

Subakute präsenile spongiforme Encephalopathie mit occipitalem Schwerpunkt und Rindenblindheit (Heidenhain-Syndrom)*

WOLFGANG SCHLOTE

Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen, Korbinian-Brodmann-Haus
(Direktor: Prof. Dr. J. Peiffer)

Eingegangen am 11. Januar 1970

Subacute Presenile Spongiforme Encephalopathy with Occipital Predilection and Cortical Blindness (Heidenhain-Syndrome)

Summary. A 60-year old healthy farmer became ill four months before his death suffering from violent headache, vertigo and attacks of anxiety. A brain tumor was suspected and the patient was admitted to a psychiatric hospital. Neurological examination revealed visual deterioration of cortical type and lack of coordination of voluntary movements. The rapidly progressing disease led finally to cortical blindness, troubled consciousness and epileptiform seizures. The EEG showed spikes preceded and followed by slow waves, complexes characteristic of myoclonic jerks. There were no signs of focal lesions. Autopsy of the brain revealed widespread neuronal loss, atrophied and shrunken cells in the cerebral cortex accompanied by a proliferation of astrocytes with large nuclei and abundant cytoplasm. These changes increased from the frontal to the occipital lobe. The most severe lesions of this type were found in the area striata of the occipital cortex. In other parts of the cortex a status spongiosus of astrocytic origin had developed in focal or laminar distribution, in some places involving the entire cortex. Nerve cells were well preserved in these regions, the number of astrocytes was not increased. The two types of lesions were locally independent from each other but could be found superimposed. The cerebellum, brain stem and spinal cord (cervical level) were normal. Whereas the neuronal changes corresponded to the neurological symptoms of focal type, the spongiform dystrophy which showed no topographic predilection could be correlated to the final dyskinetic-myoclonic state and to the EEG. Absence of stainable capillaries in areas of severe status spongiosus indicated disordered local microcirculation caused by uniform astrocyte swelling.

The placement of the Heidenhain syndrome within the group of subacute spongiform encephalopathies is defined by and distinguished from the fronto-cortico-striio-nigro-spinal type of the disease (Morbus Jakob Creutzfeldt). The different topography of the lesions and pathogenetic problems of the two types of tissue alteration are discussed with references to the recently demonstrated transmission of the disease in primates.

Key-Words: Presenile Spongiform Encephalopathy — Heidenhain-Syndrome — Creutzfeldt-Jakob's Disease — Status Spongiosus — Hyperplasy of Astrocytes — Cortical Blindness — Slow Virus Disease.

* Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. W. Scholz zum 80. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

Zusammenfassung. Ein 60jähriger Landwirt erkrankte aus voller Gesundheit 4 Monate vor dem Tode mit Kopfschmerzen, Schwindelerscheinungen und Angstzuständen. Unter dem Verdacht eines raumfordernden Prozesses erfolgte Krankenhausaufnahme. Neurologisch Koordinationsstörungen, corticale Sehstörungen, rasche Progredienz der Symptomatik, zuletzt Rindenblindheit, Bewußtseinsveränderungen, epileptiforme Krampfanfälle. Im EEG Verlangsamung, steile Wellen mit träge Vor- und Nachschwankung, kein Herdbefund. *Histologische Untersuchung des Gehirns* ergab verbreitet neuronale Zellausfälle, atrophische und geschrumpfte Nervenzellen in der Großhirnrinde mit fronto-occipital zunehmender Intensität und schwerster Ausprägung in der Area striata. In den neuronal geschädigten Rindenabschnitten Hyperplasie großkerniger, plasmareicher Astrocyten mit *Gliaraserbildung in der Area striata*. In anderen Rindenabschnitten disseminierter oder laminärer bis totaler gliogener (astrocytärer) *Status spongiosus* ohne Nervenzellschäden und ohne Gliavermehrung. Die beiden Schadensmuster wechseln meist miteinander ab, Überlagerung kommt seltener vor. Kleinhirn, Hirnstamm und Halsmark sind unauffällig. Während die neuronalen Schäden mit den klinisch-neurologischen Herdzeichen korrespondieren, wird der gliogene Status spongiosus, der eine unregelmäßige Verteilung zeigt, zu den EEG-Veränderungen und zu dem dyskinetisch-myoklonischen Endstadium der Erkrankung in Beziehung gesetzt. Fehlende Capillarfüllung in Rindenabschnitten mit schwerer spongiöser Dystrophie lässt auf sekundäre Störungen der Mikrozirkulation durch generalisierten Astrocytenhydrops schließen.

Die Position des Heidenhain-Syndroms in der Gruppe der subakuten präsenilen spongiformen Encephalopathien wird durch Gegenüberstellung mit den fronto-cortico-strio-nigro-spinal betonten Formen der Erkrankung (Morbus Jakob-Creutzfeldt) präzisiert. Die unterschiedliche Topik der Parenchymsschäden innerhalb der Erkrankungsgruppe wird unter Berücksichtigung der inzwischen mehrfach gesicherten Übertragbarkeit der Erkrankung erörtert.

Schlüsselwörter: Präsenile spongiforme Encephalopathie — Heidenhain-Syndrom — Creutzfeldt-Jakobsche Krankheit — Astrocytenhyperplasie — Status spongiosus — Rindenblindheit — „Slow-Virus“-Infektion.

Nachdem die Übertragung der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung durch intracerebrale Inoculation vom Menschen auf Schimpansen (Gibbs et al., 1968) und von diesen in weiteren Passagen auf andere Schimpansen in mehreren Fällen (Gibbs u. Gajdusk, 1969) gelungen ist, bestehen wenig Zweifel, daß eine Infektionskrankheit vorliegt. Unter Berücksichtigung der Inkubationszeit von 12 bis 14 Monaten (s. S. 364) ist in erster Linie an ein *Slow Virus* als übertragbares Agens zu denken. Das seltene „familiäre“ Auftreten der Erkrankung (Jacob, Pyrkosch u. Strube, 1950) kann auch durch infektiöse Ätiologie erklärt werden, wenn auch der Infektionsmodus ungewiß bleibt. Ähnliche durch Slow-Viren hervorgerufene Erkrankungen des Zentralnervensystems sind wahrscheinlich die Kuru-Encephalopathie des Menschen, die Serapie-Encephalopathie der Ratten und die Visna-Encephalopathie der Schafe. Die topographischen Besonderheiten des pathologischen Prozesses sind unter neuen Gesichtspunkten zu beurteilen, wenn sie nicht mehr als Ausdruck eines systemgebundenen, primär-degenerativen Prozesses, sondern als Ergebnis der Interaktion von Virus und Zelle aufgefaßt

werden müssen. Es erhebt sich die Frage, ob in Verteilungsmuster und Typ der Gewebsveränderungen Ähnlichkeiten mit anderen Virus-Encephalitiden bestehen. Seit den Arbeiten von Heidenhain (1929) werden die vor allem das Großhirn ergreifenden, mit besonders deutlichen spongiösen Rindenveränderungen einhergehenden Fälle von denjenigen abgetrennt, die systematisch das pyramidal- und extra-pyramidal-motorische System von den Betzschén Riesenzellen der vorderen Zentralwindung bis zu den motorischen Vorderhornzellen ergreifen und nur fakultativ zur spongiösen Dystrophie der grauen Substanz führen. Da zwischen den beiden Typen der Erkrankung zahlreiche Übergangsfälle bekannt geworden sind, wird die Bezeichnung: *subakute, präsenile spongiforme Encephalopathie* (SSE) heute meist als übergeordneter nosologischer Begriff verwendet (Jones u. Nevin, 1954; Meyer, Leigh u. Bagg, 1954; Jacob, Eicke u. Orthner, 1958). Unter den Fällen mit überwiegender Ausbreitung im Großhirn sind immer wieder Erkrankungen mit führenden klinisch-neurologischen *Störungen im visuellen System* und korrespondierenden besonders schweren Parenchym-schäden in den Occipitallappen aufgefallen (Tab. 2). Der Verlauf ist in diesen Fällen auffallend kurz. Die beiden ersten Beobachtungen Heidenhains gehören hierher; die occipital betonten Fälle werden daher als Variante oder Typ Heidenhain der SSE oder als *Heidenhain-Syndrom* bezeichnet. In einem derartigen Fall, über den hier berichtet wird, lag eine besonders eindrucksvolle topographische Inkongruenz von Nervenzellschäden und spongiösen Rindenveränderungen vor, die uns veranlaßte, die pathogenetischen Mechanismen erneut zu diskutieren. Der Auffassung, die spongiösen Rindenveränderungen seien Resultat lokaler Kreislaufstörungen (Jones u. Nevin, 1954; Nevin et al., 1960; Crompton, 1963; Brion, 1967), stehen histopathologische Veränderungen in unserem Fall entgegen, die den umgekehrten Schluß zulassen, daß schwere spongiöse Rindenveränderungen zu lokalen Durchblutungsstörungen führen können.

Der Fall

Klinische Angaben. B. K. (FA 60/57)¹. 60jähriger Mann, Landwirt, Mutter mit 72 Jahren an einem Carcinom, Vater mit 74 Jahren mit Extremitätengangrän gestorben. Ein Bruder an Herzinsuffizienz mit kardialen Ödemen gestorben. Ein weiterer Bruder und eine Schwester gesund. 2 gesunde Kinder. Pat. hat im Kindesalter keine schwere Erkrankung durchgemacht. Teilnahme an beiden Weltkriegen, keine Gesundheitsschäden. Mit 45 Jahren Angina tonsillaris, anschließend Glomerulonephritis. Sonst keine ernstlichen Krankheiten erinnerlich. Hat bis vor Krankenhaus-aufnahme als Landwirt gearbeitet.

¹ Herrn Prof. Dr. G. Peters danke ich für die Überlassung der Krankengeschichte, des Sektionsbefundes und der histologischen Präparate aus der Sammlung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, München.

