

Recessiv erbliche amyotrophische Lateralsklerose mit „Lafora-Körpern“*

H. Orthner, P. E. Becker und D. Müller

Abteilung für Neuropathologie der Nervenkliniken der Universität Göttingen und
Institut für Humangenetik der Universität Göttingen

Eingegangen am 15. März 1973

Recessive Hereditary Amyotrophic Lateral Sclerosis with "Lafora Bodies"

Summary. 1. Two sisters, the only children of parents who were blood relations in three ways, developed amyotrophic lateral sclerosis at the ages of 38 and 39. They died of respiratory paralysis after the disease had lasted for 14 months and 26 months.

2. Neuropathological examination was performed in the elder sister and this revealed a considerable loss of peripheral motor neurones and a less severe loss of the central neurones. PAS-positive inclusion bodies were found in the cells of the motor cortex but less commonly in other parts of the cortex; they were also present in the inferior olive, the cortex of the cerebellum, and the nucleus dentatus. These inclusion bodies showed many similarities to the Lafora bodies which are characteristically seen in myoclonic epilepsy, but differed from them in certain particular points in histochemistry and in optical polarization.

3. Histological sections showed large numbers of banal corpora amylacea in the usual sites of predilection. It is known that these corpora have a similarity to Lafora bodies. The differentiation by light microscopy is illustrated by colour photographs.

4. The anatomical findings characterize this observation as a further variety of neuronal polysaccharide storage dystrophy. From a clinico-genetic viewpoint, it represents a special type of recessive hereditary amyotrophic lateral sclerosis.

Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis — Motoneuron Diseases — Heredity — Lafora Bodies — Neuronal Polysaccharide Storage Dystrophy.

Zusammenfassung. 1. Zwei Schwestern, einzige Kinder eines in dreifacher Hinsicht blutsverwandten Elternpaares, erkrankten mit 38 und 39 Jahren an typischer ALS und verstarben nach 14monatiger und 26monatiger Krankheit an Atemlähmung.

2. Der bei der älteren Schwester erhobene neuropathologische Befund zeigt einen erheblichen Schwund der peripheren Motoneurone und einen geringeren der zentralen Neurone. In der motorischen Großhirnrinde, viel seltener in anderen Rindengebieten, in der unteren Olive, in der Kleinhirnrinde und im Nucleus dentatus, fanden sich periodatreaktive Zelleinschlüsse, die in vieler Hinsicht den Lafora-Körpern der Myoklonusepilepsie gleichen. Sie unterscheiden sich aber von den bisher bekannten Myoklonuskörpern durch histochemische und polarisationsoptische Besonderheiten.

* Professor Richard Jung nachträglich zum 60. Geburtstag gewidmet.

3. Die histologischen Schnitte zeigen an den Prädilektionsstellen große Mengen von Corpora amylaceae, deren Ähnlichkeit mit den Lafora-Körpern bekannt ist. Die lichtmikroskopische Differentialdiagnose wird anhand von Farblichtbildern erörtert.

4. Der pathologisch-anatomische Befund kennzeichnet die Beobachtung als eine weitere Variante von neuronaler Polysaccharidspeicherungsdystrophie. Sie stellt aus klinisch-genetischer Sicht einen besonderen Typ von recessiv erblicher amyotrophischer Lateralsklerose dar.

Schlüsselwörter: Amyotrophische Lateralsklerose — Vorderhornzellerkrankung — Heredität — Lafora-Körper — Polysaccharidspeicherungsdystrophie.

Erbliche Typen der amyotrophenischen Lateralsklerose (ALS), die schon immer als selten galten (Schaffer, 1936), haben zunehmende Beachtung gefunden, seitdem bekannt geworden ist, daß dieses Leiden unter den Chamorros, der Bevölkerung auf Guam (einer Insel, den Marianen im westlichen Pazifik zugehörig) besonders häufig vorkommt.

Es ist bis heute unentschieden, ob eine genetische Veranlagung für die Häufung bei dem kleinen Inselvolk verantwortlich ist. Alimentäre Schäden (Kurland, 1966; Kurland *et al.*, 1969) und Slow-Virus-Infektionen (Bunina, 1962; Meyer, 1969) werden diskutiert. Eldridge *et al.* (1969) fanden unter 1853 in Kalifornien lebenden Einwanderern aus Guam 2 ALS-Kranke, was der Häufigkeit auf den Marianen entspricht; aber dieser Befund entkräftet die exogenen Hypothesen nicht, da die Noxe in früher Kindheit auf Guam erworben sein kann. — Auch auf der Halbinsel Kii in Japan ist die Krankheit sehr häufig (Araki *et al.*, 1966; Shiraki, 1969; Yase *et al.*, 1972).

Demnach kann man die amyotrophische Lateralsklerose in 3 Hauptgruppen einteilen: Die zahlenmäßig stärkste Gruppe bilden sporadische Fälle, die in den USA und in Europa 90—95% aller ALS-Kranken ausmachen. Die zweite Gruppe stellt die ALS auf den Marianen-Inseln Guam und Rota dar. Man trennt sie zweckmäßigerweise von den familiären Fällen in USA und in Europa (Kurland, 1966; Becker, 1966), da die erbliche Ätiologie der Fälle auf Guam und Rota fraglich ist. Auch unterscheiden sie sich von jenen durch die häufige Kombination mit dem sog. Parkinsonismus-Dementia-Komplex, ein Syndrom, das gleichfalls auf Guam endemisch ist (Hirano *et al.*, 1961a, b, 1966, 1967b; Shiraki, 1966; Hirano, 1966; Hirano *et al.*, 1968; Brody *et al.*, 1971; Chase *et al.*, 1971). Die Kii-Fälle, bei denen übrigens trotz extremer Häufigkeit im Wakayme-Distrikt keine Erblichkeit nachgewiesen ist, unterscheiden sich von den sporadischen und familiären Fällen in Europa und Amerika durch den massenhaften Befall mit Alzheimer-Veränderungen ohne Parkinsonismus (Yase *et al.*, 1972).

Die dritte Gruppe bilden familiäre Beobachtungen außerhalb der Guam-Fälle, von denen nach Thomson u. Alvarez (1968) 33 in den Jahren 1850 bis 1962 publiziert worden sind.

Dazu kommen die von Touraine (1955, S. 294—295) zusammengetragenen Literaturstellen; außerdem die Familie Par (v. Bogaert u. Radermecker, 1954; Kombination mit M. Parkinson), ferner 3 Schwestern, über die Klaus *et al.* (1959)

berichteten, 2 von Engel *et al.* (1959) beobachtete Familien, 2 familiäre Fälle von Bunina (1962, 1965), 1 Familie von Bourrat *et al.* (1963), 2 Familien von Roe (1964), 1 Familie von Liberati u. Pompili (1964), ferner der Patient Nr. 5 von Hirano *et al.* (1967), dessen Vater und Bruder an dem gleichen Leiden verstorben waren, der Fall von Kubo *et al.* (1967), die Kombination von ALS und Demenz bei 7 Geschwistern einer holländischen Familie (Staal u. Went, 1968); histologisch zeigte sich bei einem Mitglied dieser Familie das zusätzliche Vorliegen einer Hallervorden-Spatz-Krankheit (Bots u. Staal, 1973). Mulder u. Espinosa (1969) berichten über 6 Familien; Dazzi u. Finizio (1969) fanden 7 Krankheitsfälle in vier Generationen einer Familie, Amick *et al.* (1971) 7 Krankheitsfälle von relativ benignem Verlauf in drei Generationen einer Familie; unter den 59 Mitgliedern einer über vier Generationen von Metcalf u. Hirano (1971) untersuchten Familie aus dem amerikanischen Mittelwesten fanden sich 21 mit einem ALS-ähnlichen Syndrom; der Befall spricht für autosomale Dominanz mit kompletter Penetranz. Eine japanische Familie mit 9 Kranken in drei Generationen beschrieben Takahashi *et al.* (1972); auch sie nehmen einen autosomal-dominanten Erbgang an. Eine eigene, nicht publizierte Beobachtung betrifft 4 Probanden aus drei Generationen einer im Harz ansässigen Familie: Oskar O., geb. 1932, starb mit 32 Jahren an einer spinal betonten ALS nach etwa 3 jähriger Krankheit. Sein Bruder Alexander, geb. 1925, starb mit 45 Jahren, nachdem die Symptome ebenfalls etwa 3 Jahre zuvor begonnen hatten. Die Krankheit verlief zuletzt rasch progredient, bulbär-paralytisch; hier konnte neuropathologisch untersucht werden (Neuropath. Abt. 55/71); es ergab sich das typische, jedoch im zweiten motorischen Neuron betonte Bild. 7 weitere Geschwister waren bei der Klinikaufnahme Alexanders gesund. Der Vater und die Großmutter väterlicherseits starben mit 58 bzw. 60 Jahren an „Muskel schwund“.

Nach Becker (1966; hier weitere Literatur und Bemerkungen zur Abgrenzung der ALS von anderen „motor neuron diseases“) ist im Gegensatz zur ALS auf Guam der Erbgang in den meisten Familien annähernd regelmäßig dominant, es findet sich keine Bevorzugung des männlichen Geschlechts — wie bei den sporadischen und den Guam-Fällen — und spastische Symptome fehlen häufig.

Pathologisch-anatomisch weichen die Guam- und Kii-Fälle, auch wenn sie klinisch nicht mit Parkinsonismus und Demenz kompliziert sind, durch Alzheimer-Fibrillenveränderungen, die Guam-Fälle auch durch Degeneration der Substantia nigra von dem klassischen Bild ab. — Außerhalb dieser Endemien sind die familiären Fälle uneinheitlich. Nach Hirano *et al.* (1969) entsprechen die Veränderungen zwar meistens dem klassischen Bild (z. B. Hirano *et al.*, 1967; Fall 5; Dazzi *et al.*, 1970 = Fall 3 von Dazzi u. Finizio, 1969), nicht selten sind aber darüber hinaus Übergänge zu anderen „Systematrophien“ (Spatz, 1939): Geringer Befall des zentralen Neurons (Übergänge zur spinalen Muskelatrophie und zur progressiven Bulbärparalyse; Espinosa *et al.*, 1962); zusätzlicher Befall der Clarkeschen Säule, der spinocerebellären Bahnen und der Hinterstränge (Übergang zu den Heredoataxien; Engel *et al.*, 1959, 3 Fälle; Kubo *et al.*, 1967, 1 Fall; Hirano *et al.*, 1967, Fälle 1—4; nach Kurland *et al.*, 1969, in 50% der familiären Fälle; Metcalf u. Hirano, 1971; Hopf *et al.*, 1971; Takahashi *et al.*, 1972); zusätzlicher Befall der Substantia

nigra (Übergang zum Parkinson-Syndrom). Das darf nicht wundern, denn „Systemüberschreitungen“ (Colmant, 1958a) werden bei Systematrophien häufig gefunden. Hirabayashi u. Suzuki (1970) fanden bei einigen Zwillingschwesteren eine Kombination von ALS- mit Parkinsonismus-Demenz, Kuru-Krankheit und juveniler Alzheimer-Krankheit.

„Systemüberschreitungen“ zeigen auch einige sporadische Fälle. Siehe Colmant (1958b); ferner de Morsier (1967) und Minauf u. Jellinger (1969): Kombination mit M. Pick; Myrianthopoulos u. Smith (1962): Kombination mit M. Creutzfeldt-Jakob; Caidas *et al.* (1966) und Bonduelle *et al.* (1968): Kombination mit Parkinsonismus und Demenz, aber ohne die für die Guam-Krankheit typischen Neurofibrillenveränderungen.

