben der stärkeren, aber unvollständigen Entmarkung erkennt man unter den schwerer geschädigten Rindenabschnitten auch eine deutliche, diffuse Lichtung der Achsenzylinder. Sie ist aber durchweg geringer als die Markscheidenschädigung. In den stärker betroffenen Anteilen zeigt das Marklager daneben eine spongiöse Auflockerung, die wie die Markscheidenschädigung nicht perivaskulär betont ist.

Im Kleinhirn sind alle Läppchen gleichmäßig atrophiert. Sämtliche Purkinjezellen sind ausgefallen; eine massive Wucherung von Bergmannschen Zellen nimmt ihre Stelle ein. Ihre Gliafasern durchziehen in einer dichten isomorphen Wucherung die gesamte Molekularschicht und reichen auch in die Körnerzellschicht, die gleichmäßig gelichtet ist. Golgi-Zellen sind stellenweise erhalten. Der Nucleus dentatus weist einen unregelmäßigen Zellausfall und reichliche, etwas verdickt erscheinende

Capillaren auf. Das Kleinhirnmarklager, vor allem in den Markzungen leicht spongiös aufgelockert, zeigt eine Markscheidenabblässung und reichliche Gliazellvermehrung. Eine Sklerosierung betrifft gleichmäßig vor allem die Markzungen und greift auf die Körnerschicht über.

Die mit den entsprechenden Methoden faßbaren *Abbauprodukte* des degenerativen Prozesses sind gering. Selten nur sieht man in der Rinde eine Mikrogliazelle mit etwas sudanpositiver Substanz. Ein fixer Abbau wird im Stadium der sekundär einsetzenden massiven Astrogliauicherung beobachtet; es fehlen dabei Fettkörnchenzellen in den perivasculären Räumen. Hier sieht man, gelegentlich auch in der Gefäßwand gespeichert, kleine Mengen schwach gelblicher und PAS-positiver Substanz. Die gleichen Abbauprodukte finden sich in den erweiterten Perivasculärräumen des subcorticalen Marklagers, die vielfach von einem feinretikulären Maschenwerk durchzogen sind. An keiner Stelle enthält das Marklager Fettkörnchenzellen.

Zusammenfassung der klinischen Befunde

Die Krankengeschichten der drei Geschwister (Fall Nr. 30, 31 und 32) zeigen erstaunliche Übereinstimmungen. Die Erkrankung begann regelmäßig mit großen *linksbetonten tonisch-klonischen Anfällen*, häufig eingeleitet durch *Adversivanfälle* und herdbetonte Myoklonien. Im Intervall bestanden die *fokalen Myoklonien* fort. Schon in frühen Stadien der Erkrankung wurde von den beiden ältesten Geschwistern über *optische Spontanphänomene* (Dysmorphopsien 30 und 31, farbige Photismen 31 und Polypsie sowie optisch-vestibuläre Illusionen 30) berichtet. Das jüngste Kind (32) ist rasch erblindet. Die beiden älteren Geschwister hatten in den ersten Wochen eine *Hemianopsie* nach links. Pyramidale oder extra-pyramidale Symptome standen nicht im Vordergrund des Erkrankungsbildes. Es fand sich lediglich eine *postparoxysmale Parese* auf der Seite der herdbetonten Anfälle (30, 31). Eine zunehmende Tetraspastik hat sich nur bei dem jüngsten Kind (32) im Stadium fortgeschritten der Decortizierung eingestellt. Eine rasch fortschreitende Demenz ist ebenfalls nur bei diesem Kind eingetreten. Im *EEG* fand sich bei den drei Kranken eine Allgemeinveränderung mit fokalbetonten Krampferscheinungen (Polyspikes mit langsamer Nachschwankung), in allen Fällen anfangs *occipito-parietal rechts* betont. Im *Liquor* war das *Gesamteiweiß auf 2,0–5,4 KE erhöht*. Es bestand eine deutliche relative *Globulinvermehrung*.

Bemerkenswert ist die *Herdbetonung der neurologischen und optischen Reiz- und Anfallssymptome*, die bei den drei Geschwistern übereinstimmend die *rechte Hirnhälfte* betrafen. Auch die optischen Spontanphänomene sind nach den Untersuchungen von Mullan u. Penfield (1959) in die rechte Temporo-Parietalregion zu lokalisieren.