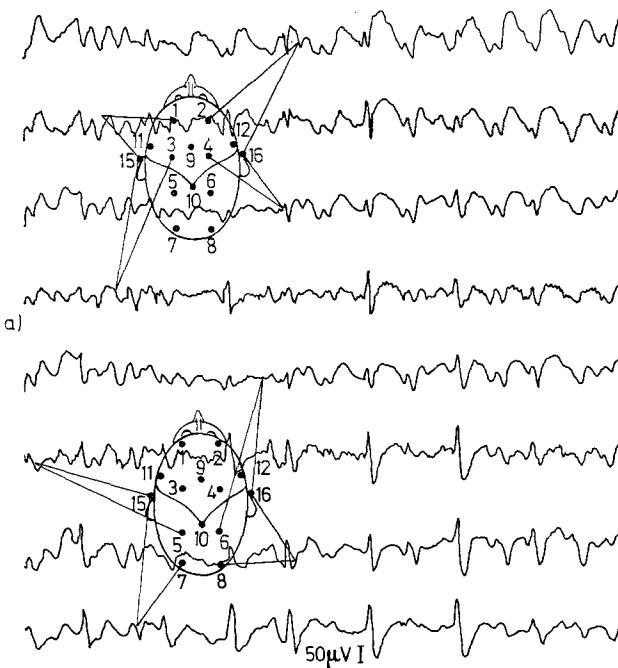


Abb. 1a und b. Ausschnitte aus dem EEG, 7 Tage vor dem Tode im dyskinetisch-ataktischen Endstadium. Intermittierende steile Wellen mit träger Vor- und Nachschwankung

Jetzige Erkrankung. 2½ Monate vor Krankenhausaufnahme anfallsweise Schläfenkopfschmerzen beiderseits, zugleich Schwindelgefühl mit Flimmern vor den Augen, Leeregefühl im Kopf, Ohrgeräusche, konnte während der anfallsartigen Zustände nicht lesen, aufsteigendes Angstgefühl. Gelegentlich Bewußtseinstrübung während der Anfälle. Der Pat. registrierte die Zustände zunächst als Herzanfälle, hatte jedoch keine Schmerzen in der Herzgegend, keine Atemnot beim Treppensteigen, keine Ödeme, keine Tachykardie. — Seit der gleichen Zeit Schlafstörungen, Gewichtsabnahme. Kein Appetitverlust. Stuhlgang und Miktion ungestört.

1. *Krankenhausaufnahme* (Landeskrankenhaus Coburg). Einweisung wegen Verdachtes auf raumfordernden Prozeß. Pat. machte einen schwerkranken Eindruck, er schien geistig verlangsamt. Keine Hirnnervensymptomatik. Keine Druck- oder Klopftestempfindlichkeit des Schädels. Augenhintergrund unauffällig. Kein Meningismus. Lasègue u. Kernig negativ. Eigenreflexe seitengleich lebhaft, keine Kloni. BDR nur in den oberen Etagen auslösbar. Babinski negativ, auch sonst keine Pyramidenzeichen. Chvostek negativ. Keine Koordinationsstörungen. Kein Schwanken beim Blindgang. — Struma. Lungenemphysem. Herz und Aorta klinisch unauffällig. Blutdruck 140/100 mm Hg. Röntgenaufnahme des Schädels: geringe Hyperostose der Kreuznaht, Verkalkung der Falx cerebri und des Sinus longitudinalis. Schwere Spondylitis deformans der unteren HWS und der oberen BWS, arthrotische Veränderungen an sämtlichen Zwischenwirbelgelenken.

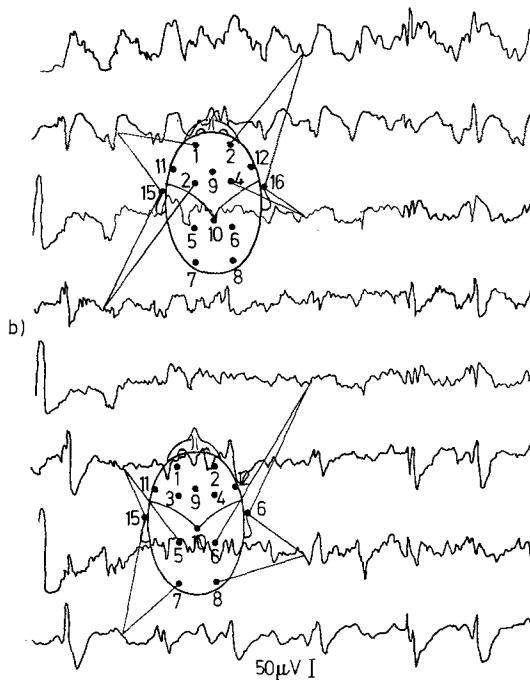


Abb. 1 b

12 Tage nach der Aufnahme gab der Pat. an, nicht mehr richtig zu sehen. Der zugezogene Ophthalmologe stellte verstärkte Excavation der Papille und Hyperopie mit Astigmatismus fest. Er verordnete eine Lesebrille. Es wurde eine zentrale Sehstörung vermutet. In den folgenden Tagen Schwanken beim Gehen, zunehmende motorische Unsicherheit. Ataxie und Dysmetrie traten auf, dazu Verwirrtheit. Pat. klagte, daß er jetzt gar nicht mehr sehen könne. Er konnte die Zahl vorgehaltener Finger angeben, wußte aber nicht, was ein Federhalter war, drehte seine Brille in der Hand, ohne zu wissen, wie er sie aufsetzen sollte. Lief verstört umher. Wortfindungsstörungen und Hörstörungen traten auf. Nach Aufforderung, seinen Namen zu schreiben, malte der Pat. Striche und Kreise. Nervenärztliche Untersuchung ergab den Verdacht auf einen hirnatrophischen Prozeß. Auf Wunsch der Tochter wurde Pat. auf eigene Verantwortung am 20. Tag nach der Aufnahme nach Hause entlassen.

Die 2. *Krankenhausaufnahme* erfolgte 11 Tage später (Städt. Krankenhaus Bamberg). Der Pat. erschien vorgealtert. Motorische Unruhe. Starke Ataxie, dysmetrische Bewegungen, Hypertonie der Muskulatur, positiver Saugreflex und Greifreflex. Pupillen seitengleich weit und rund, reagierten auf Lichteinfall. Lidschutzreflex fehlte. Pat. war nicht mehr richtig ansprechbar, sah bei Anruf in verschiedene Richtungen, erkannte offenbar nichts mehr. Zeitweise Bewußtseinstrübung.

EEG. (Nervenklinik Bamberg)². Sehr unregelmäßiges Hirnstrombild mit Vorherrschenden langsamem Wellen, reichlich Delta- und Thetawellen von 2—4,5 Hz und 50—100 mV über allen Hirnregionen. In den unipolaren Ableitungen trat die Verlangsamung maximal über den frontalen Bereichen auf. Gelegentlich ließ sich eine Linksbetonung beobachten. Eingestreut waren häufig hohe, spitze, biphasische Entladungen, die mit einer Frequenz von etwa 1 sec auftraten. Zusammen mit vorangehenden oder nachfolgenden trügeren Nachschwankungen bildeten sie angedeutete Krampfwellenkomplexe (Abb. 1). Auch diese erschienen manchmal links ausgeprägter als rechts. In den bipolaren Ableitungen durchweg das gleiche Bild. Insgesamt schwer abnormes EEG mit erheblicher diffuser Verlangsamung und Dysrhythmie und intermittierenden Krampfpotentialen ohne sichere Herdveränderungen, ohne Krampffocus.

In den folgenden Tagen traten Krampfanfälle von kurzer Dauer mit nachfolgender Bewußtlosigkeit auf. Der allgemeine Zustand verschlechterte sich zunehmend. Hinzu traten Schluckstörungen. In den letzten Tagen mehrere generalisierte Krampfanfälle. Die Luftencephalographie ergab einen Hydrocephalus internus und externus. Blutdruck 160/100 mm Hg. Exitus letalis 4 Monate nach Beginn der klinischen Symptomatik mit hohen, offensichtlich zentralen Temperaturen.

Zusammenfassung des klinischen Verlaufes

Ein 60jähriger Landwirt erkrankt mit anfallsartigen Kopfschmerzen, die von Schwindel- und Angstgefühl, Augenflimmern und Ohrgeräuschen begleitet sind. 2½ Monate nach Beginn der Symptomatik erfolgt Krankenhausaufnahme mit Verdacht auf einen räumfordernden Prozeß. Patient macht einen schwerkranken Eindruck, zeigt jedoch keine neurologischen Ausfallserscheinungen. Keine Zeichen einer Herz- oder Kreislauferkrankung. Nach 2 Wochen treten Sehstörungen, Unsicherheit beim Gehen, Ataxie und Dysmetrie auf, später optische und akustische Agnosie, Apraxie, Wortfindungsstörungen und Verwirrtheit. Röntgenologisch Hydrocephalus internus und externus. Schwer verändertes EEG mit Verlangsamung, Dysrhythmie und intermittierenden Krampfpotentialen ohne Herd. Im Endstadium primitive Reflexe, motorische Unruhe, Schluckstörungen, Bewußtseinstrübung, mehrere generalisierte Krampfanfälle. Exitus letalis mit zentraler Hyperthermie 4 Monate nach Beginn der Erkrankung.

Pathologisch-anatomische Befunde

Autopsie. Rechtsseitige Herzdilatation mit Atrophie. Lungenemphysem. Akute Stauung in allen Organen. Pleuraverwachsungen. Tracheitis, Bronchitis. Hirnsektion: Hirngewicht nach Formalinfixierung 1310 g. Meningealfibrose fronto-parietal. Leichte Erweiterung der Furchen zwischen den Windungen fronto-parietal bds. Basale Hirngefäße zartwandig, keine atheromatösen Wandinlagerungen. Bindegewebe der basalen Cisternen zart. Keine Hirndruckzeichen. Mäßige symmetrische Erweiterung des Ventrikelsystems (Seitenventrikel, III. Ventrikel).

2 Herrn Medizinaldirektor Priv.-Doz. Dr. L. Baumer, Leiter der Nervenklinik Bamberg, danke ich für die Überlassung des Orginal-EEG und die Genehmigung zur auszugsweisen Wiedergabe.

