

Vier Erbtypen oder Krankheitsformen der progressiven Myoklonusepilepsien*

K. DIEBOLD

Psychiatrische Klinik der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. W. von Baeyer)

Eingegangen am 6. Dezember 1971

Four Genetic and Clinical Types of Progressive Myoclonus Epilepsies

Summary. All pathomorphological verified cases of the literature and our own investigations with sufficient clinical and genetic data are analysed. Results: Four genetic types or manifestations of the progressive myoclonus epilepsies (PME) are probable:

1. *The Early or Main Type of the PME of Lafora Type.* Age at onset: mostly between 12 and 17 years. Rapid progression and mainly severe symptoms. Age at death: mostly between 18 and 22 years. CNS-accentuated mucopolysaccharide-thesaurismosis. "Lafora bodies". Autosomal recessive mode of inheritance. Questionable clinical heterozygote findings: Epilepsies, EEG-anomalies, myoclonus, psychoses, psychopathies. Probable biochemical homo- and heterozygote findings: Increased mucopolysaccharide-micturition (heparitin sulfate).

2. *The Late Type of the PME of Lafora Type.* Age at onset: between 17 and 33 years. Slower progression and less severe symptoms. Age at death: between 42 and 65 years. CNS-accentuated mucopolysaccharide-thesaurismosis. "Lafora bodies". Decreased intensity of thesaurismosis. Autosomal recessive mode of inheritance (multiple allelism? genetic heterogeneity?). Questionable clinical heterozygote findings: Epilepsies.

3. *Type of the PME with Degenerative Changes of CNS.* Age at onset: mostly between 10 and 14 years. Slow progression and mainly low-grade symptoms. Age at death: mostly between 25 and 35 years. Degenerative changes of the diencephalon and mesencephalon, of the olives, the dentate nucleus and the cerebellar cortex. Autosomal recessive mode of inheritance. Questionable clinical heterozygote findings: Various neuropsychiatric anomalies.

4. *Type of the PME with Degenerative Changes of CNS.* Age at onset: mostly late childhood. Considerable clinical variability. Slow progression and mainly low-grade symptoms. Age at death: between 30 and over 70 years. Autosomal dominant mode of inheritance.

Key words: Progressive Myoclonus Epilepsies — Genetic Types — Clinical Syndromes — Pathomorphology — Genetics.

Zusammenfassung. Die Datenanalyse aller *pathomorphologisch gesicherten* Literatur- und eigenen Fälle mit zureichenden *klinischen und genetischen Angaben* macht die Annahme von vier Erbtypen oder Krankheitsformen der *progressiven Myoklonusepilepsien (PME)* wahrscheinlich:

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

1. *Früh- oder Hauptform der PME des Typs Lafora.* Erkrankungsalter: meist 12—17 Jahre. Rasche Progredienz und vorwiegend schwere Symptomenausprägung. Sterbealter: meist 18—22 Jahre. Allgemeine, ZNS-betonte Mucopolysaccharidspeicherkrankheit. „Laforakörperchen“. Autosomal recessiver Erbgang. Fragliche klinische Heterozygotenbefunde: Epilepsien, EEG-Anomalien, Myoklonien, Psychosen, Psychopathien. Wahrscheinlicher biochemischer Homo- und Heterozygotenbefund: Erhöhte Mucopolysaccharidharnausscheidung (Heparitinsulfat).

2. *Spätform der PME des Typs Lafora.* Erkrankungsalter: 17—33 Jahre. Langsamere Progredienz und weniger schwere Symptomenausprägung. Sterbealter: 42—65 Jahre. Allgemeine, ZNS-betonte Mucopolysaccharidspeicherkrankheit. „Laforakörperchen“. Geringere Speicherungsintensität. Autosomal recessiver Erbgang (multiple Allelie? Heterogenie?). Fragliche klinische Heterozygotenbefunde: Epilepsien.

3. *Form der PME mit degenerativen ZNS-Veränderungen.* Erkrankungsalter: meist 10—14 Jahre. Langsame Progredienz und vorwiegend leichtere Symptomenausprägung. Sterbealter: meist 25—35 Jahre. Degenerative Veränderungen der Zwischen- und Mittelhirnkerne, der Oliven, des Zahnkerns und der Kleinhirnrinde. Autosomal recessiver Erbgang. Fragliche klinische Heterozygotenbefunde: Verschiedenartige neuropsychiatrische Anomalien.

4. *Form der PME mit degenerativen ZNS-Veränderungen.* Erkrankungsalter: meist späte Kindheit. Erhebliche klinische Variabilität. Langsame Progredienz und vorwiegend leichtere Symptomenausprägung. Sterbealter: 30 bis über 70 Jahre. Autosomal dominanter Erbgang.

Schlüsselwörter: Progressive Myoklonusepilepsien — Erbtypen — Klinik — Pathomorphologie — Genetik.

Die progressive Myoklonusepilepsie oder besser: die progressiven Myoklonusepilepsien (PME) sind sehr seltene, daher wenig bekannte und bislang unzureichend beforschte neuropsychiatrische Krankheitsbilder.

Als erster beschrieb Unverricht 1891 bei fünf Geschwistern das Krankheitsbild der „familiären Myklonie“. Für dasselbe Krankheitsbild schlugen Clark u. Prout 1902 die Bezeichnung „Myoklonusepilepsie“ vor. Lundborg (1903, 1913) fügte der Bezeichnung „Myoklonusepilepsie“ das Attribut „progressiv“ bei, und an einem größeren eigenen und Literatur-Material machte er autosomal recessiven Erbgang für das vermeintlich einheitliche Krankheitsbild wahrscheinlich. Pintus bestätigte 1937 an Literatur-Material die Annahme eines autosomal recessiven Erbgangs der PME.

