

Subakute spongiöse Encephalopathie (Jakob-Creutzfeldt-Syndrom)

Klinisch-morphologische Analyse von 9 Fällen

F. GARZULY

II. Neurologische Abteilung, Komitatskrankenhaus Szombathely
(Chefarzt: Dr. L. Baltavari)

K. JELLINGER und P. PILZ

Neurologisches Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. F. Seitelberger)

Eingegangen am 13. März 1971

Subacute Spongiform Encephalopathy (Jakob-Creutzfeldt Syndrome)

Clinico-Pathological Evaluation of 9 Cases

Summary. The following is a clinico-pathological report of 9 cases of subacute spongiform encephalopathy or Jakob-Creutzfeldt syndrome aged 27 to 71 years with a duration of illness from 5 weeks to 8 years. The clinical course showed 3 stages: a neurasthenic-anxious prodromal stage; full stage with dementia, cerebellar, extrapyramidal, and cortico-pyramidal symptoms; and final decerebrate state. Myoclonus was observed in one case; other dyskineasias were present in 3 more patients. "Typical" EEG findings were present only in one out of 7 examined cases. The neuropathological changes, characterized by spongy transformation of the neuropil, astroglial hyperplasia and neuronal damage, affected the cerebral cortex, striatum and thalamus. Severe cerebellar lesions were present in 3 cases. Correlations between clinical course, EEG findings and neuropathological findings could not be established. According to the predominant topographic distribution of the cortical lesions two patterns—diffuse and focal—could be separated which were observed with considerable consistency in one and the same case. These findings are believed to indicate a variable type of reaction of the CNS tissue in the individual case towards the aetiological agent, which is suggested as a slow virus. The hitherto unrecognized observation of a *conjugal* appearance of the "ataxic" type of JCS associated with a selective cell loss in the granular layer of the cerebellum is in favour of an infectious aetiology of the disorder. The significance of nuclear inclusions observed in the astroglia of 3 cases is obscure.

Key-Words: Subacute Spongiform Encephalopathy — Creutzfeldt-Jakob Syndrome — Conjugal Form — Status Spongiosus — Astroglia — Nuclear Inclusions — Slow Virus Disease.

Zusammenfassung. Klinisch-morphologischer Bericht über 9 Fälle von subakuter spongiöser Encephalopathie (Jakob-Creutzfeldt-Syndrom) im Alter von 27—71 Jahren mit einer Krankheitsdauer von 5 Wochen bis 3 Jahre bzw. einmal sogar 8 Jahre. Der klinische Verlauf zeigte 3 Stadien: neurasthenisch-ängstliches Prodromalstadium, dementes Vollbild mit cerebellar-extrapyramidalen und corticopyramidalen Symptomen und Ausgang in einem Decerebrationssyndrom. Nur 1 Fall zeigte

Myoklonien, 3 weitere andere Dyskinesien. „Typische“ EEG-Veränderungen fanden sich nur in einem von 7 untersuchten Fällen. Die neuropathologische Symptomtrias — Spongiöse Umwandlung des Neuropils, Astrogliahyperplasie und Nervenzell-Schädigung — betraf vorwiegend die Großhirnrinde, Striatum und Thalamus; 3mal bestand schwere Kleinhirnschädigung. Korrelationen zwischen Klinik, EEG und neuropathologischem Befund waren nicht faßbar. Nach der vorzugsweisen Verteilung der Rindenläsionen ließen sich 2 Hauptausbreitungsmuster — diffus und fokal — abgrenzen, die im Einzelfall eine auffallende Konstanz zeigten. Das wird als Ausdruck einer individuell variablen Reaktion des ZNS-Gewebes auf das als Slow-Virus vermutete ätiologische Agens gedeutet. Die bisher unbekannte Beobachtung eines *konjugalen* Auftretens der „ataktischen“ Form der JCE mit fast gleichzeitigem Erkrankungsbeginn und schwerer Kleinhirnatrophie vom Körnerzelltyp spricht für die infektiöse Genese der Erkrankung. Die Bedeutung der in 3 Fällen beobachteten Kerneinschlüsse in Astrogliazellen ist ungeklärt.

Schlüsselwörter: Subakute spongiöse Encephalopathie — Creutzfeldt-Jakob Syndrom — Konjugale Form — Status spongiosus — Astroglia — Kerneinschlüsse — Slow Virus-Erkrankung.

Einleitung

Die subakute spongiöse Encephalopathie (SSE) oder Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung (JCE) ist eine sporadisch und selten familiär auftretende Erkrankung der grauen Substanz des ZNS, die mit spongiösen Veränderungen des Neuropils, Astrogliahyperplasie und Nervenzellschädigung einhergeht. Die Pathogenese und Wechselbeziehung der 3 Hauptkomponenten des prozeßtypischen, aber unspezifischen Gewebssyndroms, die in variabler Kombination auftreten können, sind ungeklärt. Nach der schwerpunktmäßigen Ausprägung der Gewebsläsionen werden mehrere Subtypen der JCE unterschieden: 1. die cortico-striospinale Form oder spastische Pseudosklerose, 2. eine occipital betonte Variante oder Heidenhain-Syndrom und 3. eine die Mehrzahl der SSE-Fälle als Übergangsformen umfassende Mittelgruppe [41]. Klinisch entsprechen ihnen komplexe Krankheitsbilder, die durch subakuten bis subchronischen Verlauf mit uncharakteristischen psychischen Prodromen, einem Vollstadium mit progressiver Demenz, myoklonisch-dyskinetisch-cerebellaren Symptomen und corticalen Herdausfällen sowie terminaler Decerebration mit Abklingen der Dyskinesien gekennzeichnet sind. May [29] unterscheidet 1. eine subakute Form einschließlich der durch Störungen im visuellen System gekennzeichneten Heidenhain-Variante, 2. die klassische oder dyskinetische Form, 3. Übergangsformen einschließlich des „thalamischen“ Demenztyps und 4. amyotrophische Formen. Das Erkrankungsalter liegt zwischen 21 und 79 Jahren, doch ist vorwiegend das Präsenium betroffen. Die Krankheitsdauer beträgt 1 Monat bis über 6 Jahre [20,29]. Das EEG zeigt im fortgeschrittenen Stadium charakteristische, aber nicht krankheitsspezifische Veränderungen in Form generalisierter, periodisch wiederkehrender scharfer Wellenkomplexe mit langsamen Vor- und Nachschwankungen [18,36]. Durch

die Übertragung der Erkrankung vom Menschen auf Schimpansen und von diesen auf weitere Schimpansen mit einer Inkubationszeit von 12 bis 14 Monaten [2,13,24] sowie Nachweis von Paramyxoviren-artigen Nucleocapsiden in der 2.—4. Astrogliakultur nach Beimpfung mit Biopsiematerial von SSE-Patienten [51] wird die Annahme einer Slow-Virus-Erkrankung nahegelegt, doch konnte bisher kein spezifisches Agens isoliert oder serologisch identifiziert werden. Die JCE wird mit anderen Slow-Virus-Affektionen des ZNS, der gewisse morphologische Ähnlichkeiten aufweisenden Kuru-Encephalopathie des Menschen [8,21], dem Scrapie der Ratte und Visna der Schafe und der übertragbaren Encephalopathie der Nerze (MTE), den „subakuten spongiformen viralen Encephalopathien“ zugeordnet [13]. Über die Genese des ihnen gemeinsamen Status spongiosus, dem ultrastrukturell bei der JCE eine Schwellung von Zellfortsätzen, und zwar der Astroglia [27,48] und der Neurone [10,19,45] bzw. neuronaler Perikaryen, Axone und Dendriten [38] sowie präterminaler Axone und präsynaptischer Endigungen [3] — ähnlich wie bei experimenteller Kuru-Encephalopathie [23] — zugrunde liegt, bestehen verschiedene Vorstellungen [17,38,41].

Bei der klinischen und morphologischen Vielfalt der verschiedenen Manifestationsformen der SEE bzw. JCE erscheint es berechtigt, das Spektrum der ZNS-Veränderungen und ihrer Schadensmuster an einer Anzahl von autopsischen Beobachtungen zu überprüfen und den Versuch einer Ordnung und Korrelierung der „prozeßtypischen“ Gewebsläsionen untereinander sowie zu den klinischen Manifestationen zu unternehmen.

Krankengut und Methoden

Untersucht wurden 9 Autopsiebeobachtungen von JCE. Der klinische Verlauf und die Ergebnisse der Laboruntersuchungen wurden anhand der Krankenblätter studiert; die Autopsiebefunde den Sektionsprotokollen entnommen¹.