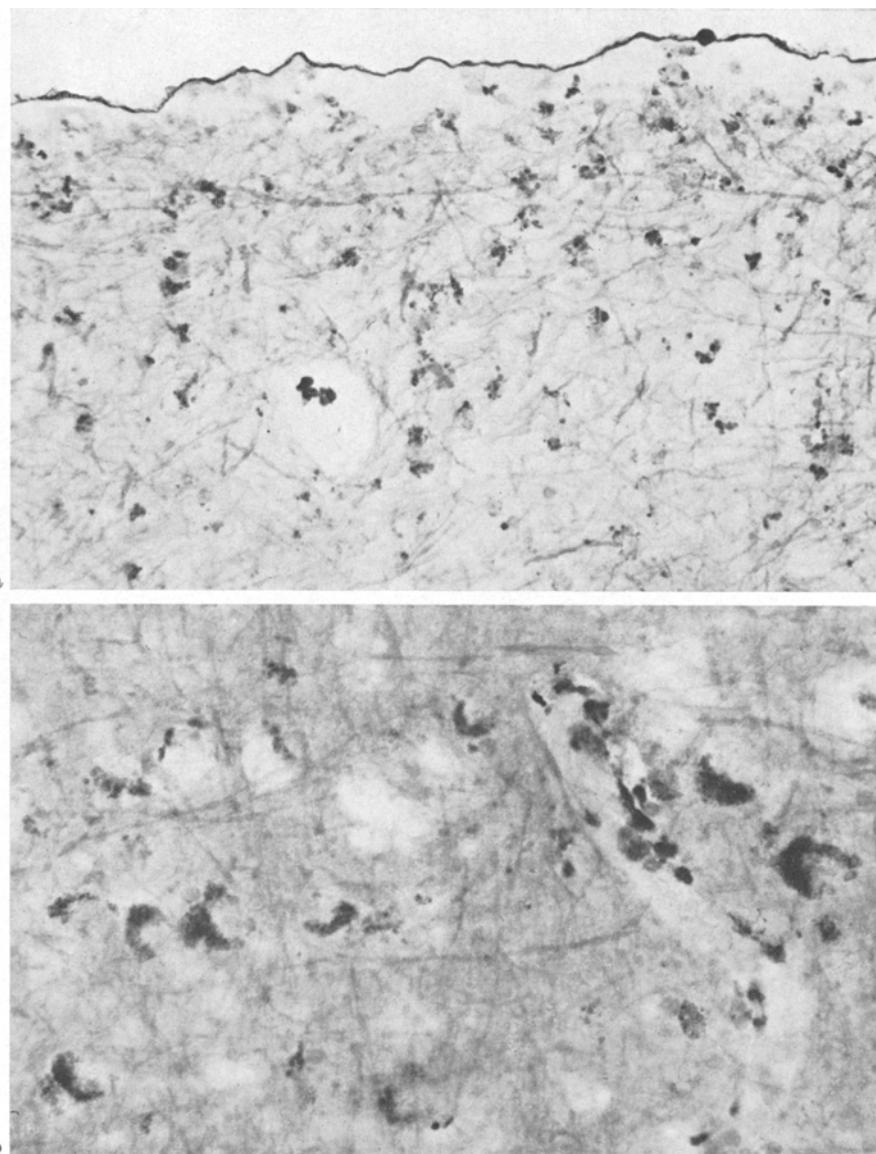


Abb. 2a und b. *Lipopigment im Rindenband des Frontallappens.* a In Gliazellen der Molekularschicht, vorwiegend Astrocyten. 400:1. b In Nervenzellen, Glia- und Gefäßwandzellen der 3. Rindenschicht. 600:1. Gefrierschnitt, Sudan III und Hämalaun. Aufnahme mit Interferenz-Verlaufsfilter, grün-gelber Bereich (520 nm), Sudan-positive Granula

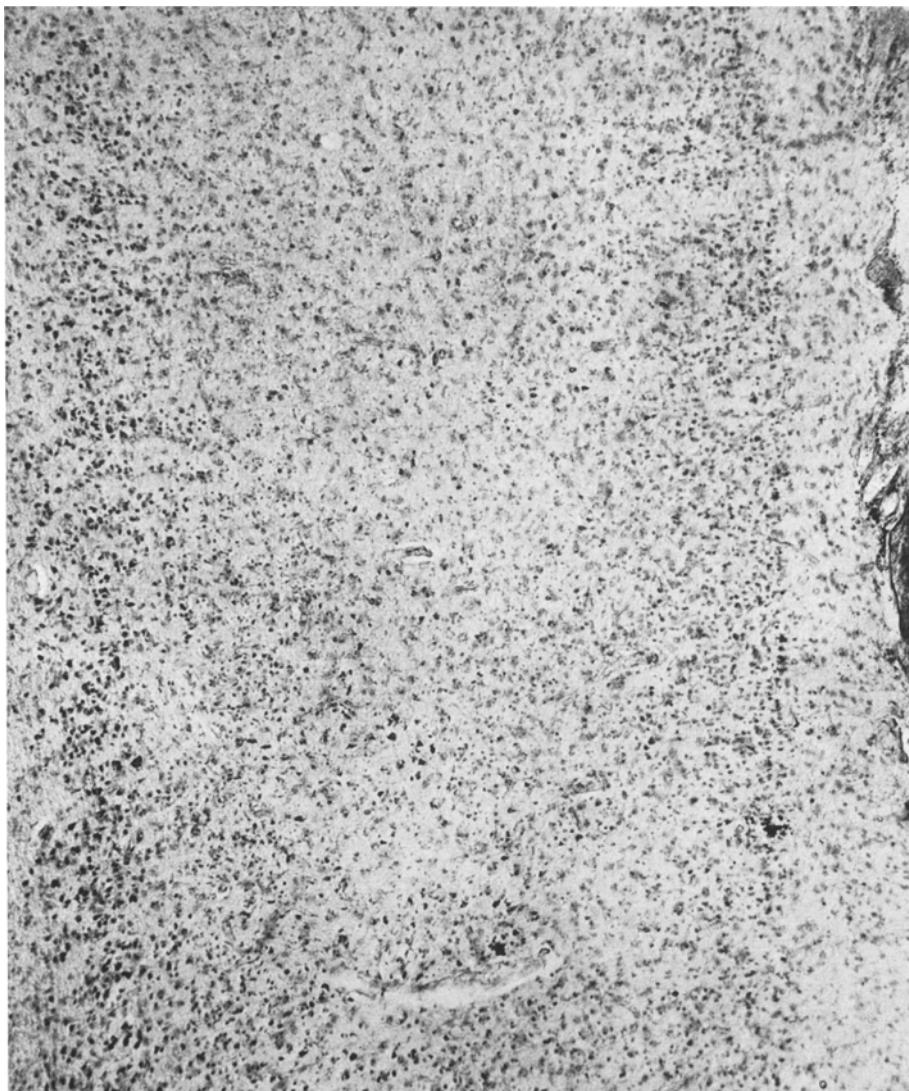


Abb. 3. *Area striata des Occipitallappens*. Fleckförmiger bis totaler Nervenzellausfall der 2. bis 5. Rindenschicht. Erhaltene Nervenzellen in der 6. Rindenschicht (links). Hyperplasie plasmareicher Astrocyten (Gliaraserbildung). Celloidin. Kresylviolett. 250:1

Streckenweise leichte Verschmälerung der Hirnrinde parieto-temporal. Sonst makroskopisch keine pathologischen Veränderungen.

Technik der Hirnuntersuchung. Zur Verfügung standen das formalinfixierte Gehirn und das Halsmark. Aus Großhirn, Kleinhirn, Stammganglien, Mittelhirn,

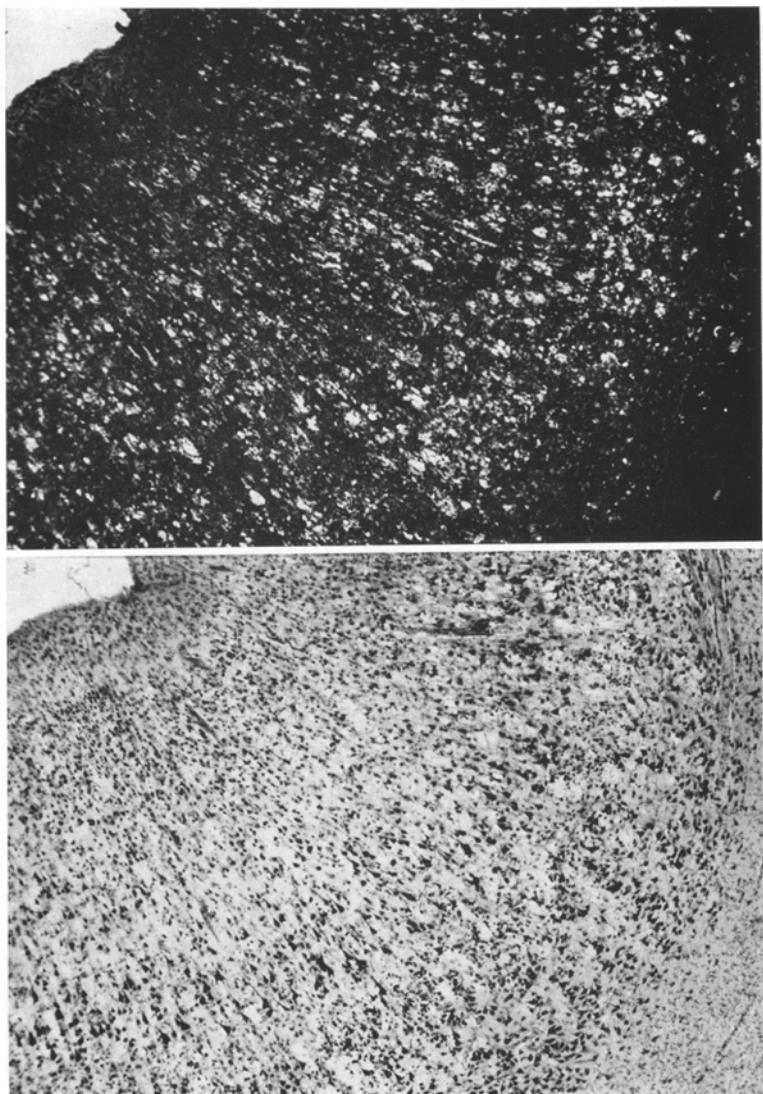


Abb. 4a und b. *Rindenband des Parietallappens*. a Geringer Nervenzellausfall in Schichten 3a und b. Celloidin. Kresylviolett. 240:1. b Gleiche Stelle in einem Parallelschnitt bei van Gieson-Färbung. Disseminierter bis herdförmiger Status spongiosus. 240:1