Dazu kommen abnorme Speicherungen in einigen familiären Fällen: Klaus *et al.* (1959) fanden die untergehenden Motoneurone in besonderem Maße lipofuscinbeladen. Bunina (1965) entdeckte oxyphile Einschlußkörperchen von 1–5 µm Durchmesser im Cytoplasma der peripheren Motoneurone, und zwar sowohl in 2 erblichen als auch in 5 sporadischen Fällen. Hirano *et al.* (1967, Fälle 1–4) beschrieben größere Cytoplasmaeinschlüsse (schlecht färbbar, hyalin, PAS-negativ, aber gelegentlich mit Hämatoxylin-positivem „Kern“) in den untergehenden Vorderhorn- und Hirnnervenkernen bei 3 verschiedenen ALS-Familien; einmal lagen solche Körper auch in der Kleinhirnrinde zwischen Purkinje- und Körnerschicht. Im Fall von Takahashi *et al.* (1972) wurden ähnliche „Lewy-Körper“-artige Einschlüsse im Cytoplasma untergehender Vorderhornzellen gefunden und histochemisch und elektronenmikroskopisch näher charakterisiert. — Terao (1964) hat von einem 27 Jahre alt geworbenen Mann mit atypischer spinaler Muskelatrophie (Fall 2), dessen Vater 34 jährig an Muskelatrophie verstorben war, eine Abbildung gebracht, die einen großen kugeligen intracytoplasmatischen Einschluß vom Typ der „Lafora-Körper“ in einer Nervenzelle der motorischen Großhirnrinde bei Nissl-Färbung zeigt. In unserem, bereits an anderer Stelle kurz erwähnten Fall (Becker, 1966, S. 382f.; Seitelberger, 1968, S. 140; 1969, S. 274; Bergener u. Gerhard, 1970, S. 173) ist der Befall mit „Lafora-Körpern“ besonders ausgeprägt.

Ein Charakteristikum der Guam-ALS und zugleich der Alzheimer-Krankheit und der senilen Demenz sind die „Hirano-Bodies“, Cytoplasmaeinschlüsse, die aus zwiebelschalenartig gelagerten Blättern von 4 nm Dicke und oft quer dazu verlaufenden Filamenten in regelmäßiger, kristalliner Anordnung zusammengesetzt sind (Wiśniewski *et al.*, 1970). Weiter Einzelheiten der Feinstruktur von Guam-ALS-Neuronen siehe bei Hirano *et al.* (1968). — Ogata *et al.* (1972) fand diese „stabartigen“ Hirano-Körper aber in 75% von normalen Gehirnen, so daß ihnen keine pathologische Bedeutung zukommen dürfte. Schochet u. McCormick (1972) betrachten sie als unspezifische Manifestationen neuronaler Degeneration.

Bei 11 sporadischen ALS-Fällen fand Carpenter (1968) Schwellungen im proximalen Teil der Axone peripherer Motoneurone, die mit Silberimpregnation (Bodian) gut darzustellen sind. Sie erweisen sich elektronenmikroskopisch von massenhaft Neurofilamenten und einigen Mitochondrien ausgefüllt und scheinen

Ausdruck des Frühstadiums der neuronalen Krankheit (10 Monate und weniger) zu sein. — Schochet *et al.* (1969) sahen in einem sporadischen Fall (61-jähriger Neger, Tod nach 7–10jähriger Krankheit) intraneurale hyaline Konglomerate in fast allen Vorderhornzellen, die elektronenmikroskopisch durchflochtene Stränge von Neurofilamenten enthielten, sowie gelegentlich am Rand ein kleines Bündel von knotigen Filamenten wie sie in Hirano-Bodies vorkommen. — Castaigne *et al.* (1970; 1971, Fall 2) sahen ähnliche Vorderhornzelleinschlüsse in einem sporadischen Fall (72-jährige Frau, Tod nach 10monatiger Krankheit und zugleich — wie oft bei familiären Fällen — eine Entmarkung der Hinterstränge, die ausgeprägter war als die der Pyramidenareale. — Siehe auch Hughes u. Jerome (1971). — Besondere, ribonuleinsäure-haltige Cytoplasmaeinschlüsse fanden Nelson u. Prensky (1972) bei sporadischer juveniler ALS.

Sicherlich umschließt die Diagnose „familiäre amyotrophische Lateralsklerose“ eine Reihe genetisch heterogener Krankheitsbilder. Die Zahl der anatomisch ausreichend untersuchten Fälle ist noch sehr gering. Besonders interessant ist das Vorkommen von neuronalen Speicherungen, bekannt als Ausdruck erblicher Enzymopathien, bei einer klassischen Systematrophie, zeigt er doch, daß der atrophisierende Prozeß, das „vorzeitige Altern“ von Neuronensystemen, dem nach Seitelberger (1969) komplexe Insuffizienzen der Funktionsproteine zugrunde liegen dürften, ebenfalls mit erblichen enzymatischen Störungen zusammenhängen kann. Dies alles berechtigt zu einer ausführlichen Mitteilung unserer Beobachtung.

Krankengeschichten

Die Eltern der erkrankten Schwestern Elisabeth und Elfriede B., Bauersleute in T. (Kreis Detmold), waren in dreifacher Hinsicht blutsverwandt: Vaters Vater und Mutters Großmutter mütterlicherseits waren Geschwister; Vaters Großvater mütterlicherseits und Mutters Großmutter väterlicherseits waren Geschwister; Vaters Großmutter mütterlicherseits und Mutters Großvater väterlicherseits waren Geschwister (Abb. 1). — Der Vater der beiden Schwestern ist mit fast 90 Jahren an Altersschwäche gestorben; er war niemals ernstlich krank. Die Mutter verstarb 70 jährig, nachdem sie infolge eines Schlaganfalls 3 Jahre halbseitig gelähmt war. Ein Bruder der Mutter soll gleichfalls an den Folgen eines Schlaganfalls verstorben sein. Andere auffallende Krankheiten sind in der mütterlichen Verwandtschaft nicht bekannt. — Die Mutter des Vaters war manisch-depressiv. Einer seiner Brüder ist durch Suicid in einer Depression aus dem Leben geschieden. Bei zwei weiteren Brüdern wird gleichfalls Suicid vermutet. Ein Sohn eines Bruders des Vaters soll an „multipler Sklerose“ verstorben sein. Die Angaben über ihn sind dürfsig: mit 25 Jahren begann er das rechte Bein nachzuziehen; im Laufe der Zeit verschlechterte sich der Gang und in den letzten Jahren vor dem Tode im Alter von 48 Jahren saß er gelähmt im Rollstuhl, die Sprache war undeutlich und zuletzt unverständlich. — Unsere Patientinnen haben keine Geschwister.

1. *Elisabeth B.*, geboren 15. 11. 1920

Geburtsverlauf und frühkindliche Entwicklung waren normal. Als Kind hat sie Masern und wiederholt Lungenentzündung durchgemacht. Nach dem Besuch der Volksschule und einer Landwirtschaftsschule hat sie vorübergehend in einem städtischen Haushalt und dann auf dem elterlichen Hof gearbeitet. — Menarche mit 13 Jahren; Periode regelmäßig. — Mit 25 Jahren litt sie an linksseitiger Hals-

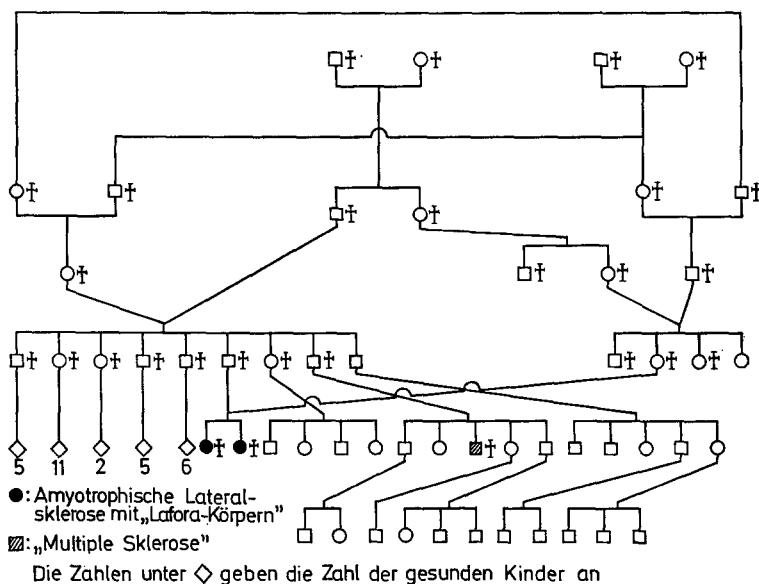


Abb.1. Stammbaum der Familie B. Die Eltern der Schwestern Elisabeth und Elfriede B. sind in 3facher Hinsicht blutsverwandt

drüsenerkrankung, die eine Punktion erforderlich machte. In den letzten Jahren hatte sie Meniskusbeschwerden am linken Knie. — Zwischen dem 25. und 31. Lebensjahr sind epileptische Anfälle mit Bewußtlosigkeit aufgetreten (Einzelheiten nicht zu erfahren).

Mit 38 Jahren (August 1959) bemerkte sie eine Schwäche in den Armen und Händen, besonders in den Daumen beim Halten schwererer Gegenstände. Schon wenige Wochen später konnte sie die Arme nur mühsam anheben. Das Gehen, besonders Treppensteigen, begann schwerzufallen. Im Januar 1960 nahmen die Gehbeschwerden merklich zu, und aus dem Liegen konnte sie sich nur mühsam aufrichten. Im Frühjahr 1960 ist sie mehrere Wochen im Krankenhaus der Anstalt Eben-Ezer in L. behandelt worden. Es fand sich eine Atrophie beider Deltoidei, des rechten mehr als des linken, die Sehnen- und Periostreflexe waren lebhaft, Babinski bds. positiv. Die Arme konnten seitwärts nur bis zu einem Winkel von 45° erhoben werden, Händedruck sehr schwach, sie konnte nicht selbständig essen. Der Gang war mühsam, watschelnd. — Am 23. 9. 1960 kam sie in die Universitäts-nervenklinik Göttingen. Anamnese: Bis Mitte September 1960 konnte sie noch mit beidseitiger Unterstützung aus dem Bett aufstehen und auf dem Stuhl sitzen. Gleichzeitig ist die Sprache langsamer und undeutlicher geworden. Sie klagte über mäßige Obstipation und Gewichtsabnahme bei gutem Appetit. — Befund: Reduzierter Ernährungszustand. Leichte Ödeme der Gliedmaßen. An den inneren Organen war kein von der Norm abweichender Befund zu erheben. RR zunächst 170/120. — Salbengesicht, etwas starre, unbewegte Mimik, Augenbewegungen verlangsamt. Zunge schwer beweglich, Sprache verlangsamt, schwerfällig, verwaschen, undeutlich, Schluckschwierigkeiten. Pupillenreaktion regelrecht, Augenhintergrund o.B., Gehör normal. — Gliedmaßen weitgehend gelähmt bis auf

schwache Bewegungen von Daumen und Zeigefinger. Auch die Atemmuskulatur war betroffen. Atrophie der Hand-, Arm-, Schultergürtel-, Beckengürtel- und Beinmuskulatur trotz ödematöser Schwellung der Gliedmaßen deutlich zu erkennen. Masseterreflex +, Radiusperiostreflex bds. +, Trömer re. +, li. -. Sämtliche andere Muskeleigenreflexe an den Extremitäten nicht auslösbar. Palmomentalreflex bds. +. Sensibilität am ganzen Körper nicht gestört. — Bewußtseinsklar, intellektuelle Leistungen nicht beeinträchtigt, Stimmung leicht depressiv. — Blutsenkung 5/13, RR später 150/100, Leuko 7200, Ery 5,2 Mill., Hb 105%. Blutbild: Basophile 1, Eosinophile 2, stabkernige Leuko 1, segmentkernige 80, Lympho 10, Mono 6. Urin: Eiweiß-, Zucker-, Sediment o.B. Liquor: 3/3 Zellen; Gesamteiweiß (Kafka) 0,6, davon Globuline 0,1, Albumine 0,5; Mastixkurve regelrecht. Enzyme: Aldolase 21,3 E/ml, SGOT 47,8 E/ml, SGPT 68,1 E/ml, LDH 277,0 E/ml. Luesreaktionen im Serum-, Listeriose-Komplement-Bindungsreaktion schwach +. Sabin-Feldman -. Toxoplasmose-Komplementbindung -. Die Blutzuckerbelastungskurve zeigte mangelnde Regulation. 17-Ketosteroide, Kreatininausscheidung, sonstige Leberfunktionsproben normal. — Verlauf: 2 Wochen nach der Aufnahme war die Sprache nicht mehr verständlich und die Atmung noch mehr erschwert und flach, so daß Sauerstoffbeatmung erforderlich war. Am 21. 10. 1960, im Alter von 40 Jahren, 14 Monate nach Beginn der Krankheit, kam sie ad exitum durch Atemlähmung.

