

Das klinische Bild idiopathischer psycho-organischer Hirnsyndrome im Präsenium („Jakob-Creutzfeldt-Syndrom“, „spongiose Encephalopathie“ *)

Rudolf Meyendorf und Christoph Förster

Nervenklinik der Universität München, Psychiatrische und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. H. Hippus)

Eingegangen am 9. November 1972

The Clinical Syndrome of Presenile Idiopathic Encephalopathy (“Jakob-Creutzfeldt-Syndrome”) or Spongiform Encephalopathy

Summary. The clinical symptomatology of the Jakob-Creutzfeldt Syndrome or *spongiform encephalopathy* is described with 4 cases and is discussed with reference to the literature. Early diagnosis may be important in view of the probable *slow virus* etiology for pathogenetic studies.

The frequent begin in *late summer and autumn* and the frequent concomitant *gastrointestinal symptoms* are stressed. Jakob-Creutzfeldt Syndrome must be considered when presenile *dementia* occurs with *sudden onset, and progresses rapidly*, and when fluctuating neuropsychiatric symptoms are combined with severe *periodic abnormalities in the EEG*.

Psychiatric symptoms of all “endogenous” psychoses may be observed transiently, from catatonia to paranoid and nihilistic delusions.

The most prominent neurological symptoms are often extrapyramidal hyperkineses and/or athetoid movements, but all parts of the CNS may be involved.

The EEG, although not specific, has rather characteristic features: triphasic high voltage sharp waves in periods of 1—2 sec. In spite of different clinical pictures all cases show similar neuropathologic features. A clear differentiation between Jakob-Creutzfeldt Syndrome (“Classical type” with increased astocytes) and other forms of “spongiform encephalopathy” does not seem to be justified.

Key words: Jakob-Creutzfeldt-Syndrome — Subacute Spongiform Encephalopathy — Slow-Virus Disease — Seasonal Incidence — Psychopathology/Neurology of Organic Brain Syndromes.

Zusammenfassung. Das klinische Bild jener idiopathischen psycho-organischen Syndrome ausführlich darzustellen, die allgemein unter dem Namen „*Jakob-Creutzfeldtsche Erkrankung*“ oder spongiose Encephalopathie zusammengefaßt wurden, ist das Anliegen dieser Arbeit.

Diese Aufgabe, dem Arzt am Krankenbett eine größere Vertrautheit mit den vielfältigen Erscheinungsformen dieses Syndroms zu verschaffen, erschien vor allem

* Herrn Prof. Dr. Otto Stochdorph, Vorstand d. Abt. für Neuropathologie beim Path. Inst. der Universität München, danken wir sehr für seinen Rat bei der Entstehung der Arbeit und für die Bereitstellung der histologischen Protokolle.

Herrn Professor Dr. Johann Kugler, Neurologische Klinik der Universität München, danken wir für seinen Rat bei der Diskussion der EEG-Befunde.

auch deshalb gerechtfertigt, weil die *Virusgenese* dieser bislang praktisch ausschließlich als heredo-degenerativ angesehenen Gruppe von Erkrankungen wahrscheinlich geworden ist und die Diagnose in der Regel erst post mortem aufgrund des histopathologischen Befundes gestellt wird. Für die weitere Erforschung der Ätiologie und Pathogenese der Krankheitsgruppe ist eine frühzeitige Diagnose jedoch von großer Wichtigkeit. In diesem Zusammenhang wurde auf die *gehäufte Incidenz im Spätsommer bis zu den frühen Wintermonaten aufmerksam gemacht* und auf die *gastrointestinalen Beschwerden* hingewiesen, die mit der Krankheit häufig einhergehen.

An ein Jakob-Creutzfeldtsches Syndrom ist dann zu denken, wenn ein dementiver Prozeß — vor allem im Präsenium — relativ plötzlich auftritt und sehr rasch voranschreitet. Ferner dann, wenn dabei eine größere *Kombination von neurologischen und psychopathologischen Symptomen* festgestellt wird, die einen *raschen Wechsel der Symptomatik* und ein *Fluktuieren* in ihrer Ausprägung erkennen lassen. Die außerordentlich *große Spielbreite* der *psychopathologischen und neurologischen Störungen* wurde besonders herausgestellt: Praktisch alle „endogenen“ Psychosen, von der Katatonie bis zum Verfolgungs- oder nihilistischen Wahn und die *Neurologie* aller Systeme — insbesondere aber eine *extrapyramidale Symptomatik* in Form von Hyperkinesen und/oder athetoiden Bewegungsstörungen — können hier vorübergehend in Erscheinung treten.

Die nicht spezifischen, aber relativ charakteristischen *EEG-Veränderungen* zeigen sog. *triphasische Komplexe*, bestehend aus biphasischen steilen Potentialen und langsamen Nachschwankeungen, rhythmisch in regelmäßigen Intervallen bilateral-synchron während der ganzen Ableitungsdauer im Abstand von 1–2 sec auftretend.

Im *histologischen Befund* können Beobachtungen trotz unterschiedlichen klinischen Bildes einander weitgehend ähneln. Deshalb erscheint es auch nicht gerechtfertigt, zwischen dem „klassischen“ Jakob-Creutzfeldtschen Syndrom mit Astrocytenvermehrung und anderen Entitäten, wie der subakuten spongiösen Encephalopathie, unterscheiden zu wollen.

Schlüsselwörter: Jakob-Creutzfeldt-Syndrom — Präsenile spongiöse Encephalopathie — „Slow-Virus“ Infektion — Jahreszeitliche Incidenz — Psychopathologie/Neurologie organischer Psychosen.

Im *klinischen Erscheinungsbild* hirnnorganischer Prozesse hebt sich unter den Erkrankungen von dementiellem oder Psychosecharakter — im Präsenium — eine Gruppe ab, bei der Kombinationen von neurologischen und psychopathologischen Störungen besonders in Erscheinung treten. Einer ihrer Hauptvertreter ist das nach Jakob und Creutzfeldt benannte Krankheitsbild.

Die Vielfalt der Symptome und ihr zeitliches Wechselspiel wurden schon von A. Jakob (1920) herausgestellt, da die drei von ihm beschriebenen Krankheitsfälle „einen recht bemerkenswerten und eigenartigen symptomatologischen Befund und Krankheitsverlauf zeigten . . . Ein buntes Gemisch von Symptomen, die z. T. an multiple Sklerose, z. T. an Pseudosklerose, z. T. an echte Systemerkrankungen erinnern . . . Namentlich sind es auch die schweren psychischen Störungen, welche das Krankheitsbild in auffällender Weise komplizieren.“

In der Literatur der letzten Jahre spielt die Besprechung der pathologisch-anatomischen Befunde eine erhebliche Rolle; ihr Spektrum reicht von der *Astrocytenvermehrung* in den „klassischen“ Beobachtungen bis zu dem ausgeprägten

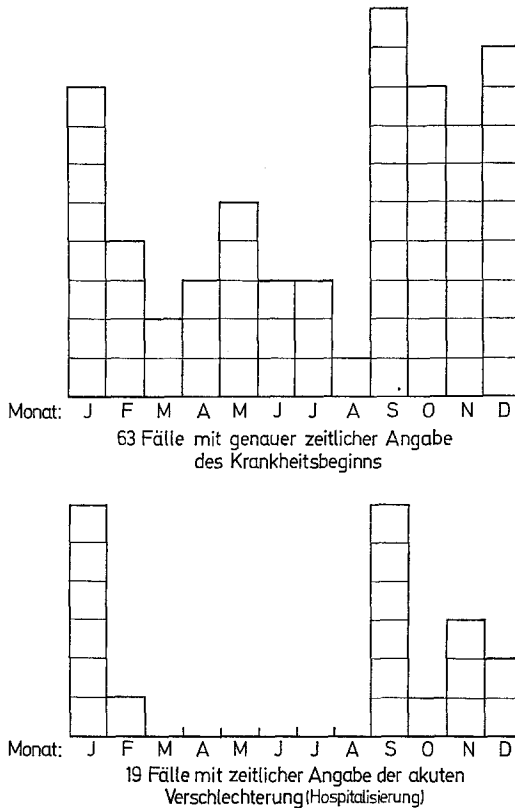


Abb. 1

Status spongiosus, dessen Beschreibung bei hirnnorganischen Prozessen des Präseniums sich über Spielmeyer (1922) und Fischer (1911) bis zu Probst (1903) zurückverfolgen läßt.

Im folgenden soll — unbeschadet der pathologisch-anatomischen Gruppierungsmöglichkeiten — eine Synopsis der klinischen Bilder gegeben werden, deren Gesamtheit als „*Jakob-Creutzfeldt-Syndrom*“ bezeichnet wird, wenn in dieser Arbeit auch aus sprachlichen und historischen Gründen in der Regel weiterhin von Jakob-Creutzfeldtscher „Krankheit“ gesprochen wird.

Neben dem klinischen Bild werden insbesondere die EEG-Veränderungen und ihre Bedeutung im Krankheitsprozeß und für die Diagnose diskutiert. Die Darstellung stützt sich auf vier eigene Beobachtungen und 149 Fälle, die aus der Literatur zusammengetragen werden konnten.

Kasuistik

Fall 1

58jährige Juweliersfrau, deren Mutter im Alter von 60 Jahren an „früherem Altersblödsinn“ sehr plötzlich starb. Die Pat. erkrankte aus voller Gesundheit. Etwa 3 Wochen nach einer *Zahnextraktion* vernachlässigte sie den Haushalt, begann sich über jede Kleinigkeit aufzuregen, weinte viel, besonders abends, mied Bekannte und klagte über *rasende Kopfschmerzen, extreme Müdigkeit, Schwindelanfälle und Sehstörungen*. Den Angehörigen fiel auf, daß sie alles vergaß, langsamer wurde und sich zeitweilig in der eigenen Wohnung nicht mehr zurecht fand. Sie *magerte rapid ab* und schien in *3 Wochen um Jahre gealtert*. Oft drehte sie sich um ihre eigene Achse und griff mehrmals daneben, wenn sie sich bückte, um einen Gegenstand aufzuheben. Häufig hielt sie den *re. Arm in Streckstellung* verkrampft in die Luft. Andere Male streckte sie beide Hände vor sich aus. Wegen des Verdachts auf einen *Hirntumor* wurde sie von einem Nervenarzt in die Neurochirurgische Klinik eingewiesen und von dort noch am selben Tage mit der Diagnose „*Katatonie*“ in die Nervenklinik verlegt. Bei der Aufnahme in die Universitäts-Nervenklinik München am 29. 11. 1967 bestand zeitweise *Katalepsie* und ein schweres *psychoorganisches Syndrom*. Die Pat. war *desorientiert, schwerbesinnlich, ratlos* und *affekt-labil*. Sie *perseverierte* im verbalen und Handlungsbereich.

Die *körperliche Untersuchung* ergab *starke Abmagerung* und fleckförmige, fünfmarkstück- bis handtellergröße dunkelbraun-gelbliche *Verfärbung der Haut an Rumpf und Extremitäten*. Der Blutdruck betrug 120/80 mm Hg, der Puls 100 min.