Medulla oblongata und Halsmark wurden insgesamt 20 Gewebsblöcke entnommen und in Celloidin eingebettet. Färbungen: Kresylviolett, van Gieson, Gliafaserdarstellung nach Mallory (Phosphorwolframsäure-Hämatoxylin), PAS-Hämalaun. Von 6 weiteren Blöcken aus Großhirn und Stammganglien wurden Gefrierschnitte hergestellt. Färbungen: Kresylviolett, van Gieson, Sudan III, Markscheidenfärbung nach Schröder, Gliafaserdarstellung nach Holzer, PAS-Hämalaun. Photographischer Nachweis des Lipopigments in Nerven-, Glia- und Gefäßwandzellen erfolgte an den mit Sudan III gefärbten Gefrierschnitten im gelbgrünen Licht (Interferenz-Ver-

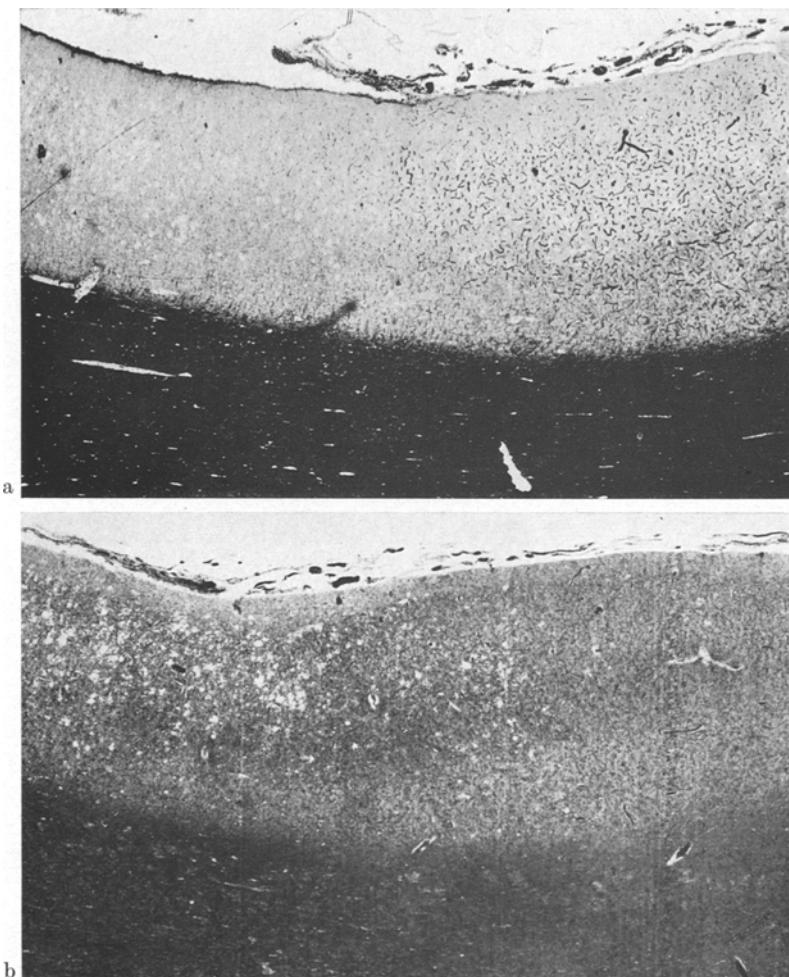


Abb. 5a und b. *Rindenband des Parietallappens.* a Capillaren im rechten Bildteil gefüllt, im linken leer. Celloidin. Mallorys Phosphormolybdänsäure-Hämatoxylin 120:1. b Gleiche Stelle in einem Parallel schnitt, von Gieson-Färbung. Im linken Bildteil Status spongiosus der Rinde, rechts nur vereinzelte Lücken 120:1

lauffilter, 520 nm); die sudanophile Komponente des Lipopigments erscheint dabei dunkel auf hellem Grund. An ungefärbten Gefrierschnitten wurden Eigenfarbe und Primärfluoreszenz (Pigmentkomponente) geprüft.

Histologischer Befund des Gehirns (Abb. 2-7, Tab. 1). In der Großhirnrinde verbreitete Veränderungen und Ausfälle der Nervenzellen, von frontal über zentro-parietal, temporal, Inselrinde, parietooccipital nach occi-

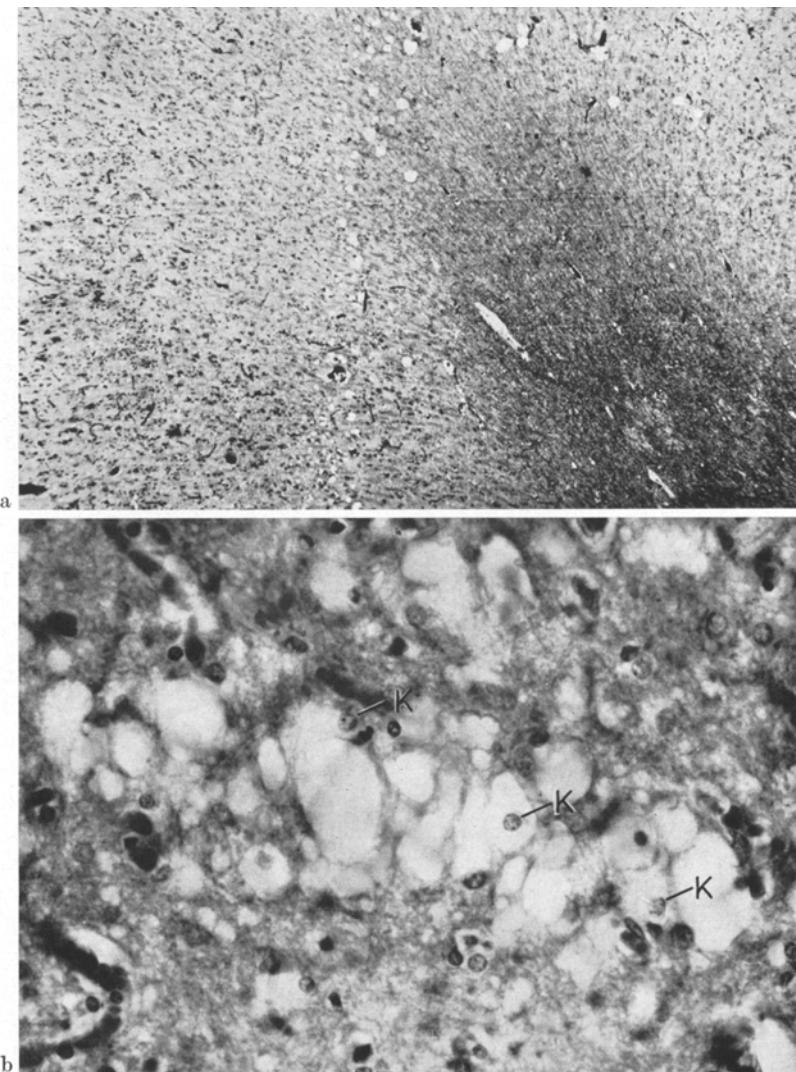


Abb. 6a und b. Laminärer Status spongiosus der 5. Rindenschicht im Temporalappen. a Übersicht. Celloidin. van Gieson. 200:1. b Bei stärkerer Vergrößerung in den dicht gefügten Lücken vereinzelt Astrocytenkerne (K), ohne Zeichen einer Schädigung. Celloidin. van Gieson. 480:1

pital zunehmend mit Maximum des Parenchymshadens in der Area striata. Man findet disseminierte bis laminäre Nervenzellausfälle, daneben verbreitet einfache Atrophie oder Schrumpfung der Nervenzellen. Keine

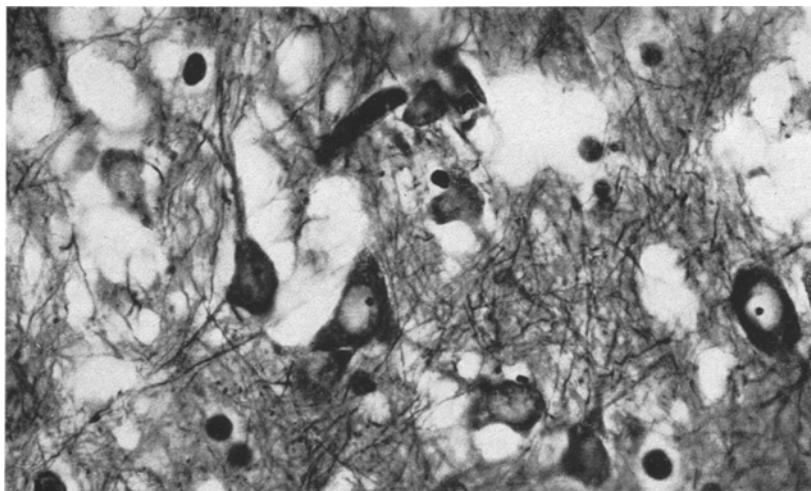


Abb.7. Herdförmiger Status spongiosus im Gyrus hippocampi. Intakte Nervenzellen mit überwiegend erhaltenen Axonen und Dendriten am Rand oder inmitten der Lückenbildungen. Gefrierschnitt. Silberimprägnation nach Bielschowsky. 500:1

Zellschwellungen. Die Betzschen Riesenpyramidenzellen der vorderen Zentralwindung sind intakt. In den geschädigten Rindenabschnitten fällt eine Hyperplasie großkerniger Astrocyten auf, die über das Maß einer Defektdeckung hinausgeht. Auffallend reich an großkernigen Astrocyten ist die Molekularschicht der Rinde. Schwerpunkt der Gliawucherung ist die Area striata (Gliarasnibildung). Gliafasern treten nur in der Hirnrandzone und in der ersten und zweiten Rindenschicht auf, besonders occipital. Herdförmige Nervenzellausfälle im Thalamus.