1 Für die Überlassung der Krankenblätter danken wir den Vorständen der Neurochir. Univ. Klinik Wien, Herrn Prof. Dr. H. Kraus (Fall 1), der 1. Neurolog. Abtlg. Szombathely, Dr. R. Scháb (Fall 2), der Neurolog. Abtlg. des AH Wien-Lainz, Herrn Prof. Dr. W. Birkmayer (Fall 3, 9), der II. Med. Univ. Klinik Wien, Herrn Prof. Dr. K. Fellingner und des Neurol. Krankenhauses Rosenhügel, Herrn Prof. Dr. H. Tschabitscher (Fall 4), des Wagner-Jauregg-Krankenhauses Linz, Herrn Prim. Dr. O. Schnopfhagen (Fall 5), der Int. Abtlg. des Krankenhauses der Barmh. Brüder Wien, Prim. Dr. R. Halzl (Fall 6,8) und dem suppl. Leiter der Psychiat. Neurol. Univ.-Klinik Wien, Doz. Dr. P. Berner (Fall 6—8). Für die Überlassung der Sektionsprotokolle und des neuropathologischen Untersuchungsmaterials danken wir: Herrn Prof. Dr. J. H. Holzner, Vorstand des Path.-anat. Instituts der Univ. Wien (Fall 1, 4, 6), dem Prosektor des Kom. Krankenhauses Szombathely, Dr. I. Kádas (Fall 2); Prim. Dr. St. Wuketich, Vorstand des Path. anat. Instituts des Krankenhauses Wien-Lainz (Fall 3, 9), Herrn Prof. Dr. W. Holczabek, Inst. f. Gerichtl. Med. Univ. Wien (Fall 7, 8). Die chemischen Untersuchungen der lebenden und postmortal entnommenen Asservate von Fall 7 und 8 wurden von Herrn Prof. Dr. G. Machata, Inst. f. Gerichtl. Med. Univ. Wien, durchgeführt.

Für die histologische Untersuchung verfügbar waren die Gehirne aller Fälle (nur Hirnteile von Fall 8) und das Rückenmark von 3 Fällen. Neben Hemisphärenscheiben von Groß- und Kleinhirn wurden zahlreiche Blöcke aus verschiedenen Regionen des Groß- und Kleinhirns, der Stammganglien, des Hirnstammes und Rückenmarkes in Paraffin bzw. Celloidin (Fall 2) eingebettet. Von verschiedenen Blöcken aus Großhirn und Stammganglien wurden Gefrierschnitte hergestellt. Färbungen: Kresylviolett bzw. Nissl, H.-E.; Heidenhain, Klüver-Barrera, Woelcke, Spielmeier (Markscheiden), Kanzler-Arendt bzw. Holzer (Gliafasern), Bodian bzw. Bielschowsky (Achsenzyylinder), Sudan III, Sudanschwarz B (Lipide), PAS, Best-Carmin; Silberimprägnation nach Cajal (Astroglia); Feulgen Reaktion (DNS).

Ergebnisse

1. Klinik

Die Probanden waren 7 Frauen und 2 Männer im Alter von 27 bis 71 Jahren, darunter ein Ehepaar (Fall 7 und 8). Das Erkrankungsalter lag bei 2 Pat. im 3., bei 3 im 6. Lebensjahrzehnt, bei 4 nach dem 60. Lebensjahr. Die Krankheitsdauer betrug 5 Wochen bis 3 Jahre, einmal (Fall 3) sogar 8 Jahre.

Der klinische *Verlauf* ließ bei allen Fällen 3 Stadien erkennen (Tab. 1): Initialsymptome waren ängstlich-depressive, neurasthenische und emotionell gefärbte psychische oder funktionell anmutende organische Veränderungen von Wochen bis Monaten Dauer; 2 Pat. boten paranoide Reaktionen. In der Folge entwickelten alle Probanden eine progrediente Demenz mit mnestischen Störungen, motorischer Unruhe und Verwirrtheit sowie — mit Ausnahme von Fall 9 — schwerer Ataxie. Wiederholte Stürze führten bei 2. Pat. (Fall 3 und 4) zu Frakturen; einmal gaben sie Anlaß zur Verdachtsdiagnose eines intrakraniellen Hämatoms (Fall 4). Im Vollstadium bestanden bei den meisten Kranken Pyramidenbahnzeichen; 4 boten Hemiparesen; einmal bestand eine spastische Paraparese der Beine (Fall 4). 5 Pat. boten vorwiegend motorische Aphasien mit oder ohne apraktische Störungen. Zweimal lagen Sehstörungen, Hemi-anopsie (Fall 1) und Zentralscotum mit Quadrantenausfall (Fall 4) vor. Extrapiramidale Symptome bestanden in 7 Fällen, fünfmal als Tremor, zweimal als choreo-athetoide Bewegungsunruhen und je einmal als ballistische und myoklonische Hyperkinesen. Im Terminalstadium boten 5 Pat. eine schwere generalisierte Tonussteigerung, die einem Dezerebrationssyndrom mit terminalem Koma entsprach (Fall 2, 3, 5—7). Ein Patient zeigte schwere progressive Demenz ohne grobe organoneurologische Ausfälle (Fall 9).

Alle Fälle zeigten negative Serum- und Liquorbefunde. Das bei 5 Pat. durchgeführte PEG ergab 4 mal den Verdacht auf einen hirnatrophischen Prozeß (Fall 4, 5, 7). Das in 7 Fällen ein- oder mehrmals durchgeführte EEG ergab nur einmal (Fall 2) ein für SSE charakteristisches Kurvenbild

Tabelle 1. *Klinische Befunde*

	Fall 1 140-64	Fall 2 S 503-65	Fall 3 122-69	Fall 4 217-69	Fall 5 284-69	Fall 6 129-70	Fall 7 441-70	Fall 8 20-71	Fall 9 8-61
Alter, Geschlecht	68 a w	57 a w	71 a w	27 a w	66 a w	53 a m	32 a w	65 a m	53 a w
Neurasthen. Bild		+	+	++	+	++	++	+	+
Unruhe, Angst									
Depression	+	+	++	++		++	+		
Paranoide Reaktionen		++		+					
Mnestische Störungen	+	+		+	++	+	+	+	++
Organ. Demenz	+++	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++
Aphasie, Apraxie	++				++	++		+	+
Paresen Hemi- Para-	+		++		+	+	+		
Myoklonien		++							
Dyskinesien choreo- athetoid ballist.						++	++	++	
Tremor	+	++	+++		+		+		
Ataxie	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Selbststörungen	(+)		+						
Tonussteigerung		+	+++	++		++	++	++	++
Termin. Dezerbration		++	++		++		++	++	++
Krankheitsdauer	5 Wochen	6 Monate	8 Jahre	8 Monate	1 Jahr	5 Monate	3 Monate	2 Monate	3 Jahre
EEG	Herd li. temp., diff. Vdg.	typisch	?	Diff. Allg. Vdg.	Diff. Allg. Vdg.	Diff. Dys- rhythmie	n. u.	fehl. alpha diff. Dys- rhythmie	Allg. Vdg.



Abb. 1. Ausschnitt aus dem EEG von Fall 2, 2 Tage vor dem Tode. Intermittierende steile Wellen mit träger Vor- und Nachschwankung

(Abb. 1); in den übrigen Fällen lagen Allgemeinveränderungen, oft progrediente Dysrhythmien mit oder ohne Seitenbetonung oder Herdzeichen vor.

Der Tod trat bei 8 Pat. durch pulmonale Komplikationen, einmal durch Dekubitalsepsis ein. Intravital wurde die Diagnose JCE nur einmal (Fall 2) gestellt; sonst lautete die *klinische Diagnose* je zweimal multiple Sklerose (Fall 3, 4), vasculäre Encephalopathie (Fall 1, 5), chronische Intoxikation (Fall 7, 8), je einmal choreiforme Encephalitis (Fall 6) und präsenile Demenz (Fall 9).

Die *Körperobduktion* ergab bei allen Fällen Bronchopneumonien, zweimal dekompensiertes Cor pulmonale (Fall 5, 6), einmal Decubitussepsis (Fall 3) und Fettembolie der Lunge bei Knöchelfraktur (Fall 4). Die histologische Untersuchung der *Leber* von Fall 7 und 8 ergab leichte feintropfige Steatose.

Klinische Einzelheiten

Fall 1 (publ. 45): foudroyanter Verlauf mit schwerer Demenz, Ataxie, fraglicher Hemianopsie. EEG: Herd mit Anfallsentladungen li. temporal und diffuse Allgemeinveränderungen.