Bei der *neurologischen Untersuchung* konnten folgende *abweichende Befunde* festgestellt werden: Horizontaler Endstellnystagmus. Abweichen der *Uvula* nach re., ein fluktuierendes bilaterales Babinskisches Zeichen bei verschiedenen Untersuchungen am gleichen Tage, bds. positive Knipsreflexe und Trömmersches Zeichen, fluktuierende *Tonusvermehrung* im re. Arm und starke Gangataxie mit Abweichung nach li. Beim *Rombergischen Versuch* und Blindgang Umfallen nach li. Beim Vorhalteversuch der Arme nahm die re. Hand *automatisch eine maximale Supinationsstellung* ein. Im Liegen führte die Pat. den re. Arm spontan in einer Art *Torsionsbewegung* und unter stark ataktischem Bewegungsablauf hinter den Kopf auf das Kissen.

Das *EEG* am 30. 11. 1967 ergab folgenden Befund: Vereinzelt flache 10 sec besonders occipital re. z. T. etwas höher als li. Generalisiert rhythmische 1—2 sec-Tätigkeit, 150—200 Mikrovolt. Maximum frontal, durch Augenöffnen blockiert, in triphasischen Formen bzw. Komplexen und asymmetrisch (re. höhere Amplituden mit weiter Diffusion in der Temporalregion).

Verlauf. Am 5. 12. 1967 ist die Pat. ansprechbar, aber deutlich apathischer und bei Eingriffen ängstlich-abweisend. Es werden mehrmals *rhythmische Zuckungen* des re. M. sternocleidomastoideus bei nach li. gedrehtem Kopf beobachtet. Am 6. und 7. 12. 1967 Erbrechen und Durchfall. Sie zeigt einen *Beschäftigungsdrang*, re.seitig betonte *Greifbewegungen* und *nestelt*. Sie muß gefüttert werden. Die *Carotis-angiographie* am 8. 12. 1967 zeigt einen verzögerten Kontrastmittelfluß im Bereich der mittleren Hirnarterie, was zunächst den Verdacht auf eine gefäßabhängige Störung nahelegte.

Am 10. 12. 1967 werden bei der Patientin *sensorisch-aphasische* und *Re.-Li.-Störungen* festgestellt. Sie schaut einen mit *großen, weit aufgerissenen Augen ängstlich* an. Es kommt jedoch zu keiner adäquaten Antwort mehr. Am folgenden Tage *schreit sie* mehrmals gellend und heulend auf, wehrt sich gegen jede Berührung, kann nicht mehr allein stehen, torkelt beim Gehversuch nach re. und fällt nach

hinten um. Beim Versuch, sie zu untersuchen, kniet sie sich im Bett hin und dreht sich *schreiend* re. im Kreise und schreit laut etwa $\frac{1}{2}$ min „Schwindel, Windeln, Handeln“ (ausgelöst durch die Frage nach Schwindel). Beim Katheterisieren perseveriert sie mehrmals: „Wasservase“. Sie wird akut erregt, drängt aus dem Bett, zeigt sich ängstlich und wird mit 10 mg Valium und 50 mg Neurocil i.m. ruhiggestellt.

Am 12. 12. 1967 erbrachte die *Pneumencephalographie* eine geringe corticale Atrophie im Bereiche des Stirnhirns und im Kleinhirnbereich. Während der bei der Pneumencephalographie durchgeführten Narkose trat eine *Hemiparese re.* und bilaterale Babinskische Zeichen auf. Einen Tag später waren Hemiparese und Pyramidenbahnzeichen nicht mehr nachweisbar.

Circa 1 Woche nach der Aufnahme stellte sich *Tachykardie* zwischen 108 und 124 min ein, die zu einer internistischen Untersuchung Anlaß gab, wofür jedoch keine Ursache gefunden werden konnte. 2 Wochen nach der Aufnahme entwickelte sich zunehmende *Bewußtseinstörung*, aus der die Pat. jedoch noch auf Anruf und Schmerzreize weckbar war.

Das *EEG* zeigte am 11. 12. 1967 kontinuierlich triphasische Komplexe von steilen 5–6 sec und langsamen 1–2 sec. Unmittelbar nach der Injektion von 10 ml Valium i.v. traten die steilen Komponenten völlig zurück und es traten kontinuierlich monomorphe 0,5–1 sec bilateral synchron in Erscheinung. Allmählich wieder Rückgang auf das Ausgangsverhalten. Am 14. 12. 1967 lassen sich die triphasischen Komplexe weniger deutlich erkennen. Auffallend sind jetzt das paroxysmale Auftreten von bilateralen langsamen Wellen und eine in dieser Ableitung wieder deutlicher werdende Hintergrundtätigkeit. Am 18. 12. 1967 wird im Krankenblatt vermerkt, daß die Pat. seit 2 Tagen spontan unter sich läßt, völlig unansprechbar ist und *mit offenen Augen apathisch im Bett liegt*. Sie reagiert auf Schmerzreize, jedoch nicht auf Anruf. Es zeigen sich ungerichtete Augenbewegungen. Die Pupillen sind isokor, etwas entrundet, reagieren prompt auf Licht. Die Eigenreflexe an Armen und Beinen sind seitengleich lebhaft auslösbar. Das Babinskische Zeichen ist bds. nicht auslösbar. Trömnern bds. negativ. In Armen und Beinen *vermehrte Tonuserhöhung*. Paresen sind nicht nachweisbar. Passive Bewegungen sind möglich. Es zeigen sich seit einigen Tagen *langsame tremorartige Bewegungen des re. Armes*.

4 Tage später gibt die Pat. überhaupt keine Laute mehr von sich, reagiert nur noch verlangsamt auf Schmerzreize und starrt häufig in eine Richtung nach oben re.

Im Verlaufe der folgenden 6 Wochen bis zum Tode am 13. 2. 1968 entwickelten sich schwere *extrapyramidale Hyperkinesen*, die später besprochen werden sollen. Eine Woche vor dem Tode ließen diese Bewegungen nach, bis sie 3 Tage vor dem Tode ganz verebbten. Die Pat. starb unter einer Pneumonie nach $3\frac{1}{2}$ monatigem Krankheitsverlauf. Die Diagnose einer *Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung* wurde 4 Wochen vor dem Tode verdachtsweise gestellt.

Histologischer Untersuchungsbefund (Prof. Dr. O. Stochdorph). Gehirn: Auf einem Schnitt aus der Hirnrinde ausgedehnte Schrumpfung der Nervenzellen mit entsprechender Verwischung der Schichtenstruktur. Zwischen den atrophischen Nervenzellen große runde Astrocytenkerne. Keine vermehrte Spongiosität des Gewebsgrundes. Die Betzschen Zellen in beginnender Schrumpfung, ohne Cytoplasmakugeln. Das Marklager unauffällig. Auf einem Schnitt aus dem Thalamus erhebliche Lipofuscinbeladung der Nervenzellen des Thalamus und des Corpus Luysi. Auf einem Schnitt aus der Epiphyse regelrechtes Gewebsbild bei zentraler Cystenbildung. *Diagnose: Subakute praesenile Rindenatrophie der Jakob-Creutzfeldt-oder Heidenhain-Gruppe.*

Fall 2

64jährige Hausfrau mit unauffälliger Familienanamnese. Seit etwa 5 Jahren bestand Hochdruck bis zu 240 mm Hg. Im letzten Jahr hatte die Pat. 30 Pfund abgenommen. Sie war sonst nie krank gewesen. Am 30. 9. 1968 erfolgte die Überweisung in die Universitäts-Nervenlinik München aus einem auswärtigen Nervenkrankenhaus mit dem *Verdacht auf eine Frontalschädigung* — ischämischer Infarkt bei Hypertonie oder Absceß —. Aus dem Begleitbrief des Nervenkrankenhauses konnte folgendes entnommen werden: „Die Anamnese ist kurz: Seit Juli d. J. rasch zunehmende Gangunsicherheit und sich rasch entwickelndes schweres hirnorganisches *Psychosyndrom*. Grobe Störung der Merkfähigkeit und des Gedächtnisses mit mangelnder Orientierung, Verlangsamung der geistigen Reaktionsabläufe. Im Bereich der Hirnnerven keine eindeutigen Ausfälle. Insbesondere keine Stauungspapille. In der Peripherie dominiert eine fahrige Unsicherheit, Zitterigkeit, keine eigentliche Ataxie, keine eindeutigen Pyramidenbahnzeichen. Der Gang war grob organisch unsicher. Romberg: Wechselnde Fallneigung.

Röntgenleeraufnahmen des Schädels und Echo-Encephalogramm unauffällig. *EEG*: Unregelmäßiger Alpha-Rhythmus, laufende Einstreuung von Zwischenwellen und Delta-Wellen, vor allem in der Reihenableitung temporal re. und hier auch langsame Wellen und vor allem Delta-Wellen, auch steile Abläufe. Ein Herdbefund temporal re. ist anzunehmen. Im *Lumbal-Liquor* normale Zell- und Eiweißwerte, lineare Kolloid-Kurve.“

Der Ehemann ergänzte die Anamnese: Den ersten Hinweis auf eine Störung entnahm er etwa 10 Wochen vor der jetzigen Aufnahme aus einer Bemerkung der Ehefrau, daß das Rad beim Fahrrad fahren immer nach re. ginge.

Bald darauf klagte sie über *Gleichgewichtsstörungen* und zeigte einen unsicheren Gang. Seit Anfang August trat starkes Zittern der Hände auf, das später nachließ. Schließlich machten sich „Denk- und Erinnerungsstörungen“ bemerkbar. Der Zustand verschlechterte sich rapid. Die Ehefrau konnte nicht mehr gehen, von Tag zu Tag „verfiel der Geist mehr“. Sie sprach nur noch *leise* und kaum verständlich. Der *Aufnahmebefund* ergab eine adipöse, stark *somnolente* Pat. Im Bett liegend hielt sie den Kopf nach li. gedreht und richtete die Augen immer auf die gleiche Stelle. Mit leiser Stimme wiederholte sie nach mehrmaliger Aufforderung „Grüß Gott“.

Die *neurologische Untersuchung* ergab eine normale Lichtreaktion der Pupillen. Der Mund wurde etwas geöffnet. Dabei ließ sich keine Facialisparese feststellen. Das Vorstrecken der Zunge gelingt nur unvollkommen. Es besteht ein ausgeprägtes *Zwangsgreifen*. An Armen und Beinen ist der *Tonus erhöht*. Es besteht ein *Zahnradphänomen*. Die *Armeigenreflexe* sind re. nicht sicher, li. lebhaft gesteigert. Es lassen sich keine spastischen Fingerzeichen auslösen. Die Beine werden aktiv nicht bewegt, die passiv gebeugten Beine nur mit Verzögerung gestreckt. PSR und ASR sind bds. nicht auslösbar. Keine Babinskischen Zeichen. Die vorläufige Diagnose lautete: *Encephalomalacie* oder *frontaler Tumor*.

Verlauf. Ein Tag später tritt zunehmende Bewußtseinstörung mit schlechter Atmung und zunehmender Cyanose ein. Die Pat. wird intubiert und es folgt eine tiefe Bewußtlosigkeit. Es muß mit Sondenernährung begonnen werden. Nach 4 Tagen ist die Bewußtseinslage weiter sehr schwankend. Mitunter ist die Pat. ein wenig ansprechbar, dann wieder ist sie tief bewußtlos, so daß sie nicht einmal auf Injektionen reagiert. Die Augen sind mitunter in einer *Deviation conjugée* nach li. gerichtet, dann wandern sie wieder von li. nach re., ohne zu fixieren. Am 4. 10. 1968 ist die li. Pupille weiter als die re., es tritt eine starke *Tonuserhöhung* der

Arme und Beine ein. Es kommt zum *Haltungsverharren* der passiv bewegten Arme: Es wird über längere Zeit die ihnen einmal gegebene Stellung beibehalten. PSR und ASR sind weiterhin nicht auslösbar. Es bestehen keine Pyramidenbahnzeichen. *Szintigraphie und Arteriographie* li. ergaben keine diagnostischen Hinweise.