Disseminierter bis herdförmiger, stellenweise laminärer bis totaler Status spongiosus (St. sp.) in der Großhirnrinde ohne eindeutige Bevorzugung einzelner Hirnteile. Rindenabschnitte mit schweren Nervenzellausfällen und mit Gliahyperplasie sind häufig frei von spongiösen Veränderungen (Area striata, unterer Parietallappen, Subiculum des Ammonshorns), während umgekehrt in Rindenabschnitten mit schwerer spongiöser Dystrophie die Nervenzellen relativ gut erhalten sind (Area parastriata, Gyrus hippocampi). Fehlende Capillarfüllung in schwer spongiös veränderten Rindenbezirken bei sonst allgemein prall gefüllten Capillaren und Venen. Frische perivenöse spongiöse Gewebsauflockerung und Plasmaaustritte im Marklager des Occipitallappens.

Allgemeine mittelgradige Lipopigmentbeladung der Nervenzellen der 3. und 5. Rindenschicht, des Thalamus, Striatum und Pallidum. Verbreitet Lipopigmentgranula in den Astrocyten und in den Gefäßwand-

zellen der Hirnrinde und des Thalamus, besonders auffällig in den proliferierten großkernigen Astrocyten. Besonders schwere Lipopigmentbeladung der Astrocyten der Molekularschicht in der Großhirnrinde.

Hirnstamm und Halsmark unauffällig. Keine pathologischen Veränderungen im Kleinhirn.

Diskussion

Der vorliegende Fall ist durch vorgerücktes Lebensalter, subakuten Verlaufstyp, cerebral-organische Symptomatik mit corticalen Sehstörungen, Koordinationsstörungen und Bewußtseinsveränderung und durch das morphologische Syndrom mit occipital betonten Nervenzellausfällen und -zellveränderungen, Hyperplasie der Astroglia und gliogenem Status spongiosus (St. sp.) als Heidenhain-Syndrom der präsenilen subakuten spongiformen Encephalopathie (SSE) gekennzeichnet. Mit dem Fehlen von Zellausfällen und -veränderungen in den cortico-strio-ponto-spinalen Neuronensystemen ist die Abgrenzung gegenüber dem Morbus Jakob-Creutzfeldt (MJC) gegeben. Der Thalamus ist betroffen (Nucl. anterior), wie meist in Fällen von SSE; im übrigen sind die Stammganglien unbeteiligt. Für eine nosologische Abgrenzung vom MJC hatte sich kurz nach Heidenhain bereits Biondi (1932) ausgesprochen, er charakterisierte das Heidenhain-Syndrom wie folgt:

„Es handelt sich um eine präsenile Erkrankung, wobei neben dem psychischen Defekt und motorischen Symptomen Sehstörungen bis zur völligen oder nahezu völligen Erblindung (ohne Augenhintergrundbefund) auftreten. Die motorischen Symptome sind ausschließlich extrapyramidalen Natur (Bewegungsverlangsamung, Muskelspannungen, athetoiden und ataktischen Bewegungen, Pseudokatalepsie, Haltungsanomalien). Störungen seitens der Pyramidenbahn spielen keine Rolle. Anatomisch ist der degenerative, mitunter mit symptomatischer Entzündung einhergehende Prozeß wesentlich auf die Rinde und das Striatum beschränkt und kann zur Lückenbildung führen. Unter den Zellveränderungen herrscht die chronische Erkrankung vor; Zellblähungen treten in den Hintergrund. Gliaknötchen, Stern- oder Rosettenbildung und Neuronophagien gehören nicht zum Bild des Prozesses.“

In der Großhirnrinde unseres Falles sind 2 Schadensmuster, die sich stellenweise überlagern, meist aber lokalisatorisch unabhängig voneinander auftreten, klar zu unterscheiden:

1. Parieto-occipital betonte *Nervenzellschäden* in Form disseminierter bis laminärer Zellausfälle, Zellschrumpfungen und Zellatrophien, die zur Störung der Nervenzellarchitektonik, streckenweise zu Rindenatrophie führen; Zellschwellungen nach Art der primären retrograden Reaktion, wie sie in Fällen von MJC vorherrschen, fehlen. In der Area striata sind nahezu alle Nervenzellen der 2. bis 5. Rindenschicht ausgefallen. Der Ausbreitung der Nervenzellschäden entspricht einer *Proliferation großkerniger Astrocyten*, die in der Area striata ihren höchsten Grad erreicht.

Die Gliarasenbildung geht dort deutlich über eine Defektdeckung hinaus, wie dies zuerst von McMenemy u. Pollack (1941), seitdem von mehreren anderen Autoren festgestellt worden ist. Gliazellen mit großen hellen Kernen herrschen vor, die aber nicht die Größe von Alzheimer II-Zellen erreichen und auch nicht „nackt“ sind; der Zelleib ist oft ausgedehnt bis zum Bild des gemästeten Astrocyten (Colmant, 1968). Auffällig ist der Reichtum der proliferierten Astrocyten an Lipopigment. Mit diesen Parenchymenschäden korrespondiert die klinische Symptomatik, deren Leitsymptom die optische Agnosie ist.

2. Lokalisatorisch unabhängig hiervon ist die *spongiöse Umwandlung der Großhirnrinde*, in deren Bereich großkernige Astrocyten und Vermehrung der Astroglia fehlen. Die topographische Inkongruenz wird besonders deutlich an Grenzonen mit Änderung des Schadensmusters. Während in der Area striata schwere Nervenzellschäden und Gliahyperplasie bei nur vereinzelten spongiösen Veränderungen vorliegen, beherrscht in der Area parastriata ein St. sp. sämtlicher Rindenschichten das Bild bei nur leichten Nervenzellausfällen und Gliavermehrung.

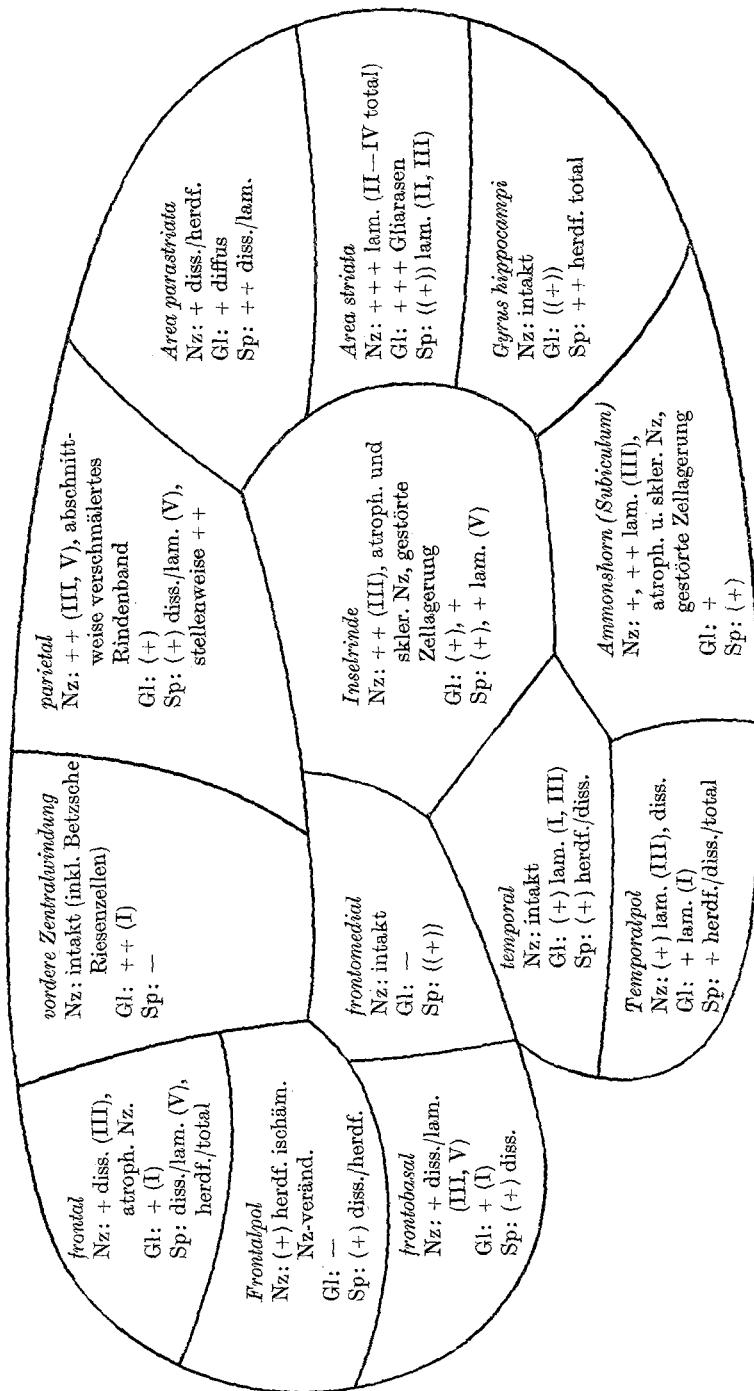
Jones u. Nevin (1954) beobachteten im ersten ihrer beiden Fälle ebenfalls einen derartigen Unterschied des Schadensmusters in Area striata und parastriata. Katzman, Kigan u. Zimmermann (1961) beschreiben extreme Rindenverödung in der Sehrinde ohne spongiöse Gewebsveränderung. Castan u. Titeca (1965) fanden ebenfalls in der Area striata schwere Nervenzellschäden und Gliarasen ohne St. sp.

In unserem Falle liegen vergleichbare Verhältnisse auch im Ammonshorn vor: im Subiculum finden sich schwere Zellschäden ohne spongiöse Veränderungen, während im angrenzenden Gyrus hippocampi Zellveränderungen nahezu fehlen bei schwerem St. sp. Auch im unteren Parietalappen kommen schwere Parenchymausfälle vor bei nur vereinzelten spongiösen Herden.