Bereits 1911 hatte Lafora bei einem PME-Fall „amyloide Körperchen“ in der gesamten grauen Substanz des ZNS festgestellt und mit einer hypothetischen Stoffwechselstörung in Zusammenhang gebracht. Seinen Befunden schenkte man jedoch zunächst keine besondere Beachtung. Andere Untersucher fanden später bei einem Teil der PME-Fälle „Laforasche Körperchen“, bei einem anderen Teil hingegen nur degenerative Veränderungen des ZNS (vgl. Noetzel, 1957; Seitelberger et al., 1964).

Seit Unverrichts Erstbeschreibung sind in der Weltliteratur mehrere hundert PME-Fälle mitgeteilt worden (vgl. Diebold). Nur von dem kleineren Teil dieser Fälle liegen pathomorphologische ZNS- und sonstige Organbefunde vor. Auch fehlen häufig genetische Angaben.

Nach Lundborg u. Pintus haben sich in neuerer Zeit Vogel et al. (1965) intensiver mit der Genetik der PME befaßt. Von den Autoren stammt die Unterteilung der PME in zwei autosomal recessive Erbtypen (Unverricht; Lundborg) und einen autosomal dominanten Erbtyp (Hartung). Die Schwäche dieser Unterteilung bestand jedoch darin, daß die klinischen und genetischen Daten von einem gemischten Krankengut eigener *pathomorphologisch gesicherter* und *klinisch wahrscheinlicher* PME-Fälle gewonnen wurden (vgl. Diebold et al., 1967).

Material und Methode

In Fortführung dieser Untersuchungen haben wir anhand der Daten ausschließlich *pathomorphologisch gesicherter* Literatur- und eigener Fälle mit *zureichenden klinischen und genetischen Angaben* Erbtypen der PME abzugrenzen versucht. Klinik, Pathomorphologie und Genetik dieser Erbtypen sollen im folgenden kurz dargestellt werden. (An anderer Stelle sollen Klinik und Genetik der pathomorphologisch gesicherten und klinisch wahrscheinlichen Literatur- und eigenen Fälle der PME miteinander verglichen werden.)

Zum eigenen Material sei bemerkt: Durch Umfrage an allen größeren neurologischen, psychiatrischen und pädiatrischen Krankenanstalten der Bundesrepublik Deutschland sowie einigen Krankenanstalten der Schweiz und Österreichs wurden u.a. insgesamt 30 (teils pathomorphologisch gesicherte, teils klinisch wahrscheinliche) PME-Fälle erfaßt. Die noch lebenden Kranken und/oder die Blutsverwandten — der verstorbenen Kranken — suchten wir mit dem EEG-Bus des Institutes für Anthropologie und Humangenetik der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. F. Vogel) in den Krankenanstalten bzw. zu Hause auf und nahmen bei ihnen, soweit möglich, eine neuropsychiatrische und elektrencephalographische Untersuchung vor. Aufgrund dieser Befunde und sonstiger Angaben wurde eine Stammbaumskizze der jeweiligen Sippe angefertigt. Im übrigen wurden zur Materialauswertung alle erreichbaren Vorbefunde beigezogen (s. Diebold, kasuistischer Teil).

Ergebnisse

Im wesentlichen lassen sich vier Erbtypen oder Krankheitsformen der PME unterscheiden: Drei autosomal recessive Erbtypen und ein autosomal dominanter Erbtyp.

1. Autosomal recessiv erbliche Früh- oder Hauptform der PME des Typs Lafora mit intracerebraler Speicherung von Mucopolysacchariden als pathomorphologischem Hauptbefund

Von diesem Erbtyp der PME liegen bislang die meisten pathomorphologisch (autoptisch und/oder bioptisch) gesicherten Fallbeobachtungen vor (Literatur: s. Diebold). Im Jahre 1970 betrug ihre Zahl 57.

Rechnet man die klinisch gleichartig kranken Geschwisterfälle hinzu, so erhöht sich ihre Zahl auf 68.

Nach unauffälliger Kindheitsentwicklung beginnt die Krankheit meist im Alter von 12—17 Jahren, vorwiegend mit epileptischen Anfällen. Bald danach treten erste Myoklonien, vorzugsweise an den Gliedmaßen und im Gesicht, sowie leichte Demenz und Wesensänderung auf. Die Häufigkeit der großen und sonstigen epileptischen Anfälle nimmt in der Regel, trotz antiepileptischer Behandlung, im weiteren Krankheitsverlauf zu. Die (vorwiegend elementaren, asymmetrischen, asynchronen, asynergischen) Myoklonien breiten sich allmählich auf die gesamte quergestreifte Muskulatur aus. Die Kranken sind durch die generalisierten Myoklonien in ihren Bewegungen sowie im Sprechen und Essen behindert. Dies um so mehr, als Willkürbewegungen ihrerseits, aber auch Sinnesreize und psychische Erregung, die spontanen Myoklonien verstärken bzw. Myoklonien erst hervorrufen. Ein Wechsel „guter“ und „schlechter“ Zeiten mit schwächeren oder stärkeren spontanen Myoklonien ist für frühe und mittlere Krankheitsstadien charakteristisch. Häufig steigern sich die Myoklonien vor den großen epileptischen Anfällen, bei weiblichen Kranken auch während der Menses, umgekehrt treten sie nach den großen epileptischen Anfällen meist zurück oder setzen für die Dauer von Stunden oder Tagen ganz aus. Demenz und Wesensänderung schreiten fort und erreichen bald mittelschwere bis schwere Ausprägungsgrade, und bei rund $\frac{3}{4}$ der Fälle werden im Krankheitsverlauf Psychosen mit paranoiden oder depressiv-hypochondrischen Wahnideen und akustischen oder optischen Halluzinationen beobachtet. Cerebellare, extrapyramidale und Pyramiden-Symptome vervollständigen das klinische Bild. Eindeutig nachweisbar sind cerebellare Symptome jedoch nur bei schwachen Myoklonien. An extrapyramidalen und Pyramiden-Symptomen finden sich in den bettlägerigen Endstadien der Krankheit insbesondere umschriebene oder allgemeine Muskelrigidität sowie Reflexe aus der Babinski-Gruppe.