2. Elfriede B., geboren 20. 6. 1925

Geburtsverlauf und Kindheitsentwicklung normal. Nach 8 jährigem Besuch der Volksschule auf dem elterlichen Hof gearbeitet. Kinderkrankheiten werden nicht erinnert. — Menarche mit 12 Jahren; Periode regelmäßig. — Mit 32 Jahren war sie nach einer Liebesaffäre zunehmend erregt geworden, stand nachts auf und wollte in das Schlafzimmer eines jungen Mannes, der auf dem Hof arbeitete. Als man sie einschloß, drohte sie, aus dem Fenster zu springen. Am nächsten Tag hatte sie massive Schuldgefühle, suchte den Pfarrer auf und wollte das Abendmahl nehmen. Sie wirkte auf den Pfarrer geistesgestört, der eine Untersuchung durch den Hausarzt veranlaßte mit dem Ergebnis, daß sie am 23. 4. 1957 in die Lippesche Nervenklinik Salzuflen (Dr. Spernau) eingewiesen wurde. Dort äußerte sie Versündigungsideen, geriet in einen Verwirrtheitszustand, in dem sie versuchte, kaum bekleidet auf die Straße zu entkommen. Die Verdachtsdiagnose lautete „schizophrener Schub mit depressiver Färbung“. Nach Elektroschockbehandlung trat Besserung ein, und sie konnte nach 6 Wochen aus der stationären Behandlung entlassen werden.

Aufnahme in die Universitäts-Nervenklinik Göttingen am 23. 9. 1960: Seit Mai 1960 hat sie eine zunehmende Schwäche in beiden Armen bemerkt, so daß sie schon einige Wochen später keine schweren Gegenstände mehr tragen konnte. Auch die Beine sind in letzter Zeit schwächer geworden. Infolgedessen ist sie vor kurzem beim Versuch zu gehen gefallen. — Befund: Körperhöhe 1,64 m, Gewicht 67,3 kg. Flächenhafte Hämatome am Knie und Gesäß. Vermehrte Lordose der Lendenwirbelsäule, X-Beinstellung, Senk-Spreizfüße. An den inneren Organen war kein von der Norm abweichender Befund zu erheben. Blutdruck zwischen RR 170/100 und 140/90. — Pupillenreaktion regelrecht, feinschlägiger optokinetischer Nystagmus. Augenhintergrund o.B. Mimische Muskulatur, Zunge, Kauen und Schlucken nicht gestört. Leichte Atrophie im Versorgungsgebiet des N. accessorius. — Atrophie der Muskeln des Schultergürtels, der Arm-, kleinen Hand und der Beckengürtelmuskeln, vor allem des Ileopsoas. Atrophie der Ober- und Unterschenkelmuskulatur weniger ausgeprägt. Muskeltonus der Extremitäten eher schlaff als erhöht. Muskeleigenreflexe lebhaft mit leichtem Rechtsüberwiegen

des Bizeps- und Patellarsehnenreflexe. Achillessehnenreflexe etwas gesteigert mit klonischen Nachzuckungen. Trömner und Rossolini bds. +. Babinski re. schwach +, li. -. Gang watschelnd mit verminderter Abrollen der Füße vom Boden. Treppensteigen und Aufrichten aus dem Sitzen erschwert. — Sensibilität intakt. — Bewußtsein klar, Stimmung etwas depressiv. — Untersuchung in der Hals-Nasen-Ohrenklinik Göttingen: Außer einer chronischen Tonsillitis kein krankhafter Befund. Gehör und Vestibularisfunktion o.B. — Blutsenkung 14/36, 9/26, Hb 14,0 g-%, 4,5 Mill. Erythrocyten, 14000 Leukocyten. Differentialblutbild: 8% stabkernige, 64% Segmentkernige, 20% Lympho, 6% Mono. Urin: Eiweiß und Zucker negativ, Sediment o.B. Serumelektrophorese: Alpha-2-Globulin-Vermehrung. Komplementbindungsreaktion auf Listeriose im Serum mehrfach, bis zur Verdünnung von 1/40, positiv. Wassermannreaktion im Serum —. Sabin-Feldman und Toxoplasmose-Komplementbindungs-Reaktion —. Leberfunktionsproben: Bilirubin im Serum 0,58 mg-%, sonst o.B. 17-Ketosteroidausscheidung mit 7 mg/24 Std etwas erniedrigt. Liquor: 43/3 Lymphocyten (bei Kontrolle 62/3), Gesamteiweiß (Kafka) 0,8, davon Globulin 0,3, Albumine 0,5, angedeutete Links-zacke der Mastixkurve, Kreatin im Serum 1,18 mg-%, Aldolase 18,91 E/ml. SGOT 18,90 E/ml, SGPT 10,08 E/ml, LDH 378,0 E/ml. — Elektromyogramm (Dr. Grüsser): Deltoides li.: Fibrillationspotentiale von regelmäßiger Entladungsfolge und kleiner Amplitude (unter 0,1 mV), danach polyphasische Einheiten mit bis zu 6 Teilphasen, Amplitude sehr wechselnd; ein einzelnes vergrößertes Potential. Linker Daumenballen (klinisch stark atrophisch): Einzelne Fibrillationen; biphasische und polyphasische Fasuculationen verschiedener Amplitude, die partiell durch Innervation nicht mehr gesteuert werden können. Beurteilung: Progrediente Schädigung des peripheren motorischen Neurons; Hinweis auf Pyramidenbahnschädigung. — Verlauf: Beim Tod der Schwester war sie zugegen. Am folgenden Tage zeigte sie Tendenzen zu einer psychotischen Reaktion: Sie fragte nach der Schwester, wußte nicht, daß sie verstorben war. Nach einigen Tagen war sie psychisch wieder unauffällig. Entlassung am 12. 11. 1960. — Nach Angaben der Angehörigen konnte sie anfangs noch gehen. Die Kraft nahm jedoch immer mehr ab, bis sie schließlich bettlägerig war. Später konnte sie sich nicht mehr von einer Körperseite auf die andere drehen und war nicht mehr imstande, den Arm hochzunehmen, wenn er über die Bettkante herabgefallen war. Im Sitzen konnte sie den Kopf nicht mehr halten. Die Atmung wurde zunehmend schwerer, die Sprache lallend und unverständlich, sie mußte gefüttert werden, schließlich konnte sie nur noch Flüssigkeiten zu sich nehmen. Nach Angaben des Hausarztes, Dr. Siecke, betraf der Muskelschwund anfangs in starkerem Maße nur die kleinen Hand- und Unterarmmuskeln und die kleinen Fuß- und Unterschenkelmuskeln; dehnte sich aber allmählich immer weiter proximal aus. Atem- und Schluckstörungen kamen hinzu und eine Lidheberparese trat auf. Zum Schluß ließ sie Urin unter sich. Am 20. 7. 1962, im Alter von 37 Jahren, 26 Monate nach Beginn der Krankheit, ist sie in der elterlichen Wohnung verstorben. Eine Sektion wurde nicht vorgenommen.

Zusammenfassung und Diskussion der genetischen und klinischen Befunde

Elisabeth B. hatte zwischen dem 25. und 31. Lebensjahr organische cerebrale Anfälle mit Bewußtlosigkeit. Mit 38 Jahren bemerkte sie eine Schwäche in den Armen, wenig später auch in den Beinen, die sich offenbar rasch von den distalen auf die proximalen Muskelpartien ausdehnte.

Einige Monate später konnten Pyramidenzeichen an Armen und Beinen festgestellt werden. Schließlich wurde die Sprache undeutlich, und bulbäre Störungen traten auf. Nach etwas mehr als 1 jährigem Verlauf waren sämtliche Muskeln der Gliedmaßen und des Schulter- und Beckengürtels schwer atrophisch, dennoch ließen sich auch jetzt Pyramidenzeichen nachweisen. Die bulbären Störungen führten 14 Monate nach Beginn des Leidens zum Tode. Die klinische Diagnose lautete „amyotrophische Lateralsklerose“.

Bei der Schwester Elfriede B. ging mit 32 Jahren eine psychotische Episode, der Schilderung nach eine amentielle Verwirrtheit, voraus. Mit 35 Jahren stellte sich Schwäche und Muskelatrophie in den Armen ein, die jedoch bald auch die Beine ergriffen. Während an den Armen die Atrophie von distal nach proximal fortschritt, war an den Beinen vor allem die Ileopsoasgruppe betroffen. Das Elektromyogramm spricht für eine Schädigung des peripheren motorischen Neurons. 4 Monate nach Krankheitsbeginn waren Pyramidenzeichen an den oberen und unteren Extremitäten nachweisbar. Noch einmal trat eine kurzdauernde flüchtige Verwirrtheit anlässlich des Todes der Schwester auf; sonst war das Bewußtsein klar. Im Liquor fand sich eine leichte Pleocytose. Die Blutsenkung war beschleunigt, die Leukozytenzahl im Blut erhöht. Die Ursache dieser Veränderungen konnte nicht geklärt werden. Die klinische Diagnose lautete „amyotrophische Lateralsklerose“. Nach der Entlassung nahm die Muskelatrophie und Schwäche zu, bulbäre Störungen stellten sich bald ein und führten nach etwas mehr als 2jähriger Krankheitsdauer zum Tode im Alter von 37 Jahren.

Für die Diagnose „ALS“ bei beiden Schwestern sind das Erkrankungsalter, der kurze Verlauf und die Symptomatik typisch. Allerdings sind bei Elisabeth B. einige Jahre vorher organische cerebrale Anfälle aufgetreten, die wieder aufhörten, und bei Elisabeth B. ist es 3 Jahre vor Beginn der ALS zu einer vorübergehenden psychischen Störung, einer kurzen amentiellen Verwirrtheit, gekommen.

Das gleichartige Betroffensein beider Schwestern und ihre Herkunft aus enger Blutsverwandtschaft lassen an ein recessiv erbliches Leiden denken. — Sonstige Krankheiten, die Bezug zu dem eben geschilderten Krankheitsbild der beiden Schwestern haben könnten, sind nicht aufgetreten mit Ausnahme eines Veters väterlicherseits, bei dem die Diagnose „multiple Sklerose“ gestellt worden ist. Leider sind Einzelheiten über sein Krankheitsbild nicht zu erfahren, jedoch paßt die jahrzehntelange Krankheitsdauer nicht zum Bild der ALS.

Pathologisch-anatomische Befunde der Elisabeth B.

Sektion 20 Std p.m. (Path. Inst. Göttingen Nr. 722/60, Prof. Hort): Ausgedehnte Cyanose aller inneren Organe. Deutliche Blähung des Dünnt- und Dick-

darms. Durch Zwerchfellhochstand hochgradige Kompressionsatelektasen beider Lungenunterlappen. Ausgedehnte flächenhafte Verwachsungen der Pleura. Zahnschleimige Tracheobronchitis. Multiple teilweise cystische Adenomknoten der Schilddrüse. Angedeutete rechtsseitige Doppelniere mit doppeltem Nierenbecken und Verdoppelung des proximalen Drittels der Harnleiter. Multiple Uterusmyome. Mäßige fleckförmige Entfettung der Nebennierenrinde. Als Todesursache ist die klinisch festgestellte Atemlähmung anzusehen.

Neuropathologische Untersuchungen (Neuropath. Abt. Nr. 124/60): Hyperostosis frontalis interna. Das Gehirn, obwohl überdurchschnittlich groß (1510 g), füllt den Schädelraum nicht ganz aus. Es zeigt über den rückwärtigen Abschnitten der Stirnlappenkonvexität eine verstärkte Meningealfibrose, aber nur eine fragile leichte Verschmälerung der vorderen Zentralwindung bds. Nach 3½ monatiger Fixierung in NaCl-Formol werden zunächst fingerbreit lateral von den Mantelkanten paramediane Sagittalschnitte angelegt; die vordere Zentralwindung kann an ihrer Breite bds. identifiziert werden, sie erscheint jedoch gegenüber der Norm etwas verschmälert. *Rückenmark*: Sämtliche Vorderwurzeln sind von der Halsanschwellung abwärts hochgradig verschmälert und grau, die Hinterwurzeln hingegen unverändert. Auf den Querschnitten erkennt man eine deutliche Verschmälerung der Vorderhornbereiche.