Fall 2. Rezidivierende neurasthenisch-depressiv-paranoide Prodromalphasen. Typisches dement-myoklonisches Vollbild mit Ataxie. Typisches EEG mit steilen Wellen und Paroxysmen, kontinuierliche Theta-Delta-Nachschwankungen (Abb. 1).

Fall 3. Ungewöhnlich lange Krankheitsdauer. Beginn mit Gangataxie, Hemiparese, skandierender Sprache, Nystagmus, Wesensänderung bei geringer organischer Demenz. Langsame Progression. EEG: abnorm mit seltenen Theta- und steilen Wellen li. frontal bis temporal.

Fall 4. Wegen jugendlichen Alters und akutem Beginn mit „nervöser Unruhe“, Schwindel, Ataxie und Zentralskotoz wurde eine Encephalomyelitis disseminata vermutet, doch bestand keine gamma-Globulinerhöhung im Liquor. Ängstlich-paranoides Bild mit motorischer Unruhe und Demenz bedingten Anstaltseinweisung. Starke Ataxie und spastische Paraparese. EEG: mäßig abnorm mit ausgedehnten überlagerten Theta-Deltagruppen, spurweise li. betont.

Fall 5. (publ. 16) 13 Jahre vor Erkrankungsbeginn durch 10 Jahre rezidivierende Depressionen. Rasch progrediente Demenz mit Halbseitensymptomatik, Ataxie und Rigidität. EEG: leicht abnorm; bitemporale Verlangsamung und li. frontoparietalen Theta-Deltaeinstreuungen.

Fall 6. Neurasthenisch-ängstlich-depressives Vorstadium; rasch progressives organisches Psychosyndrom, Ataxie, Halbseitenzeichen und choreo-athetoide Bewegungsautomatismen, später Aphasie und stuporös-halluzinatorischer Verwirrheitszustand. EEG: diffus abnorm; occipital bds. fehlender alpha-Rhythmus, unregelmäßige Theta- und später Theta-Delta-Aktivität mit eingestreuten scharfen Wellen.

Fall 7 und 8. Ehegatten; großer Altersunterschied. Fast gleichzeitiger Erkrankungsbeginn mit Paraesthesien in den Händen, mnestischen, Aufmerksamkeits- und Antriebsstörungen, Enthemmung und motorischer Unruhe. Prodromdauer 3 bis 4 Wochen. Ähnlicher klinischer Verlauf mit abweichender Dauer (12 bzw. 8 Wochen): progressive Demenz, starke Ataxie, bulbär-skandierende Sprache, Tonus- und Reflexsteigerung ohne Paresen. Mann (Fall 8) bot choreo-athetoide, Frau (Fall 7) ballistische Hyperkinesen. Mann mit interkurrentem Tod; Frau mit protrahiertem Verlauf, Übergang in apallisches Syndrom und polyneuritisches Bild mit fehlenden ASR bei grenzwertiger NLG am N. peroneus. EEG (Fall 7): zunehmende Allgemeinveränderungen mit bds. occipital fehlendem alpha-Rhythmus, bilateral temporal hoher Theta- und generalisierter, bilateral synchroner hoher Delta- und Subdelta-Aktivität. Liquor-El-Phor (Fall 7): erniedrigte beta- und gamma-Globuline, erhöhte Albumina und alpha-1-Globuline.

Wegen Verdachts auf unklare Intoxikation wiederholt durchgeführte Harn- und Serumuntersuchungen auf Schwermetalle, Koproporphyrine usw. waren bei beiden Pat. negativ. Eine chronische E 605-Vergiftung (unspezifisch positiver Parantitrophenolnachweis) wurde durch normale Cholesterinwerte im Serum ausgeschlossen. Postmortale chemische Untersuchungen von Harn, Blut, Magensaft beider Pat. auf Metallgifte, organische Gifte und Arzneimittel sowie von Trinkwasser Bodenproben usw. aus der Wohngegend waren negativ. Im Hirngewebe von Fall 8 fanden sich Spuren von Cadmium und Zinn.

Fall 9. Fragliche familiäre Belastung (Mutter und Großmutter ms an präseniler Demenz gestorben). Beginn mit Wesensänderung, ängstlicher Vergeßlichkeit und Schwindel. Progressive läppisch-euphorische Demenz mit Sprachverlust ohne organoneurologische Ausfälle.

2. Neuropathologie

Makroskopisch bestand in 7 Fällen eine mäßige, einmal (Fall 3) schwere diffuse Großhirnatrophie; einmal (Fall 6) wurde sie vermißt. Fall 7 und 8 boten diffuse Kleinhirnatrophie (Abb. 5 A).

Tabelle 2.

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4
Hirngewicht	1210 g	1100 g	1050 g	1200 g
Caudatum	0 — ×	— — ×		— — ×
Striatum				
Putamen	— + ×	0 — × ×	0 — × ×	0 — ×
Pallidum	— — ×	— — —	— — —	— — ×
A	— — ×	— — ×	— — ×	— — —
VA	0 — ×	— — —	— + ×	— — —
V	— — ×	— — —	— + ×	— — —
D	— — ×	— — × ×	— + × ×	— + × ×
M	0 + × ×	— + + × ×	— + × ×	— + + × ×
Ce	— + ×	— — ×	— — × ×	— + ×
G	— — —	— — —	— — —	— — ×
Il	00 — —	— — —	— — —	— — ×
Pul		— + × ×		— + × ×
RT	— — —	— — ×	— — —	— — —
Subthalamus	— — —	— — —	0 — ×	— — ×
Ruber	— — —	— — —		— — ×
Nigra	— — —	— — —	— + —	— + ×
Brücke	— — ×	— — —	— — × ×	
Untere Olive		— — ×	— + ×	— + + × ×
Körnerschicht	— + ×	— — —	— + ×	— + ×
Kleinhirn				Py-Zellausfall
Andere				Torpedos
Hemisphären-				
mark	— — —	— — —	— — × × ×	
Innere Kapsel	— — —	— — —	— — ×	0 — ×
Kerneinschlüsse				

0 Spongiose; + Nervenzellausfall; × Gliose; Art und Ausbreitung der

Histologisch fanden sich als konstante Veränderungen bei allen Beobachtungen: 1. eine spongiöse Umwandlung der grauen Substanz, 2. Astrogliahyperplasie und -proliferation, 3. Nervenzellschäden und -ausfälle. Diese Läsionen lagen in unterschiedlicher Schwere und Ausbreitung vor. Oft waren in einem Fall differente Läsionsstadien faßbar, wobei sich diese in wechselndem Grade überlagerten oder lokalisatorisch unabhängig auftraten. Am schwersten betroffen waren stets die Großhirnrinde, gelegentlich Striatum und Thalamus bei geringer Beteiligung der übrigen Grisea. Daneben beherrschte in Fall 7 und 8 eine subtotale diffuse Kleinhirnatrophie vom Körnerzelltyp das Bild. Die Art, Schwere und Topik der ZNS-Läsionen sind in Tab. 2 und Abb. 6 zusammengefaßt.

Die Schädigung der grauen Substanz reichte in den meisten Fällen von einer zarten diffusen oder fokalen Gewebsauflockerung — Status präspangiosus — oder mäßiger Astrogliahyperplasie bei fehlender oder

Neuropathologische Befunde

Fall 5	Fall 6	Fall 7	Fall 8	Fall 9
1170 g	1450 g	1200 g		1160 g
000 — ×	0 + × ×	— — —	— — —	— — —
000 + ×	0 + × ×	— — —	— — ×	— — ×
— — ×	— — ×	— — —	— — —	— — —
— — ×	— — ×			
— — ×	0 + ×			
— — ×	0 + ×			
0 + × ×	— — ×			
— + + × ×	0 + + × ×			
— — ×	0 — ×			
— — ×	— — —			
— — ×	— — —			
— + × ×				
— — —	— — —			
0 — ×		— — —	0 — ×	— — —
		— — ×	— — —	— — —
— — ×		— — —	— — —	— + ×
	— — ×	— — ×	— — ×	— — ×
— — ×		— + ×	— — —	— + ×
ak. Nekrose		— + + + ×	— + + + × ×	— — —
				Py-Zell × redukt.
— — —	— — —	— — —	— — —	— — × ×
00 — —	— — —	— — —	— — —	— — —
Astro-Oligo		Astroglia	Astroglia	

Cortexläsionen s. Abb. 6.

geringer Nervenzellschädigung (Abb. 2, 3 A) bis zur schweren, grobspongiösen Umwandlung des Neuropils mit subtotalem Neuronenausfall und geringer Gliose (Abb. 3C) bzw. einzelnen erhaltenen Nervenzellen im lockeren Gliamaschenwerk (Abb. 4B) oder kompletter Parenchymverödung in Form diffuser oder laminärer Nervenzellausfälle mit dichter Gliarassenbildung (Abb. 3B).