Die Verlaufsdauer der Erkrankung war unterschiedlich. Das 6jährige Mädchen (32) verstarb apallisch nach *8monatiger Krankheit*. Die 13jährige Schwester (31) starb im *Status epilepticus* nach *3monatiger Krankheit*.

heitsdauer. Der jetzt 28jährige Bruder (30) *lebt 3 Jahre* nach Krankheitsbeginn. Bei ihm ist zur Zeit die Erkrankung langsam progredient.

Zusammenfassung der neuropathologischen Befunde

Die histopathologischen Befunde (31 und 32) stimmen qualitativ überein, jedoch war der Hirnumbau bei der jüngeren Schwester (32) nach fast dreifacher Krankheitsdauer insgesamt wesentlich weiter fortgeschritten.

Nach dem histologischen Bild können wir bei dem in den einzelnen Hirnregionen unterschiedlich ausgeprägten Prozeß 3 Stadien unterscheiden.

Das *Anfangsstadium* ist durch einen diffusen Nervenzellschwund in allen Rindenschichten, eine Schädigung der verbliebenen Nervenzellen und eine ausgeprägte corticale und subcorticale Astrogliauucherung gekennzeichnet. Daneben besteht das Bild eines gleichmäßigen Rindenödems aller Schichten (Hydrops der Astroglia). Die Rindenmark-Strahlen sind entmarkt und eine diffuse Markscheidenabblässung und protoplasmatische Astrogliauucherung mit Sklerosierung betrifft das subcorticale Marklager. Die Bogenfasern bleiben nicht verschont. Die Veränderungen in den Stammganglien, im Cerebellum und im Grau des Hirnstammes gleichen qualitativ diesen Rindenveränderungen.

Im *zweiten Stadium* gehen die Nervenzellen lokal betont, gewöhnlich in der 3. Schicht beginnend und dann auf die anderen Schichten übergreifend, vollständig zugrunde. An diesen Stellen beginnt die Astroglia eine weitere Wucherung, wird gemästet und durchsetzt schließlich rasenförmig die Rinde. Kurzfristig tritt ein fixer Abbau ein. Im subcorticalen Mark nehmen die Veränderungen an Intensität zu.

Im *dritten Stadium* übernimmt die gemästete Astroglia in der Rinde eine intensive reparative Gliafaserbildung, die im Endzustand zu einem grobmaschigen Status spongiosus führt, in dem die Gliazellen und Capillaren vermindert sind. Unter der atrophen Rinde nimmt die Entmarkung zu. Die Achsenzylinder sind gleichmäßig gelichtet und es besteht eine ausgeprägte Wucherung gemästeter Glia mit Sklerosierung. Dem 3. Stadium entspricht im Kleinhirn eine gleichmäßige systematische Atrophie vom Purkinjezelltyp. Abgesehen von dem kurzfristigen fixen Abbau ist die Mikroglia an dem Prozeß nicht beteiligt.

Diskussion

Die Symptome der Erkrankung: *akuter Krankheitsbeginn mit epileptischen Anfällen*, die durch Adversivanfälle nach links eingeleitet werden, Myoklonien links brachio-facial, optischen Reiz- und Ausfallerscheinungen der rechten Hemisphäre, *Herdveränderungen im EEG*

rechts parieto-occipital und deutlicher Eiweißvermehrung im Liquor stimmen bei den drei Geschwistern vollständig überein. Danach können sie als die charakteristischen Zeichen der gleichen Hirnerkrankung aufgefaßt werden. Diese Erkrankung führte bei den beiden Mädchen im Alter von 6 und 13 Jahren innerhalb 8 und 3 Monaten zum Tode. Sie ist bei dem jetzt 28jährigen Bruder seit 3 Jahren nach akutem Beginn nur langsam progredient.

Nach den klinischen Symptomen war in jedem Einzelfall zunächst eine Encephalitis diagnostiziert worden. Das Auftreten der Erkrankung bei 3 von 4, möglicherweise sogar jedem der 4 Geschwister, weist jedoch auf eine *erbliche Erkrankung* hin. Das 4. Kind starb aus ungeklärter Ursache wenige Stunden nach der Geburt. Nur in der väterlichen Ascendenz sind 5 von 12 Verwandten in der Kindheit verstorben. In 2 Fällen wird von Krämpfen und Tod nach kurzer Krankheitsdauer berichtet. Der Erbgang ist nicht sicher zu bestimmen. Eine *autosomal-dominante Vererbung* mit unvollständiger Penetranz über die väterliche Ascendenz erscheint am wahrscheinlichsten. Konsanguinität läßt sich in den Stammbäumen der Eltern bis zum Anfang des 19. Jahrhunderts nicht nachweisen. Die Familie stammt aus Baden. Jüdische Vorfahren sind nicht bekannt.