Histologisch zeigen die Vorderhörner des Rückenmarks den für ALS charakteristischen Degenerationsprozeß, am stärksten ausgeprägt in den unteren Hals- und den Brustsegmenten, wie bereits an anderer Stelle veröffentlicht (Becker, 1966, Abb. 19 und 20): ein fast totaler Nervenzelluntergang, von starker Gliavermehrung begleitet. Die Pyramidenareale zeigen eine leichte aber deutliche Markscheidenlichtung und Gliose. Stilling-Clarke-Säule (Nucleus dorsalis), spinocerebelläre Areale und Hinterstränge bds. unverändert. Die Präparate enthalten an vielen Stellen, besonders in den Randpartien der Hinterstränge, reichlich Corpora amyacea (C.a.). Periodatreaktives Material ist außerdem sehr reichlich in den Vorderhornarealen nachzuweisen, und zwar einerseits frei im Gewebe nicht nur in Form typischer C.a., sondern auch in zahlreichen kleineren Tröpfchen, andererseits als feine Granula im Perikaryon von Nerven- und Gliazellen: Das peroxidatreaktive Lipofuscin der untergehenden Nervenzellen scheint vermehrt zu sein; die Granula mikroglialer und perivaskulärer Körnchenzellen sind ebenfalls PAS-positiv. — Die an bestimmten Stellen des Gehirns zu findenden Myoklonuskörperähnlichen Gebilde (siehe unten) sind hingegen im Rückenmark nicht nachweisbar.

Die Degeneration der peripheren Motoneurone setzt sich auf den *Nucleus hypoglossus* fort, der bds. spongiös aufgelockert ist. Neben normalen motorischen Neuronen sieht man in ihm teils geschrumpfte untergehende Nervenzellen mit pyknotischen Kernen, teils Cytoplasmablähungen, vereinzelt auch Neuronophagieknotchen. Die Zahl der intakten Nervenzellen des Hypoglossusareals ist deutlich vermindert, die Glia diffus vermehrt. Ähnliche Nervenzellveränderungen, jedoch keine deutliche Zellminderung im parasympathischen *Nucleus dorsalis motorius N. vagi*. Im Areal des *Nucleus ambiguus* stößt man auf viele abnorme Nervenzellen: starke Blähungen und Homogenisierung des Perikaryons, randständige Kerne mit vergrößertem Nucleolus, gelegentlich Neuronophagieknotchen. — Die *Pyramidenbahn* zeigt im unteren verlängerten Mark eine leichte aber deutliche Markscheidenlichtung, verbunden mit einer diffusen, stellenweise auch knotchenförmigen Gliaaktivierung. Diese Veränderung verliert sich oralwärts und ist im oberen verlängerten Mark, in der Brücke und in den Hirnschenkeln nicht mehr nachweisbar.

In Sagittalschnitten durch die paramediane *Großhirnrinde* findet man bds. in den vorderen Zentralwindungen keine typischen Betz-Zellen. Die weniger großen Pyramidenzellen der fünften Schicht erscheinen jedoch kaum vermindert.

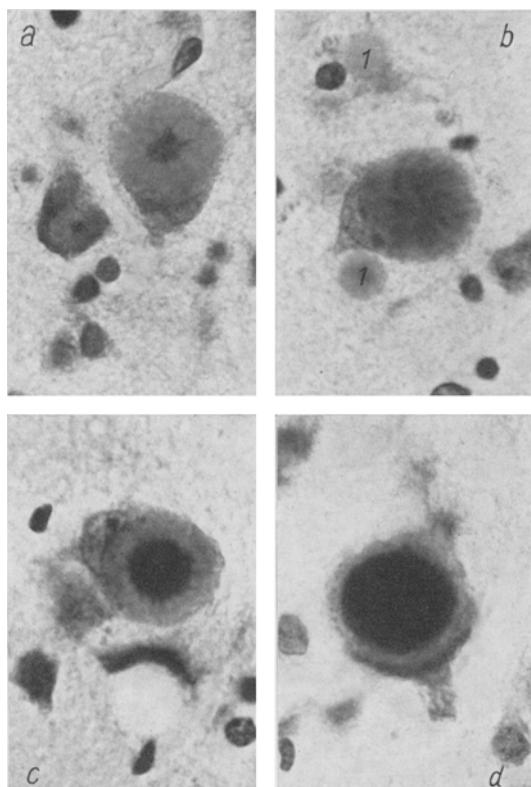


Abb. 2 a-d. Großhirnrinde der linken Zentralgegend. Kresylviolett, 720:1. Die kugeligen Cytoplasmaeinschlüsse sind rosarot gefärbt und haben ein verschieden großes dukelbraunes Zentrum, den „Kern“. a Kleines strahliges Zentrum; nierenförmiger Zellkern, dem Einschluß unten anliegend; hier fraglicher Fortsatz; daneben kleine normale Nervenzelle. b Größeres strahliges Zentrum im Cytoplasmaeinschluß, halbmondförmiger Kern mit Fortsatz links unten. 1 Gewöhnliche rosarote C.a. frei im Gewebe. c Dunkles größeres stechapfelförmiges Zentrum im Einschluß; links seitlich anliegend halbmondförmiger Zellkern. d Der dunkelblaue Einschluß füllt bis auf einen schmalen Randsaum das Perikaryon aus; Zellfortsatz nach rechts unten

Die Glia des subcorticalen Marks ist stellenweise knötchenförmig proliferiert. Die Rindenmyeloarchitektur ist vor allem in den Furchentälern verwischt, das Markscheidenbild des tieferen Marks deutlich aufgehellt.

Bei stärkerer Vergrößerung stößt man an vielen Stellen der Rinde im Perikaryon größerer Zellen auf abnorme Gebilde, kugelige Einschlüsse, die wir im folgenden „*Lafora-Körper*“ (L.K.) nennen: Sie sind bei Kresylviolett-Färbung rosarot und zeigen meist ein verschieden großes dunkles Zentrum. Die Größe dieses Zentrums, im Schrifttum gewöhnlich „Kern“ genannt, schwankt von einem Pünktchen über stechapfelartige oder strahlige, sternartige Formen bis zu großen

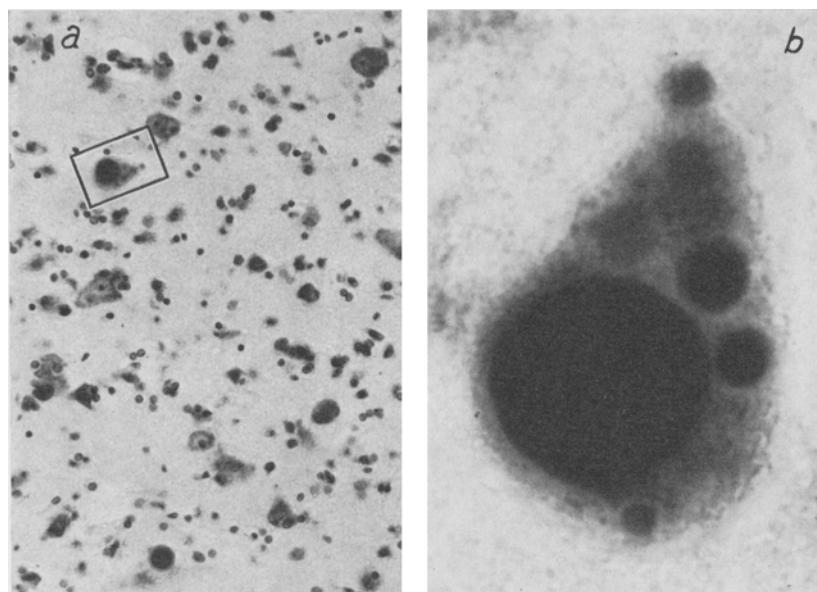


Abb. 3 a und b. Großhirnrinde der rechten Zentralgegend, Kresylviolett. a Übersicht. Zwei dunkle kugelige Cytoplasmaeinschlüsse sind getroffen, 250:1. b Ausschnitt aus a. Zelle, die neben einem großen mehrere kleine Einschlüsse enthält, 1800:1

tiefblauen Kugeln, die die Einschlüsse bis auf einen schmalen Saum ausfüllen (Abb. 2). Die vom „Kern“ in die verschieden breite „Schale“ hineinziehenden radiären „Strahlen“ reichen nur selten bis zum Rand der L.K. Der Rand ist zuweilen durch eine dunklere Linie markiert. Gegentlich enthält das Perikaryon neben einer großen mehrere kleinere Kugeln (Abb. 3). Der Zellkern ist meist als halbmondförmiges Gebilde an den Rand gedrängt (Abb. 2); oft lässt sich in ihm ein rundlicher Körper erkennen, der als Nucleolus gedeutet werden kann. Da die Einschlüsse das Cytoplasma fast völlig ausfüllen, sind keine Nissl-Schollen nachweisbar. Manchmal kann aus einem Fortsatzbeginn geschlossen werden, daß es sich um eine Nervenzelle handelt (Abb. 2). Oft sieht man diese Gebilde ohne sichere Beziehung zu einem Zellsoma, also lichtmikroskopisch „extracellulär“.

Bei PAS-Färbung erweisen sich die Einschlüsse intensiv perjodatreakтив; das stechapselige Zentrum („Kern“) tritt durch seine dunklere, meist blaurote Tingierung hervor (Abb. 4a und b). Dieser verschieden große „Kern“ ermöglicht eine Unterscheidung von den C.a., die nicht nur reichlich an ihren Prädispositionstellen (oberflächennahe in den Furchentälern), sondern auch verstreut in der Rinde vorkommen. Auch bei dieser Färbung erkennt man die Einschlüsse oft an dem an den Rand gedrängten Zellkern (Abb. 4b). Bei Alzianblau-Färbung sind die Einschlüsse blau mit dunklem „Kern“ (Abb. 4c), die C.m. hingegen hellblau (Abb. 4d), bei Best-Karmin-Färbung wie die C.a. (Abb. 5b) purpurrot, jedoch oft mit hellem strahligem Zentrum (Abb. 5a), bei Azan-Färbung hellblau, wobei der „Kern“ verschiedene ringförmige Tönungen von dunkelblau bis rot zeigt

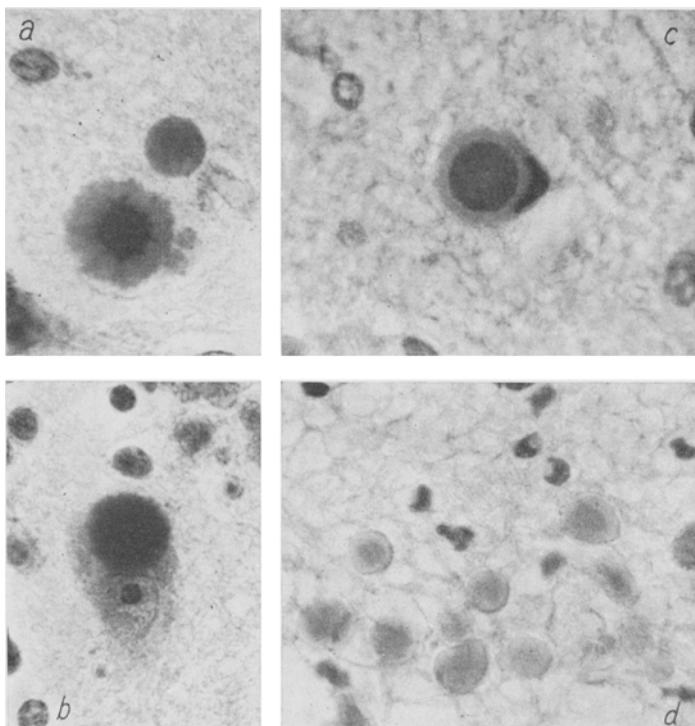


Abb. 4 a—d. Großhirnrinde der rechten Zentralgegend, 800:1. a PAS: rechts neben einem L.K. mit strahligem „Kern“ 2 kleine perjodatreaktive Cytoplasmaeinschlüsse, daneben ein C.a.; b PAS: Großer perjodatreaktiver Cytoplasmaeinschluß in einer Nervenzelle; c Alzianblau: intracellulärer L.K.; d Alzianblau: hellblaue C.a. an der Hirnoberfläche derselben Gegend

(Abb. 6a), bei v. Gieson-Färbung ockergelb. Mit Kongorot färben sie sich nicht an. Auch enthalten sie nach dem Ausfall der Turnbullblaureaktion keine Eisensalze. Bei Färbung mit Amidoschwarz erscheint der Kern der Einschlußkörper dunkelblau (Abb. 6c), die Schale ähnlich wie die C.a. (Abb. 6d) hellrosa. Kristallviolett bei Gliafaserdarstellung nach Holzer färbt die L.K. ebenso wie die C.a. tiefblau; während diese jedoch homogen und scharf begrenzt sind, erscheinen die L.K. körnig strukturiert.