Das EEG zeigt bereits in präklinischen Krankheitsstadien leichte Allgemeinveränderungen und verschiedenartige Krampfströme. Die Allgemeinveränderungen nehmen im Krankheitsverlauf rasch zu, und zuletzt sieht man im EEG einen sehr unregelmäßigen 1—4/sec-Wellen-Grundrhythmus, paroxysmale Gruppen und Serien hochamplitudiger, unregelmäßiger, langsamer Wellen sowie häufige Krampfströme. Die Krampfströme (Einzelspikes, atypische Spike-Waves, Polyspikes und Polyspike-Waves) sind meist über den vorderen Hirnsabchnitten betont. Lichtreize verstärken die Krampftätigkeit und die Myoklonien. EEG- und EMG-Entladungen lassen wechselnde zeitliche Beziehungen erkennen.

Nach 3—10jähriger Krankheitsdauer sterben die meisten Kranken im Alter zwischen 18 und 22 Jahren im Marasmus.

Das pathomorphologische Bild dieses Erbtyps der PME ist durch vorwiegend intraneuronale Laforakörperchen des gesamten ZNS, namentlich der Substantia nigra, des Zahnkerns, der Großhirnrinde und des Thalamus, gekennzeichnet. Die Mehrzahl der größeren Laforakörperchen besitzt eine homogene, stark basophile Kernzone und eine radiäre, blasse Schalenzone („typische Myoklonuskörperchen“ nach Seitelberger et al., 1964). Einzelne oder zu vielen (10–20) liegen die Laforakörperchen im Zellplasma, mit Vorliebe in Kernnähe. Elektronenmikroskopisch stellen sich in ihnen fadenförmige Strukturen von 50–100 Å Durchmesser dar. Basophile, PAS-positive Substanzablagerungen, selten in Form von Laforakörperchen, weisen auch Leber, Herzmuskel, Skelettmuskel, Niere, Nebenniere, Milz, Aorta, Spinalnerven, Retina und Plexus myentericus des Rectums auf. Sonstige Organe sind bislang nur ungenügend untersucht worden.

Die histochemischen und elektronenmikroskopischen Befunde sprechen für die Annahme von sauren und neutralen Mucopolysacchariden als Speichersubstanzen.

Die Eltern (und meist auch die erfaßbare weitere Aszendenz) der Kranken sind nicht gleichartig krank, und in rund 60% der Fälle sind sie miteinander blutsverwandt. 39 Einzelfällen stehen 29 Geschwisterfälle gegenüber. Beide Geschlechter sind unter den Kranken gleich häufig vertreten. Autosomal recessiver Erbgang ist sehr wahrscheinlich. Als klinische Heterozygotenbefunde sind unter den Eltern und Geschwistern der Kranken insbesondere Epilepsien, Myoklonien, EEG-Anomalien, Psychosen und Psychopathien verdächtig. Erst kürzlich fanden Janeway et al. (1967) sowie Rallo et al. (1968) bei zwei Kranken und außerdem bei dem Vater und einem Bruder des einen Kranken eine erhöhte Mucopolysaccharidharnausscheidung (Heparitinsulfat). Wahrscheinlich handelt es sich dabei um einen biochemischen Homo- und Heterozygotenbefund. Infolge des frühen Manifestationsalters gelangen die Kranken nur selten zur Fortpflanzung. Die Krankheit wird übrigens unter allen drei Großrassen beobachtet.

2. Autosomal recessiv erbliche Spätform der PME des Typs Lafora mit intracerebraler Speicherung von Mucopolysacchariden als pathomorphologischem Hauptbefund

Von diesem Erbtyp der PME sind bislang nur zwei Geschwisterfälle (Vogel et al., 1965; Diebold et al., 1967; Peiffer, 1968; Jakob, 1969; Kraus-Ruppert et al.) und ein Einzelfall (Dastur et al., 1965, 1966; Seitelberger, 1965) bekannt geworden.

Klinisch unterscheidet sich die Spätform von der Früh- oder Hauptform der PME des Typs Lafora vor allem durch den späteren Krankheitsbeginn zwischen 17 und 33 Jahren sowie den längeren Krankheitsverlauf