Das EEG am 18. 10. 1968 zeigte bei Ableitung mit offenen Augen spärliche 9–11 sec.-Grundtätigkeit, ohne sicher pathologische Seitendifferenzen. Dominierend unregelmäßige, bis mittelhohe 3–6 sec, vereinzelt 2 sec. Daneben diskontinuierlich über den vorderen temporalen Schädelregionen unregelmäßige, z.T. hohe 1–3 sec. Über den li. vorderen Schädelregionen streckenweise vermehrt 0,5–1 sec.-Wellen.

Am 28. 10. 1968 wird vermerkt, daß in den letzten 3 Wochen weiterhin eine *schwankende Bewußtseinslage* bestand. Zuweilen war die Pat. kaum ansprechbar, dann antwortete sie aber auch wieder einmal mit einem *unbestimmten Lächeln*, indem sie die letzten Worte eines an sie gerichteten Satzes in Art einer *Echolalie* wiederholte. Bei der *neurologischen Nachuntersuchung* zeigte die Pat. *Nesteln* und langsam ablaufende *Hyperkinesen*, die später besprochen werden. Die Beurteilung eines Rigors war wegen der einschließenden Gegeninnervation nicht sicher. Man brauchte stärkere, längere Schmerzreize, um eine Fluchtreaktion hervorzurufen. Beim Füttern kam es zu einem *automatischen Öffnen und Schließen des Mundes*, auch zu einem festen *Zubeißen*. Der Augenarzt stellte eine bds. *Opticusatrophie* fest. Die Pupillen reagierten prompt und ausgiebig auf Licht. Sie waren isokor. An den Tagen zuvor wurde jedoch festgestellt, daß die Seite der weiteren Pupille wechselte. Es kam zu koordinierten, spontanen Augenbewegungen. Eine *Deviation conjugée* war nicht mehr deutlich. Auf *akustische Reize* kam es zum Stirnrunzeln, der Kopf wurde aber nicht in Richtung des Reizes bewegt.

Am 6. 11. 1968 liegt die Pat. in *starrer Haltung* bewegungslos mit starrer Blickwendung nach li. im Bett. Beide Fäuste werden fest verkrampft geschlossen. Die Beine werden nur kurzzeitig bewegt, wenn Schmerzreize gesetzt werden. Die Armeigenreflexe sind seitengleich normal auslösbar. Es besteht kein Babinskisches Zeichen. Die Pat. erscheint bewußtseinsklar und reagiert auf Ansprechen durch kurze Blickbewegungen. Nur kürzeste Worte wie „ja“ oder „nein“ werden in Art einer *Echolalie* wiederholt. Das Gesprochene ist fast *stimmlos*, alle anderen Fragen werden mit „nit“ beantwortet. Der *Gesichtsdruck* ist dabei *eigentümlich hell, wach* und die Pat. *erweckt den Anschein, als ob sie alles verstehe*.

Das EEG am 8. 11. 1968 zeigte dominierende 3–4 sec bilateral. Daneben überlagernd 5–6 sec. Stellenweise mehrere Minuten lang bilateral synchrone rhythmische Komplexe von steilen und langsamen Wellen. Stellenweise vereinzelt Alpha-Tätigkeit. Keine Reagibilitäten nachweisbar. In der unipolaren Ableitung hohe 2–3 sec über den vorderen Schädelregionen synchron gruppiert auftretend. Am 12. 11. 1968 im Vergleich zum 8. 1. 1968 keine wesentliche Befundänderung. Die in dieser Ableitung auftretenden Komplexe von steilen und langsamen Wellen bestätigen den bereits klinisch geäußerten Verdacht auf eine *Jakob-Creutzfeldtsche Erkrankung*.

Die Pat. starb plötzlich und unerwartet am 15. 11. 1968 nach 5monatigem Krankheitsverlauf.

Histologischer Untersuchungsbefund (Prof. Dr. O. Stochdorph). Gehirn: Auf einem Schnitt aus der Hirnrinde feinwabiger Status spongiosus der tieferen Rindenschichten. Der Nervenzellbestand gut erhalten. Hin und wieder erkennt man Gliazellen mit viel Lipofuscin. An der Oberfläche etwas stärkere Faserentwicklung in der Pia-Gliagrenzschicht. Auf einem Schnitt aus den Fasciculi optici kein Anhalt für Markscheidenabbau. *Diagnose: Subakute spongiöse Rindendystrophie*.

Fall 3

62jährige Bauersfrau mit unauffälliger Familienanamnese, die während ihres ganzen Lebens nie ernstlich krank gewesen war, *erkrankte ganz plötzlich*. Anfang Dezember 1968 hatte sie noch Weihnachtseinkäufe gemacht. Wenige Tage vor Weihnachten äußerte sie dann erstmals, sie müsse sich jetzt aufschreiben, was 3 l Milch kosten, sie könne sich auch nicht entschließen, was sie den Kindern schenken solle und es fiel auf, daß sie beim Einkaufen *unsicher wurde*, sich *sonderbar verhielt* und auch *eigenartige Äußerungen* tat: Einmal erschienen ihr die Waren zu teuer, dann wieder zu billig; sie fragte ihr Enkelkind, ob es auch den Familiennamen trüge und beschuldigte die Schwiegertochter, sie liefе ihr ums Geld nach. Eine rasch zunehmende *Vergeßlichkeit* fiel auf. Das Ganze *fluktuierte* jedoch sehr stark. Es gab Tage, an denen sie fast unauffällig war und andere Tage, an denen diese Störungen deutlicher hervortraten. Am 23. 12. 1968 wurde sie dem Nervenarzt vorgestellt, der an eine cerebrale *vasculäre Insuffizienz* und an eine *Raumbeschränkung* dachte. Er äußerte sich im Befundbericht über die Untersuchung u. a. folgendermaßen: „Die Pat. war allseits orientiert, wirkte aber *psychoorganisch leicht verändert*, *psychomotorisch verlangsamt*, mimisch arm, etwas *parkinsonoid* und konnte wegen *Schwindel* nur mit Unterstützung gehen. Im Bereich der Hirnnerven kein sicher krankhafter Befund. Eigenreflexe seitengleich, pathologische Reflexe fehlen. Keine sicheren Sensibilitätsstörungen. Motorik und Koordination unsicher und langsam, jedoch nicht ataktisch oder zittrig. Das EEG war stark abnorm mit li. betonten Anomalien (niedrige 11—13 sec, bis 20 mV angedeuteter Lidschlußeffekt. Hohe 2—3 sec Delta-Wellen mit Maximum über der li. Hemisphäre und Streuung zur Gegenseite. Hohe Delta-Tätigkeit li. fast kontinuierlich, re. und gegen Ende der Ableitung eher massenhaftes Auftreten, Aktivierung durch HV.“

Ende Dezember begann die Pat. über *Schwindel und starkes Kopfweh* zu klagen, *erbrach* einmal und hatte *Durchfall*. Sie klagte nie über Sehstörungen. Am 7. 1. 1969 stellte der Nervenarzt einen inzwischen stattgefundenen „*erheblichen psychischen Abbau*“ fest.

Die Pat. war völlig *desorientiert*, äußerst *verlangsamt* und zeigte *Echolalien*.

Am 9. 1. 1969 kam es zur Aufnahme in die Universitäts-Nervenklinik wegen des Verdachts auf einen *Hirntumor*. Noch am Tage zuvor ging die Pat. wie gewohnt morgens um 1/2 6 Uhr an ihre Routinearbeit auf dem Bauernhof. In der Klinik wirkte sie *mißtrauisch, hilflos*, war *desorientiert* und *nestelte* an ihrer Kleidung. Während der Untersuchung versuchte sie fortwährend aufzustehen. Einfache Fragen wurden richtig mit „ja“ und „nein“ beantwortet. Bei schwierigen Fragen perverbierte sie den gefragten Satz. Es bestand *Echolalie*. Bei bds. *verwaschenen Papillen* bestand eine *zentrale Facialisparese li*. Sie konnte nur mit Unterstützung *kleinschrittig* gehen, *torkelte* und fiel stets nach li. Die Kraft in Armen und Beinen war unauffällig, ebenfalls der Tonus. Die Armeigenreflexe waren seitengleich lebhaft auslösbar. Die *Carotisangiographie* re. und das *Echoencephalogramm* waren unauffällig.

Verlauf. Am 16. 1. 1969 trat eine zunehmende Verschlechterung ein. Die Pat. schaute mit leerem Blick. Sprach man sie an, so kam es zu einem Verziehen des Gesichts und zu einem *Lächeln*. Die Arme und Beine wurden *starr* gehalten. Es bestand eine massive *Tonuserhöhung*. Die Pat. lag in eigenartiger Haltung im Bett: Beide, im Ellenbogengelenk gebeugte Arme wurden meistens parallel seitwärts über die Mittellinie gehoben gehalten, so daß sie kaum die Bettunterlage berührten, zum andern wurden sie rhythmisch nach re. und li. langsam bewegt. Einen Tag später sitzt die Pat. plötzlich *erregt* und voller Abwehr mit hochrotem Kopf im Bett, spricht jedoch kein Wort. Am 20. 1. 1969 ist die Facialisparese li. nicht mehr

nachweisbar, der Reflexstatus ist unverändert. Es bestehen keine Pyramidenbahnzeichen.

Das EEG am 9. 1. 1969 zeigte bei Ableitung mit offenen Augen instabile 7—8 sec-Grundtätigkeit ohne erkennbare Seitendifferenzen. Überlagernd rasche Tätigkeit. Dominierend unregelmäßige, überwiegend steile 3—6 sec. Insbesondere ist das EEG durch eine diskontinuierliche, z. T. synchrone Tätigkeit mit hoher, z. T. bi- und mehrphasischer steiler Wellen mit nachfolgender langsamer Welle von 1,5—3 sec gekennzeichnet mit Betonung über den vorderen Schädelregionen und geringen Rechtsüberwiegungen. Das EEG am 17. 11. 1969 war im Vergleich zum 9. 1. 1969 im wesentlichen unverändert.

Die Pneumencephalographie am 21. 1. 1969 ergab Hinweise für eine corticale Atrophie, besonders des Frontalhirns. Liquor: 6/3 Zellen, Gesamteiweiß 85,4 mg-%, mäßige Vermehrung der Gammaglobuline. Die Szintigraphie war unauffällig.

Am 22. 1. 1969 wird vermerkt, daß das ständige Nesteln in häufigere, gröbere, langsame Bewegungsabläufe übergeht, die später besprochen werden. Es besteht ein Greifreflex, aber keine oralen Reflexe. Die Pat. wird immer ängstlicher, ratlos, es scheint jedoch ein affektiver Augenkontakt zu bestehen. Sie zeigt auch die Zunge auf Aufforderung. Die Pupillen sind mittelweit, isokor und reagieren prompt auf Licht. Die Bauchhautreflexe sind in allen Etagen auslösbar. PSR seitengleich normal auslösbar. Es besteht kein Babinskisches Zeichen, aber Oppenheim und Gordon sind positiv. Die extrapyramidalen Bewegungen lassen nach und bei der Untersuchung kommt es zu starker Abwehr und zu lautem Wimmern und Stöhnen. Am 26. 1. 1969 sind das Nesteln und die Spontanbewegungen völlig erloschen. Die Pat. ist völlig apathisch und mutistisch. 2 Tage später kommt es zu schreckhaften Reaktionen beim Lichteinschalten: Das Gesicht wird verzogen, die zu Fäusten geballten Hände 4—5 mal in klonischen Zuckungen bewegt.