Die Tetrazonium-Kupplungsreaktion ist im „Kern“ stets positiv, wobei sich gelegentlich ringförmige dunklere und hellere Tönungen abzeichnen; die sehr verschieden breite hell gebliebene Schale kann eine radiäre Strahlung erkennen lassen; die „Schale“ ist durch einen sehr dunklen Randstreifen deutlich gegen das Cytoplasma demarkiert; die C.a. sind farblos geblieben. Diese Befunde werden durch die Millon-Reaktion nach Rasch u. Swift (1960) und die Ninhydrin-Schiff-Färbung nach Yasuma u. Ichikawa (1953) bestätigt. Bei der Methylenblau-Färbung nach Blockierung der Aminogruppen durch Acetylierung nach der Methode von Deitch (1964) ist der „Kern“ dunkelblau; auch die Radii stellen sich dunkel dar; die Schale

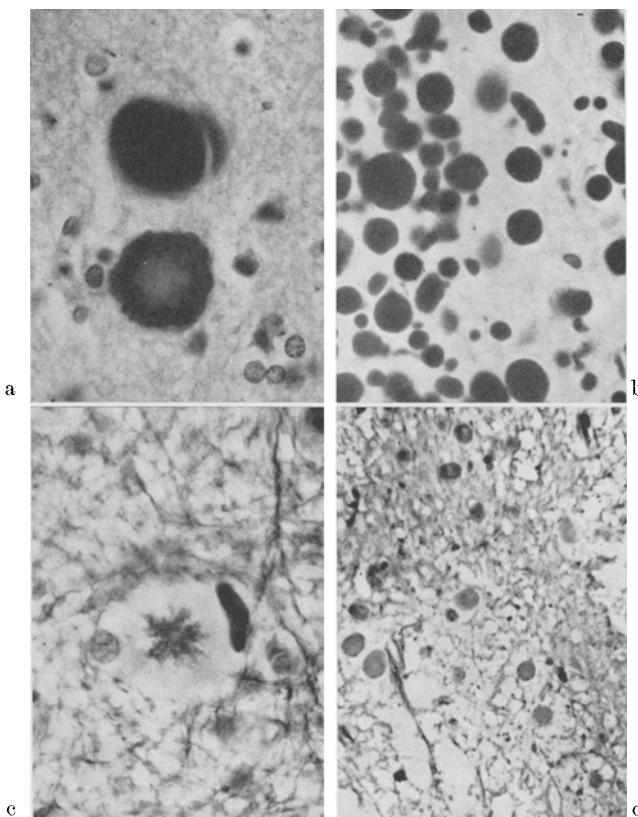


Abb. 5 a u. b. Großhirnrinde, rechte Zentralgegend, Karminfärbung nach Best, 720 : 1.
 a Ein L.K. mit hellem strahligen Zentrum, darüber ein gleich großer homogene fraglicher L.K. b in der Nähe an der Hirnoberfläche in einem Windungstal Anhäufung von C.a. c Großhirnrinde, linke Zentralgegend. Silberimpregnation nach Bodian, 720 : 1. Intracellulärer L.K. mit dunklem strahligen Zentrum und randständigem Zellkern. d Benachbartes Windungstal. Bodian, 290 : 1. Homogen imprägnierte C.a.

ist heller, aber deutlich angefärbt, während der Protein-positive Randstreifen nicht erscheint (Abb. 6b); die C.a. sind blaßgrüne homogene Scheiben. Die Methylengrün-Pyronin-Färbung nach fermentativer Verdauung stellt den „Kern“ purpurrot, die „Schale“ rosa dar; der Randstreifen tritt nicht hervor. Die Feulgen-Reaktion ist vollkommen negativ.

Die Eisenhämatoxylin-Beize bei Markscheidendarstellung nach Heidenhain-Woelcke läßt die L.K. wie die C.a. ungefärbt; doch kann der stechapfelige Kern der L.K., wie auch in ungefärbt eingedeckten Schnitten, bei Abblendung durch seine unterschiedliche Lichtbrechung hervortreten. Auch bei Silberimpregnation nach Bodian kann man die L.K. durch ihr dunkles körniges Zentrum und oft durch einen an den Rand gedrängten Zellkern (Abb. 5c) von den C.a. (Abb. 5d) unter-

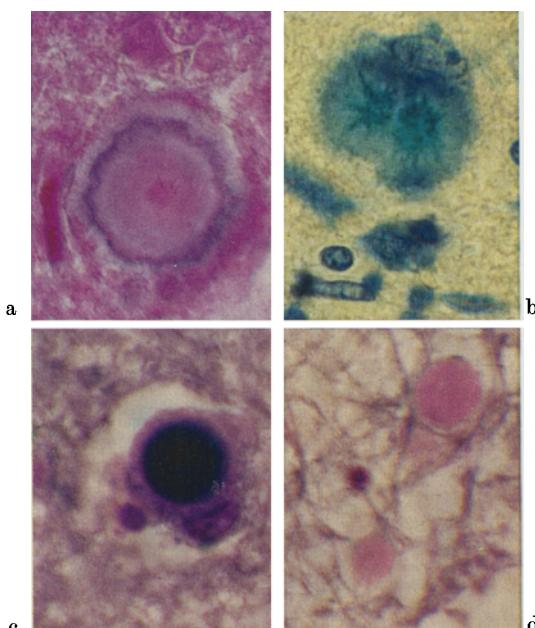


Abb. 6 a—d. Großhirnrinde, Zentralgegend. 800 : 1. a Azanfärbung. Verschieden getönte Schichten im L.K. b Methylenblauauffärbung nach Blockierung der Aminogruppen durch Acetylierung. c und d Amidoschwarzfärbung. Dunkelblauer „Kern“ des intracellulären L.K. (c), zum Unterschied von den hellrosa getönten C.a. (d)

scheiden. Im polarisierten Licht erscheint weder im ungefärbten Schnitt noch bei verschiedenen Färbungen einschließlich der Eiweißreaktionen eine Doppelbrechung.

Die L.K. findet man auch an anderen Stellen der Großhirnrinde, wenn auch viele seltener als in der Zentral- und Präzentralregion; die Ammonshornformation ist bds. frei.

Das *Großhirnmark* und der gesamte *Stammganglienbereich* (Klastrum, Striatum, Pallidum, Thalamus, Corpus subthalamicum, Hypothalamus) zeigen keine L.K., wohl aber stellenweise, insbesondere im Pallidum, sehr reichlich C.a. Diese enthalten gelegentlich ein dunkles Zentrum, das aber zum Unterschied von den körnigen und strahligen Gebilden in den L.K. stets homogen und glatt begrenzt ist. — Die größeren Nervenzellen in Rinde und Stammganglien sind vielfach abnorm reichlich mit periodatreaktiven Lipofuscingranula beladen.

Die Substantia nigra, die roten Kerne und die übrigen Gebilde des *Mittelhirns* sind unverändert und frei von L.K. Das gleiche gilt für die Kerne des *Brückenhufes* und der *Brückenhaube*.

Im *verlängerten Mark* sind nur die unteren Oliven Sitz von vereinzelten L.K. (Abb. 7). Die Nervenzellen der Oliven sind, wie häufig schon im mittleren Alter, reichlich lipofuscinbeladen.

Im *Kleinhirn* erweist sich die innere Molekularschicht häufig von kleinen L.K. befallen; sie zeigen keine Beziehungen zu den Somata der Purkinje-Zellen. Sehr

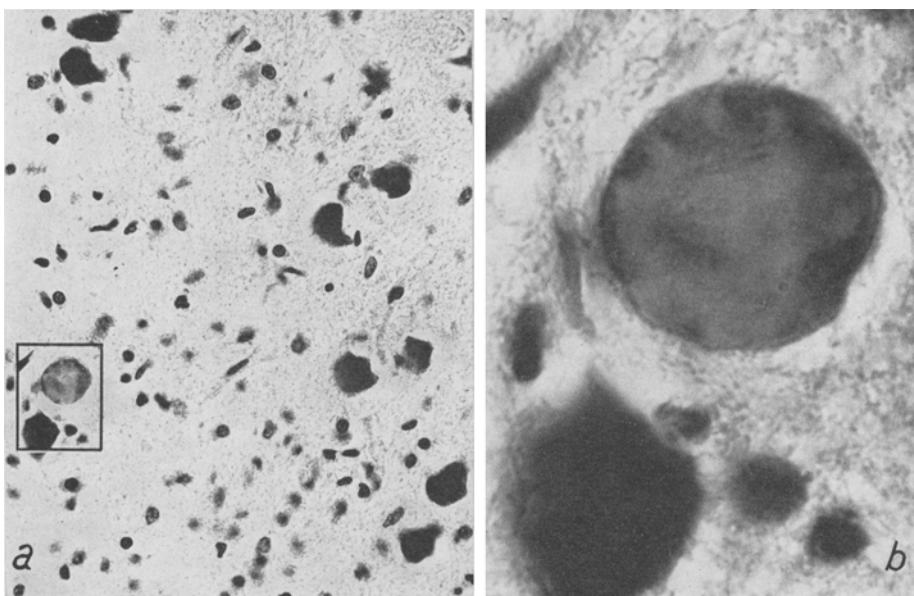


Abb. 7 a und b. Untere Olive, Kresylviolettfärbung. a 288 : 1, vereinzelter L.K. zwischen den Nervenzellen der Olive; b Ausschnitt aus a, 1620 : 1

oft liegt ihnen ein halbmond förmiger Zellkern unmittelbar an, der, nach der geringen Größe zu schließen, am ehesten der Mikroglia zuzurechnen ist (Phagocytose von Fortsatz-L.K.; Abb. 8a). — Im Nucleus dentatus ähnlich wie in den unteren Oliven vereinzelt größere L.K. (Abb. 8b).

Die *Neurofibrillen* sind im ganzen ZNS unverändert; insbesondere zeigen sie nirgends Veränderungen in Richtung der Alzheimerschen Neurofibrillengeneration.

Diskussion der morphologischen Befunde

Die Veränderungen weichen von dem klassischen Bild der sporadischen ALS insofern ab, als die Atrophie der zentralen Neurone verhältnismäßig gering ist im Vergleich zu dem erheblichen Schwund der peripheren Motoneuronen einschließlich der caudalen Hirnnerven. Eine eigentliche „Systemüberschreitung“ findet man jedoch nicht, insbesondere nicht die in 50% der familiären Fälle vorkommende Mitbeteiligung aufsteigender Rückenmarksbahnen. Kleinhirn, Substantia nigra, Pallidum, Neostriatum und ihre Bahnverbindungen sind intakt.