Als *früheste* lichtoptisch faßbare Veränderungen imponierten 2 Läsionstypen, die isoliert oder kombiniert angetroffen wurden: 1. Auftreten großer, heller, cytoplasmaarmer Astrogliakerne nach Art der Alzheimer-II-Glia, einzeln oder in kleinen Gruppen (Abb. 2A). In Fall 7 und 8 ließen sie häufig einen runden, zart acidophilen oder ambophilen, zart PAS-positiven, Best- und Feulgen-negativen Kerneinschluß von 1,5–4 μ Durchmesser erkennen (Abb. 2C, E). Im spärlichen perinucleären Cytoplasma fanden sich oft Depo- site feingranulären Glykogens (Abb. 2C).

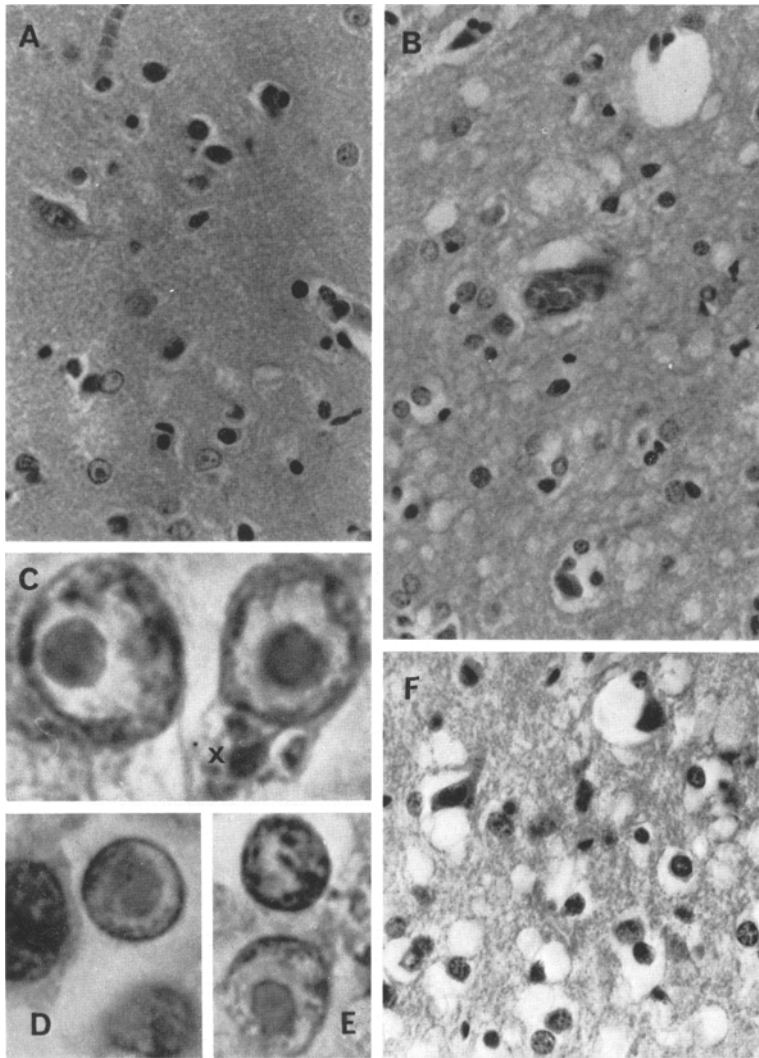


Abb. 2A—F. Frühe Läsionsstadien. A Fall 8; Temporalrinde li. (3. Schicht). Große, helle oft „nackte“ Astrogliakerne, vereinzelt mit runden Kerneinschlüssen. Neuropil und Neurone intakt. H.-E. $\times 400$. B Fall 2; Temporalrinde li. Spongiose und diffuse Astrogliawucherung. H.-E. $\times 400$. C Fall 8; Runde Kerneinschlüsse in Astroglia. Glykogengranula in perinucleärem Cytoplasma (x). PAS $\times 3200$. D Fall 5; Kerninklusion in perineuraler Satellitzelle (Oligodendroglia?). H.-E. $\times 2300$. E Fall 7; Kerneinschluß in Astroglia; darüber Oligodendrocyt. PAS $\times 2300$. F Fall 4. Mittlere Frontalrinde re. Perineuronale Lückenbildung und Astrogliahydrops. H.-E. $\times 400$

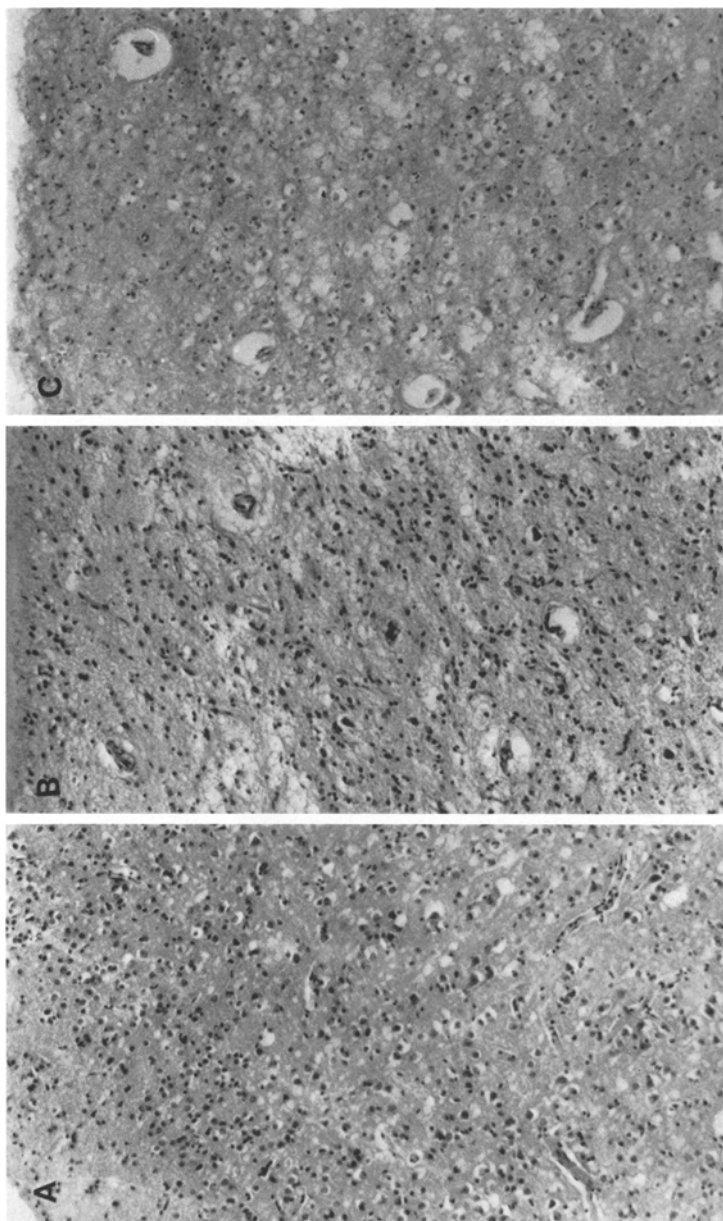


Abb. 3 A—C. Diffuser Läsionstyp. H.-E. $\times 100$. A Fall 4. Frontalrinde. Diffuser Status präspangiosus in mittleren Rindenschichten mit Nervenzellreduktion und geringer diffuser Astroglia proliferation. B Fall 7. Occipital. Subtotale diffuse Parenchymverödung in 2.—5. Schicht mit diffuser Spongiose und Gliarosen. C Fall 3. Frontalrinde li. Diffuser subtotaler Neuronenausfall in 2.—5. Schicht mit diffuser und fokaler verstärkter Status spongiosus

In Fall 5 mit fortgeschrittenen Gewebsläsionen fanden sich ähnliche Kerneinschlüsse (Abb. 2D) in Astroglia- und vereinzelt Oligodendrogliazellen [16]. Die besonders im Cajal-Präparat deutlich hervortretende Astrogliareaktion ging gelegentlich ohne Spongiose oder Parenchymschäden einher (Abb. 2A) oder war mit Gewebsauflockerung, Nervenzellreduktion und Proliferation protoplasmatischer Astroglia verbunden (Abb. 2E). 2. Mehrfach bestand erhebliche, meist gefäßunabhängige Gewebsspongiose mit perineuronaler Lückenbildung, großen Lücken mit randständigen Astrogliakernen ohne Zeichen einer Neuronenschädigung oder stärkerer Astrogliproliferation (Abb. 2F).