Am 3. 2. 1969 wird festgestellt, daß der körperliche Verfall fortschreitet. Eine sehr starke Gewichtsabnahme hatte stattgefunden. Myoklonische oder andere Bewegungsabläufe ließen sich nicht mehr feststellen. Es bestand das Bild des akinetischen Mutismus.

Am 5. 2. 1969 kommt es zum Auftreten von Temperaturen um 38,5° C. Die Pat. verweigert die Nahrung und muß infundiert werden. Sie liegt starr im Bett, die Krankengymnastik muß abgesetzt werden, da wegen der Muskelstarre kaum noch Bewegungseffekte erzielt werden. — Das EEG am 5. 2. 1969 zeigte bei offenen Augen diskontinuierliche, z. T. rhythmische Tätigkeit hoher, vereinzelt übersteuerter, steiler Wellen, z. T. triphasisch, vereinzelt mit Spitzenelementen, kombiniert mit langsamen Nachschwankungen von 2—3 sec bilateral synchron mit Maximum über den vorderen Schädelregionen. Nur vereinzelt 8—10 sec-Tätigkeit, mäßig überlagernd rasche Tätigkeit. Nach Injektion von 1 Ampulle Valium i.v. Reduktionen der Komplexe, die jetzt mit deutlich verminderten Amplituden etwa alle 2 sec bilateral synchron auftreten, z. T. auch Intervalle bis zu 4 sec (zu Beginn der Ableitung 3 sec). Daneben intermittierend Serien und Strecken unregelmäßiger 2—5 sec diffus. Später zunehmende zeitliche Gliederung dieser langsamen Tätigkeit, kombiniert mit steilen Elementen. Bis zum Ende der Ableitung stellt sich anfänglich dominierende Tätigkeit nicht mehr ein!

Am 8. 2. 1969 reagiert die Pat. auch nicht mehr auf Schmerz-, akustische oder optische Reize. Die Temperatur liegt zwischen 38,5° und 39° C. Am 9. 2. 1969 Exitus letalis mit Pneumonie nach 6 wöchigem Krankheitsverlauf.

Histologischer Untersuchungsbefund (Prof. Dr. O. Stochdorph): Auf Schnitten aus der Großhirnrinde typisch feinporige Auflockerung des Gewebsgrundes in den obersten Rindenschichten. Die Molekularschicht der Kleinhirnrinde erscheint in

ähnlicher Weise verändert. In der vorderen Zentralregion ist die Hirnrinde schmal. Die Schichtengliederung ist durch eine Vermehrung der Astrocytenkerne verwischt.

Diagnose: Praesenile spongiöse Rindendystrophie.

Fall 4

Eine 65jährige Hausfrau mit unauffälliger Familien- und Eigenanamnese wurde am 11. 11. 1964 von einem *Nervenarzt* wegen einer *sensorischen und motorischen Aphasie* mit dem Verdacht auf einen *cerebralen Gefäßprozeß* oder eine *Raumbeschränkung* in die Nervenkl. eingewiesen. 3—4 Wochen vor der Aufnahme fielen bei der niemals zuvor ernstlich erkrankten Pat. erstmals *Sprachstörungen* auf. Sie brauchte länger, die Worte richtig herauszubringen. Andere Beschwerden oder Veränderungen fielen den Angehörigen nicht auf. Der Haushalt wurde nach wie vor versorgt, Fehlleistungen kamen nicht vor. Bei der Aufnahme war die Pat. voll orientiert. Es fiel eine deutliche motorische, wahrscheinlich auch sensorische, Aphasie auf: Aufträge wurden nur dann ausgeführt, wenn in langsamer Sprache Silbe für Silbe vorbuchstabiert wurde. Es bestand zusätzlich eine *Alexie*. Die Pat. wirkte im *Affekt stark gestört*. Meist *lächelte* sie höflich-nichtssagend. Psychomotorisch war sie jedoch nicht verlangsamt, es bestand auch keine mimische Verarmung. Der körperliche Befund war regelrecht. Der Blutdruck betrug 165/100 mm Hg. Die *neurologische Untersuchung* ergab eine *fragliche Facialisparesie* re., lebhaftere Arm-eigenreflexe im Vergleich zu den Beinreflexen, Trömner und Knipsreflex waren re. positiv, das Babinskische Zeichen negativ. Tonus, Koordination und Sensibilität waren unauffällig. Die *Carotisangiographie* re. ergab keinen krankhaften Befund, der *Liquor* war normal.

Das *EEG* am 12. 11. 1964 zeigte eine sehr spärliche, unregelmäßige, re. deutlich höhere Grundtätigkeit. Das Kurvenbild wird von diffusen regelmäßigeren 3—4 sec-Gruppen oder Serien bestimmt, die über den vorderen bis mittleren Schädelregionen betont sind und re. höhere Amplituden haben. Spärlich eingestreut auch einzelne steile Wellen mit Re.-Betonung fronto-temporal.

Die Pat. wurde 1 Woche nach der Aufnahme gegen ärztlichen Rat wieder nach Hause genommen.

7 Wochen später kam es zur erneuten Aufnahme. Nach Angaben der Angehörigen hatte sich der Zustand rapid verschlechtert. Die Pat. hatte nun den „Verstand eines kleinen Kindes“, das in allem versorgt und überwacht werden mußte. Sie machte die unsinnigsten, unüberlegtesten Handlungen und konnte nicht mehr allein gelassen werden. Sie verweigerte die Nahrung, nahm *ständig an Gewicht ab* und mußte gegen ihr Sträuben gefüttert werden. In den letzten 5 Wochen *sprach sie kein Wort mehr, wisperte* aber ständig *unartikulierte* vor sich hin. Sie *verkannte* die Umgebung und ihre Angehörigen. Nachts geisterte sie in der Wohnung umher und konnte sich tagsüber stundenlang damit beschäftigen, eine Tasche aus- und einzuräumen, die Gegenstände zu verstecken und mit Schmuck zu spielen. Sie sprach mit ihrem Spiegelbild. Wie ein Kleinkind *steckte sie alles in den Mund*, z. B. Seife und Perlen. Wiederholt band sie den Hund an Möbel in der Wohnung fest und hielt ihn auch stundenlang an den Ohren. Sie *weinte* viel, wirkte *ängstlich, schreckhaft* und war *traurig verstimmt*. Während der letzten Wochen fiel auf, daß sie am ganzen Leib *zitterte* und daß sie ihre Hände *verkrampft* hielt.

Der *Aufnahmebefund* ergab eine *stark vorgealterte* exsicierte Pat. Der Blutdruck betrug 135/85 mm Hg. Wegen der *motorischen Unruhe* und der *ängstlichen Abwehr* war eine neurologische Untersuchung kaum durchführbar. Die Pupillen waren seitengleich, mittelweit, rund und reagierten prompt auf Licht. Es bestanden keine Augenmuskelparesen, kein Nystagmus und keine Stauungspapille, jedoch eine

fragliche *Facialisparese re.* Die *Armeigenreflexe*, PSR und ASR waren re. stärker als li. ausgeprägt. Das *Babinskische Zeichen* war re. sicher, li. fraglich positiv. Soweit nach Spontanbewegungen zu urteilen war, bestanden keine Paresen. Der *Tonus* war in Armen und Beinen erhöht. Es bestand ein fraglicher *Rigor*. Die Pat. befand sich in einer *hochgradigen motorischen Unruhe*, *nestelte* unaufhörlich an ihrem Schlafrock, klammerte sich mit den Händen an ihren eigenen Kleidungsstücken fest und *wisperte und zischte* unaufhörlich vor sich hin. Der Gesichtsausdruck war *ängstlich, schreckhaft und ratlos*. Der Aufforderung, ihre Nase zu zeigen, kam sie nach. Ob sie andere Fragen überhaupt verstand, war nicht zu beurteilen. Sobald man sich ihr näherte, wehrte sie ängstlich ab. Das *Pneumoencephalogramm am 19. 1. 1965* ergab eine Substanzminderung des Gehirns mit bevorzugter corticaler Veränderung. Die Seitenventrikel und der 3. Ventrikel waren erweitert und verplumpt.

Liquor: 4/3 Zellen, Gesamteiweiß 20 mg-%. *Elektrophorese:* Deutliche Beta-Globulinvermehrung als Ausdruck eines Hirnabbaus.

Das *EEG am 14. 1. 1965* zeigte nur vereinzelt eine unregelmäßige Grundtätigkeit. Diese ist diffus überlagert von einer fast kontinuierlichen, langsamen Tätigkeit, deren Frequenz zwischen 3—6 sec schwankt. Die langsame Tätigkeit breitet sich über die ganze Ableitung aus, sie ist höher über den vorderen Schädelregionen und manchmal in angedeuteten Gruppen und Serien zusammengefaßt. Keine sicheren Seitendifferenzen.

An dem Zustand einer völligen *Demenz* änderte sich in den nächsten 3½ Wochen, bis zum Tode, nichts. Auf *Reize* reagierte die Pat. extrem *schreckhaft*. Sie mußte künstlich ernährt werden und verstarb ganz plötzlich nach 4monatigem Krankheitsverlauf an einer *Lungenembolie*.

Histologischer Untersuchungsbefund (Prof. Dr. O. Stochdorph): Auf einem Schnitt aus dem Temporalpol ausgedehnte spongiöse Auflockerung des Rindenbandes mit geschrumpften Gliazellkernen und durchschnittlich gut erhaltenen Nervenzellen. *Diagnose:* *Subakute spongiöse Encephalopathie*.

Diskussion

Die 4 Fälle sollen anhand der Literatur diskutiert und gleichzeitig soll das *klinische Bild der Erkrankung* entwickelt werden.

1. Zur Frage: Ätiologie, Krankheitsbeginn und subakuter Verlauf

Eine mögliche *familiäre Belastung* besteht bei Fall 1. Die Mutter starb im gleichen Alter an „frühem Altersblödsinn“ innerhalb kurzer Zeit. Es gibt eine erbliche Form der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit, die bisher in 4 Fällen bekannt geworden ist.

1. Sie wird besonders überzeugend von Kirschbaum [73] anhand der Familiengeschichte Backer [72, 114] dargestellt, der die Krankheit seit 1924 über 26 Jahre bei dem Glied Paul, seinen Söhnen Max und Otto und seiner Schwester Berta verfolgte. Bei allen begann die Krankheit in der Mitte der 40er Jahre mit ähnlicher Symptomatik. Eine weitere Schwester von Max und Otto starb mit 40 Jahren an „*dementia with confabulations (Korsakow type) accompanied by restless incoordinated movements, pyramidal and extrapyramidal symptoms*“. Eine Autopsie wurde in diesem Fall nicht durchgeführt.

2. Davidson u. Rabiner [39] beschrieben die Krankheit 1939 bei 2 Brüdern und 1 Schwester. (Der von Bonduelle *et al.* vorgebrachte Einwand, diese Familien-

geschichte sei nicht als Jakob-Creutzfeldtsche Erkrankung anzusehen, da der histologische Befund keinen Status spongiosus zeigte, ist nicht stichhaltig. Der Status spongiosus ist weder spezifisch, noch eine *conditio sine qua non* für das Jakob-Creutzfeldtsche Syndrom).

3. Friede u. de Jong berichteten 1964 von 2 Schwestern, die mit fast identischen histopathologischen Hirnveränderungen mit 40 und 42 Jahren starben. Der Vater starb im Alter von 39 Jahren mit einer ähnlichen Symptomatik.