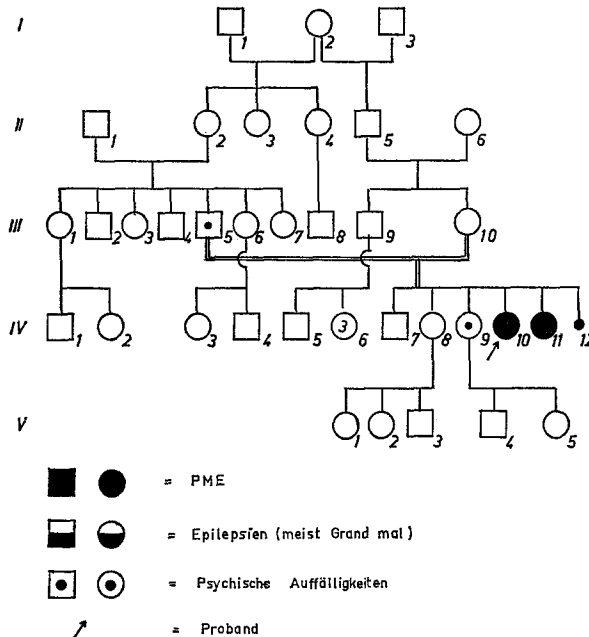


Abb. 1. Stammbaum einer Sippe mit zwei Geschwisterfällen der autosomal recessiv erblichen Früh- oder Hauptform der PME des Typs Lafora. Die Eltern der Kranken sind Halbvetter und -base! (Probandin ist identisch mit Fall 4 von Seitelberger et al., 1964; vgl. auch Diebold, Sippe 1)

mit insgesamt leichter Symptomenausprägung. Die großen epileptischen Anfälle scheinen besser auf antiepileptische Behandlung anzusprechen, und jahrelange anfallsfreie Intervalle werden beobachtet. Die Myoklonien erfassen offenbar erst in den Endstadien der Krankheit die gesamte quergestreifte Muskulatur. Demenz und Wesensänderung erreichen mittelschwere Ausprägungsgrade.

Das EEG dieses Erbtyps bietet auch in späten Krankheitsstadien weniger schwere Allgemeinveränderungen und seltenere Krampfströme, hauptsächlich Einzelspikes und Polyspikes.

Die drei Kranken starben im Alter von 65, 45 und 42 Jahren.

Die pathomorphologische Untersuchung der beiden Geschwisterfälle ergab eine im Vergleich zur Früh- oder Hauptform geringere Dichte der Laforakörperchen in den grauen Teilen des ZNS. Einzelne Hirnabschnitte (Corpus Luysi, Nucleus ruber, Brückenkerne, Betzsche Pyramidenzellen) waren sogar weitgehend frei von Laforakörperchen. Etwa gleich häufig lagen sie in den Nervenzellen und im Neuropil. Im Neuropil, namentlich

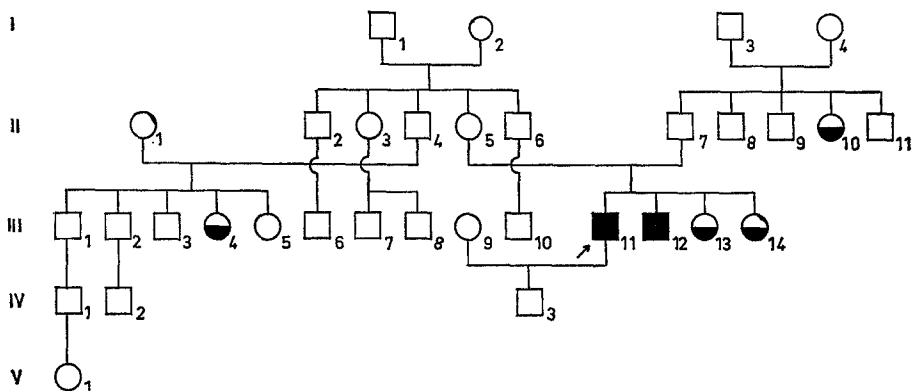


Abb. 2. Stammbaum der einen Sippe mit den beiden Geschwisterfällen der autosomal recessiv erblichen Spätform der PME des Typs Lafora. (Vgl. Vogel et al., 1965, Sippe 13)

der grauen Teile des ZNS, stellten sich außerdem PAS-positive, homogene Substanzablagerungen dar. Sonstige Organe wurden von einem der beiden Geschwisterfälle untersucht (zit. nach Bergener u. Gerhard, 1970); Herzmuskel und Leber wiesen gleichartige Substanzablagerungen auf. Wie bei der Früh- oder Hauptform der PME des Typs Lafora handelt es sich auch hier um die Speicherung neutraler und saurer Mucopolysaccharide.

Die Eltern (und die weitere erfaßbare Aszendenz) der Kranken waren nicht gleichartig krank und nicht nachweisbar miteinander blutsverwandt. Zwei Kranke hatten gesunde Kinder. Zufällig sind alle drei Kranken männlichen Geschlechts. Autosomal recessiver Erbgang ist wahrscheinlich. Als mögliche klinische Hererozygotenbefunde sind wiederum Epilepsien anzusehen.

3. Autosomal recessiv erbliche Form der PME mit degenerativen Veränderungen extrapyramidaler und cerebellarer Neuronensysteme als pathomorphologischem Hauptbefund

Im Jahre 1970 betrug die Zahl der einschlägigen Fallbeobachtungen 17 (Literatur: s. Diebold).