Hemmer (1951, 1953), Haberlandt (1964) und andere haben nach Art des Beginns der Krankheit 5 bzw. 6 Krankheitstypen unterschieden. Nishigaki (1970) hat an 18 Fällen eine Korrelation von Klinik und Morphologie versucht und die Zahl der Formen auf 3 reduziert. Nach der Klassifikation von Hemmer würden unsere Patientinnen zu dem häufigsten Typ I, nach der von Nishigaki, die sich im

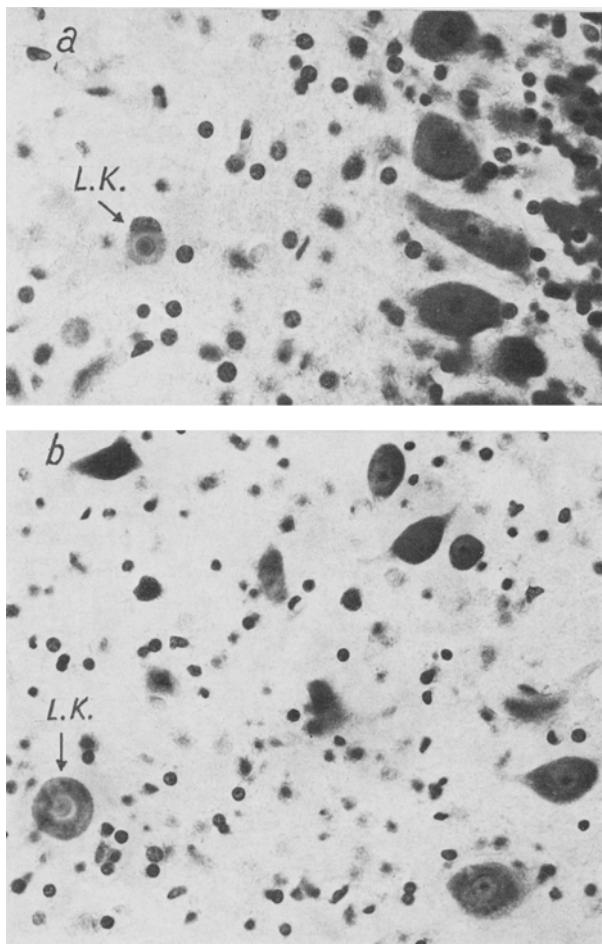


Abb.8. a In der Molekularschicht der Kleinhirnrinde (Wurmgebiet) kleiner L.K. mit anliegendem halbmondförmigen Zellkern. Kresylviolett, 400 : 1. b Nucleus dentatus mit L.K. zwischen normalen Nervenzellen. Kresylviolett, 320 : 1

wesentlichen nach dem anatomischen Befund richtet, hingegen zum Typ III („pseudopolyneuritische Form“, 2. motorisches Neuron am stärksten geschädigt) gehören. Erbслöh *et al.* (1968) halten eine Abgrenzung morphologischer Untergruppen anhand des initialen Lähmungsbildes für unbegründet.

Die verschieden starke Ausprägung der Atrophie in den einzelnen Motoneuronsystemen, die Übergangsfälle zu anderen Systematrophien („Systemüberschreitungen“) und die dadurch gegebenen Untergliederungen rechtfertigen es aber nicht, den Begriff der ALS aufzugeben und nur noch unverbindlich von einer „Motor neuron disease“ (Goldblatt, 1969; Brownell *et al.*, 1970) zu sprechen. Genetisch gesehen gibt es sicherlich eine Reihe verschiedener Typen von ALS. In

klinischer Sicht haben sie den Befall beider motorischer Neurone gemeinsam, und sie sind zugleich von anderen Motoneuronenkrankheiten (spastische Spinalparalyse, progressive Bulbärparalyse, spinale Muskelatrophie) verschieden, und zwar nicht nur in klinischer, sondern auch in genetischer Hinsicht.

Neuartig für ALS sind in unserem Fall zahlreiche runde Gebilde, die gestaltlich und färberisch in fast jeder Hinsicht, insbesondere der intensiven Periodatreaktivität, den von Lafora u. Glueck (1911) erstmalig beschriebenen, für die Hauptgruppe der erblichen Myoklonusepilepsien („Myoklonuskörperkrankheit“, Seitelberger *et al.*, 1964) charakteristischen „intracellulären Amyloidkörperchen“ gleichen. Wir bezeichnen sie deshalb vorläufig als „Lafora-Körper“, weisen aber darauf hin, daß nicht nur ihre Lokalisation im zentralen Nervensystem anders ist als die der Myoklonuskörper, sondern daß sich auch in histochemischer und polarisationsoptischer Hinsicht deutliche Abweichungen herausgestellt haben.

Was die Lokalisation anlangt, so finden sich die Einschlüsse bei Myoklonusepilepsie (Noetzel, 1957) vorzugsweise in der schwarzen Zone der Substantia nigra, im Pallidum, im ventralen Cochlearis-Kern, in bestimmten Thalamusteilchen, im Nucleus dantatus, in den oberen Oliven, in der Formatio reticularis und in den motorischen Gebieten der Großhirnrinde, etwas weniger auch in vielen anderen Grisea (Hirabayashi, 1971). Die Myoklonien werden in erster Linie als Funktionsstörungen aufsteigender Neuronensysteme des Hirnstamms betrachtet, die die motorische Rinde aktivieren (Seitelberger *et al.*, 1964).

In der von Bergener u. Gerhard (1970) als „Typ II“ beschriebenen Sonderform steht — in Übereinstimmung mit stark progredienter Demenz — ein massiver Befall der gesamten Großhirnrinde im Vordergrund, während die Kleinhirnrinde nicht befallen ist.

In unserem Fall finden sich die Lafora-Körper ganz überwiegend in den *motorischen Arealen der Großhirnrinde*, viel weniger häufig an anderen Stellen des Cortex; sie fehlen im Ammonshorn. Sie fehlen auch in den Stammganglien und im Mittelhirn; sie fehlen, woraus besonders hingewiesen werden muß, im gesamten Rückenmark einschließlich der stark atrophen Vorderhörner. Einzelne Exemplare sitzen in der unteren Olive und dem Nucleus dentatus, etwas reicher ist die innere Molekularschicht der Kleinhirnrinde von kleinen L.K. befallen. — Systematrophie und L.K.-Befall korrelieren also nur teilweise miteinander. Die nur mäßig atrophen zentromotorischen Neurone sind am stärksten befallen, die stark atrophen peripheren Neurone überhaupt nicht. Aber auch in der vorderen Zentralwindung ist der Befall längst nicht so intensiv, wie bei der Myoklonuskörperkrankheit; insbesondere konnten wir nirgends solche Massierungen entdecken, wie sie von Bergener u. Gerhard (1970; Abb. 5–6) beim „Typ II“ dargestellt haben.

Seit der grundlegenden Untersuchung von Seitelberger *et al.* (1964) wurde viel Mühe an die stoffliche Aufklärung der Myoklonuskörper

gewandt (Anraku u. Kawasaki, 1966; Sluga u. Stockinger, 1967; van Hoof u. Hageman-Bal, 1967; Yokoi *et al.*, 1968; Schnabel u. Seitelberger, 1968, 1969; Dubois-Dalcq, 1969; Jakob, 1969; Schnabel, 1970; Namba *et al.*, 1970; Bergener u. Gerhard, 1970; Sakai *et al.*, 1970; Kraus-Ruppert *et al.*, 1970; Jenis *et al.*, 1970; Vanderhaeghen, 1971; Schnabel u. Gootz, 1971; Romhányi u. Schnabel, 1971; Gambetti *et al.*, 1971). Heute ist gesichert, daß sie ausschließlich im Soma oder in Fortsätzen von Nervenzellen liegen und aus hochpolymeren abnormen Polysacchariden oder Polysaccharid-Protein-Mischungen bestehen. Auch beim Hund wurde die Krankheit beobachtet (Holland *et al.*, 1970). Eine erhebliche Störung des Kohlenhydratstoffwechsels führt zu diesen neuronalen Speicherungen.

Die L.K. unseres Falles haben starke Perjodatreakтивität und viele andere Farbreaktionen mit denen der Myoklonuskörperkrankheit gemeinsam. Auch sie dürften intraneural sitzen. Wir finden die gleiche Ähnlichkeit der L.K. mit den banalen, in Astrocytenfortsätzen liegenden C.a. (Toga *et al.*, 1968; Austin *et al.*, 1970; Holland *et al.*, 1970; Vanderhaeghen, 1971); die lichtmikroskopischen Merkmale, die — abgesehen von der Lokalisation — eine Unterscheidung zwischen L.K. und C.a. zulassen, sind in den Abb. 2 und 4–6 dargestellt.

Überraschenderweise ergab sich aber ein Unterschied der L.K. unseres Falles zu den von zahlreichen Autoren sorgfältig analysierten Myoklonuskörpern hinsichtlich der histochemisch nachweisbaren Proteinverteilung und hinsichtlich des polarisationsoptischen Verhaltens:

Nach Schnabel u. Seitelberger (1968) und Seitelberger (1969) enthält der „Kern“ der Myoklonuskörper saure Polysaccharide und kein Protein, abgesehen von einem proteinhaltigen zentralen Fibrillenstern; die „Schale“ hingegen besteht aus Mucoproteinen. Wir haben mit der Tetrazonium-Kuppelungs-Reaktion, der Millon-Reaktion und der Ninhydrin-Schiff-Färbung einen proteinhaltigen Kern gefunden, von dessen stech-apfelig gestaltetem Rand strahlenförmige „Radii“ durch die hell gebliebene „Schale“ zu einem dünnen, stark proteinpositiven Rundstreifen des L.K. ziehen. Nach dem Ergebnis der Methylenblau-, der Methylgrün-Pyronin- und der Feulgen-Färbung sind unsere L.K. im Zentrum stark, in der Schale schwächer RNS-haltig, jedoch frei von DNS. Zentrale Fibrillensterne haben wir gelegentlich in ungefärbten Präparaten bei starker Abblendung, nach Silberimprägnation (Abb. 5c) und in den Methylenblau-Präparaten (Abb. 6b), nicht aber bei Proteinfärbungen geschehen.

Polarisationsoptisch fanden Seitelberger und seine Mitarbeiter den „Kern“ und in einem geringeren Grad auch die Radii der „Schale“ anisotrop. Viele „Kerne“ der Myoklonuskörper zeigten — bei Tetrazonium-Kuppelungsreaktion deutlicher als im ungefärbten Schnitt — ein typisches negatives Brewster-Kreuz. Hingegen erscheint in den L.K.

unseres Falles weder in ungefärbten Schnitten noch bei verschiedenen Färbungen einschließlich der Eiweißreaktionen eine Doppelbrechung.

So muß auf Grund der Eiweißreaktionen und der optischen Polarisation eine chemische Identität der „L.K.“ unseres Falles mit den Myoklonuskörpern verneint werden. Es handelt sich offenbar um eine neuartige, mit neuronalen Speicherungen einhergehende Störung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Außerhalb der Myoklonusepilepsie wurden intraneuronale Einschlüsse vom Typ der L.K. bisher in 2 Fällen von Torsionsspasmus-Choreoathetose nach sehr protrahiertem Krankheitsverlauf (Beginn in der Kindheit, Tod mit 75 und 47 Jahren) beobachtet (Vanderhaeghen *et al.*, 1967); die L.K. saßen im äußeren Glied des atrophischen Pallidums. Sie fanden sich ferner in einem Fall von präseniler Demenz von Suzuki *et al.* (1971; 62-jähriger Mann, Tod nach 3-jähriger Krankheit), die durch eine auf die unteren Extremitäten beschränkte, das zentrale und periphere Neuron betreffende „motor neuron disease“ kompliziert war; „L.K.“, histochemisch und elektronenoptisch mit den Myoklonuskörpern nahezu identisch, saßen in Nervenfasern (nicht in den Perikarya) des ganzen Zentralnervensystems, ferner im peripheren Nerven, quergestreifter und glatter Muskulatur, Myokard und Leber. Das klinische Krankheitsbild und die Lokalisation der L.K. dieser beiden Formen unterscheiden sich also in hohem Maße sowohl von beiden Typen von Myoklonuskörper-epilepsie (Seitelberger *et al.*, 1964; Bergener u. Gerhard, 1970) als auch von der hier beschriebenen Form familiärer ALS. Nach dem heutigen Kenntnisstand kann man somit genetisch und morphologisch mindestens 5 verschiedene Typen von „neuronaler Polysaccharid-Speicherungs-dystrophie“ unterscheiden, deren gemeinsames Kennzeichen „Lafora-Körper“ sind, definiert als intraneurale gelegene Kugeln, reich an Polysacchariden.

Unter den verschiedenen Formen erblicher Krankheiten der Motoneurone ist unser Fall nur mit der Beobachtung von Terao (1964) vergleichbar; auch Terao fand L.K. im Cortex; doch handelte es sich um eine eindeutige spinale Muskelatrophie, da weder klinisch noch anatomisch Anzeichen einer Schädigung des zentralen Motoneurons vorhanden waren. Die von Bunina (1965), Hirano *et al.* (1967) und Metcalf u. Hirano (1971) in den untergehenden Vorderhornzellen gefundenen „hyalinen“ Speicherungen sind PAS-negativ und gehören daher nicht zum Lafora-Typ¹; nach den elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Hughes u. Jerome (1971) scheinen diese intracerebralen Einschlüsse aus Bündeln von Neurofilamenten zu bestehen. Die Auffassung von Bu-

¹ Herrn Dr. Hirano sei herzlich gedankt, daß er uns Gelegenheit gegeben hat, Präparate vom Fall IV/48 der Familie M. B. (= Fall 2 von Hirano *et al.*, 1967) nachzuuntersuchen und mit unserem Fall zu vergleichen.

nina (1962), der in solchen Zelleinschlüssen den Ausdruck eines Virusbefalls sieht, mangelt des Beweises, solange es nicht gelungen ist, die zunächst positiv erscheinenden Übertragungsversuche (Zil'ber *et al.*, 1963) zu reproduzieren (s. Hirano *et al.*, 1969).