Auch in Fällen von SSE, die *nicht* dem Heidenhain-Syndrom zuzurechnen sind, ist Inkongruenz und alternative Lokalisation von Nervenzellschäden und spongiösen Rindenveränderungen aufgefallen (Jacob, Eicke u. Orthner, 1958; Minauf, 1964; Brion, 1967; Kirschbaum, 1968; Kreindler et al., 1968).

Im Fall von Scheidegger (1963) fand sich nach einer Krankheitsdauer von 5 Wochen ein schwerer St. sp. der Großhirnrinde ohne Nervenzellschädigung. Umgekehrt werden in Fällen von SSE mit Kleinhirnbeteiligung (Brownell u. Oppenheimer, 1965) keine oder nur geringfügige spongiöse Veränderungen gefunden. Die experimentellen Untersuchungen von Bignami et al. (1967) sprechen eindeutig für selektive pathogenetische Bedingungen bei der Entstehung eines corticalen St. sp. Die Autoren fanden nach intracerebraler Injektion von Ouabain, einem herzwirksamen Glykosid, das die Na-K-abhängige Membran-ATPase hemmt, bei Ratten und Meerschweinchen einen typischen, laminär betonten St. sp. der Großhirnrinde ohne Nervenzellschädigung und ohne Gliaproliferation. Die bisher bekannten elektronenmikroskopischen Befunde in Fällen von SSE (Kidd; Sluga u. Seitelberger; Fonein; Gonatas; Terry u. Weiss; Marin u. Vial; Torack) ergaben, daß eine Schwel-

Tabelle 1. Topographie der histologischen Veränderungen in der Großhirnrinde (eigener Fall)



Nz = Nervenzellen, Zellausfall oder -schädigung: (+), +, ++
 Sp = Status spongiosus zunehmenden Schweregrads: (+), +, ++
 Gl = Astrozyten-Vermehrung (großkerniger Zelltyp): (+, +, + + +)

diss. = disseminiert
 herdf. = herdförmig
 lam. = laminär (Lamina I – V)

lung der Zellfortsätze und der Perikarya filamentärer Astrocyten ultrastrukturelles Korrelat der spongiösen Rindenveränderungen sind (*gliogener Status spongiosus* Sluga u. Seitelberger, 1967). Betroffen sind primär die interstitiellen Astrocyten, während die perivaskulären Gliazellteile erst in fortgeschrittenen Stadien beteiligt sind. Wesentlich ist, daß die Astrocytenschwellung zunächst nicht in eine Nekrose der Zellen einmündet, sondern daß es erst in schweren Endzuständen zu einer Desintegration des Gewebsverbandes kommt.

In unserem Fall sind intakte Astrocytenkerne am Rand oder in Mitten der spangiösen Lücken Zeichen für die Erhaltung der cellulären Integrität. Enzymhistochemisch konnten Friede u. De Jong (1964) hohe Aktivität der Oxidoreduktasen (DPN-Diaphorase) in Astrocyten der spongiös umgewandelten Rindenbezirke nachweisen.

Die topographische Verteilung des St. sp. mit Bevorzugung bestimmter Schichten und Felder der Hirnrinde deuten darauf hin, daß die laminäre und areale Nervenzell- oder Gliazellarchitektonik eine Rolle spielt, denn Beziehungen zu vasculären Versorgungsgebieten sind nicht erkennbar. In der normalen Großhirnrinde sind laminäre und areale Unterschiede der Gliazelldichte zahlenmäßig faßbar (Schlote, 1959). Die 3. und die 5. Rindenschicht sind reicher an Astrocyten als die benachbarten Schichten, gerade sie prädisponieren zum gliogenen St. sp. Aus eigenen unveröffentlichten elektronenmikroskopischen Untersuchungen an der normalen menschlichen Großhirnrinde wissen wir, daß ein relativ großer Teil der Oberfläche der voluminösen somatochromen Pyramidenzellen der 3. und 5. Rindenschicht von Astrocytenfortsätzen besetzt sind, die durch Zonulae occludentes miteinander verbunden werden (perisomatische Astrocytenfortsätze); die kleineren, karyochromen Körnerzellen haben dagegen nur ver einzelte Kontakte mit Astrocyten. Entsprechende Beobachtungen wurden von Wolff (1968) an der Kleinhirnrinde gemacht, wo die Purkinje-Zellen im Unterschied zu den Körnerzellen von zahlreichen Astrocytenfortsätzen umgeben sind. Während man bisher annahm, die 3. und 5. Rindenschicht seien auf Grund einer besonderen, lockeren Gewebsarchitektonik leichter von Flüssigkeit durchtränkbar, kann heute die *Neigung der Pyramidenzellschichten zur spongiösen Dystrophie* damit erklärt werden, daß in diesen Schichten neben den interstitiellen und perivaskulären noch zahlreiche *perisomatische Astrocytenfortsätze* vorkommen, daß das schwelle fähige Astrogliavolume hier also größer ist als in den übrigen Schichten.

Laminäre Prädilektion des St. sp. und Respektierung von Areagrenzen spricht gegen die pathogenetische Bedeutung von Durchblutungsstörungen (Jones u. Nevin, 1954; Kreindler u. Hornet und Petresco, 1964; Nevin; McMenemy; Behrman u. Jones, 1965; Brion, 1967) bei der Entstehung der spongiösen Rindendystrophie. Gelegentlich sind Fehldeutungen dadurch entstanden, daß atypische Fälle in die Diskussion einbezogen wurden.

So lagen im Fall von Crompton (1963) neben den spongiösen Veränderungen verbreitet kreislaufbedingte pseudolaminäre Rindenschädigungen in Form kleiner Erweichungen mit Fettkörnchenzellen vor. Eosinophile Degeneration der Nervenzellen in der Umgebung der Läsionen wies auf eine Minderdurchblutung hin. Es handelte sich um eine 35jährige Frau, die 1 Jahr vorher ein Schädel-Hirntrauma erlitten hatte, es bestand eine linksseitige homonyme Anopsie, das Hinterhorn des rechten Seitenventrikels war nach vorn verschoben. Verlauf und morphologischer Befund lassen darauf schließen, daß dieser Fall nicht zur Gruppe der SSE gehört.

Gegen die vasculäre Genese des St. sp. bei der SSE hatten sich bereits Foley u. Denny Brown (1957) unter Hinweis auf die Erhaltung der Nervenzellen in den spongiös veränderten Rindenbezirken ausgesprochen, die mit Kreislaufstörungen nicht vereinbar ist.

Das Fehlen der Capillarfüllung in besonders schwer spongiös veränderten Rindenabschnitten unseres Falles ist in diesem Zusammenhang von Interesse. Da eine venöse Stauung bestand und Pialvenen, intracerebrale Venen und corticale Capillaren prall mit Erythrocyten gefüllt sind, ist anzunehmen, daß diese fehlende Capillarfüllung in den spongiösen Rindenbezirken kein Artefakt ist, sondern intravitale Störungen der Mikrozirkulation widerspiegelt. Schwere Schwellung der Astrocytentfortsätze im Neuronalen könnte zu einer Kompression von Capillaren und zur Drosselung der Durchblutung führen. In der Großhirnrinde des Kaninchens wurde nach Druckschädigung elektronenmikroskopisch in Abschnitten mit schwerer Astrocytenschwellung eine Engstellung der Capillaren beobachtet, während in nicht betroffenen Bezirken die Capillaren normale Weite hatten (Wolff, 1964). Es ist denkbar, daß bei schwerer, länger dauernder spongiöser Dystrophie der Rinde auf diese Weise über lokale Kreislaufstörungen Parenchymenschäden entstehen.

Die für die SSE typischen *EEG-Veränderungen*, die zuerst von Jones u. Nevin (1954) beschrieben wurden, lassen sich zeitlich und lokalisatorisch zu den spongiösen Rindenveränderungen in Beziehung setzen. Sie sind in unserem Fall, in Übereinstimmung mit der Ausbreitung des St. sp. (Tab. 1), nicht occipital betont, sondern über allen Hirnabschnitten nachweisbar. Es handelt sich um intermittierende steile Wellen, die in Verbindung mit langsamem Vor- und Nachschwankungen, Krampfpotentiale imitieren.

Nach Castan u. Titeca (1965) wird bei SSE mit schwerer dyskinetisch myoklonischer Finalsymptomatik stets ein besonders ausgeprägter St. sp. gefunden. Auch war in diesen Fällen der kürzere Verlauf der Krankheit auffällig. Bignami et al. (1967) fanden bei experimentellem St. sp. ohne Nervenzellschäden ebenfalls die typischen bioelektrischen Veränderungen. Die Beobachtung von Jacob et al. (1968) über pulssynchrone Krampfpotentiale in einem ihrer Fälle stützt den *Zusammenhang zwischen spongiöser Rindenveränderung und pathologischem EEG*; bei uniformer Astrogliaschwellung mit komprimierender Wirkung auf das Gewebe werden pulswellenbedingte Druckschwankungen von den Arteriolen- und Präcapillaren wahrscheinlich unmittelbar auf die geschwollenen Zellteile übertragen und lösen

Tabelle 2. *Bisher bekannte Fälle von subakuter präseniler spongiformer Encephalopathie mit kortikalen Sehstörungen und Schwerpunkt des Parenchymsschadens im Occipitallappen bei gering oder nicht betroffener motorischer Achse*