Bei diesem Erbtyp der PME setzt die Krankheit meist im Alter von 10–14 Jahren, also durchschnittlich etwas früher als bei den beiden Mucopolysaccharidspeichertypen der PME, vorwiegend mit großen epileptischen Anfällen ein. Es gesellen sich Myoklonien hinzu, die zunächst die Gliedmaßenmuskulatur, später die gesamte quergestreifte Muskulatur befallen. Auch hier treten die spontanen (vorwiegend elementaren, asym-

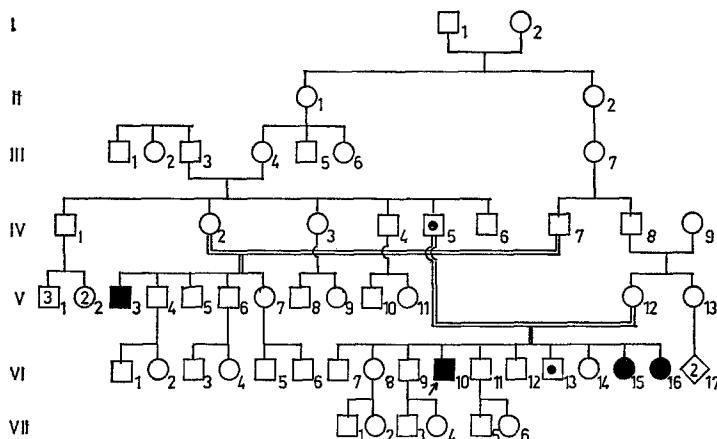


Abb. 3. Stammbaum einer Sippe mit einem Einzelfall und drei Geschwisterfällen, deren Klinik an eine Zugehörigkeit zur autosomal recessiv erblichen Form der PME mit degenerativen Veränderungen extrapyramidalen und cerebellaren Neuronsysteme als pathomorphologischem Hauptbefund denken läßt. Die Eltern der Kranken sind Vetter und Base zweiten Grades bzw. Vetter und Base zweiten Grades mit Generationsverschiebung! (Vgl. Vogel et al., Sippe 9; Diebold, Sippe 7)

metrischen, asynchronen, asynergischen) Myklonien nach den eher seltenen großen epileptischen Anfällen für die Dauer von Stunden, Tagen oder Wochen zurück. Nur $\frac{3}{4}$ der Fälle entwickeln im Krankheitsverlauf vorwiegend leichtere Demenz und Wesensänderung, $\frac{1}{3}$ der Fälle entwickelt außerdem Psychosen mit hypochondrisch-depressiven oder maniformen Wahnideen und optischen oder akustischen Halluzinationen. Bei einem Teil der Fälle lassen sich cerebellare, extrapyramidale und Pyramiden-Symptome nachweisen.

Im EEG herrschen leichte und mäßige Allgemeinveränderungen vor. Als Krampfströme finden sich vor allem atypische Spike-Waves, Einzelspikes, Polyspikes und Polyspike-Waves. Lichtreize aktivieren die Krampfströme und die Myklonien.

Nach 10–25jähriger Krankheitsdauer sterben die meisten Kranken im Alter zwischen 25 und 35 Jahren.

Degenerative Veränderungen der Zwischen- und Mittelhirnkerne sowie der Oliven, des Zahnkerns und der Kleinhirnrinde kennzeichnen im wesentlichen das pathomorphologische Bild dieses Erbtyps der PME.

Die Eltern (und die weitere erfaßbare Aszendenz) der Kranken sind nicht gleichartig krank, und in 50% der Fälle sind sie miteinander blutsverwandt. 9 Einzelfällen stehen 8 Geschwisterfälle gegenüber. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Autosomal recessiver

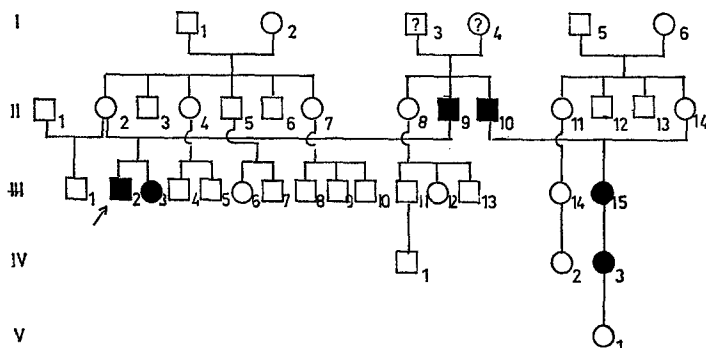


Abb. 4. In dieser Sippe finden sich sechs Kranke beiderlei Geschlechts in drei aufeinanderfolgenden Generationen. Da die Eltern der Kranken nicht miteinander blutsverwandt waren, ist autosomal dominanter Erbgang sehr wahrscheinlich

Erbgang ist sehr wahrscheinlich. Als klinische Heterozygotenbefunde kommen verschiedenartige neuropsychiatrische Anomalien in Betracht. Die Fruchtbarkeit der Kranken ist stark gemindert. Die bisher bekannt gewordenen Fälle entstammen der europiden und mongoliden Großrasse.

4. Autosomal dominant erbliche Form der PME mit degenerativen ZNS-Veränderungen

Die hierhergehörigen 6 Fälle wurden von Vogel et al. (1965, Sippe 16) sowie Diebold et al. (1967) mitgeteilt (vgl. auch Diebold, Sippe 5).

Bei diesem Erbtyp der PME zeichnet sich eine erhebliche klinische Variabilität ab. Meist scheint die Krankheit in der späten Kindheit mit großen epileptischen Anfällen oder Myoklonien zu beginnen. Unter anti-epileptischer Behandlung nimmt die Anfallshäufigkeit ab. Bei einzelnen Kranken treten stärkere Myoklonien der gesamten quergestreiften Muskulatur nur episodisch auf. Ansonsten werden solche Kranken durch schwächere spontane (vorwiegend elementare, asymmetrische, asynchrone, asynergische) Myoklonien in ihrer Bewegungs- und Arbeitsfähigkeit kaum beeinträchtigt. So war ein 65jähriger Kranker (ohne sichere epileptische Anfälle) trotz Myoklonien bis zu seinem 60. Lebensjahr im Bergbau tätig. In frühen Krankheitsstadien macht sich eine Wesensänderung, in späten Krankheitsstadien eine leichte bis mittelschwere Demenz bemerkbar. Ein Kranker bot eine optische Halluzinose von mehrwöchiger Dauer.