Das familiäre Krankheitsbild konnte nach den klinischen Symptomen keiner der bekannten degenerativen Hirnerkrankungen des Kindes- und Jugendalters zugeordnet werden. Insbesondere waren nach den stoffwechselchemischen Untersuchungen eine metachromatische Leukodystrophie, eine Aminoacidurie und eine Tryptophanmangelencephalopathie mit erhöhter Xanthurensäureausscheidung auszuschließen. Toxikologische Untersuchungen brachten keine Klärung. Es war auch an eine Schwermetallintoxikation gedacht worden.

Zur Differentialdiagnose

Durch die pathologisch-anatomischen Befunde konnten ein primär die weiße Substanz betreffender Prozeß, insbesondere eine Leukencephalitis (v. Bogaert) und eine Lipoidose ausgeschlossen werden. Es ergaben sich morphologisch jedoch große Ähnlichkeiten mit den von Alpers u. a. beschriebenen *degenerativen Prozessen der grauen Substanz im Kindesalter* (Alpers, 1931, 1960; Christensen-Krabbe, 1949; Freedom, 1931; Ford et al., 1951; Palinsky et al., 1954; Blackwood et al., 1963, Dreyfuß u. Netsky, 1964). Von diesen, meist im Säuglingsalter auftretenden Erkrankungen trennen Ford et al. (1951) eine Gruppe mit Krankheitsbeginn zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr ab. Das Erkrankungsalter unserer Fälle (30, 31, 32 des Stammbaums) liegt mit 6, 13 und 25 Jahren noch höher. Sie unterscheiden sich klinisch darüber hinaus durch den akuten Beginn ohne vorausgehende Demenz und eine anhaltende *Eiweißvermehrung* mit relativer Globulinerhöhung im Liquor. Lediglich

bei zwei Fällen von Blackwood et al. (1963) (Fall 3 und 4) wird eine solche Eiweißverhöhung von 140—160 mg-% beschrieben. Die von den einzelnen Autoren mitgeteilten EEG-Befunde sind uneinheitlich. Ford et al. (1951), Dreyfuß u. Netsky (1964) und Blackwood et al. (1963) (Fall 3 und 4) beschreiben eine uncharakteristische Allgemeinveränderung, während Palinsky et al. (1954) (Fall 3) und Blackwood et al. (1963) (Fall 1) krampfspezifische Aktivität, z.T. mit Betonung über einer Hemisphäre, erwähnen.

Klinische Herdzeichen und eine entsprechende Betonung der Atrophie einer Hemisphäre bei der Alpersschen Poliodystrophie beschreiben Ford et al. (1951), Palinsky et al. (1954) und Dreyfuß u. Netsky (1964). Diese betrafen 4 mal die linke und 3 mal die rechte Hemisphäre. Ein familiäres Vorkommen wurde von den gleichen Autoren bei insgesamt 6 Jungen und 3 Mädchen aus 4 Familien gesehen.

Klinisch läßt sich das Krankheitsbild der hier beschriebenen Geschwister eindeutig von dem der Fälle von Laurence u. Cavanagh (1968) unterscheiden. Diese haben die neuropathologisch ähnlichen Befunde nicht der Alpersschen Krankheit zugeordnet, sondern für möglich gehalten, daß das von ihnen beschriebene Krankheitsbild die *juvenile Form der subakuten spongiösen Encephalopathie* (Nevin et al., 1960) darstelle.

Aus der Guppe der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit (van Rossum, 1968) zeigt vor allem die präsenile corticostriäre Degeneration (Heidenhain, 1929) klinisch große Ähnlichkeit mit dem hier beschriebenen Krankheitsbild. Bei den in der Literatur bisher beschriebenen Fällen handelt es sich aber durchweg um Patienten jenseits des 50. Lebensjahres.

Eine Ödemkrankheit (van Bogaert-Bertrand, 1967; Meyer, 1950) kann histologisch ausgeschlossen werden. Auch wurde diese bisher nur für das frühe Kindesalter beschrieben.