Auch die *fortgeschrittenen* Läsionsstadien manifestierten sich in 2 Schadensmustern, die überlappend oder getrennt auftraten: 1. groblückige fokale oder laminäre Gewebsumwandlung mit geringer Astroglia-wucherung, starkem Nervenzellausfall oder Erhaltung einzelner intakter bzw. geschrumpfter Neurone (Abb. 4) oder 2. diffuse Parenchymverödung mit geringer bis mäßiger Spongiose und Ausbildung eines dichten Gliarasens (Abb. 3B). Konstant fand sich eine erhebliche feingranuläre Lipopigmentbeladung der Astroglia, nicht nur in der Molekularschicht, sondern auch in anderen Rindenschichten und in den Stammkernen; Lipopigmentdeposition in Capillarpericyten der Rinde sowie erhebliche Lipopigmentbeladung der Nervenzellperikaryen in Cortex, Thalamus, Linsenkern und verschiedenen Hirnstammkernen [s. 33, 34, 41 u. a.].

Mit Ausnahme des rasch verlaufenden Falles 8 waren in einem Gehirn stets unterschiedliche Stadien und Grade der Rindenläsionen erkennbar, ohne daß eine topische Bevorzugung der obigen Befallmuster oder -stadien für bestimmte Hirnregionen faßbar war.

Die *Rindenveränderungen* betrafen in 4 Fällen vorwiegend die oberen Schichten I—III (Fall 3, 6, 8, 9), in 3 die mittleren Schichten II—V (Fall 2, 4, 7); je einmal die tiefen Laminae V/VI (Fall 5, Abb. 4A, B) oder die gesamte Rindenbreite (Fall 1) in fokal-disseminierter Form (Abb. 4E, F). Die Läsionen waren in den 3 Fällen mit Befall der mittleren Rindenschichten und 2 Fälle mit Affektion der oberen Laminae (Fall 8, 9) ausgesprochen *diffus*; bei 3 Fällen mit Befall der oberen, tiefen oder gesamten Rinde *fokal-disseminiert* (Abb. 4E, F) oder *laminär* ausgeprägt (Abb. 4A, B), während in Fall 3 eine Mischform von diffuser Schädigung der gesamten Rinde mit fokaler Verstärkung der Spongiose in den mittleren Schichten vorlag (Abb. 3C). Sie ging mit starker Zell- und Faser-gliose im gering gelichteten Windungsmark und Marklager einher (Abb. 5D), die auch in Fall 9 bestand.

Die Rindenschäden umfaßten nur in dem akuten Fall 8 alle Hirnregionen ohne topische Schwerpunkte, während sonst eine generalisierte Ausbreitung mit *lokaler* Akzentuierung bestand: occipital und temporal (Fall 2), fronto-parietal (Fall 3) bzw. parietal (Fall 4, 9); parieto-occipital

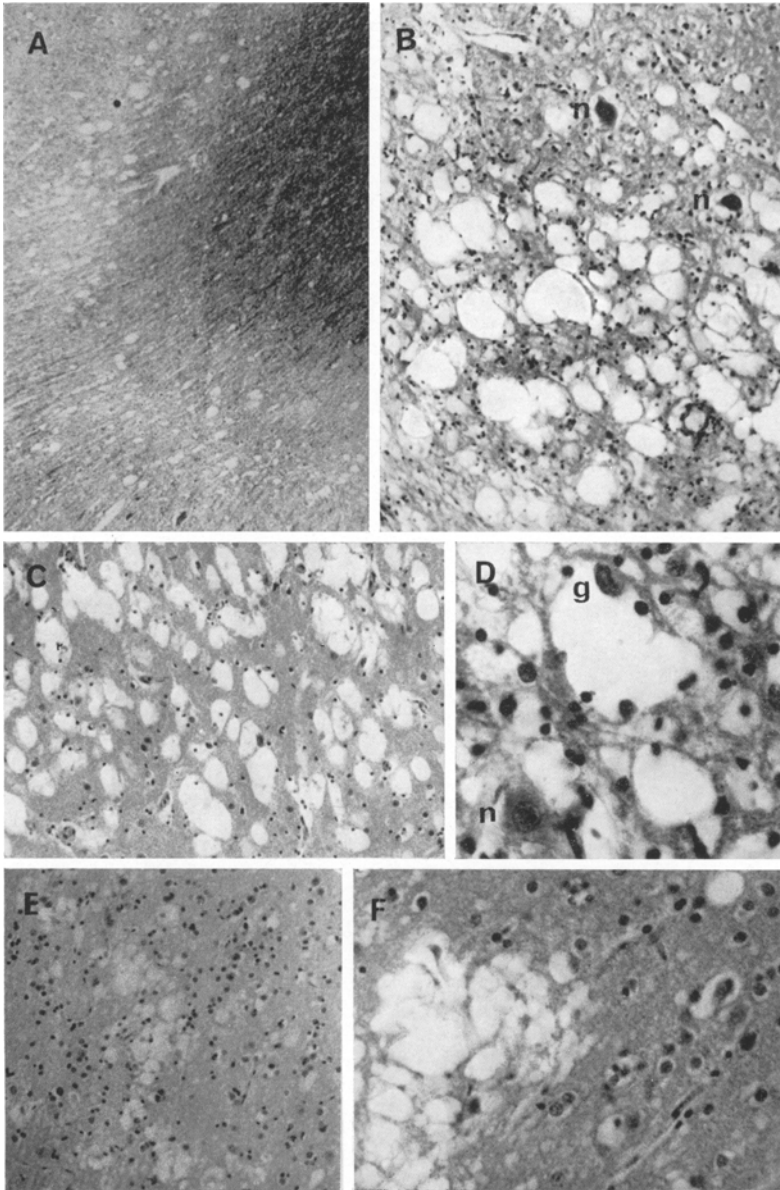


Abb.4A—F. Fokaler Läsionstyp. Fall 5. A Laminärer Status spongiosus in 5./6. Rindenschicht mit einzelnen erhaltenen Pyramidenzellen. Fronto-Zentralregion. Klüver-Barrera $\times 40$. B Parietalrinde. Status spongiosus 5./6. Schicht mit einzelnen erhaltenen Nervenzellen (n). H.-E. $\times 400$. C Fokaler Status spongiosus im Caudatum. H.-E. $\times 100$. D Frontalrinde. Große Gewebslücken mit einzelnen Gliakernen, proliferierter Astroglia (g) und erhaltener Nervenzelle (n). H.-E. $\times 400$. E und F Fall 1. E Fokale Spongiose in 3. Schicht 2./3. Temporalwindung li. H.-E. $\times 100$. F Fokale Lückenbildung in 3. Schicht 1. Temporalwindung li. H.-E. $\times 250$

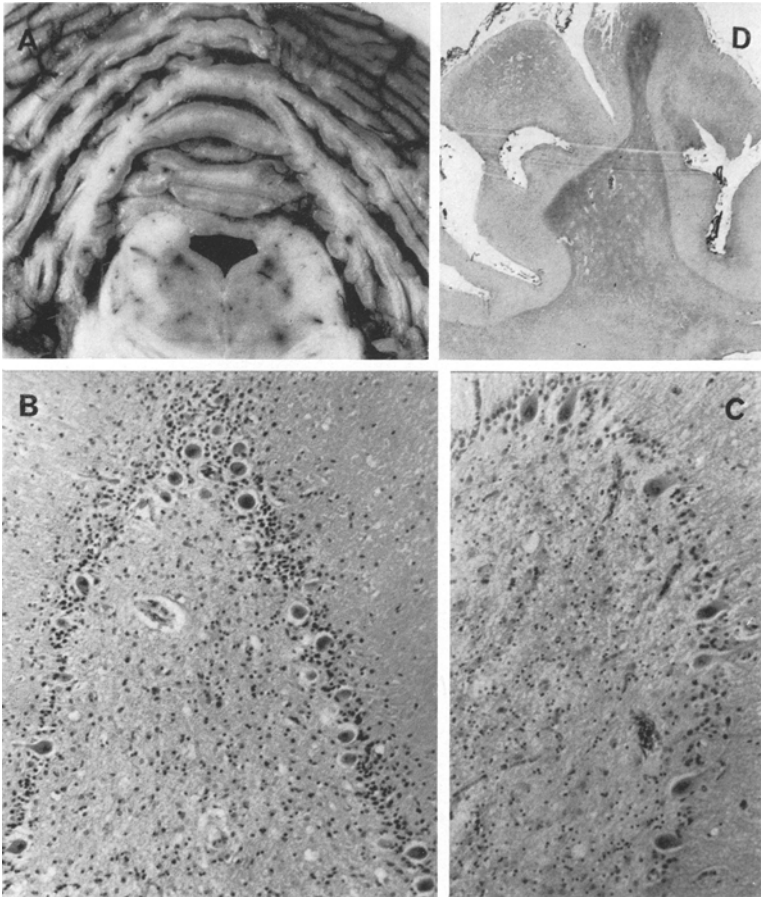


Abb. 5 A—C. Kleinhirnschädigung. A, B Fall 7. A Diffuse Windungsver schmäl erung. B Diffuse Verödung der Körnerschicht mit erhaltenen Purkinjezellen. H.-E. $\times 100$. C Fall 8. Diffuse Verödung und Gliose der Körnerschicht. H.-E. $\times 140$. D Fall 3. Diffuse Fasergliose im frontalen Windungsmark. Kanzler-Arendt $\times 7$

(Fall 6) bzw. occipital (Fall 7). Im Fall 5 war der Temporallappen relativ verschont, während im Fall 1 ein fast elektiver Herdbefall der linken Temporalregion bestand. Das Ammonshorn war in allen Fällen weitgehend verschont (s. Abb. 6 unten).