Nr.	Lebens- alter	Dauer d. Erkrank- ung	Nerven- Zellverände- rungen außer halb d. Großhirns	Status spon- tanosus	Benennung d. Erkrankung durch die Autoren	Autoren
1	55 J.	4 Mon.	?	—	Heidenhain	Heidenhain (1929)
2	53 J.	4 Mon.	Medulla oblongata	+	Heidenhain	Heidenhain (1929)
3	60 J.	4 Mon.	?	+	nicht rubrizier- barer Prozeß	Hallervorden (1930)
4	38 J.	6 Mon.	—	+	Heidenhain	Meyer, Leigh u. Bagg (1954)
5	53 J.	2 $\frac{1}{2}$ Mon.	—	+	—	Alema u. Big- nami (1959)
6	58 J.	5 Mon.	?	—	SSE	Nevin et al. (1960)
7	57 J.	4 Mon.	Oliva inferior	+	SSE	Nevin et al. (1960)
8	58 J.	2 $\frac{1}{2}$ Mon.	—	(+)	SSE	Nevin et al. (1960)
9	60 J.	4 Mon.	—	+	Heidenhain	Fisher (1960)
10	51 J.	23 Mon.	Mittelhirn	+	Heidenhain	Marotta u. Ols- zewski (1962)
11	56 J.	5 Mon.	—	+	SSE	Siedler u. Mala- mud (1963)
12	48 J.	2 $\frac{1}{2}$ Mon.	?	+	MJC	Butler et al. (1963)
13	56 J.	3 Mon.	—	+	MJC	Butler et al. (1963)
14	60 J.	8 Mon.	—	+	Heidenhain	Butler et al. (1963)
15	64 J.	3 Mon.	?	+	Heidenhain	Amyot u. Gau- thier (1964)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Nr.	Lebens- alter	Dauer d. Erkran- kung bei Er- krankungs- beginn	Nerven- Zellverände- rungen außer- halb d. Groß- hirns	Status spon- taneus girosus	Benennung d. Erkrankung durch die Autoren	Autoren
16	56 J.	8 Mon.	—	+	SSE	Marin u. Vial (1964)
17	48 J.	4 Mon.	Nucl. ruber	+	SSE	Majtenyi (1965)
18	47 J.	2 Mon.	?	+	SSE	Majtenyi (1965)
19	52 J.	10 Mon.	?	+	SSE	Majtenyi (1965)
20	68 J.	4 Mon.	Pons	+	SSE type JC-Heid.-Nev.	Lafon et al. (1965)
21	68 J.	4 Mon.	?	(+)	SSE type JC-Heid.-Nev.	Lafon et al. (1965)
22	50 J.	1 1/2 J.	?	—	Heidenhain	Castan u. Titeca (1965)
23	60 J.	12 Mon.	Substantia nigra	+	MJC	van Rossum (1965)
24	61 J.	4 Mon.	—	+	Heidenhain	Kirschbaum (1968) Fall XV
25 bis 27	„3 Cas personnels de variété Heidenhain du syndrome de C.J.“					Brion (1967)
28	49 J.	4 Mon.	Medulla oblongata	+	Heidenhain	Coers, Castan, van Reeth, Perier (1967)
29		7 Mon.	—	+	SSE	Hierons u. Strich (1967)
30	45 J.	15 Mon.	Thalamus, Kleinhirn	+	Heidenhain	Kreindler, Vuia, Macutiu u. Alex- ianu (1968) Fall 1
31	59 J.	8 Mon.	Stammgan- glien, Klein- hirn	+	SSE	Gibbs et al. (1968)
32	53 J.	3 1/2 Mon.	Stammgan- glien	+	MJC	Torack (1969) Fall 1

dort Entladungen aus. Die Fähigkeit von Gliazellen, bei Reizung gruppenweise mit elektrischer Aktivität zu reagieren, wurde von Kuffler u. Nichols (1966) am Zentralnervensystem des Furchenmolches nachgewiesen.

Welche Bedeutung hat eine Abgrenzung des Heidenhain-Syndroms innerhalb der SEE-Gruppe? Sie liegt in der Chance, bei kortikalen Sehstörungen, die als klinisches Leitsymptom fungieren, die Diagnose frühzeitig zu stellen. In Fällen von SEE ohne occipitalen Schwerpunkt ist dies schwieriger, dort haben bisher meist erst die EEG-Veränderungen und die myoklonisch-dyskinetische Symptomatik der Endphase zur Krankheitserkennung geführt. Weiter liegen in Fällen von SSE ohne occipitalen Schwerpunkt häufig Übergänge zu dem cortico-strioponto-spinalen Typ der Erkrankung (MJC) vor. Heidenhain-Syndrom und MJC bilden offenbar Randpositionen in einer Reihe, in deren Mitte sich die Mehrzahl der Fälle von SSE findet (Tab. 3). In der Zusammenstellung von Kirschbaum (1968) finden sich 30 Fälle mit occipital betonten Parenchymenschäden; nur 5 mal waren vordere Zentralwindung und motorische Vorderhornzellen beteiligt. Fälle mit spongiöser Dystrophie der Occipitalrinde *ohne* Nervenzellausfall (Fall 1 von Minauf, 1964) können nicht zum Heidenhain-Syndrom gerechnet werden, in solchen Fällen treten keine Sehstörungen auf. Ausschlaggebend ist also die Schädigung des neuronalen Parenchyms. Eine Erklärung für den nahezu elektiven Nervenzellzerfall in der Area striata mit relativer Verschonung des angrenzenden parastriären Bezirks beim Heidenhain-Syndrom gibt es bisher nicht. Ähnliches Verhalten ist bei Kreislaufstörungen bekannt, wobei die Sehrinde entweder ausgespart bleibt oder auch isoliert betroffen sein kann (Scholz, 1957).

Bei der ersten gelungenen Übertragung einer SSE auf einen Schimpansen (Gibbs et al., 1968) wurde Hirngewebe eines Patienten mit Heidenhain-Syndrom verwendet.

49jähriger Mann, Krankheitsdauer 8 Monate. Beginn der Erkrankung mit Sehstörungen und Verwirrtheitszuständen, der Patient sah Objekte der Außenwelt zu klein oder verzerrt, die Sehstörungen nahmen ständig zu. Anzeichen einer Demenz traten auf. Augenhintergrund unauffällig. 3 Monate nach Krankheitsbeginn Hypertonie der Extremitätenmuskulatur, Myoklonien (75/min) in Kopfbereich und Extremitäten. Zu diesem Zeitpunkt Hirnbiopsie links frontal. Histologisch schwere spongiöse Dystrophie der Hirnrinde. Die Diagnose einer SSE erschien gesichert. Ein Teil des entnommenen Gewebes wurde intracerebral auf einen Schimpansen oculiert. Dieser erkrankte 13 Monate nach der Überimpfung an einem progredienten cerebral-organischen Prozeß und wurde 3 Monate später getötet. Die Sektion ergab einen St. sp. der Großhirnrinde, verbreitet Nervenzellausfall, Rarefizierung der Betzschen Riesenpyramidenzellen, Zellausfälle auch in der Brücke. Hyperplasie und Hypertrophie der Astroglia.

Welche Gesichtspunkte ergeben sich hinsichtlich der Pathogenese der Gewebsveränderungen bei der Unterstellung einer Slow Virus-Ätiologie? Die Schäden an den Nervenzellen, die sämtlich dem Typ langsam ab-

Tabelle 3. *Klinische und pathophysiologische Symptomatik der subakuten präsenilen spongiosis Encephalopathien (SSE) Verschiebung des Spektrums der Symptome zwischen Morbus Jakob-Creutzfeldt (links) und Heidenhain-Syndrom (rechts)*

in zunehmender Häufigkeit	Spastische Pseudosklerose: fronto-cortico-striato-nigro-spinaler Prozeß vom Typ einer neuronalen Systemdegeneration (Morbus Jakob-Creutzfeldt)	Mittelgruppe	Subakute präsenile spongiosis Encephalopathie mit occipitalem Schwerpunkt und Rindenblindheit (Heidenhain-Syndrom der SSE)
<p>Höheres Lebensalter (50–70 J.). Sporadische Fälle. Krankheitsdauer Wochen bis Monate. Hirnverzeugstörungen, Rindenblindheit, Verwirrtheitszustände. Endstadium mit Dyskinesien und Myoklonien. Im EEG intermittierende steile Wellen mit träger Vor- und Nachschwankung bei allgemeiner Verlangsamung. Parenchymsschädigung in Großhirnrinde und Thalamus, Schwerpunkt in der Occipitalrinde. Striatum gering, Kleinhirn selten, Ammonshorn (Subiculum) gelegentlich betroffen. Typ der Nervenzellveränderung: Zellatrophie, Zellsklerose, Zellausfall. Überschließende, rasenartige Hyperplasie großkerner Astroglia, Gliafaservermehrung in der Hirnrandzone. Gliogener Status spongiosus der grauen Substanz nahezu obligat.</p>			

laufender Zellveränderungen entsprechen, sind wahrscheinlich direkte Folge des Virusbefalls der Zellen. Langsamer Ablauf des Zelluntergangs, Fehlen von Neuronophagien und von entzündlichen Infiltraten kennzeichnen den Prozeß im Unterschied zum Gewebsbild bei den bisher bekannten Virusencephalitiden. Die Hyperplasie großkerniger Astrocyten, die auch bei anderen durch Slow-Viren ausgelösten Erkrankungen (Kuru, Scrapie, Visna) vorgefunden wird und die nach Field (1969) einer gutartigen Hyperplasie entspricht, kann ebenfalls als unmittelbare Folge der Virusinfektion gelten, die an diesem Zellsystem nicht zur Cytolyse, sondern zu überschießender Zellvermehrung führt. Die lokalisatorisch unabhängigen, den gliogenen Status spongiosus bildenden Astrocytenschwellungen der Endphase dagegen, die in gleicher oder ähnlicher Form bei hepato-cerebralen Erkrankungen (Morbus Wilson, portocavaler Shunt), bei Vitamin-Mangelzuständen (Thiaminmangel, Ule; Ule u. Kolkmann, 1968) und bei Aminosäurestoffwechselstörungen (Ahorn-Sirup-Krankheit, Peiffer u. Solcher, 1967) auftreten, werden wahrscheinlich durch Permeabilitätsstörungen an den astrocytären Plasmamembranen ausgelöst. Darauf deuten vor allem die Modellversuche von Bignami et al. (1967) mit Ouabain-induzierter Blockade der Membran-ATPasen hin. Interaktion zwischen Virus und Enzymproteinen der astrocytären Zellmembranen (Gajdusek, 1967) könnte zu derartiger selektiver Permeabilitätsänderung führen, die erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ausgelöst wird. Die prozeßtypische Eigengesetzmäßigkeit der spongiösen Rinden-dystrophie läßt sich nur mit einer derartigen Aufgliederung der pathogenetischen Endstrecken erklären. Hierfür spricht auch die erhöhte Disposition zur spongiösen Rindenveränderung bei Einsetzen der Erkrankung im höheren Lebensalter (Tab. 3), während das mittlere Lebensalter mehr zum fronto-cortico-strio-nigro-spinalen Typ der Erkrankung bei nur sporadischen spongiösen Veränderungen in der Hirnrinde prädisponiert.