Pathologisch-anatomisch konnte bei Fall 32 eine schwerste Atrophie der Hirnrinde nachgewiesen werden, die der frühzeitigen Erblindung entsprechend occipital besonders stark ausgeprägt war. Nach 8monatiger Krankheitsdauer war aber eine Rechtsbetonung der Atrophie entsprechend den klinischen Herdsymptomen, vor allem zu Beginn der Erkrankung, nicht mehr erkennbar. Bei Fall 31 lagen nur histologische Präparate vor. Im Sektionsprotokoll wurde eine makroskopisch erkennbare Rindenatrophie nicht beschrieben.

Zur Neuropathologie

Histologisch ist der Prozeß durch einen diffusen Schwund des nervösen Parenchyms im Groß- und Kleinhirn, in den Stammganglien und in den Brückenkernen, aber auch durch eine diffuse Markscheiden-

schädigung gekennzeichnet. Schon in frühen Stadien findet sich eine reiche *Wucherung der Astroglia* in der grauen Substanz und dem subcorticalen Marklager, die nicht als reparativ oder als Folge einer sekundären Degeneration gedeutet werden kann. Der geschwollene Zelleib und die ödematos erweiterten Fortsätze der gewucherten Astroglia um die Nervenzellen und Gefäße (Hydrops), sowie ihre großen aktivierten Kerne mit deutlichen Nucleoli sprechen für eine intensive Steigerung des Stoffwechsels der Astroglia. Die gleichzeitige Schädigung und der diffuse Untergang von Nervenzellen, der in der Rinde den Schichtenaufbau meist nicht mehr erkennen läßt, sind ein weiteres wesentliches Merkmal des Prozesses. In den frühen Stadien fehlt eine Reaktion der Mikroglia.

Das Gewebssyndrom kann mit Seitelberger (1965) als *glioneurale Dystrophie* bezeichnet werden. Nach seiner Auffassung sollen dabei die für den Stofftransport zwischen Blut und nervösem Parenchym verantwortlichen Astrogliazellen von dem Krankheitsprozeß primär betroffen sein, wenn auch über den primären Angriffsort der Schädigung in dem funktionellen Komplex Gefäß-Astroglia-Nervenzelle bisher nichts bekannt ist. Es wird angenommen, daß es sich bei den zu dieser Gruppe degenerativer Krankheiten gehörenden Prozessen um Störungen des Eiweißstoffwechsels handelt (Enzymstörung mit histotoxischen Metaboliten?). Jedenfalls ist für die gliadystrophischen Gewebssyndrome eine bestimmte pathogenetische Konstellation verantwortlich, und es manifestiert sich in ihnen nicht etwa eine banale Permeabilitätsstörung, d. h. ein uncharakteristischer Ödemzustand (Seitelberger, 1968).

Eine *primäre Beteiligung der Astroglia bei degenerativen Prozessen* (Foley u. Denny-Brown, 1957) wurde bisher vorwiegend bei Erkrankungen des Praeseniums (Jakob-Creutzfeldtsche Krankheit, präsenile spongiöse Encephalopathie [Nevin et al., 1960], präsenile gliale Dystrophie [Neumann u. Cohn, 1967]) diskutiert. Unter Beziehung auf eine solche primäre Astrogliawucherung hat Seitelberger (1961) in einer Diskussionsbemerkung unseren Fällen ähnliche *Befunde bei Kindern* (2 Geschwister von 2 und 6 Jahren) mitgeteilt. Bei ihnen fanden sich nach einem Krankheitsbild mit progressivem geistigem und körperlichem Abbau, Myoklonien und epileptischen Anfällen übereinstimmende histologische Veränderungen, die in einer ausgedehnten spongiösen Degeneration größerer Areale des cerebralen Cortex einschließlich des subcorticalen Marklagers sowie in den basalen Ganglien und dem Cerebellum bestanden. Die frühesten Veränderungen waren dabei eine Hyperplasie und Proliferation der Astroglia; es kam zu Nervenzellausfällen, im Endstadium zu einem parenchymfreien Netzwerk aus Gefäßen, Glifasern und wenigen Astrocyten. Das Marklager zeigte eine allgemeine diffuse Hyperplasie der Astroglia und isomorphe

Gliose. Seitelberger (1969) hat für unsere beiden Beobachtungen die Übereinstimmung der histologischen Veränderungen mit seinen Befunden bestätigt.