Von den *subcorticalen Grisea* waren vor allem das Striatum und der Thalamus betroffen, wobei im allgemeinen die Gliose mit geringen Neuronenausfällen bei nur leichter Spongiose überwog (Tab. 2). Schwere fokale Spongiose im Striatum bestand nur in Fall 5 (Abb. 4C), während

Fall 1 herdförmige Spongiose in den intralaminären Thalamuskernen und Fall 8 im Subthalamus boten. Unterschiede im Befall von Putamen und Caudatum waren nicht faßbar. Das Pallidum war kaum betroffen. Der *Thalamus* zeigte unterschiedliche Schädigung verschiedener Kerngebiete (Tab. 2) mit Bevorzugung des Medialkerns, geringer von Pulvinar, Dorsalkern und Centrum medianum bei Verschonung der sensiblen Relaiskerne. Der gering betroffene *Hirnstamm* wies nur leichte Gliose ohne stärkere spongiöse Gewebsumwandlung auf, doch bestand gelegentlich eine deutliche Gliakernvermehrung im Brückenfußgrau.

Das *Kleinhirn* bot in Fall 7 und 8 eine diffuse subtotale Verödung und Gliose der inneren Körnerschicht bei geringer Reduktion der Purkinjezellen, wobei im akuterer Fall 8 eine deutliche protoplasmatische Astrogliawucherung bestand (Abb. 5 B, C). In 3 Fällen (Fall 1, 3, 4) fand sich geringe Lichtung der Körnerzellschicht, wozu im Fall 4 ein unsystematischer Teilausfall der Purkinjezellschicht mit zahlreichen Axon-„torpedos“ trat. Das war von einer partiellen Olivendegeneration beidseits begleitet.

Veränderungen der intracerebralen Gefäße außer leichter — altersentsprechender — Wandfibrose; vasculäre oder entzündliche Hirngewebsläsionen, Zeichen argyrophiler Dystrophie (Alzheimer-Fibrillenveränderungen, senile Plaques), sog. Pick-Kugeln, „Kuru-Plaques“ [8, 10, 22] oder Kerneinschlüsse in Nervenzellen waren in *keinem* Fall nachweisbar.

Das *Rückenmark* (nur 3 Fälle untersucht) war außer diskreter Pyramidenstranglichtung in Fall 4 unauffällig.

Diskussion

Die Diagnose SSE bzw. JCE wurde in 8 unserer Beobachtungen postmortal aus dem zentralnervösen Gewebsbild und nur einmal intravital aufgrund des klinischen Verlaufes und der EEG-Befunde gestellt. Maßgeblich für die Zuordnung der Fälle zur JCE-Gruppe war der Nachweis der anatomischen Läsionstrias — spongiöse Umwandlung des Neuropils, insbesondere der Rinde, Astrogliahyperplasie und -proliferation sowie Nervenzellschäden und -ausfälle — bei Fehlen vasculärer, entzündlicher, „seniler“ oder anderer Gewebsveränderungen im ZNS von Patienten, die klinisch ein subakut-subchronisches dementielles Syndrom mit extrapyramidal-cerebellaren Störungen ohne Hinweise auf exogene Ursachen geboten hatten. 7 Probanden standen in höherem Lebensalter, 2 waren um 30 Jahre alt.

Der *klinische* Verlauf zeigte recht konstant eine Gliederung in 3 Stadien [15, 29]: uncharakteristischen psychischen Prodromen folgte ein Vollstadium organischer Demenz, cerebellarer und extrapyramidaler Symptome oder cortico-pyramidaler Ausfälle, das in einem Dezerebrationszustand oder tiefer Demenz ausklang. Während cerebellare Symptome bei 8 von 9 Probanden im Vordergrund standen, wurden

Myoklonien nur einmal und andere Dyskinesien in 3 weiteren Fällen vermerkt. In klinischer Hinsicht entspricht damit nur Fall 2, der zugleich „typische“ EEG-Veränderungen aufwies, der „klassischen“ (dyskinetischen) Form der JCE [29]. Die Mehrzahl unserer Beobachtungen zeigte das Bild der „SSE“ [18,36], und zwar ihrer cortico-striären Form [44] bzw. vorwiegend ihrer „ataktischen“ Form [5]. Ein typisches Heidenhain-Syndrom, thalamische oder amyotrophische (cortico-spinale) Formen waren nicht vertreten. Einen atypischen Verlauf bot Fall 3, der durch ungewöhnlich lange Krankheitsdauer von 8 Jahren mit ataktisch-hemiparetischem Bild bei geringer Demenz gekennzeichnet war und morphologisch durch Hervortreten einer diffusen Astrogliaproliferation mit verstärkter Faserbildung neben spongiösen Rindenläsionen in Richtung der „präsenilen glialen Dystrophie“ [42] oder „progressiven subcorticalen Gliose“ [35] wies. Ähnliche Markgliose bot der klinisch als präsenile Demenz imponierende Fall 9. Ihre nosologische Stellung zur JCE ist unklar.

Die in 6 Fällen erhobenen *EEG-Befunde* waren ausnahmslos pathologisch, wiesen aber nur einmal ein charakteristisches Kurvenbild [18,36] auf, das aber nur in einem Teil der verifizierten Beobachtungen von JCE angetroffen wurde [20,29,44].

Die *morphologischen* Gehirnveränderungen, die vorzugsweise die Großhirnrinde, Striatum und Thalamus bzw. das Kleinhirn betrafen, ließen meist sehr unterschiedliche Läsionsstadien in verschiedenen Regionen eines und desselben Gehirns erkennen. Den auffallenden Wechsel der beiden hervorstechenden anatomischen Schadensmuster — spongiöse Gewebsumwandlung mit geringer Neuronenschädigung und Astrogliareaktion gegenüber schwerer Parenchymreduktion mit betonter Astrogliareaktion hat kürzlich Schlote [41] kritisch analysiert. Die lichtoptisch faßbaren Läsionsstadien der spongiösen Gewebsdystrophie weisen in Übereinstimmung mit den eingangs zitierten ultrastrukturellen Befunden auf eine Störung der „glio-neuronalen Einheit“. Damit erscheint die JCE als ein Prototyp der „glio-neuronalen Dystrophien“ [17,43], denen eine primäre Affektion des Neuropils zugrunde liegen dürfte [11,39,49]. Welche chronologische Abfolge der in der spongiös-gliösen Gewebsdystrophie mündenden Veränderungen auftritt, erscheint nach unseren lichtoptischen Befunden im Einzelfall verschieden und ist in den Spätstadien nicht mehr feststellbar. Lampert et al. [24] nehmen neuerdings aufgrund elektronenoptischer Befunde bei experimenteller JCE eine primäre Neuronenschädigung mit reaktiver Astrogliahyperplasie an.