Im EEG sieht man vorwiegend leichtere Allgemeinveränderungen und verhältnismäßig wenig Krampfströme, insbesondere atypische Spike-Waves und Einzelspikes.

Drei Kranke waren nach 16–27jähriger Krankheitsdauer im Alter zwischen 26 und 34 Jahren verstorben. Die drei anderen Kranken waren zur Zeit der Untersuchung 68, 65 und 20 Jahre alt.

Von einem mit 34 Jahren verstorbenen Kranken liegt ein pathomorphologischer Hirnbefund vor. Ammonshorn, Großhirn- und Kleinhirnrinde, Pallidum, die zentralen Kerne sowie die Vordersäulen des Rückenmarkes waren degenerativ verändert.

Diskussion

Leitsymptome aller Erbtypen oder Krankheitsformen der PME sind: *Myoklonien*, *epileptische Anfälle* und *Demenz*. Diese drei Leitsymptome zeigen bei den einzelnen Erbtypen im Krankheitsverlauf unterschiedliche durchschnittliche Ausprägungsgrade, und in der Regel verbinden sie sich mit weiteren neuropsychiatrischen, vor allem psychotischen, cerebellaren, extrapyramidalen und Pyramiden-Symptomen. Rasche Progredienz und vorwiegend schwere Ausprägungsgrade der klinischen Symptomatik kennzeichnen die Früh- oder Hauptform der PME des Typs Lafora. Von ihr unterscheiden sich die Spätform der PME des Typs Lafora sowie die beiden PME-Formen mit degenerativen ZNS-Veränderungen durch langsamere Progredienz und vorwiegend leichtere Ausprägungsgrade der klinischen Symptomatik. Eine eindeutige Abgrenzung dieser beiden Hauptgruppen der PME ist jedoch aufgrund klinischer Daten allein, namentlich in frühen Krankheitsstadien, nicht möglich. Zur Differentialdiagnose müssen vielmehr auch die genetischen und pathomorphologischen Befunde (z.B. Muskel-, Rectum- oder Leberbiopsie!) mit herangezogen werden. Intracelluläre Speicherung von Mucopolysacchariden spricht für die Zugehörigkeit zu den PME-Formen des Typs Lafora. Umgekehrt schließt ein negativer Biopsiefund eine solche Zugehörigkeit nicht sicher aus.

Für die weitere Differentialdiagnose der erblichen myoklonisch-epileptisch-dementiellen Kernsyndrome gilt die Faustregel: Das Vorherrschen einer (spino-)cerebellaren bzw. einer dementiellen (meist zusammen mit einer ophthalmologischen) Symptomatik im klinischen Bild ist für die den PME nahestehenden Krankheitsgruppen der *Dyssynergia cerebellaris myoclonica* R. Hunt bzw. der myoklonischen Varianten der drei nachinfantilen Formen der amaurotischen Idiotie typisch (vgl. Diebold, 1968; Diebold et al., 1968).

Vom pathomorphologischen Standpunkt lassen sich die Früh- oder Hauptform und die Spätform der PME des Typs Lafora als allgemeine, ZNS-betonte Mucopolysaccharidspeicherkrankheiten, die beiden anderen PME-Formen als degenerative ZNS-Krankheiten klassifizieren. Das Ausmaß der pathomorphologischen Veränderungen ist bei den einzelnen

Krankheitsformen der PME zwar verschieden — dabei entspricht der Schweregrad der klinischen Symptomatik weitgehend dem der pathomorphologischen Veränderungen —, durchweg betreffen sie jedoch hauptsächlich extrapyramidale und cerebellare Neuronensysteme („cerebrales Läsionsmuster“ nach Seitelberger et al., 1964). Es erscheint gerechtfertigt, die beiden degenerativen PME-Typen als extrapyridal-cerebellare Sonderformen den sonstigen Systematrophien des ZNS an die Seite zu stellen. Der gelegentliche Mitbefall des Rückenmarkes, insbesondere der Hinterstränge, verrät die nosologische „Nähe“ dieser PME-Formen zu den spino-ponto-cerebellaren Systematrophien (Welte, 1939).

Autosomal recessiver Erbgang ist bei der Früh- oder Hauptform der PME des Typs Lafora sowie der einen degenerativen PME-Form anzunehmen. Für diese Annahme sprechen das Fehlen gleichartiger Krankheiten unter den Eltern (und meist auch der sonstigen erfaßbaren Aszendenz) der Kranken, der hohe Prozentsatz von Blutsverwandschaft unter den Eltern der Kranken, der gleich häufige Befall beider Geschlechter unter den Kranken sowie die Verteilung der Kranken in beiden Materialien je etwa zur Hälfte auf Einzel- und Geschwisterfälle (vgl. Lenz, 1970). Korrigierte Aufspaltungsziffern lassen sich indessen nicht errechnen: Zum einen ist der Auslesetyp der (kleinen) Materialien nicht bestimmbar, zum anderen macht die Mehrzahl der Autoren Angaben nur zur Zahl, nicht jedoch zum Alter und zur Geburtenfolge der kranken und/oder gesunden Geschwister. Autosomal recessiver Erbgang ist auch bei der Spätform der PME des Typs Lafora aufgrund des Fehlens gleichartiger Krankheiten unter den Eltern, der sonstigen erfaßbaren Aszendenz und den Kindern der Kranken wahrscheinlich. Die Eltern der Kranken waren hier allerdings nicht nachweisbar miteinander blutsverwandt. Umgekehrt weist das Vorkommen von sechs PME-Kranken beiderlei Geschlechts in drei aufeinanderfolgenden Generationen bei fehlender Blutsverwandschaft der Eltern der Kranken auf autosomal dominanten Erbgang der anderen degenerativen PME-Form hin.