Bei unseren Fällen ist die protoplasmatische Astrogliauwucherung im Mark, vor allem subcortical, ausgeprägter, als es bei der anfänglich nur geringen Markscheidenschädigung zu erwarten ist. *Die Astroglia ist also sowohl in der Rinde als auch im Mark primär an dem degenerativen Prozeß beteiligt.* Die histologischen Veränderungen unserer Beobachtungen zeigen große Ähnlichkeit mit der Alpersschen diffusen progressiven Degeneration der grauen Substanz des Gehirns bei Kleinkindern (Poliodystrophia cerebri progressiva infantilis [Christensen-Krabbe, 1949]). Es kann nicht entschieden werden, ob die Astrogliauwucherung im Mark soweit über die Astroglieveränderungen bei den bisher in der Literatur mitgeteilten Fällen von Poliodystrophie hinausgeht, daß diese zusammen mit den aufgezeigten Unterschieden im klinischen Syndrom differentialdiagnostisch verwertet werden kann und damit das hier beschriebene Krankheitsbild als eigene Krankheitseinheit abgetrennt werden kann. Alpers (1931) beschreibt immerhin neben der diffusen Schädigung der Nervenzellen eine astrogiale Wucherung und charakterisiert den Prozeß als „chiefly neuroglial“. Auch eine Schädigung oder ein Verlust der Myelinstrukturen in der Rinde und im Grau des Hirnstamms wird erwähnt.

Es wird vielfach bestritten, daß es sich bei den Degenerationen der grauen Substanz im Kindesalter um eigenständige degenerative Prozesse handelt. Sie werden vielmehr von einigen Autoren als die Folge einer vasculär-hypoxischen Schädigung aufgefaßt. Dabei werden als Ursache Geburtstraumen, frühkindliche Meningitiden, häufig zusammen mit epileptischen Anfällen angeschuldigt (Courville, 1958; Greenhouse u. Neubürger, 1964, dort auch weitere Literatur). In unseren Fällen sprechen viele Gründe *gegen* eine wesentliche vasculär-hypoxische Schädigung. Klinisch bestand bei keinem der Kinder ein Geburtstrauma. Sie entwickelten sich bis zum Beginn der Krankheit geistig und körperlich normal und wesentliche Krankheiten, insbesondere eine Meningitis, eine Encephalitis oder ein Anfallsleiden gingen nicht voraus. Die bei Krankheitsbeginn auftretenden großen Anfälle waren ein Symptom neben anderen und nicht die Ursache dieses Krankheitsbildes. Scholz (1951) und Peiffer (1963) haben gezeigt, daß bei reinen Krampfschäden das Bild der elektiven Parenchymnekrose in der Hirnrinde nicht überschritten wird. Auch spricht in unseren Fällen das Verteilungsmuster der Läsionen in der grauen Substanz, die in den occipitalen Rindenarealen unter Einschluß der Sehregion ausgeprägt und auch im Hirnstamm vorhanden sind, das Ammonshorn dagegen in beiden Fällen verschonten, gegen eine krampfbedingte hypoxisch-ischämische Schädigung. Eine sekundäre chronische

Ödemschädigung führt im allgemeinen zu einer Zunahme perivasculären Bindegewebes und fleckigen Marklagerveränderungen, die in unseren Fällen fehlen. Für die von Alpers (1931), Christensen-Krabbe (1949), Ford et al. (1951) und Kramer (1953) beschriebenen Beobachtungen erwähnt Peiffer (1963) ausdrücklich, daß es unstatthaft sei, sie allein auf die begleitenden Krämpfe zu beziehen.

Es bleibt offen, ob der *akute Beginn* jeweils durch eine *Infektion* ausgelöst wurde. Bei zweien der Geschwister, Fall I (30) und III (32) ist eine solche anamnestisch faßbar. Fall III (32) erkrankte 3 Wochen vor dem akuten Beginn an *Masern*, nachdem eine Hulusdrüsentuberkulose 3 Monate vorausgegangen war und hatte eine *Pneumonie*. Fall II (31) hatte nur eine Leukocytose von $15500/\text{mm}^3$. Bei Fall I (30) bestand neben einer anfänglichen *Stomatitis aphthosa* ein stark erhöhter *Toxoplasmosetiter*. Der Verlauf der Titer kann auf eine frische Infektion hinweisen. Die nur geringe Pleocytose im Liquor, vor allem aber die hochgradige Übereinstimmung der klinischen Krankheitszeichen mit denen der Geschwister, die sogar die Seitenbetonung der Anfälle betrifft, lassen eine akute *Toxoplasmose-Encephalitis* als Alleinursache der Symptome bei diesem Patienten ausschließen. Es erscheint möglich, daß der bis dahin inapparente, *genetisch bedingte Krankheitsprozeß durch eine Infektion gebahnt und klinisch manifest wurde*.