4. Der letzte familiäre Fall wurde 1971 von Bonduelle *et al.* mitgeteilt. Die Mutter und mütterliche Großmutter des Pat., der mit 35 Jahren starb, starben im Alter von 38 und 48 Jahren ebenfalls unter einem ähnlichen Krankheitsbild. 2 Schwestern der Mutter starben innerhalb weniger Monate an „progressiver Demenz“.

Für die Vererbung wird ein dominant autosomaler Erbgang angenommen.

Eine fragliche *familiäre Belastung* — ähnlich wie sie bei unserer 1. Pat. gegeben ist — besteht bei einem von Garzuly *et al.* mitgeteilten Fall, bei dem die Mutter und mütterliche Großmutter des Pat. an „präseniler Demenz“ gestorben sind.

Schließlich dürfte auch der von den gleichen Autoren mitgeteilte Fall einer *konjugalen Form* der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung, wie das sehr selten auch einmal bei der multiplen Sklerose angetroffen wird, von Interesse sein. Bei dem Ehepaar trat die Krankheit gleichzeitig unter einem ähnlichen klinischen Bild auf und zeigte später auch einen analogen morphologischen Befund [53].

In der Regel tritt die Erkrankung jedoch, wie in unseren übrigen Fällen, *sporadisch* und ohne Nachweis einer erblichen oder familiären Belastung auf.

Bei unseren Fällen 1, 3 und 4 begann sie im *Spätsommer und Herbst*. Im Fall 2 Mitte Juli. Hier kam es zu einer akuten Verschlechterung und Klinikaufnahme im September. Von 82 Fällen in der Literatur, bei denen der *Zeitpunkt des Krankheitsbeginns* mitgeteilt wird, konnten wir ein deutliches Überwiegen der *Incidenz* oder eine akute Verschlechterung des Krankheitsbildes im *Spätsommer, Herbst und Winteranfang* feststellen (Abb.1, S.3).

Im Fall 1 begann die Symptomatik aus voller Gesundheit 14 Tage nach einer *Zahnextraktion*. Zweimal wird in der Literatur über einen solchen Zusammenhang berichtet [95,107], einmal nach einer *Mastoidektomie* [16]. Weiter werden angegeben ein der Erkrankung vorausgegangenes *Schädeltrauma*, die *Entfernung eines Meningeoms* sowie Krankheitsbeginn nach Durchführung einer *frontalen Lobotomie* [55], nach Entfernung eines *temporalen Staphylokokkenabszesses* [95], nach einer *Tibiafraktur* [11], *Appendektomie* [13] und vor allem nach einer vorausgegangenen *Angina* [51] und *Grippe* [8,59,64,68,104] und nach einer *Bronchopneumonie* [91].

Auch ein *emotionelles Trauma* [30] spielt eine Rolle.

Das gleichzeitige Bestehen eines *Alkoholabusus* wird öfters erwähnt [14,72,87,109] und ebenfalls häufig das Bestehen einer *Hypertension* [31,35,87,95,113], wie sie in unserem Fall 2 bestand. In der Mehrzahl der Fälle ergibt sich jedoch keinerlei Hinweis auf auslösende Faktoren

oder Begleiterkrankungen. Häufig wird dieser Umstand besonders hervorgehoben, insbesondere da, wo die Erkrankung aus voller Gesundheit plötzlich [51] hereinbricht wie in unseren Fällen 1, 3 und 4.

Die *Krankheitsdauer* beträgt in der Regel unter 1 Jahr. Es sind jedoch auch ein 10-jähriger [83] und ein über 13 Jahre langer Verlauf [115] beschrieben worden. Der kürzeste betrug 32 Tage [52]. In unseren Fällen dauerte die Krankheit 6 Wochen und $3\frac{1}{2}$, 4 und 5 Monate.

Eine *Geschlechtsdifferenz* besteht nicht. Die Mehrzahl der Fälle erkrankt zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr [10], jedoch findet man sie in jedem Lebensalter. Der älteste Patient war 79 Jahre alt [56]. Berichtet wird aber auch von *infantilen Formen* im Alter von $1\frac{1}{2}$ [93] und von 3 Jahren mit dem Hinweis auf eine mögliche Verwandtschaft zur *Alperschen Krankheit* [5, 37].

Zu den Erstsymptomen

Unter 144 Fällen, die wir überblicken, wurden 57 mal psychopathologische, 46 mal neurologische, 29 mal gemischt-psychopathologisch-neurologische und 12 mal Allgemein- und uncharakteristische Symptome gezählt.

Psychopathologische Erstsymptome sind: 1. Konzentrations-, Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen. 2. Depressiv-asthenische Syndrome. 3. Ängstlich-agitierte Zustandsbilder und erhöhte Reizbarkeit.

Neurologische Erstsymptome sind: 1. Gang- und Sehstörungen. 2. „Rheumatische“ Beschwerden in Form von Schmerzen in den Gliedern oder Kreuzschmerzen. 3. Schwindel, Koordinations- und Sprachstörungen.

Unter den *Erstsymptomen* der Krankheit finden sich auch ein Verfolgungs- [58] und ein Vergiftungswahn [114], paranoide Wahnideen und ein Inzestwahn [87] und ein katatoner Stupor [114]. Ferner kann der Beginn der Erkrankung auch mit Erbrechen und einer Enterocolitis [100], Gewichtsverlust und Anorexie [104], Fieber [77], Kopfschmerz und allgemeinen Beschwerden [90], Müdigkeit und Kopfschmerz [82] und mit Schlaflosigkeit [90] einhergehen.

Bei unseren Kranken waren die ersten Anzeichen und Symptome bei *Fall 1*: Apathie, Interesselosigkeit, Müdigkeit, Schwindelanfälle und Seh- und Gangstörungen, bei *Fall 2*: Tremor der Hände und Gedächtnisstörungen, bei *Fall 3*: Gliederschmerzen und -reißen, Entschlußlosigkeit und Mißtrauen den Angehörigen gegenüber und bei *Fall 4*: Sprachstörungen derart, daß es länger dauerte, die Worte richtig herauszubringen (häsitieren).

Der *Krankheitsverlauf* kann in 3 Stadien eingeteilt werden:

1. Stadium uncharakteristischer und vieldeutiger allgemeiner, psychischer und neurologischer Beschwerden.

2. Entwicklung der Demenz und schwerer psychotischer und neurologischer Symptome, insbesondere extrapyramidaler Art.

3. Eintreten des Mutismus mit oder ohne anhaltende Hyperkinesen bis zum Tode (akinetisch oder hyperkinetisch).

Zu den *uncharakteristischen Symptomen* des 1. Stadiums gehören Störungen des *Schlafwachrhythmus*es. Unsere 1. Patientin litt an extremer Müdigkeit während des Tages [59, 73, 100] und an Schlaflosigkeit [30, 59, 68, 72, 81, 87, 90, 100, 108] des Nachts.

Es ist ein Fall beschrieben, der beim Essen einschlief [82], ähnlich wie das von der Encephalitis epidemica bekannt ist.

Sehr häufig wird auch auf einen plötzlich eintretenden *körperlichen Verfall mit Gewichtsverlust* [30, 49, 51, 64, 71, 91, 95, 104, 107, 121] und auf das Bild einer rapiden *Voralterung* [49, 72, 94] hingewiesen, wie es vor allem bei unserer ersten Patientin der Fall war, die in 3 Wochen um Jahre gealtert erschien und in dieser Zeit 30 Pfund abnahm. Aber auch die 2. und 3. Patientin verloren sehr stark an Gewicht. Es handelt sich hierbei wahrscheinlich um einen zentral bedingten (diencephalen?) *Marasmus*.

Heftiger Kopfschmerz [87, 90, 92, 108] tritt ebenfalls häufig zu Krankheitsbeginn auf. Er wird auch in Verbindung mit Schwindel und Erbrechen [35], mit Müdigkeit [82] und als besonders lokalisierter Schmerz im Hinterkopf und über dem Scheitel erwähnt [59].

Über *Erbrechen und Durchfälle* wird nun der in der Literatur relativ häufig berichtet [4, 18, 30, 31, 47, 56, 91, 100, 114], obwohl diesen Symptomen in der Regel keine weitere Bedeutung zugemessen wird. Es litten jedoch bereits alle 3 Fälle Jakobs an gastrointestinalen Beschwerden.

Von unseren 4 Patientinnen traten bei den Fällen 1 und 3 im ersten Stadium der Erkrankung ebenfalls Erbrechen und Durchfälle auf. Die erste Patientin wies auch fleckförmige, fünfmarkstück- bis handteller-große, dunkelbraun-gelbliche Verfärbungen der Haut am Rumpf und Extremitäten auf. Stadler hat auf die „ganz außerordentlich große“ klinische und pathologisch-anatomische Ähnlichkeit der spastischen Pseudosklerose mit der *Pellagra* aufmerksam gemacht. Josephy regte bereits 1935 an, der Pellagra-Frage in diesem Zusammenhang nachzugehen und glaubte, daß zwar nicht bei allen Fällen der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung an Pellagra gedacht werden müsse, aber bei jenen, die mit Hauterscheinungen und Durchfällen einhergehen.

Scholz sieht die histo-pathologischen Veränderungen bei der spastischen Pseudosklerose jedoch als wesentlich ausgeprägter und ausgedehnter an, als das bei der Pellagra der Fall ist [106]. Andererseits sieht er im Status spongiosus keine Veränderung, die für eine bestimmte Krankheit spezifisch wäre. Der Status spongiosus stelle vielmehr eine Reaktionsform des Zentralnervensystems dar, die u. a. bei gefäßabhängigen Störungen, bei bestimmten entzündlichen Prozessen und bei degenerativen Erkrankungen anzutreffen sei [105].

Van Rossum [118] nahm noch 1968 in seinem Handbuch-Beitrag über die Jakob-Creutzfeldtsche Erkrankung an, daß es sich um ein rein hereditär-degeneratives Leiden handelt, bei dem „exogene Faktoren keine Rolle in der Pathogenese spielen“. Im gleichen Jahre erschien die Arbeit von Gibbs, Gajdusek, Asher, Alpers, Beck, Daniel u. Matthews, in der mitgeteilt wurde, daß es gelungen war, die Krankheit auf *Schimpansen zu übertragen* [54; s. auch [9,55]: Durch Injektion einer Hirnbiopsie-Probe von Patienten konnte nach 12 und 14 Monaten ein analoges klinisches und histopathologisches Bild einer *subakuten spongiosen Encephalopathie* bei den Affen reproduziert werden. Inzwischen ist es Bonduelle *et al.* [13] bei einer familiären Form ebenfalls gelungen, das Krankheitsbild nach Inoculation einer Hirnbiopsie-Probe bei einem Schimpansen zu reproduzieren. Heute nimmt man an, daß die Jakob-Creutzfeldtsche Erkrankung zur Gruppe der „*slow virus diseases*“ gehört. Der Versuch jedoch, den „Erreger“ zu identifizieren durch Suche nach Serum-Antikörper der bekannten Viren bei 13 Patienten und 10 infizierten Schimpansen ist bisher gescheitert [22].