Eine Korrelation zwischen Art, Schwere und topischem Ausbreitungsmuster der cerebralen, in Sonderheit der corticalen, Schadensmuster mit Erkrankungsalter, Krankheitsdauer, klinischem Verlauf bzw. hervor-

stechender Symptomatik und EEG-Befunden ließ sich aus unserem Material *nicht* ablesen. Von Interesse erscheint aber das fast konstante Hervortreten cerebellarer Symptome, dem nur in 3 Fällen stärkere morphologische Kleinhirnläsionen, davon zweimal als diffuse (sub)totale Rindenatrophie vom Körnerzelltyp, entsprachen, die als ein charakteristischer Befund bei der „ataktischen“ Form der JCE angesprochen wurde [5], aber auch bei „klassischen“ Fällen angetroffen wird [33, 34]. Die Deutung der cerebellaren Symptome als Folgen fronto-thalamischer Läsionen [22] erscheint für die Mehrzahl unserer Beobachtungen und ähnliche Fälle aus dem Schrifttum wenig überzeugend, da diese oft gegenüber den Läsionen in anderen Hirnregionen in den Hintergrund traten. Umgekehrt ging eine schwere occipitale Rindenschädigung mit subtotalem Parenchymausfall bei 2 unserer Beobachtungen (Fall 5, 6) nicht mit klinischen Störungen im visuellen System einher. Auch bei den Striatumschäden ergaben sich mit Ausnahme von Fall 6 mit choreoathetoidem Syndrom bei starker Linsenkernaffektion keine überzeugenden Beziehungen zwischen Klinik und morphologischem Bild. Ausgeprägte spongiöse Striatumschäden sind selten [25, 26, 34]. Die Thalamusläsionen zeigen ähnliche Prozeßstruktur wie im Cortex bei sehr geringem Hervortreten spongiöser Veränderungen [28]. Am stärksten betroffen waren die Assoziationskerne, insbesondere der Medialkern, während die sensorischen Projektionskerne fast verschont sind [28]. Neben retrograden Läsionen muß bei der oft deutlichen Diskrepanz zwischen Rinden- und abhängigen Thalamusschäden (etwa unser Fall 1) eine primäre Thalamusbeteiligung vermutet werden. Die „thalamische“ Form der JCE [12] dürfte sehr selten sein.

Zur *Formalgenese* der Gewebsläsionen bei JCE ergeben unsere Beobachtungen keine neuen Gesichtspunkte, doch ließen sich *unterschiedliche Ausbreitungsmuster* der Rindenveränderungen differenzieren, die bei ein und demselben Fall mit auffallender *Konstanz* auftraten. Einer vorwiegend die oberen oder mittleren Schichten betreffenden *diffusen* Ausbreitung der spongiös-gliösen Läsionen ließ sich ein *fokal-disseminierter* oder *laminärer* Typ gegenüberstellen, der sich auch in den subcorticalen Grisea manifestierte. Nur bei dem chronischen Fall 3 mit betonter Astrogliareaktion war eine Mischung beider Ausbreitungsmuster vorhanden. Dieser bisher kaum beachtete, aber beim Studium der morphologischen Fallberichte im Schrifttum bestätigte Befund einer zwar individuell verschiedenen, aber im Einzelfall weitgehend konstanten Läsionsausbreitung dürfte weniger durch unterschiedliche Ätiologie oder differente Prozeßstadien als durch individuelle Besonderheiten in der bisher ungeklärten pathogenetischen Endstrecke des zur spongiös-gliösen Gewebsdystrophie führenden Geschehens zu erklären sein. Die verschiedenen Ausbreitungsformen erscheinen uns auch nicht durch regio-

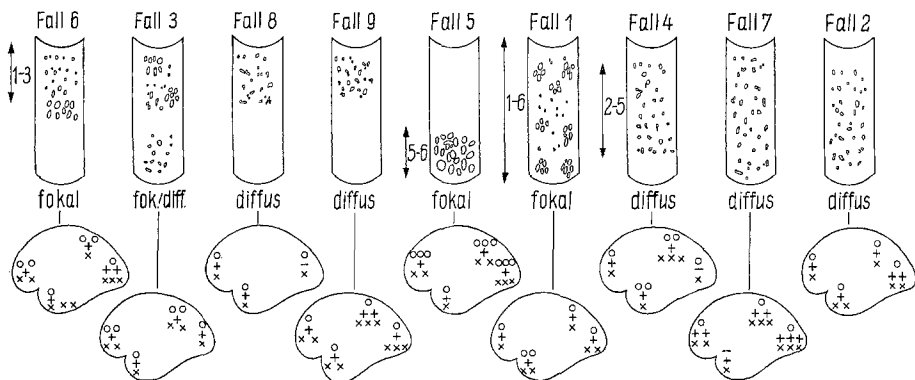


Abb. 6. Schema der Art, Verteilung und Lokalisation der Rindenveränderungen

nale Unterschiede der Gewebsarchitektonik [41] erklärbar. Sie sind auch nicht mit der Annahme von Gefäß- oder Kreislaufstörungen [18,36] vereinbar, die sich aber dem Grundprozeß aufsetzen können.

Als ein wesentliches Ergebnis unserer morphologischen Analyse ergibt sich somit, daß trotz einer oft eindrucksvollen topographischen Inkongruenz der 3 Hauptkomponenten des „prozeßtypischen“ Gewebssyndroms der JCE [41], die ihren Niederschlag in den oft wenig charakteristischen klinischen und EEG-Bildern finden mag, eine gewisse *Konstanz der Art und des Ausbreitungsmodus der gliös-neuronalen Dystrophie im Einzelfall* besteht. Dies darf wohl als Ausdruck einer individuell variablen Reaktion des ZNS-Gewebes gegenüber dem als Slow-Virus unterstellten ätiologischen Agens gewertet werden. Wir möchten darin ein weiteres Indiz für die nosologische Einheit der SSE-JCE-Gruppe sehen. Welche dispositionellen Faktoren für die sich in verschiedenen Varianten des Gewebssyndroms und ihrer topischen Muster manifestierenden Interaktion zwischen dem postulierten Virus und dem ZNS-Gewebe verantwortlich sind, ist vorläufig ebenso unklar wie dessen Angriffsort und die zur spongiös-gliösen Gewebsdystrophie führende pathogene Reaktionskette, in der Zellmembranstörungen eine wichtige Rolle spielen dürften [24].

Von ätiologischem Interesse erscheint das gleichzeitige Auftreten der Erkrankung bei einem Ehepaar mit analogem klinischem und morphologischem Bild einer „ataktischen“ Form der JCE. Da sich anamnestisch und autopsisch keine Hinweise für eine andere Ursache der ZNS-Läsionen fanden und umfassende chemische Untersuchungen die Möglichkeit einer Intoxikation weitgehend ausschlossen, darf hier wohl eine *konjugale Form der JCE* angenommen werden. Ist ihr familiäres Auftreten bekannt [29,30], so fanden wir über eine Affektion von Ehegatten im Schrifttum

bisher keine Angaben. Ähnlich der seltenen konjugalen Form der Multiplen Sklerose (s. 32) kann diese Beobachtung für eine infektiöse Genese der JCE sprechen. Die Bedeutung der in beiden Fällen nachgewiesenen Kerneinschlüsse in der Astroglia sowie ähnlichen vom Typ A in Astro- und Oligodendroglia-kernen eines sporadischen Falles von SSE [16] ist unklar, da Kerneinschlüsse vielfältige Ursachen und ultrastrukturelle Korrelate haben. Sie sind Folgen viraler Aktivität [1, 6], von Zelldegeneration [31, 47], Mitosestörungen [37], repräsentieren Karyosphäridien [7] oder Cytoplasmavaginationen [39, 46]. Ähnliche Kerneinschlüsse bot ein Gliom bei tuberöser Sklerose [14]. In 2 Biopsiefällen von JCE wurden virusähnliche Partikel angetroffen [50], die in 2 weiteren Fällen aber ausschließlich im Cytoplasma von Astrocyten lokalisiert waren [4]. Andererseits werden Kerneinschlüsse mit raschem Wachstum und Multiplikation von Zellen in Beziehung gebracht [39]. Da eine ausgeprägte Astroglia-proliferation als wichtiges Merkmal der JCE gilt, könnte das Auftreten von Kerneinschlüssen darauf beruhen oder auf eine Stoffwechseländerung in infizierten Zellen hinweisen [7], Ihre Beziehung zu der postulierten viralen Ursache der Erkrankung ist vorläufig unbekannt.