Literatur

- Alpers, B. J.: Diffuse progressive degeneration of the gray matter of the cerebrum. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **25**, 469—505 (1931).
— Progressive cerebral degeneration of infancy. J. nerv. ment. Dis. **130**, 442—448 (1960).
Blackwood, W., P. H. Buxton, J. N. Cumings, D. J. Robertson, and S. M. Tucker: Diffuse cerebral degeneration in infancy. (Alpers' disease.) Arch. Dis. Childh. **38**, 193—204 (1963).
Christensen, E., and K. H. Krabbe: Poliodystrophy cerebri progressiva (infantilis). Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **61**, 28—43 (1949).
Courville, C. B.: Etiology and Pathogenesis of laminar cortical necrosis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **79**, 7—30 (1958).
Dreifuß, F. E., and M. G. Netsky: Progressive poliodystrophy. Amer. J. Dis. Child. **107**, 649—656 (1964).
Foley, J. M., and D. Denny-Brown: Subacute progressive encephalopathy with bulbar myoclonus. J. Neuropath. exp. Neurol. **16**, 133—136 (1957).
Ford, F. R., S. Livingston, and C. V. Pryles: Familial degeneration of the cerebral gray matter in childhood. J. Pediat. **39**, 33—43 (1951).
Freedom, L.: Cerebral birth palsies. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **26**, 524—548 (1931).
Greenhouse, A. H., and K. T. Neubürger: The syndrome of progressive cerebral poliodystrophy. Arch. Neurol. (Chic.) **10**, 47—57 (1964).
Heidenhain, A.: Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des ZNS im Praesenium. Z. ges. Neurol. Psychiat. **118**, 49—114 (1929).

- Kramer, W.: Poliodysplasia cerebri. *Acta psychiat. scand.* **28**, 413–427 (1953).
- Laurence, K. M., and J. B. Cavanagh: Progressive degeneration of the cerebral cortex in infancy. *Brain* **91**, 261–280 (1968).
- Meyer, J. E.: Über eine Ödemkrankheit des Zentralnervensystems im frühen Kindesalter. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **185**, 35–51 (1951).
- Mullan, S., and W. Penfield: Illusions of comparative interpretation and emotion. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **81**, 269–284 (1959).
- Neumann, M. A., and R. Cohn: Progressive subcortical gliosis, a rare form of presenile dementia. *Brain* **90**, 405–418 (1967).
- Nevin, S., W. H. McMenemy, S. Behrman, and D. P. Jones: Subacute spongiform encephalopathy—a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* **83**, 519–564 (1960).
- Palinsky, M., Ph. Kozinn, and H. Zahtz: Acute familial infantile heredodegenerative disorder of the central nervous system. *J. Pediat.* **45**, 538–545 (1954).
- Peiffer, J.: Morphologische Aspekte der Epilepsien. Monograph. aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie, Bd. 100. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
- Rossum, A., van: Spastic pseudosclerosis (Creutzfeld-Jakob disease). In: Vincken, P. J., and G. W. Bruyn, Ed.: *Handbook of clinical Neurology*, Vol. VI, pp. 726–760. Amsterdam: North Holland Publishing Company 1968.
- Scholz, W.: Die Krampfschädigungen des Gehirns. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951.
- Seitelberger, F.: Diskussionsbemerkung. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **20**, 317 (1961).
- Zur allgemeinen Histopathologie degenerativer Prozesse des Nervensystems. *Acta med. Acad. Sci. hung.* **21**, 449–459 (1965).
- Praesenile gliale Dystrophie. *Acta neuropath. (Berl.) Suppl.* **4**, 109–118 (1968).
- Diskussionsbemerkung. Referiert in *Sitzungsber. Vereinigung Deutscher Neuropathologen und Neuroanatomen. Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **194**, 103 (1969).
- Silberman, J., H. Cravioto, and J. Feigin: Cortico-striatal degeneration of the Creutzfeldt-Jakob type. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **20**, 105–118 (1961).
- Van Bogaert, L., and J. Bertrand: Spongy degeneration of the brain in infancy. Amsterdam: North Holland Publishing Company 1967.

Dr. Harold Klein
Psychiatrische und Nervenklinik
der Universität
7800 Freiburg i. Br., Hauptstr. 5

Dr. Johannes Dichgans
Neurologische Klinik
der Universität
7800 Freiburg i. Br., Hansastr. 9