Diese Erbgangsannahmen sind um so wahrscheinlicher, als es sich bei den PME offenbar um sehr seltene Krankheiten handelt. Harenko u. Toivakka (1961) geben für Finnland eine Häufigkeit der PME von 1:30000 Lebendgeburten bzw. 1:140000 Einwohner an. Demgegenüber schätzen wir aufgrund von Erhebungen im Genetikregister des Human-genetischen Institutes der Universität Münster sowie aufgrund bestimmter Anhaltspunkte im eigenen und Literatur-Material die Häufigkeit der PME in der Bundesrepublik Deutschland größenordnungsmäßig auf 1:250000 bis 1:500000 der das Erkrankungsalter erreichenden Personen.

Zur genetischen Deutung der beiden autosomal recessiv erblichen Formen der PME des Typs Lafora wird man verschiedene Mutationen desselben Gens (= multiple Allelie) oder aber Mutationen verschiedener

Gene mit ähnlicher Funktion (= Heterogenie) in Betracht ziehen. Eine Entscheidung zwischen beiden genetischen Hypothesen ist jedoch derzeit nicht möglich.

Fragliche klinische Heterozygotenbefunde der autosomal recessiv erblichen PME-Formen sind vor allem Epilepsien, EEG-Anomalien, Psychosen und Psychopathien. Vermutlich spielen die mutierten Gene in den multifaktoriellen Systemen dieser verschiedenartigen Störungen eine (schwellenwertwirksame?) Rolle. Bemerkenswert ist der wahrscheinliche Homo- und Heterozygotenbefund einer erhöhten Mucopolysaccharidharnausscheidung (Heparitinsulfat) der Früh- oder Hauptform der PME des Typs Lafora.

Eine erhöhte Mucopolysaccharidharnausscheidung zeigen auch die bisher bekannten Mucopolysaccharidosen, bei denen im übrigen Skeletanomalien das klinische Bild bestimmen (vgl. Mc Kusick et al., 1965). Zur Klärung der Beziehungen zwischen den PME des Typs Lafora und diesen klassischen Mucopolysaccharidosen sind weitere systematische, insbesondere biochemische Untersuchungen notwendig.

Abschließend sei auf zwei weitere, fraglich genetisch selbständige Krankheitsformen der PME hingewiesen.

Die pathomorphologische Besonderheit einer diffusen Anhäufung neutraler Mucopolysaccharide in den Nerven- und Gliazellen, namentlich des Putamens und Ammonshornes, veranlaßte Klein et al. (1968) zur Annahme einer — gleichfalls autosomal recessiv erblichen — „acropusculären Form“ der PME¹. Typische Laforakörperchen (!) waren nur in den weißen Teilen des ZNS nachweisbar. Leber, Gefäße der Milz, Niere und Skelettmuskulatur enthielten gleichartige Substanzablagerungen. Die verhältnismäßig geringe Speicherungsintensität sowie der lange Krankheitsverlauf — des mit 37 Jahren verstorbenen Falles — mit vorwiegend leichter Symptomenausprägung erinnern jedoch sehr an die Spätform der PME des Typs Lafora. Eine Zugehörigkeit zu dieser PME-Form ist um so weniger auszuschließen, als die bisher veröffentlichten drei einschlägigen Fälle die pathomorphologische Variabilität nicht abzuschätzen erlauben.

Bergener u. Gerhard (1970) versuchten ebenfalls aufgrund pathomorphologischer Besonderheiten — eines mit 19 Jahren verstorbenen Falles — einen „Typ II“ der „Myoklonuskörperkrankheit“ abzugrenzen: Die Laforakörperchen lagen in den Nervenzellen besonders dicht (bis zu 20 pro Nervenzelle), histochemisch erwiesen sie sich als Mucopolysaccharid-Proteinverbindung; Herz und Leber waren frei von gleichartiger Sub-

1 Die Probandin der einen Geschwisterreihe bot außer der PME eine tapetoretinale Degeneration. Vier ihrer Geschwister waren nur mit tapetoretinaler Degeneration behaftet. Gleichartige Störungen traten in der Aszendenz nicht auf. Doppelte Homozygotie verschiedener Gene ist daher bei der Probandin wahrscheinlich.

stanzspeicherung. Diese Befunde rechtfertigen u.E. jedoch nicht die Annahme einer von der Früh- oder Hauptform genetisch verschiedenen Sonderform der PME des Typs Lafora. Denn die von den Autoren herangezogenen Kriterien lassen hier eine nicht unerhebliche Variabilität erkennen.

Eine über die Früh- oder Hauptform und die Spätform hinausgehende Unterteilung der PME des Typs Lafora erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt verfrüht, wenn auch nach sonstigen genetischen Erfahrungen mehrere Untertypen oder Varianten zu erwarten sind.

Die einzelnen Erbtypen oder Krankheitsformen sprechen auf antiepileptische Behandlung unterschiedlich an (s.o.). Aber selbst bei der Früh- oder Hauptform der PME des Typs Lafora läßt sich die Anfallshäufigkeit mit Antiepileptica zumindest vorübergehend mindern. Schwerer oder kaum zu beeinflussen hingegen sind die spontanen Myoklonien. Valium und Mogadan wirken hier mitunter günstig. An der Progredienz der Leiden kann die symptomatische Therapie selbstverständlich nichts ändern. Um so wichtiger ist eine verantwortungsvolle Erbberatung der Kranken und ihrer Blutsverwandten (vgl. Fuhrmann u. Vogel, 1968).