Aufgrund der bisher vorliegenden Beobachtungen kann angenommen werden, daß eine besondere genetische heredo-familiäre Rezeptivität zu bestimmten Viren besteht [13] und daß auslösende Faktoren, einschließlich ischämischer Episoden und anderer Insulte, wie Schädeltrauma, Narkose, Hypoglykämie, Operationen (Zahnextraktion bei unserer 1. Patientin!) ein bis dahin inaktives *latentes Virus im ZNS zur Aktivität provozieren können* [56]. Dafür spricht auch die in den letzten Jahren gemachte Beobachtung, daß scheinbar rein degenerative Prozesse, die jedes Zeichen einer entzündlichen Genese vermissen lassen, doch viral bedingt sein können [35].

Brun *et al.* [24] zeigten anhand eines Falles, daß der *Monoamin-Metabolismus* sehr gestört war. Im Liquor waren die Spiegel der Catecholamine erheblich erniedrigt. Die sehr starke Erniedrigung der Homovanilinsäure im N. caudatus und putamen korrespondierte mit den ausgeprägten degenerativen Veränderungen in diesen Gebieten. Es wird auch hier angenommen, daß eine „*slow virus infection*“ für die Störungen des Monoamin-Stoffwechsels verantwortlich ist. In diesem Zusammenhang ist eine weitere Veröffentlichung von Braham [19] von Interesse, der bei einem klinischen Krankheitsbild, das als Jakob-Creutzfeldtsche Erkrankung diagnostiziert wurde, einen sehr eindrucksvollen Erfolg in der Behandlung mit *Adamantine* erzielte. Diese Beobachtung bedarf jedoch erst noch einer Bestätigung, da es gänzlich unwahrscheinlich ist, daß bereits eingetretene morphologische Veränderungen, die bei diesem Krankheitsbild eine große Rolle spielen, entscheidend beeinflußt werden können. Zudem gehört es zum natürlichen Krankheitsverlauf, daß es zu erstaunlichen vorübergehenden Besserungen kommen kann, worauf noch eingegangen wird.

2. Die neurologischen Störungen

Die mannigfaltigen klinischen Bilder und Verlaufsformen der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung werden eher verständlich, wenn der

anatomisch-lokalisatorische Befund im Auge behalten wird, wie ihn van Rossum angibt [118]:

Man weiß heute, daß neben der *Atrophie der Großhirnhemisphären* und des *Cerebellums*, vor allem die *extrapyramidalen Kerne*: N. caudatus, putamen (neostriatum) in 7% der Fälle, pallidum in 69%, N. subthalamicus in 43%, N. niger in 34% und N. ruber in 50% der Fälle degenerieren. In der Hälfte der Fälle wird das *Cerebellum* betroffen. Es kommt zur Degeneration der Purkinje-Zellen und der Zellen der Nuclei, besonders des N. dentatus. Im *Hirnstamm* werden Thalamus, unterer Olivenkern, die Brückenkerne, Corpora quadrigemina und Hypothalamus in dieser Reihe der Häufigkeit nach betroffen. Von den *Hirnnerven* kommt es vornehmlich zur Degeneration der Kerne von III, IV, V (N. tractus descens), VII und VIII. Degeneration der Kerne V (motor), VI und IX wurden bisher nicht berichtet. Die *Vorderhörner* degenerieren in 50% der Fälle.

Da innerhalb sehr kurzer Zeit die verschiedensten hirnanatomischen Einheiten befallen werden, kommt es zu einem außerordentlich starken *Fluktuieren* der Symptomatik. Auf den „*großen Wechsel in den Erscheinungen*“ hatte bereits Alzheimer und später Bostroem hingewiesen. Innerhalb weniger Stunden kann man vor einem ganz verschiedenen Zustandsbild stehen. Ausdrücklich hingewiesen wurde inzwischen auf das Fluktuieren von Kopfschmerz [82], Sehstörungen [66, 72, 94], Parästhesien [70], Hyperalgesie [36], Motilitätsstörungen [6, 107], Ataxie [40], Nystagmus [36, 70], Reflexstörungen [6] und auch auf den starken Wechsel der *Bewußtseinslage* [23, 35, 59, 107, 113, 116].

Sehstörungen, die auch bei unserer ersten Patientin von Anfang an mit zum Krankheitsbild gehörten, veranlaßten Heidenhain (1929), einen weiteren klinischen Typus der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit mit vornehmlichem Befall des Occipitallappens aufzustellen. Es können *Hemianopsien* [17, 53, 60, 84], *Zentralskotome mit Quadrantenausfall* [53] und *totale Blindheit* [7, 33] auftreten, für welche häufig eine *Anosognosie* besteht [59, 77, 95].

Die Sehstörungen werden im übrigen sehr verschiedenartig beschrieben: Die Pat. klagen über eine allgemeine Minderung des Sehvermögens [82, 92, 107], Verschwimmen der Gegenstände vor den Augen [60, 70, 72, 95] und Verschlechterung des Nachtsehens und empfinden, man sehe wie durch einen Schleier [59]. Ferner klagen sie über Relieffverschiebungen, daß die Gegenstände übereinander verschoben erscheinen [20], oder daß sie auf den Pat. zukommen [23, 95], daß die Farben verwechselt oder auch rote und grüne Striche gesehen werden [20, 59]. Es sind auch Fälle von *Mikropsie* angeführt [9, 70], während Kirschbaum [72] mikropsische Halluzinationen beschreibt.

Der *Augenhintergrund* ist in der Regel normal. Auf das Fehlen einer Stauungspapille wird immer wieder ausdrücklich hingewiesen. Es gibt aber Ausnahmen [23]. Auch unsere 3. Patientin zeigte beiderseits verwaschene Papillen. Creutzfeldt erwähnt eine fragliche temporale Abblassung der Papille und eine abgeblaßte, aber nicht atrophische Papille wird beschrieben [92]. Bei unserer 2. Patientin will der Augenarzt 3 Mo-

nate nach Beginn der Erkrankung einen Fundus hypertonicus I und 4 Wochen später eine beidseitige Opticusatrophie festgestellt haben.

Die *Lichtreaktionen* der Pupillen waren bei unseren 4 Patientinnen in allen Fällen prompt. Geringe und träge Lichtreaktionen werden erwähnt [6, 72]. Die 1. Patientin zeigte im Verlaufe der Erkrankung *zeitweise* eine *entrundete Pupille* [63, 66, 72] und bei der zweiten wechselte wiederholt die Seite der weiteren Pupille. Daneben bestand zeitweise ein völlig isokorer Befund.

Jakob berichtete über *fluktuierendes Doppeltsehen* bei einem seiner Fälle. *Augenmuskelparesen* [31, 35, 66, 95] treten aber nicht häufig auf. Dagegen wird öfter auf ein Betroffensein des *N. facialis* hingewiesen [6, 62, 66, 70, 72, 77]. Unsere 3. Patientin zeigte vorübergehend eine zentrale Facialisparesie.

Schwindel [60, 66, 72, 75, 95] war bereits Symptom bei allen 3 Fällen Jakobs. Der damit häufig verbundene horizontale [70, 95, 104, 107], vertikale [58, 70, 95] oder auch Endstell*nystagmus* [66, 90] ist wahrscheinlich vornehmlich Hinweis auf Befall des Kleinhirns. Desgleichen auch die *Gleichgewichtsstörungen* in Gestalt der *Stand- und Gangataxie*, die bei unserer 1. und 2. Patientin sehr stark ausgeprägt waren. So sind dann auch *Intentionstremor* [36, 59, 82, 113] und *Dysdiadochokinese* [13, 24, 58, 94] häufig angetroffenes Symptom.

Dieser Symptomenkomplex hat zur Einteilung einer weiteren klinischen Variante, der *cerebellären* oder *ataktischen Form* der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung geführt.

Die Gangstörungen werden auch sehr verschiedenartig beschrieben: Stampfend und schleudernd (Jakob), unsicher [47, 59, 113], breitbeinig [66, 113], ungeschickt [58], wankend [59], spastisch [66], steif [6, 26], steif aber nicht spastisch [59] und auch als kleinschrittig und langsam [59].

Sprachstörungen [24] sind ein sehr häufiges Symptom. Eine *motorische* [53, 107], wahrscheinlich auch eine *sensorische Aphasie* [35] war bei unserer 4. Patientin Grund der Klinikeinweisung. Auch bei der 1. Patientin kam es nach mehrwöchigem Krankheitsverlauf zu aphasischen und apraktischen [13, 35, 84, 104] Störungen. Es kann auch zu *Wortfindungsstörungen* [35, 84], *Jargonaphasien* [26, 27, 70], *Körperschemastörungen* [70] und *Gerstmann-Syndrome* [13, 31, 107] kommen, wie es sich bei der 1. Patientin im späteren Verlauf der Krankheit entwickelt hat.

Die ebenfalls sehr häufig zu beobachtende *Artikulationsstörungen* [56, 82, 90] sind schwer zu beschreiben oder abzugrenzen. Nach Bostroem sei eine „verwaschene, dysarthrische, oft kloßig oder pseudobulbär klingende Sprache, die weder als cerebellär noch als paralytisch angesprochen werden kann“ charakteristisch. Jakob fand Silbenstolpern und Sprachstörungen von bulbärem Charakter.

Creutzfeldt bezeichnete die Sprache als „abgehackt und stakkato-artig“. Eine „langsame, unbeholfene“ Sprache fand Heidenhain. Uns fiel vor allem die *monotone* [38] und *tonlose* Sprache auf, auf die schon Alzheimer [6] aufmerksam machte.

Neben den aphasischen und Artikulationsstörungen kommt es noch zu *motorisch-sprachlichen Entäußerungen*, die wir als *extrapyramidale Enthemmungsvorgänge* ansehen und die deshalb von besonderem Interesse sind, da sie auch bei endogenen Psychosen gelegentlich anzutreffen sind: Im Verlaufe der Krankheit kommt es sehr oft zu *Episoden von lang anhaltendem enthemmten Aufschreien* [36, 59, 72, 114]. Eine solche Episode enthemmten Schreiens beobachteten wir bei der 1. und 3. Patientin.

Wir beobachteten jedoch schon vorher, wie die 2. Patientin ständig *leise vor sich herzureden* schien und bei der 3. fiel ein fortwährendes *Wimmern* und *Stöhnen* auf, das sich bei der Untersuchung steigerte. Die letzte Patientin schließlich, bei der die Aphasie bestand, *wisperte* und *zischte* während der letzten 5 Wochen ständig unartikulierte vor sich hin.

Diese motorisch-lautlichen Entäußerungen sind wiederholt beschrieben worden [35, 66, 70, 72, 76, 104, 118]: Creutzfeldt wies schon darauf hin, daß die Patientin tagelang den Namen der Pflegerin schrie.

Sensibilitätsstörungen zeigen sich vor allem zu Beginn der Erkrankung in Form „rheumatischer“ Beschwerden [59, 94], auf die Jakob [66] schon aufmerksam machte. Sein erster Fall klagte über „krampfartiges Ziehen und Taubheitsgefühl in den Beinen“. Kreuzschmerzen [40, 72] gingen dem schweren Krankheitsbild bei unserem Fall 3 voraus. Es werden auch *Schmerzen*, z. T. sehr heftiger Art, in Armen und Beinen [6, 59, 119] angegeben. Während eines 6jährigen Verlaufes standen bei einem Fall Heidenhains Sensibilitätsstörungen ganz im Vordergrund. Diese können sich in Form von *Parästhesien* [23, 53, 55, 95, 111], Kälteparästhesien [66, 82], Hyperästhesien und Hyperalgesien [59, 114] bemerkbar machen. Es kann auch zu einem corticalen Sensibilitätsverlust in Form von *Asterognosie* [46, 59, 61, 107] oder der Vernachlässigung eines Gliedes [23] kommen.