Die Stammbäume der meisten ALS-Familien (außerhalb der Mariannen-Endemie) sprechen für einen dominanten Erbgang (Engel *et al.*, 1959; Kurland *et al.*, 1969; Mulder u. Espinosa, 1969; Metcalf u. Hirano, 1971), während aufgrund der mehrfachen Blutsverwandtschaft der Eltern unserer beiden Patientinnen ein recessives Erbleiden anzunehmen ist. Ob die wenigen für Recessivität sprechenden Beobachtungen der Literatur (Touraine, 1955; Becker, 1966) mit der hier beschriebenen Sonderform übereinstimmen, bedarf der Aufklärung.

Im Hinblick auf unsere Beobachtung ist die offenbar einmalig gebliebene Kombination von ALS mit einem ausgesprochenen Myoklonussyndrom bemerkenswert, die Döring (1938) bei einem 68 Jahre alt gewordenen Mann fand. Anatomisch wurden aber keine L.K. beschrieben. Döring machte großfleckige Entmarkungsherde im Kleinhirnmark, die dem Degenerationsprozeß der Pyramidenhydrate gleich zu achten seien, für die Myoklonien verantwortlich.

Die L.K. bedeuten einen Hinweis auf eine Entgleisung des Kohlenhydratstoffwechsels als Ursache des klinischen Bildes einer ALS bei den beiden Schwestern. Die Blutsverwandtschaft der Eltern läßt auf recessive Vererbung schließen. Recessiv erbliche Krankheiten beruhen im allgemeinen auf Enzymdefekten. Der diesem Typ von ALS zugrundeliegende unmittelbar genabhängige Defekt ist noch nicht bekannt. Jedoch spricht alles für die Zugehörigkeit dieses Typs von ALS bei neuronaler Polysaccharidspeicherung zu den „Inborn errors of metabolism“. Damit ist gezeigt, daß „Systematrophien“ und Stoffwechselkrankheiten nicht scharf zu trennen sind, und daß die Zugehörigkeit zur einen Gruppe die zur anderen nicht ausschließt.

Literatur

- Amick, L. D., Nelson, J. W., Zellweger, H.: Familial motor neuron disease, non-chamorro type: Report of Kinship. *Acta neurol. scand.* **47**, 341–349 (1971).
- Anraku, Sh., Kawasaki, H.: A histochemical study on myoclonus-epilepsy (Lafora-body type). *Folia Psychiat. neurol. jap.* **20**, 33–41 (1966)
- Araki, M., Kimura, K., Yase, Y.: A histopathological study on amyotrophic lateral sclerosis in Kii peninsula. *Proc. internat. Congr. Neuropath.* **5**, 219–221. *Exc. med. Found., Intern. Congr. Ser. No. 100. Amsterdam 1966*
- Austin, J., Nikaido, T., Stuckenbrok, H.: Studies of Corpora amylacea. II. Histochemical and electron microscopic observations. *Proc. internat. Congr. Neuropath.* **6**, 1029–1030. Paris: Masson 1970
- Becker, P. E.: Krankheiten mit hauptsächlicher Beteiligung von Pyramidenbahn, Vorderhorn und bulbären motorischen Kernen (Spastik, spinale Muskelatrophie und Bulbärparalyse). *Humangenetik, ein kurzes Handbuch*, Bd. 5/1, S. 314–410. Stuttgart: Thieme 1966

- Bergerer, M., Gerhard, Lieselotte: Myoklonuskörperkrankheit und progressive Myoklonusepilepsie. *Nervenarzt* **41**, 166–173 (1970)
- Bogaert, L. van, Radermecker, M. A.: Scléroses latérales amyotrophiques typiques et paralysies agitantes héréditaires, dans une même famille, avec une forme passage possible entre les deux affections. *Mscr. Psychiat. Neurol.* **127**, 185–203 (1954)
- Bonduelle, M., Bouygues, P., Escourolle, R., Lormeau, G.: Évolution Simultanée d'une sclérose latérale amyotrophique, d'un syndrome Parkinsonien et d'une démence progressive. A propos de deux observations anatomo-cliniques. Essai d'Interprétation. *J. neurol. Sci.* **6**, 315–332 (1968)
- Bots, G. T. A. M., Staal, A.: Amyotrophic lateral sclerosis-dementia complex, neuroaxonal dystrophy, and Hallervorden-Spatz disease. *Neurology (Minneap.)* **23**, 35–39
- Bourrat, L., Bouliat, G., Trillet, M., Vedrinne, J.: Sclérose latérale amyotrophique familiale à début pseudo-myopathique. *Lyon méd.* **210**, 1117–1123 (1963)
- Brody, J. A., Hirano, A., Scott, M.: Recent neuropathologic observations in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Neurology (Minneap.)* **21**, 528–536 (1971)
- Brownell, Betty, Oppenheimer, D. R., Hughes, J. T.: The central nervous system in motor neurone disease. *J. Neurol. Neurosurg.* **83**, 338–357 (1970)
- Bunina, T. L.: Les insertions intracellulaires dans la sclérose amyotrophique latérale familiale congénitale. *Zh. Nevropat. Psichiat. Korsakow* **62**, 1293–1299 (1962)
- Bunina, T. L.: Über die Zelleinschlüsse bei der amyotrophenischen Lateralsklerose. 8. Internationaler Kongreß für Neurologie, Wien, Berichte **2**, 461–463 (1965)
- Caidas, M., Marcutuv, Vuia, O.: Sclérose latérale amyotrophique associée à la démence et au parcinsonisme. *Acta neurol. belg.* **66**, 719–731 (1966)
- Carpenter, St.: Proximal axonal enlargement in motor neuron disease. *Neurology (Minneap.)* **18**, 841–851 (1968)
- Castaigne, P., Cambier, J., Escourolle, R., Brunet, P., Guilleminault: Dégénérescence subaiguë des neurones moteurs périphériques avec inclusions neuronales et lésions des cordons postérieurs. Les limites de la sclérose latérale amyotrophique. *Rev. neurol.* **122**, 313–320 (1970)
- Castaigne, P., Cambier, J., Escourolle, R., Brunet, P.: Sclérose latérale amyotrophique et lésions dégénératives des cordons postérieurs. *J. neurol. Sci.* **13**, 125–135 (1971)
- Chase, Th. N., Schnur, J. A., Brody, J. A., Gordon, E. K.: Parkinsonism-dementia and amyotrophic lateral sclerosis of Guam. Effect of probenecid on monoamine catabolite levels in cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol. (Chic.)* **25**, 9–13 (1971)
- Colmant, H.-J.: Die chronisch-progressive Bulbärparalyse. *Hdb. spez. path. Anat.*, Bd. 13/2B, S. 2571–2584. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958a
- Colmant, H.-J.: Die myatrophische Lateralsklerose. *Hdb. spez. path. Anat.*, Bd. 13/2B, S. 2624–2692. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958b
- Dazzi, P., Finizio, F. S.: Sulla sclerosi laterale amiotrofica familiare contributo clinico. *G. Psichiat. Neuropat.* **97**, 299–337 (1969)
- Dazzi, P., Ferracini, R., Finizio, F. S.: Rilievi anatomo-patologici su di un caso di sclerosi laterale amiotrofica familiare. *G. Psichiat. Neuropat.* **98**, 7–17 (1970)
- Deitch, A. D.: A method for the cytophotometric estimation of nucleic acids using methylene blue. *J. Histochem. Cytochem.* **12**, 451–461 (1964)
- Döring, G.: Myoklonussyndrom bei amyotrophischer Lateralsklerose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **147**, 26–35 (1938)
- Dubois-Dalcq, M.: Etude histochemique des corps de Lafora. *Acta neuropath. (Berl.)* **12**, 205–215 (1969)

- Eldridge, R., Ryan, Elizabeth, Rosario, J., Brody, J. A.: Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism dementia in a migrant population from Guam. *Neurology (Minneap.)* **19**, 1029–1037 (1969)
- Engel, W. K., Kurland, L. T., Klatzo, I.: An inherited disease similar to amyotrophic lateralsclerosis with a pattern of posterior column involvement. An intermediate form? *Brain* **82**, 203–220 (1959)
- Erbslöh, F., Kunze, K., Recke, Beate, Abel, Margot: Die myatrophische Lateralsklerose. Klinische, elektromyographische und biopsisch-histologische Untersuchungen an 112 Kranken. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 1131–1141 (1968)
- Espinosa, R. E., Okihiro, M. M., Mulder, D. W., Sayre, G. P.: Hereditary amyotrophic lateral sclerosis. A clinical and pathological report with comment on classification. *Neurology (Minneap.)* **12**, 1–7 (1962)
- Gambetti, P., di Mauro, S., Hirt, Lieselotte, Blume, R. P.: Myoclonic epilepsy with Lafora bodies. Some ultrastructural, histochemical, and biochemical aspects. *Arch. Neurol. (Chic.)* **25**, 483–493 (1971)
- Goldblatt, D.: Motor neuron disease: Historical introduction. In: "Motor neuron diseases", *Contemp. Neurol. Symp.* **2**, 3–10. New York: Grune and Stratton 1969
- Haberlandt, W. F.: Amyotrophische Lateralsklerose. Klinisch-pathologische und genetisch-demographische Studien. Stuttgart: G. Fischer 1964
- Hemmer, R.: Krankheitsdauer und Prognose verschiedener Formen der amyotrophen Lateralsklerose und spinalen Muskelatrophie nach katamnestischen Untersuchungen. *Nervenarzt* **22**, 427–430 (1951)
- Hemmer, R.: Beitrag zur Krankheitsdauer verschiedener Formen der amyotrophen Lateralsklerose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **190**, 127–133 (1953)
- Hirabayashi, K.: Über die topographische Verteilung der Myoklonuskörperchen im Zentralnervensystem bei der progressiven Myoklonusepilepsie (Lafora-Form). *Acta Sch. med. Univ. Gifu* **19**, 116–142 (1971)
- Hirabayashi, K., Suzuki, S.: Ein Fall von einerigen Zwillingen mit juveniler Demenz und schweren neurologischen Symptomen. Ein Beitrag zu der juvenilen Form der Alzheimerschen Krankheit. *Acta Sch. med. Univ. Gifu* **17**, 583–609 (1970)
- Hirano, A.: Neuropathology of amyotrophic lateralsclerosis and Parkinsonism-dementia complex on Guam. *Proc. internat. Congr. Neuropath.* **5**, 190–194. Exc. med. Found., Internat. Congr. Ser. No. 100. Amsterdam 1966
- Hirano, A., Kurland, L. T., Krooth, R. S., Lessell, S.: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the Island of Guam. I. Clinical features. *Brain* **84**, 642–661 (1961a)
- Hirano, A., Malamud, N., Kurland, L. T.: Parkinsonism-dementia complex, an endemic disease on the Island of Guam. II. Pathological features. *Brain* **84**, 662–679 (1961b)
- Hirano, A., Malamud, N., Elizan, Teresita S., Kurland, L. T.: Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-dementia complex on Guam. Further pathologic studies. *Arch. Neurol. (Chic.)* **15**, 35–51 (1966)
- Hirano, A., Kurland, L. T., Sayre, G. P.: Familial amyotrophic lateral sclerosis. A subgroup characterized by posterior and spinocerebellar tract involvement and hyaline inclusions in the anterior horn cells. *Arch. Neurol. (Chic.)* **16**, 232–243 (1967a)
- Hirano, A., Arumugasamy, N., Zimmerman, H. M.: Mayotrophic lateral sclerosis. A comparison of Guam and classical cases. *Arch. Neurol. (Chic.)* **16**, 357–363 (1967b)
- Hirano, A., Dembitzer, H. M., Kurland, L. T., Zimmerman, H. M.: The fine structure of some intraganglionic alterations. Neurofibrillary tangles, granulo-vacuolar bodies and "rod-like" structures as seen in Guam amyotrophic