Literatur

1. Baringer, J. R., Griffith, J. F.: Experimental herpes simplex encephalitis: early neuropathologic changes. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **29**, 89—104 (1970).
2. Beck, E., Daniel, P. M., Matthews, W. B., Stevens, D. L., Alpers, M. P., Asher, D. M., Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J., Jr.: Creutzfeldt-Jakob disease. The neuropathology of a transmission experiment. *Brain* **92**, 699—716 (1969).
3. Bignami, A., Forno, L. S.: Status spongiosus in Jakob-Creutzfeldt disease. Electron microscopic study of a cortical biopsy. *Brain* **93**, 89—94 (1970).
4. Bots, G. Th. A. M., De Man, J. C. H., Verjaal, A.: Virus-like particles in brain tissue from two patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta neuropath. (Berl.)* **18**, 267—270 (1971).
5. Brownell, B., Oppenheimer, D. R.: An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **28**, 350—361 (1965).
6. Buddingh, G. J.: Pathogenesis and pathology of viral infections. In: *Viral and rickettsial infections of man*. F. L. Horsfall, Jr., and I. Tamm (edit.), 4th edit., pp. 1792ff. Philadelphia: Lippincott 1965.
7. Büttner, D. W., Horstmann, E.: Haben die Sphäridien in den Zellkernen kranker Gewebe eine pathognomonische Bedeutung? *Virchows Arch. path. Anat.* **343**, 142—163 (1967).
8. Chou, S. M., Martin, J. D.: Kuru-plaques in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta neuropath. (Berl.)* **17**, 150—155 (1971).
9. Field, E. J., Matthews, J. D., Raine, C. S.: Electron microscopic observations on the cerebellar cortex in Kuru. *J. neurol. Sci.* **8**, 209—224 (1969).
10. Foncin, J. F.: Electron microscopic observations in Creutzfeldt-Jakob disease. In: *Brain Edema*. I. Klatzo and F. Seitelberger (edit.), pp. 171—177. Wien-New York: Springer 1967.
11. Friede, R. L., De Jong, R.: Neuronal enzyme failure in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol. (Chic.)* **10**, 181—195 (1964).

12. Garcin, R., Brion, S., Khochneviss, A. A.: Le syndrome de Creutzfeldt-Jakob et les syndromes cortico-striés du présenium (à l'occasion de cinq observations anatomo-cliniques). *Rev. neurol.* **109**, 419—441 (1963).
13. Gibbs, C. J., Jr., Gajdusek, D. C.: Infection as the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Science* **165**, 1023—1025 (1969).
14. Haberland, C., Perou, M.: Glioma with nuclear inclusions in tuberose sclerosis. *Acta neuropath. (Berl.)* **16**, 73—76 (1970).
15. Jacob, H., Eicke, W., Orthner, H.: Zur Klinik und Neuropathologie der subakuten präsenilen spongiösen Atrophien mit dyskinetischen Endstadium. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **178**, 330—357 (1958).
16. Jellinger, K.: Nuclear inclusions in subacute spongiform encephalopathy. *Acta neuropath. (Berl.)* **17**, 283—286 (1971).
17. — Seitelberger, F.: Spongy degeneration of the central nervous system in infancy. *Curr. T. Path.* **53**, 90—160 (1970).
18. 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).
19. Kidd, M.: Some electron microscopical observations on status spongiosus. *Acta neuropath. (Berl.)*, Suppl. III, 137—144 (1967).
20. Kirschbaum, W. R.: Jakob-Creutzfeldt disease. New York: Elsevier 1968.
21. Klatzo, I., Gajdusek, D. C., Zigas, V.: Pathology of Kuru. *Lab. Invest.* **8**, 799—847 (1959).
22. Kreindler, A., Vuia, A., Marcutiu, V., Alexianu, M.: Die subakute Encephalopathie Creutzfeldt-Jakob, eine abiotrophische Degeneration des Präseniums. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **193**, 351—369 (1968).
23. Lampert, P. W., Earle, K. M., Gibbs, C. J., Jr., Gajdusek, D. C.: Experimental Kuru encephalopathy in chimpanzees and spider monkeys. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **28**, 353—370 (1969).
24. — Gibbs, C. J., Jr., Gajdusek, D. C.: Experimental spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease) in chimpanzees. Electron microscopic studies. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **30**, 20—32 (1971).
25. Majtenyi, K.: Beiträge zur Pathologie der subakuten spongiösen Encephalopathie. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 491—506 (1965).
26. Mandybur, T., Thomas, E.: Über eine spongiöse Encephalopathie mit Striatumbefall. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **187**, 275—284 (1965).
27. Marin, O., Vial, J. D.: Neuropathological and ultrastructural findings in two cases of subacute spongiiform encephalopathy. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 218—229 (1964).
28. Martin, J. J.: Les lésions de la couche optique dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob et les formes apparentées. Etude topographique de treize cas. *Acta neuropath. (Berl.)* Suppl. III, 92—103 (1967).
29. May, W. W.: Creutzfeldt-Jakob disease. 1. Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta neurol. scand.* **44**, 1—32 (1968).
30. — Itabashi, H., De Jong, R. N.: Creutzfeldt-Jakob disease. II. Clinical, pathologic, and genetic study of a family. *Arch. Neurol. (Chic.)* **19**, 137—149 (1968).
31. Mannweiler, K., Palacios, O.: Züchtung und Vermehrung von Herpes simplex-Virus in Zellkulturen vom Nervensystem. *Acta neuropath. (Berl.)* **12**, 278—299 (1969).
32. McAlpine, D., Lumsden, C. E., Acheson, E. D.: Multiple sclerosis. A reappraisal. Edinburgh-London: E. & S. Livingstone 1965.

33. Menozzi, C., Searlato, G.: La malattia di Jakob-Creutzfeldt. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **103**, 47—91 (1969).
34. Minauf, M.: Beiträge zur subakuten spongiösen Encephalopathie. Arch. Psychiat. Nervenkr. **206**, 146—160 (1964).
35. Neumann, M. A., Cohn, R.: Progressive subcortical gliosis. A rare form of presenile dementia. Brain **90**, 405—418 (1967).
36. Nevin, S. L., McMenemey, W. H., Behrman, S., Jones, D. P.: Subacute spongioform encephalopathy. A subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongioform cerebral atrophy). Brain **83**, 519—564 (1960).
37. Rasenak, U., Müller, H.-A.: Über die indirekten Kerneinschlüsse in den Ganglienzellen des menschlichen Zwischenhirns. Acta neuropath. (Berl.) **15**, 83—95 (1969).
38. Ribadeau-Dumas, J. L., Escourolle, R., Castaigne, P.: Syndrome de Creutzfeldt-Jakob: Etude ultrastructurale de trois observations. Rev. neurol. **121**, 405—422 (1969).
39. Robertson, D. M., MacLean, J. D.: Nuclear inclusions in malignant gliomas. Arch. Neurol. (Chic.) **13**, 287—296 (1965).
40. Robinson, N.: Creutzfeldt-Jakob disease: A histochemical study. Brain **92**, 581—588 (1969).
41. Schlote, W.: Subakute präsenile spongioforme Encephalopathie mit occipitalem Schwerpunkt und Rindenblindheit (Heidenhain-Syndrom). Arch. Psychiat. Nervenkr. **213**, 345—369 (1970).
42. Seitelberger, F.: Präsenile gliale Dystrophie. Acta neuropath. (Berl.) Suppl. IV, 109—118 (1968).
43. — General neuropathology of degenerative processes of the nervous system. In: Neurosciences research, Vol. 2, pp. 253—299. New York: Academic Press 1969.
44. Siedler, H., Malamud, N.: Creutzfeldt-Jakob's disease. Clinico-pathologic report of 15 cases and review of the literature (with special reference to a related disorder designated as subacute spongioform encephalopathy). J. Neuropath. exp. Neurol. **22**, 381—402 (1963).
45. Sluga, E., Seitelberger, F.: Beitrag zur spongiösen Encephalopathie. Acta neuropath. (Berl.) Suppl. III, 60—72 (1967).
46. Sobel, H. J., Schwarz, R., Marquet, E.: Nonviral nuclear inclusions. I. Cytoplasmic invaginations. Arch. Path. **87**, 179—192 (1969).
47. Stammler, A., Fotakis, N. S.: Die Zellkernveränderungen unter der Einwirkung von Ribonuclease und β -Merkaptoäthanol in der Zellkultur. Z. Zellforsch. **64**, 273—278 (1964).
48. Torack, R. M.: Ultrastructural and histochemical studies of cortical biopsies in subacute dementia. Acta neuropath. (Berl.) **13**, 43—55 (1969).
49. Ule, G.: Feinstruktur der spongiösen Dystrophie der grauen Substanz. Verh. dtsch. Ges. Path. **52**, 142—152 (1967).
50. Vernon, M. L., Horta-Barbosa, L., Fucillo, D. A., Sever, J. L., Baringer, J. R., Birnbaum, G.: Virus-like particles and nucleoprotein-type filaments in brain tissue from two patients with Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet **1970** **I**, 964—966.
51. Watanabe, I., Kolar, O., Horta-Barbosa, L., Fucillo, D., Sever, J. I., Thompson, J., Zeman, W.: Recent observations in Jakob-Creutzfeldt disease (abstr.). J. Neuropath. exp. Neurol. **30**, 123—124 (1971).

Univ.-Doz. Dr. Kurt Jellinger
 Neurologisches Institut der Universität
 A-1090 Wien, Schwarzschanerstr. 17
 Österreich