Atrophien, die *amyotrophe Form* der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung, die in 21% der Fälle [118] auftreten, konnten wir bei keinem unserer Patienten feststellen. Ebenfalls kein *Fibrillieren* oder *Fasciculieren* [5, 11, 56, 96, 110]. Die Atrophien betreffen vornehmlich die distalen Extremitäten [11, 14, 15], insbesondere die Handmuskulatur [5, 11, 48, 96, 97].

Der *Muskeltonus* ist in der Regel erhöht, aber auch einer starken *Fluktuation* unterworfen. Unsere 4 Patientinnen zeigten alle im Verlaufe der Krankheit eine starke Tonuserhöhung. Nicht immer sind sich die Beobachter schlüssig, ob die Tonuserhöhung im Sinne einer *Rigidität* [90, 95, 114] oder einer *Spastik* [36, 56, 72, 90, 94] zu beurteilen ist. Es kommt aber auch zu *Hemiparesen* [53, 58, 95, 113], wie sie unsere 1. Patientin

vorübergehend im Anschluß an die Angiographie zeigte. Auch eine spastische Paraparese [53] und tetraspastische Bilder [35, 104] werden erwähnt. Neben dem Hinweis auf Opisthotonus und Nackensteifigkeit [23, 59, 95, 96] wird aber ausdrücklich ein *herabgesetzter Muskeltonus* festgestellt [35, 66, 113].

Daß der *Reflexstatus* sowohl bei den Eigen- als auch bei den Fremdreflexen ganz unterschiedliche Befunde ergeben kann, ist nach allem, was wir von den neurologischen Störungen bisher wissen, zu erwarten. Es sind aber sogar normale Reflexe bei bilateralen Babinskischen Zeichen und Myoklonien beschrieben worden! [100]. Andererseits kann man das *Babinskische Zeichen* und andere, die Hinweis auf eine Pyramidenbahnschädigung sind und lange als *conditio sine qua non* der Diagnose einer Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung galten, ausnahmsweise einmal fehlen [56, 70], wie das bei unserer letzten Patientin auch der Fall war.

Generalisierte epileptische Anfälle konnten wir in keinem unserer Fälle beobachten. Sie werden jedoch sehr häufig, insbesondere im Endstadium der Krankheit, beschrieben [35, 39, 66, 73, 94, 95, 111, 113]. Es kann auch zu *Jackson-Anfällen* [35, 81, 111], zu *fokalen Adversiv-Anfällen* [113] sowie zu *Streck- und Dekortikationskrämpfen* [35, 100] kommen.

Die extrapyramidalen Störungen

Im zweiten Stadium der Erkrankung wird die Symptomatik der gestörten Willkürmotorik von schweren, automatisch ablaufenden Bewegungsstörungen überlagert.

Die 1. Patientin, bei der histologisch eine charakteristische Jakob-Creutzfeldtsche Erkrankung festgestellt wurde, zeigte *Myoklonien* und später massive *hyperkinetische Störungen*. Die übrigen 3 Patientinnen, bei denen eine spongiöse Encephalopathie vorlag, zeigten keine Myoklonien oder hyperkinetische Bewegungsstörungen. Dagegen entwickelten sich, bei der 2. und 3. Patientin, eigenartige *Haltungsanomalien* und *stereotype Stellungen der Gliedmaßen* verbunden mit einem starken *Rigor*, und bei der letzten Patientin *Greifbewegungen* und *Greifreflexe* [36, 48, 59, 66, 77, 90, 107, 113, 114].

Bei der 1. Pat., die auch ein *krampfhaftes Sich-fest-Klammern* am Untersucher zeigte, entwickelte sich das extrapyramidale Syndrom folgendermaßen: Die zu Anfang festgestellten *Verlegenheitsbewegungen* steigerten sich zu einem immer stärker werdenden *Beschäftigungsdrang*. Zu gelegentlich auftretenden *Myoklonien* im Bereich des Halses traten solche an beiden Armen und vereinzelt an den Beinen hinzu. Die sich entwickelnden massiven extrapyramidalen Bewegungsabläufe, die fast 6 Wochen lang ununterbrochen Tag und Nacht anhielten, schienen aus den myoklonischen Bewegungsabläufen direkt hervorzugehen. Zunächst kam es zu einem gleichmäßig anhaltenden grobschlägigen *Ruhetremor* beider Hände, zu immer größeren Zuckungen einzelner Muskelgruppen beider Arme, die sich bis zum *choreatischen Bewegungsturm* steigerten: Die Arme wurden 10—20 cm in die Luft

geworfen und fielen auf die Bettdecke zurück. Die Bewegungen waren bilateral, re. immer ausgeprägter als li. und durch taktile, akustische und optische Reize (Einschalten des Lichts) auslösbar. Es kam zu einem *hemiballistischen Syndrom*, das im re. Schultergürtel lokalisiert war. Andererseits zeigten sich auch zeitweise träge, wurmförmige, *athetotische Hyperkinesen* in den distalen oberen Extremitätenabschnitten. Bei der *Berührung der Handinnenflächen* kam es zu Greifbewegungen und einem *Umklammerungsreflex* und zu *Schnappbewegungen des Mundes* und mehrere Minuten anhaltenden *Schnauzkrämpfen*, die auch spontan auftraten. Nie kam es zu einem Sistieren des hyperkinetischen Syndroms, nur gelegentlich zu einer leichten Abschwächung. Auch nachts hatte die Pat. die Augen weit aufgerissen, sie schien überhaupt nicht zu schlafen.

In den letzten 3 Wochen vor dem Tode zeigte sich eine anhaltende *Deviation conjugée*. Dabei blieb der Kopf in einer extremen Re.-Lage auf dem Kissen, in die er auch zurückkehrte, wenn er passiv bewegt wurde. Es kam zu einer immer stärker werdenden, aber *fluktuierenden Tonusvermehrung* in allen Gliedern, zu *fluktuierenden*, bilateralen *Pyramidenbahnzeichen*, die in den letzten 2 Wochen vor dem Tode konstant blieben. In der letzten Woche vor dem Tode ließen die extrapyramidalen Bewegungen nach, bis sie 3 Tage davor ganz verebbten.

Das Fehlen oder Auftreten von *Myoklonien* hat unter anderem zu der *klinischen Einteilung* der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit solcher Fälle mit und ohne Myoklonien geführt. Nicht immer lassen sich die hyperkinetischen Bewegungsstörungen jedoch eindeutig definieren. Creutzfeldt sprach z. B. von „corticalen Zuckungen, die bald nur rechts, bald beiderseits auftreten“ und bezeichnete sie als „pseudospontane Zuckungen“. Er sprach auch vom „Flattern der Gesichtsmuskulatur“. Stender [114] beschrieb „ruckartige, zuckende Bewegungen am Kopf, Rumpf und Gliedern“, die eine Regelmäßigkeit nicht erkennen ließen.

Inzwischen sind rhythmische [33, 48] und tagelang ununterbrochen anhaltende, und auch terminale Myoklonien [48, 82] beschrieben worden. Immer wieder wird auch darauf aufmerksam gemacht, daß sich die Myoklonien durch akustische, optische und taktile Reize oder Stimulation verstärken lassen [13, 48, 56, 70, 77, 84, 107].

Diese durch Sinnesreiz auslösbaren myoklonischen Zuckungen zeigen sich häufig schon in einer „*Schreckhaftigkeit*“, mit der die Patienten beim Betreten des Zimmers, beim Lichteinschalten oder auch bei einer nur leisen Berührung reagieren. Uns scheint diese „*Schreckhaftigkeit*“ sogar ein relativ charakteristisches Zeichen für die Jakob-Creutzfeldtsche Erkrankung im Gegensatz zu anderen präsenilen und dementiven Prozessen zu sein.

Die *Bewegungsstörungen* der 2. und 3. Pat. entwickelten sich anders: Sie gingen in ein mehr *akinetisch-athetoides Syndrom* mit eigentümlichen *stereotypen Bewegungsabläufen* und *Haltungsanomalien* über.

Die 2. *Patientin* wurde bereits 3 Monate nach Beginn der Erkrankung, 2 Monate vor dem Tode, angetroffen, wie sie beide Arme hochhielt „wie ein Dirigent, der unmittelbar davorsteht, den Einsatz zu geben“. Die Hände wurden langsam bewegt, „aber nicht mit athetoiden Verbiegungen, sondern mit sehr langsamen, aber koordiniert ablaufenden Bewegungen, teilweise gleichzeitig mit beiden Händen

und Unterarmen, teilweise abwechselnd. Auf der Unterlage nestelt sie an der Decke, dann gehen die Arme wieder in die Höhe“. Einen Monat später liegt sie in steifer Haltung bewegungslos mit starrer Blickwendung nach li. im Bett und hält den re. Arm abgewinkelt in unbequemer Zwangshaltung 20 cm über der Bettdecke. Auch der li. Arm ist spastisch abgewinkelt, *beide Fäuste werden fest verkrampft geschlossen*.

Die 3. Pat. lag ca. 6 Wochen nach Beginn der Erkrankung mit erhobenen, nur wenig gebeugten, seitwärts gehaltenen Armen im Bett und bewegt diese langsam nach re. oder li. Sie ist ständig am Nesteln. Dieses geht in gröbere, langsame Bewegungsabläufe über: Beide *Fäuste* werden fest *geschlossen*, öffnen sich langsam und die Finger nehmen eine Krampfstellung ein. Die re. Hand in Art einer Schwurhand, die li. Hand, indem der Daumen zwischen Zeige- und Mittelfinger gepreßt wird. Bei jedem stärkeren taktilen oder akustischen Reiz kommt es zu äußerst ängstlich-abwehrenden *Reaktionen*. Dabei werden die *Arme mit aller Kraft gegen die Brust gepreßt*, dann kommt es zum Strecken des re. Armes nach unten, während der li. Arm gleichzeitig rhythmisch, langsam, die Mittellinie überkreuzend, nach oben geführt wird. Es bestand ein *Greifreflex*, keine oralen Reflexe. Man konnte die Pat. an den auf die Brust gepreßten Armen von der Unterlage aufheben. 5 Wochen nach Beginn der Erkrankung, 1 Woche vor dem Tode, entwickelte sich das Bild des *akinetischen Mutismus*: Die Pat. liegt bewegungslos mit abgewinkelten Armen, im Ellenbogengelenk gebeugt im Bett. Beide Fäuste sind fest geschlossen. Bei der Untersuchung kommt es zu *gekreuzten Streckstellungen* der Arme. Der re. Arm wird nach unten, der li. nach oben gestreckt.

Die 4. Pat., bei der die *Aphasie* Leitsymptom der Krankheit war, zeigte weder Myoklonien und andere gröbere hyperkinetische Bewegungsstörungen, noch das mehr akinetisch-athetoide Zustandsbild. Bei ihr stellte sich auch nicht unmittelbar vor dem Tode das Stadium des akinetischen Mutismus ein. Etwa 2 Monate nach Beginn der Erkrankung hielt sie die dargebotene Hand fest und klammerte sich mit einem Umklammerungsreflex fest. Sie blieb jedoch *ständig* in einer *hochgradigen motorischen Unruhe*, indem sie unaufhörlich an ihrem Schlafrock und dem Bettzeug *nestelte* und sich auch mit den Händen an den eigenen Kleidungsstücken festklammerte. Der Gesichtsausdruck blieb ängstlich, schreckhaft, ratlos. An diesem Zustandsbild einer völligen Demenz, die auf Reize extrem schreckhaft-ängstlich reagiert, änderte sich bis zum Tode nichts.