Literatur

- Bergener, M., Gerhard, L.: Myoklonuskörperkrankheit und progressive Myoklonus-Epilepsie. *Nervenarzt* **41**, 160—173 (1970).
- Clark, P., Prout: The nature and pathology of myoclonus-epilepsy. *Amer. J. Insan.* **59** (1902).
- Dastur, D. K., Singhal, B. S., Gootz, M., Seitelberger, F.: Atypical inclusion bodies with myoclonic epilepsy. *Acta neuropath.* (Wien) **7**, 16—25 (1966).
- — Seitelberger, F.: Atypische Myoklonusepilepsie. *Wien. klin. Wschr.* **77**, 550 (1965).
- Diebold, K.: Zur Differentialdiagnose der progressiven Myoklonusepilepsien. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **36**, 545—575 (1968).
- Die erblichen myoklonisch-epileptisch-dementiellen Kernsyndrome (progressive Myoklonusepilepsien, Dyssynergia cerebellaris myoclonica, myoklonische Varianten der drei nachinfantilen Formen der amaurotischen Idiotie). Monographie (in Vorbereitung).
- Häfner, H., Vogel, F.: Zur Klinik der progressiven Myoklonusepilepsien. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **190**, 199—240 (1967).
- — — Schalt, E.: Die myoklonischen Varianten der familiären amaurotischen Idiotie. *Humangenetik* **5**, 119—164 (1968).
- Fuhrmann, W., Vogel, F.: Genetische Familienberatung. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Harenko, A., Toivakka, E. I.: Myoclonus epilepsy (Unverricht-Lundborg) in Finland. *Acta neurol. scand.* **37**, 4 (1961).
- Hartung, E.: Zwei Fälle von Paramyoclonus multiplex mit Epilepsie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **56**, 150—153 (1920).
- Jakob, H.: Ablagerungen im Zentralnervensystem bei der protrahierten Verlaufsform (Typ Lundborg) der Myoklonuskörperkrankheit. *Acta neuropath.* (Berl.) **12**, 260—275 (1969).

- Janeway, R., Ravens, R., Pearce, L. A., Odor, D. L., Salem, W., Suzuki, K.: Progressive myoclonus epilepsy, with Lafora inclusion bodies. I. Clinical, genetic, histopathologic and biochemical aspects. *Arch. Neurol. (Chic.)* **16**, 565—582 (1967).
- Klein, D., Mumenthaler, M., Kraus-Ruppert, R., Rallo, E.: Une grande famille valaisanne atteinte d'épilepsie myoclonique progressive et de retinite pigmentaire. *Humangenetik* **6**, 237—252 (1968).
- Kraus-Ruppert, R., Ostertag, B., Häfner, H.: Beitrag zur Spätform (Typ Lundborg) der Myoklonuskörperkrankheit. *Acta neuropath. (im Druck)*.
- Lafora, G. R.: Über das Vorkommen amyloider Körperchen im Inneren der Ganglienzellen. *Virchows Arch. path. Anat.* **205**, 295 (1911).
- Lenz, W.: *Medizinische Genetik*, 2. Aufl. Stuttgart: G. Thieme 1970.
- Lundborg, H.: Die progressive Myoklonusepilepsie. Uppsala: Almqvist & Wiksell 1903.
- Medizinisch-biologische Familienforschung innerhalb eines 2232köpfigen Bauerngeschlechtes in Schweden. Jena: Fischer 1913.
- McKusick, V. A., Kaplan, D., Wise, D., Hanley, W. B., Suddarth, S. B., Sevvick, M. E., Maumanee, A. E.: The Genetic Mucopolysaccharidoses. *Medicine (Baltimore)* **44**, 445—483 (1965).
- Noetzel, H.: Die Myoklonusepilepsie. In: *Hdbch. spez. path. Anat. Histol.*, Bd. XIII, 1. Teil, Bandteil A, S. 588. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- Peiffer, J.: Kindlicher Schwachsinn. Durch Stoffwechselstörungen bedingte Encephalopathien. In: *Almanach für Neurologie und Psychiatrie*, 1967, S. 167—196. München: J. F. Lehmann 1967.
- Pintus, G.: Stato mentale e trasmissione ereditaria della mioclono-epilessia di Unverricht. *Riv. sper. Freniat.* **61**, 335—384 (1937).
- Rallo, E., Martin, F., Infante, F., Beaumanoir, A., Klein, D.: Epilepsie myoclonique progressive maligne (maladie de Lafora). *Acta neurol. belg.* **68**, 356—369 (1968).
- Seitelberger, F.: Neuer Beitrag zur Myoklonuskörperkrankheit. *Proc. Vth. Internat. Congr. Neuropath., Zürich 1965. Excerpta Medica Internat. Congr. Series*, No. 100.
- Jakob, H., Peiffer, J., Colmant, H. D.: Die Myoklonuskörperkrankheit. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **32**, 305—345 (1964).
- Unverricht, H.: *Die Myoklonie*. Leipzig-Wien: Deuticke 1891.
- Vogel, F., Häfner, H., Diebold, K.: Zur Genetik der progressiven Myoklonusepilepsien (Unverricht-Lundborg). *Humangenetik* **1**, 437—475 (1965).
- Welte, E.: Die Atrophie des Systems des Brückenfußes und der unteren Oliven. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **109**, 649 (1939).

Priv.-Doz. Dr. K. Diebold
 Psychiatrische Klinik der Universität
 D-6900 Heidelberg, Voßstraße 4
 Deutschland