Literatur

- Alema, G., Bignami, A.: Polioencefalopatia degenerativa subacuta del presenio con stupore acinetico e rigidità decorticata con mioclonie. *Riv. sper. Freniat.* **83**, Suppl. 4, 1491 (1959).
- Amyot, R., Gauthier, R. C.: Sur la maladie de Creutzfeldt-Jacob. *Rev. neurol.* **110**, 473 (1964).
- Bignami, A., Palladini, G., Appicciutoli, L., Maccagnani, F.: Etude expérimentale de la spongieuse cérébrale. *Acta neuropath. (Berl.) Suppl.* III, 119—1296 (1967).
- Biondi, G.: Ein Fall von nicht-encephalitischem jugendlichem Parkinsonismus mit eigenartigem anatomischem Befund (kolloide Degeneration der Ganglienzellen). *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **140**, 226—251 (1932).
- Brion, S.: Encéphalopathie spongieuse de la présénilité et syndrome de Creutzfeldt-Jakob. *Acta neuropath. (Berl.) Suppl.* III, 16—21 (1967).

- Brownell, B., Oppenheimer, D. R.: An ataxic form of subacute presenile polio-encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob-disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **28**, 350 (1965).
- Butler, H. M., Jr., Williams, G. H., Jr., McCormack, L. J.: Clinical observations on seven pathologically proved cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* **88**, 30 (1963).
- Capon, A., Flament, J., Guazzi, G. C.: Necrobiose cytotoxique et parfois histotoxic dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob-Heidenhain-Nevin. *Acta neuropath. (Berl.) Suppl. III*, 86—91 (1967).
- Castan, P., Titeca, J.: The place of the Heidenhain syndrome among the subacute encephalopathies; analogous relationship with the known toxic encephalopathies. *Acta neurol. belg.* **65**, 407 (1965).
- Colmant, H. J.: Spongiöse Dystrophien. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **52**, Tagg., 126—142 (1968).
- Unilaterale Jakob-Creutzfeldt'sche Erkrankung — ein kasuistischer Beitrag nebst pathogenetischen Erörterungen. In: *Vitalität, Festschrift Bürger-Prinz*, hrsg. v. J. H. Colmant, S. 150—165. Stuttgart: Enke 1968.
- Creutzfeldt, H. G.: Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Vorläufige Mitteilung. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **57**, 1 (1920).
- Crompton, M. R.: A case of subacute spongiiform encephalopathy supporting a vascular pathogenesis. *Acta neuropath. (Berl.)* **2**, 291—296 (1963).
- Field, E. J.: Pathogenesis of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **32**, 161—164 (1969).
- Fisher, C., Miller, L.: The clinical picture in Creutzfeldt-Jakob disease. *Trans. Amer. Neurol. Ass.* **85**, 145 (1960).
- Foley, J. M., Denny-Brown, D. J.: Subacute progressive encephalopathy with bulbar myoclonus. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **16**, 133—136 (1957).
- Foncin, J. F.: Etude ultrastructurale de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Acta neuropath. (Berl.) Suppl. III*, 127—130 (1967).
- Friede, R. L., De Jong, R. N.: Neuronal enzymatic failure in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol. (Chic.)* **10**, 181—195 (1964).
- Gajdusek, C.: Discussion on Kuru, Scrapie and the experimental Kuru-like syndrome in chimpanzees. In: *Ergebn. Mikrobiol.* **40**, 59—63 (1967).
- Gibbs, C. J., Gajdusek, D. C.: Infection as the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Science* **165**, 1023—1025 (1969).
- — Asher, D. M., Alpers, M. P., Beck, E., Daniel, P. M., Matthews, W. B.: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* **161**, 388—389 (1968).
- Gonatas, N. K., Terry, R. D., Weiss, M.: Electron microscopic study in two cases of Jakob-Creutzfeldt disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **24**, 575—598 (1965).
- Hallervorden, J.: Eigenartige und nicht rubrizierbare Prozesse. In: *Handbuch der Geisteskrankheiten*, Vol. Bd. 11, S. 1094 (O. Bumke, ed.). Berlin: Springer 1930.
- Heidenhain, A.: Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesenium. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **118**, 49 (1929).
- Jacob, H., Eicke, W., Orthner, H.: Zur Klinik der Neuropathologie der subakuten präsenilen spongiösen Atrophien mit dyskinetischem Endstadium. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **178**, 330—357 (1958).
- Pyrkosch, W., Strube, H.: Die erbliche Form der Creutzfeldt-Jakob'schen Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **184**, 653 (1950).

- Jones, D. P., Nevin, S.: Rapidly progressive cerebral degeneration (subacute vascular encephalopathy) with mental disorder, focal disturbances and myoclonic epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **17**, 148—159 (1954).
- Katzman, R., Kogan, E. A., Zimmerman, H. M.: A case of Jakob-Creutzfeldt-disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **20**, 78—94 (1961).
- Kidd, M.: Some electron microscopical observations on Status spongiosus. *Acta neuropath. (Berl.) Suppl. III*, 137—144 (1967).
- Kirschbaum, W. R.: Jakob-Creutzfeldt-Disease. New York: Am. Elsevier Publ. Comp. Inc. 1968.
- Kreindler, A., Hornet, Th., Petresco, A.: Encéphalopathie spongieuse subaigue. *Acta neurol. belg.* **64**, 223—243 (1964).
- Vuia, O., Macutiu, V., Alexianu, M.: Die subakute Encephalopathie Creutzfeldt-Jakob, eine abiotrophische Degeneration des Präseniums. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **193**, 351—369 (1968).
- Kuffler, St. W., Nicholls, J. G.: The physiology of neuroglial cells. *Ergebn. Physiol.* **57**, 1—90 (1966).
- Lafon, R., Labauge, R., Bogaert, L. van, Castan, P.: Sur l'unité histopathologique des encéphalopathies subaigues. *Rev. neurol.* **112**, 201 (1965).
- Lampert, P. W., Earle, K. M., Gibbs, C. J., Gajdusek, D. C.: Experimental Kuru encephalopathy in chimpanzees and spider monkeys. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **28**, 353—370 (1969).
- Majtenyi, K.: Jakob-Creutzfeldt disease or subacute spongious encephalopathy. *Proc. 5th Intern. Congr. Neurol.*, Zürich (in press).
- Marin, O., Vial, J. P.: Neuropathological and ultrastructural findings in two cases of subacute spongiform encephalopathy. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 218 (1964).
- Marotta, I. T., Olszewski, J.: Case B 31580. Files of St. Michael's Hospital and Division of Neuropathology Univ. Toronto, Canada (1962).
- McMenemey, W. H., Pollak, E.: Presenile disease of the central nervous system. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **45**, 683 (1941).
- Meyer, A. L., Leigh, D., Bagg, C. E.: A rare presenile dementia associated with cortical blindness (Heidenhain's syndrome). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **17**, 129 (1954).
- Minauf, M.: Beitrag zur subakuten spongiosen Encephalopathie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **206**, 146—160 (1964).
- Nevin, S. L., McMenemey, W. H., Behrman, S., Jones, D. P.: Subacute spongiform encephalopathy. A subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* **83**, 519 (1960).
- Peiffer, J., Solcher, H.: Zur Morphologie der Ahornsirupkrankheit. 6. Internat. Congr. Neuropath. Amsterdam: Elsevier Publ. 1965.
- Reggiani, R., Solime, F., Nizzoli, V., Guazzi, G. C.: La necrobiose et la lipophanérose, gliale et neuronale, dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob-Heidenhain-Nevin. Existe-t-il des altération de la substance blanche? *Acta neuropath. (Berl.) Suppl. III*, 76—79 (1967).
- Rossum, A. van: De Spastische Pseudosclerose (ziekte van Creutzfeldt-Jakob). Ein klinische en anatomische studie. Doctor's thesis. Utrecht: Schotanus und Jens n.v. 1965.
- Scheidegger, S.: Präsenile spongiosa Gehirnatrophie. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.* **91**, 211—216 (1963).
- Schlote, W.: Zur Gliaarchitektonik der menschlichen Großhirnrinde im Nissl-Bild. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **199**, 573—595 (1959).

- Scholz, W.: An nervöse Systeme gebundene (topistische) Kreislaufschäden. In: Hdb. d. spez. path. Anat. Bd. XXIII/1, S. 1326—1383. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- Siedler, H., Malamud, N.: Creutzfeldt-Jakob disease. J. Neuropath. exp. Neurol. **22**, 381 (1963).
- Sluga, E., Seitelberger, F.: Beitrag zur spongiösen Encephalopathie. Acta Neuropath. (Berl.) Suppl. III. 60—72 (1967).
- Torack, R. M.: Ultrastructure and histochemical studies of cortical biopsies in subacute dementia. Acta neuropath. (Berl.) **13**, 43—55 (1969).
- Ule, G.: Feinstruktur der spongiösen Dystrophie der grauen Substanz. Verh. dtsch. Ges. Path. 52. Tagg., 142—152 (1968).
- Zur Ultrastruktur der Astroglia und des Status spongiosus. Acta neuropath. (Berl.) Suppl. IV. 98—104 (1968).
 - Kolkmann, F. W.: Experimentelle Untersuchungen zur Wernicke'schen Encephalopathie. Acta neuropath. (Berl.) **11**, 361—367 (1968).
- Wolff, J.: Über die Möglichkeiten der Capillarverengung im Zentralnervensystem. Eine elektronenmikroskopische Studie an der Großhirnrinde des Kaninchens. Z. Zellforsch. **63**, 593—611 (1964).
- Persönliche Mitteilung (1968).

Doz. Dr. Wolfgang Schlotte
Institut für Hirnforschung
der Universität
D-7400 Tübingen
Calwer Str. 3