- lateral sclerosis and Parkinsonism-dementica complex. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **27**, 167–182 (1968)
- Hirano, A., Malamud, N., Kurland, L. T., Zimmerman, H. M.: A review of the pathologic findings in amyotrophic lateral sclerosis. *Contemp. Neurol. Symp.* **2**, 51–60. New York: Grune and Stratton 1969
- Holland, J. M., Davis, W. C., Prieur, D. J., Collins, G. H.: Lafora's disease in the dog. A comparative study. *Amer. J. Path.* **58**, 509–529 (1970)
- Hoof, F. van, Hageman-Bal, M.: Progressive familial myoclonic epilepsy with Lafora bodies. Electron microscopic and histochemical study of a cerebral biopsy. *Acta neuropath. (Berl.)* **7**, 315–326 (1967)
- Hopf, H. C., Duensing, F., Lowitzsch, K., Krönke, R.: Hereditäre cerebellare Ataxie mit spinaler Muskelatrophie. *Z. Neurol.* **199**, 344–352 (1971)
- Hughes, J. T., Jerome, D.: Ultrastructure of anterior hornmotor neurones in the Hirano-Kurland-Sayre-type of combined neurological system degeneration. *J. neurol. Sci.* **13**, 389–399 (1971)
- Jenis, E. H., Schochet, S. S., Jr., Earle, K. M.: Myoclonus epilepsy with Lafora bodies: Case report with electron microscopic observation. *Milit. Med.* **135**, 116–119 (1970)
- Jakob, H.: Ablagerungen im Zentralnervensystem bei der protrahierten Verlaufsform (Typ Lundborg) der Myoklonuskörperkrankheit. *Acta neuropath. (Berl.)* **12**, 260–275 (1969)
- Klaus, E., Freyberger, E., Kavka, G., Vodička, K.: Familiäres Vorkommen von bulbärparalytischer Form der amyotrophischen Lateralsklerose mit gittriger Hornhautdystrophie und Cutis hyperelastica bei 3 Schwestern. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **138**, 79–97 (1959)
- Kraus-Ruppert, R., Ostertag, B., Häfner, H.: A study of the late form (type Lundberg) of progressive myoclonus epilepsy. *J. neurol. Sci.* **11**, 1–15 (1970)
- Kubo, H., Ikuta, F., Tsubaki, T.: An autopsy case with a history of familial amyotrophic lateral sclerosis and posterior column involvement. *Clin. Neurol. (Tokyo)* **7**, 45–51 (1967)
- Kurland, L. T.: An appraisal of epidemiologic and genetic developments in amyotrophic lateral sclerosis and Kuru. *Proc. internat. Congr. Neuropath.* **5**, 182–189. Exc. med. Found., Internat. Congr. Ser. No. 100. Amsterdam 1966
- Kurland, L. T., Choi, N. W., Sayre, G. P.: Implications of incidence and geographic patterns on the classification of amyotrophic lateral sclerosis. *Contemp. Neurol. Symp.* **2**, 28–50. New York: Grune and Stratton 1969
- Lafora, G. R., Glueck, B.: Beitrag zur Histologie der myoklonischen Epilepsie. *Z. Neurol.* **6**, 1–14 (1911)
- Liberati, F., Pompili, A.: Sclerosi laterale amiotrofica familiare (Contributo clinico). *Riv. Neurol.* **34**, 387–405 (1964)
- Meyer, A.: Zur amyotrophischen Lateralsklerose. Ihre Beziehungen zu den chronischen Virusinfektionen des ZNS. *Ärztl. Prax.* **21**, 4828–4832 (1969)
- Metcalf, C. W., Hirano, A.: Amyotrophic lateral sclerosis. Clinicopathological studies of a family. *Arch. Neurol. (Chic.)* **24**, 518–523 (1971)
- Minauf, Margarete, Jellinger, K.: Kombination von amyotrophischer Lateralsklerose mit Pick'scher Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **212**, 279–288 (1969)
- Morsier, G. de: Un cas de maladie de Pick avec sclérose latérale amyotrophique terminale. Contribution à la sémiologie temporelle. *Rev. neurol.* **116**, 373–382 (1967)
- Mulder, D. W., Espinosa, R. E.: Amyotrophic lateral sclerosis: Comparison of the clinical syndrome in Guam and the United States. *Contemp. Neurol. Symp.* **2**, 12–19. New York: Grune and Stratton 1969

- Myrianthopoulos, N. C., Smith, J. K.: Amyotrophic lateral sclerosis with progressive dementia and with pathologic findings of the Creutzfeldt-Jakob syndrome. *Neurology (Minneap.)* **12**, 603–610 (1962)
- Namba, M., Ota, T., Kobayashi, Sh.: Elektronenmikroskopische Untersuchung des Lafora'schen Körperchens. Die Ablagerung im Herzmuskel und in der Leber bei der Lafora'schen Krankheit. *Internat. Congr. Neuropath.* **6**, 1045–1046. Paris: Masson 1970
- Nelson, J. S., Prensky, A. L.: Sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis. A clinicopathological study of a case with neuronal cytoplasmatic inclusions containing RNA. *Arch. Neurol. (Chic.)* **27**, 300–306 (1972)
- Nishigaki, Sh.: Zur Klinik und Pathologie verschiedener Formen der myatrophischen Lateralsklerose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **213**, 121–138 (1970)
- Ogata, J., Budzilovich, G. N., Cravioto, H.: A study of rod-like structures (Hirano-bodies) in 240 normal and pathological brains. *Acta neuropath. (Berl.)* **21**, 61–67 (1972)
- Noetzel, H.: Die Myoklonusepilepsie. *Hdb. spez. path. Anat.* **13/1A**, 589–600. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957
- Rasch, Ellen, Swift, H.: Microphotometric analysis of the cytochemical Millon reaction. *J. Histochem.* **8**, 4–17 (1960)
- Roe, P. F.: Familial motorneurone disease. *J. Neurol. Neurosurg.* **27**, 140–143 (1964)
- Romhányi, G., Schnabel, R.: Cytophotometrische Untersuchungen über den Färbedichroismus von Myoklonuskörpern (Lafora bodies). *Acta neuropath. (Berl.)* **19**, 33–38 (1971)
- Sakai, M., Austin, J., Witmer, F., Trueb, L.: Studies in myoclonus epilepsy (Lafora body form). II. Polyglycosans in the systemic deposits of myoclonus epilepsy and in corpora amylacea. *Neurology (Minneap.)* **20**, 160–176 (1970)
- Schaffer, K.: Amyotrophische Lateralsklerose. *Hdb. Neurol.* **16**, 628–657 (1936)
- Schnabel, R.: The structure of myoclonus bodies. *Internat. Congr. Neuropath.* **6**, 1043–1044. Paris: Masson 1970
- Schnabel, R., Gootz, M.: Zur Substruktur der Myoklonuskörper bei progressiver Myoklonusepilepsie (Typ Unverricht). *Acta neuropath. (Berl.)* **18**, 17–33 (1971)
- Schnabel, R., Seitelberger, F.: Histophysical and histochemical investigations of myoclonus bodies. *Path. Europ.* **8**, 218–226 (1968)
- Schnabel, R., Seitelberger, F.: Histochemische Studien an Myoklonuskörpern bei progressiver Myoklonusepilepsie (Typ Unverricht). *Acta neuropath. (Berl.)* **14**, 19–37 (1969)
- Schochet, S. S., Hardman, J. M., Ladewig, P. P., Earle, K. M.: Intraneuronal conglomerates in sporadic motor neuron disease. *Arch. Neurol. (Chic.)* **20**, 548 (1969)
- Schochet, S. S., Jr., McCormick, W. F.: Ultrastructure of Hirano bodies. *Acta neuropath. (Berl.)* **21**, 50–60 (1972)
- Seitelberger, F.: Discussion du rapport sur l'épilepsie myoclonique progressive. *Rev. neurol.* **119**, 139–141 (1968)
- Seitelberger, F.: General neuropathology of degenerative processes of the nervous system. *Neurosci. Res.* **2**, 253–299 (1969)
- Seitelberger, F., Jacob, H., Peiffer, J., Colmant, H. J.: Die Myoklonuskörperkrankheit. Eine angeborene Störung des Kohlenhydratstoffwechsels. Klinisch-pathologische Studie an fünf Fällen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **32**, 305–354 (1964)
- Shiraki, H.: Some unusual neuropathologic features in Guam cases in comparison with those in the Japanese, with special reference to Hallervorden-Spatz

- disease-like lesions. Proc. internat. Congr. Neuropath. 5, 201–207. Internat. Congr. Ser. 100. Amsterdam: Excerpta med. Foundation 1966
- Shiraki, H.: The neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in the Kii peninsula and other areas of Japan. Contemp. Neurol. Symp. 2, 80–84. New York: Grune and Stratton 1969
- Sluga, E., Stockinger, L.: Zur Ultrastruktur der Myoklonuskörper. Acta neuropath. (Berl.) 7, 201–217 (1967)
- Spatz, H.: Über die „Systematrophien“ und die Pick'sche Krankheit im Rahmen dieser Gruppe. In: Gegenwartprobleme der psychiatrisch-neurologischen Forschung, hrsg. von H. Roggenbau, S. 231–257. Stuttgart: Enke 1939
- Staal, A., Went, L. N.: Juvenile amyotrophic lateral sclerosis-dementia complex in a dutch family. Neurology (Minneap.) 18, 800–825 (1968)
- Suzuki, K., David, E., Kutschman, Barbara: Presenile dementia with “Lafora-like” intraneuronal inclusions. Arch. Neurol. (Chic.) 25, 69–80 (1971)
- Takahashi, K., Nakamura, H., Okada, E.: Hereditary amyotrophic lateral sclerosis. Histochemical and electron microscopic study of hyaline inclusions in motor neurons. Arch. Neurol. (Chic.) 27, 292–299 (1972)
- Terao, A.: Two cases of atypical spinal progressive muscular atrophy (lumbosacral leg-thigh type). A clinico-pathological study with the survey of the relevant literature. Psychiat. Neurol. jap. 66, 355–378; Zusammenfassung S. 25 (1964)
- Thomson, A. F., Alvarez, F. A.: Hereditary amyotrophic lateral sclerosis. J. neurol. Sci. 8, 101–110 (1968)
- Toga, M., Dubois, D., Hassoun, J.: Ultra-structure des corps de Lafora. Acta neuropath. (Berl.) 10, 132–142 (1968)
- Touraine, A.: L'Hérité en médecine. Charactères, maladies, Corrélations. Paris: Masson & Co. 1955
- Vanderhaeghen, J.-J.: Correlation between ultrastructure and histochemistry of Lafora bodies. Acta neuropath. (Berl.) 17, 24–36 (1971)
- Vanderhaeghen, J.-J., Manil, J., Franken, L., Cappel, R.: Deux observations de spasme de torsion accompagné de choréoathétose avec nombreux corps de Lafora dans la partie externe du globus pallidus. Acta neuropath. (Berl.) 9, 45–52 (1967)
- Wiśniewski, H., Terry, R. D., Hirano, A.: Neurofibrillary pathology. J. Neuropath. exp. Neurol. 29, 163–174 (1970)
- Yase, Y., Matsumoto, N., Azuma, K., Nakai, Y., Shiraki, H.: Amyotrophic lateral sclerosis. Association with schizophrenic symptoms and showing Alzheimer's tangles. Arch. Neurol. (Chic.) 27, 118–135 (1972)
- Yasuma, A., Ichikawa, T.: Ninhidrin-Schiff and alloxan staining. J. Lab. clin. Med. 41, 296–299 (1953)
- Yokoi, S., Austin, J., Witmer, F., Sakai, M.: Studies in myoclonus epilepsy (Lafora body form). I. Isolation and preliminary characterization of Lafora bodies in two cases. Arch. Neurol. (Chic.) 19, 15–33 (1968)
- Zil'ber, L. A., Bajdakova, Z. L., Garašjan, A. N., Konovalov, N. V., Bunina, T. L., Barabadze, E. M.: Study of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis. Bull. Org. mond. Santé 29, 449–456 (1963)

Prof. H. Orthner
 Nervenkliniken der Universität
 Göttingen
 Neuropathologische Abteilung
 D-3400 Göttingen, v. Siebold-Str. 5
 Bundesrepublik Deutschland