Es wurden inzwischen *athetotische* [56,59], *ballistische* [53,56], *choreatische* [56], *choreo-athetotische* [8,33,53,107] und *ballistisch-choreiforme* [81] *Bewegungsstörungen* beschrieben, sowie auch *Torsionsbewegungen* [58] und *Pro- und Supinationsbewegungen* der Arme [114].

In den ausführlichen Krankengeschichten stößt man aber immer wieder auf eingehende Beschreibungen solcher Bewegungsstörungen, die mit den oben aufgeführten noch nicht treffend genug bezeichnet sind, und die wir auch bei unseren Patientinnen beobachteten: So werden „ziellose Bewegungen der oberen Extremitäten“ [107], „langsame, vage, inkohärente, stereotype Bewegungen mit Armen“ [113], „langsame, in tonischer Anspannung katalepsieähnliche“ [59] und „wälzende, schlängelnde Bewegungen“ [114] beschrieben. Auch die von uns im Falle 2 und 3 beobachtete *Adduktionsstellung der Oberarme* [58,104], die im Ellenbogengelenk stark gebeugten [104,107,113], wie auch die eigen-

tümlich zu *Fäusten* geballten Hände [6, 59, 70, 95] wurden beobachtet. Kirschbaum [72] wies auf die mit aller Kraft auf die Brust gepreßten und gekreuzten Arme hin, ein Phänomen, das auch bei unserer 2. und 3. Patientin auftrat. *Induzierte Bewegungen* erwähnt Heidenhain: Nach dem Heben des linken Beines folgt nach einigen Sekunden das Heben des linken Armes. Auch die Auslösung eines Bewegungsablaufes durch Beklopfen der Stirn [96] und die nach Art eines Torticollis extreme Seitwärtshaltung des Kopfes, zeitweise in Verbindung mit einer *Deviation conjugée* [92, 100], sind verzeichnet worden. Im Anfangsstadium zeigte unsere 1. Patientin *Grimassieren* [104, 107, 114].

Charakteristisch für den späteren Verlauf ist aber der zur *Maske erstarrte Gesichtsausdruck* [40, 90, 100], der mit den weit aufgerissenen Augen [56] jedoch eigentümlich „sprechend“ wirkt, so daß die Angehörigen auch bei unseren Patientinnen stets der Ansicht waren, daß die Kranken sie bis zuletzt erkannten, sich aber lediglich nur nicht äußern konnten. Diese Beobachtung führte sogar — sicher irrtümlicherweise — bei Davison u. Rabiner [39] zu der Ansicht, daß trotz schwerster neurologischer und psychopathologischer Symptomatik bis zuletzt keine Demenz eintrat.

3. Die psychopathologischen Störungen

Die Psychopathologie der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung wurde — mit Ausnahme der Originalkrankengeschichten — in der Literatur oft vernachlässigt. Mit der Feststellung, daß es sich um einen dementiven Prozeß handelt, erschöpft sich in der Regel jedes weitere psychopathologische Interesse, was vor allem aus den spärlichen Schilderungen des psychischen Befundes in den Krankengeschichten — im Gegensatz zum neurologischen Befund — hervorgeht. Jakob brachte seine Verwunderung aber gerade auch den schweren mannigfaltigen und wechselnden psychischen Störungen gegenüber zum Ausdruck. Auch Creutzfeldts Fall befaßt sich sehr ausführlich mit der Psychopathologie.

Im folgenden soll versucht werden, die *Psychopathologie* systematisch der Schwere und Häufigkeit der Störungen entsprechend, darzustellen.

Die sich rasch entwickelnde *Demenz* ist das charakteristische und nie fehlende Merkmal der Krankheit. Eine bemerkenswerte *Ausnahme* einer weniger stark ausgeprägten Demenz schildert Colmant [35]. Hier handelt es sich um einen *unilateralen*, cortico-thalamischen Befall. Andererseits wird auch von einem Patienten berichtet, bei dem eine schwere progressive Demenz ohne grobe organoneurologische Ausfälle beobachtet wurde [53]. Bei der *Klinikaufnahme* besteht in der Regel bereits ein schweres *psychoorganisches Syndrom* mit *Orientierungs-* und häufig auch *Bewußtseinsstörungen*. Die psychischen Erstsymptome sind jedoch sehr allgemein und unspezifisch und werden in der Regel von Angehörigen

und Außenstehenden erst rückblickend erkannt: Sehr oft sind, wie bei unserem 3. Fall, *Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen* die ersten Anzeichen. Die Bauersfrau mußte sich mit einemmal aufschreiben, was 3 l Milch kosten. Häufig ist von einer *Persönlichkeitsveränderung* die Rede, die von der Umgebung wahrgenommen wird. Die Kranken fallen durch *Verstimmungen und Gefühlsstörungen* vornehmlich *depressiver Färbung* auf und durch ein *asthenisches Syndrom*, was sich durch plötzliches Leistungsveragen zu erkennen gibt. Sie wirken apathisch [66], antriebslos [82], indifferent [33], gedrückt [6], willenlos [66] oder machen sich auch Selbstvorwürfe [59] wie unsere 1. Patientin.

Immer wieder wird aber auch auf das Bild der *Ratlosigkeit* [35, 72, 82, 114] verwiesen, wie es ebenfalls unsere 1. Patientin bot. Die 2. Patientin fiel zu Hause zuerst dadurch auf, daß sie sich nicht entschließen konnte, was sie den Kindern zu Weihnachten schenken solle, und dadurch, daß sie beim Einkaufen unsicher wurde. Einmal erschienen ihr die Waren zu teuer, dann wieder zu billig. Sie fragte ihr Enkelkind, ob es auch den Familiennamen trüge und beschuldigte plötzlich die Schwiegertochter, sie liefe ihr ums Geld nach.

Bei der 1. Patientin fiel zuerst auf, daß sie sehr viel weinte [6], besonders abends. Später war sie dann ängstlich, agitiert und ratlos. Zu *ängstlich-agitierten Zustandsbildern* [33, 35, 66, 70, 72, 86, 104, 114, 116], die sich bis zu *psychotischen Angst- und Erregungszuständen* [17, 36, 58, 59, 90, 114] steigern können, kommt es sehr häufig. Neben den depressiven begegnen einem aber auch *euphorische Zustandsbilder* [5, 23, 53, 66, 68, 90] und solche ausgesprochener *Aggressivität* [4, 13, 73, 96].

Auch die Psychopathologie zeichnet sich häufig, ähnlich wie die Neurologie, durch einen raschen *Wechsel der Zustandsbilder* aus. Dazu gehören: Agitation und Stupor [18, 41], Erregung und Apathie [36, 107, 114], doziles und aggressives Verhalten [96], Euphorie und Reizbarkeit [17, 27], Euphorie und Apathie [59], Euphorie und Erregung [66] und Schläfrigkeit bei Tag und Unruhe des Nachts [95].

Auf die „*schizophrenieähnlichen Erscheinungen*“ bei der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung hat Bostroem [15] hingewiesen. Er stand dabei ganz sicher unter dem Eindruck der Original-Krankengeschichten der beiden Autoren. Jakobs erster Fall wurde zunächst unter der Diagnose „*Dementia praecox*“ aufgenommen. Bei Creutzfeldts Fall ging einige Jahre zuvor eine Episode von Nahrungsverweigerung voraus. Er stellte bei seiner Patientin „läppisches Grimassieren [64, 91, 107], Vorbeireden, Vorbeihandeln und Echopraxie“ fest. Auch Jakob [66] verwies bereits ausdrücklich auf Symptome von „*Flexibilitas cerea* [70], Echolalie“ [56, 59, 76, 104] und auf nihilistische Ideen“. Inzwischen sind weitere Fälle mit „schizophrener“ Symptomatik wie katatoner Stupor [4, 114], Katalepsie [59, 116], Negativismus [4, 31, 70, 121] und akinetische [70] und

stuporöse [33, 35, 91] Zustandsbilder beschrieben worden. Jacob u. Eicke [64] sahen eine „leere Heiterkeit und läppische Enthemmung nach trauriger Verstimmung“.

Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, daß die „endogen-psychotischen“ *Symptome* wie *Echolalie* [4, 36, 56, 59, 65, 66, 76, 104] oder *Echopraxie* [36] sich vom mehr „organischen“ Symptom der *Perseveration* [13, 14, 35, 36, 59, 68, 96, 107] nicht unterscheiden lassen.

Auch unsere 1. Patientin zeigte sowohl *Perseveration* im verbalen und Handlungsbereich als auch zeitweise *Katalepsie*, *Echolalie* und *Echopraxie*. Bei der 3. Patientin konnten wir ebenfalls das Überschneiden von *Echolalie* und *Perseveration* feststellen: Einfache Fragen wurden manchmal richtig mit „ja“ und „nein“ beantwortet. Daneben bestand *Echolalie*. Bei schwierigeren Fragen perseverierte sie den gefragten Satz. Bei ihr fiel auch, wenn sie angesprochen wurde, ein eigenartiges maskenartiges „*Reflexlächeln*“ auf. Manchmal lag sie auch mit lächelnder *Maske* [56, 83, 87] im Bett. Es ist wahrscheinlich, daß sich hier in analoger Weise zum beschriebenen Greif- und Schnauzreflex das primitive *Reflexlächeln* des Säuglings im Verlaufe des hirnanorganischen Abbauprozesses „auslösen“ läßt.

Der *Eindruck einer schizophrenen Psychose* wird in vielen Fällen aber auch durch *Wahnvorstellungen* nahegelegt. Creutzfeldts Patientin schrie 2 Tage vor der Aufnahme, daß die Schwester tot, sie daran schuld und vom Teufel besessen sei. Schließlich äußerte sie, sie sei selbst gestorben und wolle sich opfern. Jakobs erster Fall bot zeitweise das Bild eines *depressiven Wahns*. Die Patientin beschuldigte sich als schlechtes Weib, das das ganze Geld vertan habe. Der Besuch des Ehemannes ruft später schreckhafte Vorstellungen hervor. Sie rauft sich in den Haaren und weist ihn zur Tür hinaus. Heidenhain schildert einen Patienten, der Vorstellungen äußerte, der Maler hätte die Farben falsch gemalt, da er diese nicht mehr unterscheiden könne, und der Schreiner hätte die Möbel fehlerhaft gefertigt; man müsse ihn holen, damit er sie wieder ausbessere. Auch in diesem Fall wurden *katalepsiähnliche Stellungen* der Glieder festgestellt.

Auch 2 Fälle Stenders wurden zunächst als Schizophrenien diagnostiziert. Einmal begann die Erkrankung mit der Furcht vor Vergiftung. Später traten Gehörhalluzinationen hinzu. Die Patientin war durch Stimmen abgelenkt. Wieder später führte sie religiöse Reden und bezeichnete sich als Mutter Gottes. Im anderen Fall begann die Erkrankung mit einem katatonen Stuporzustand.

Ein *hypochondrisch-nihilistischer* und depressiver Wahn wird von Zimmermann [121] geschildert, bei dem die Diagnose zunächst zwischen „*Melancholia atonita*“ und „*Dementia praecox*“ schwankte.

Es wird auch von einer einwöchigen Episode einer „akuten paranoid-halluzinatorischen Psychose“ im Verlaufe einer 6monatigen Erkrankung berichtet [111].

Beobachtet wurden ferner ein Eifersuchtswahn [14], eine Halluzinose mit Verfolgungsideen [90], ein Verfolgungs- [4, 58] und Weltuntergangswahn [65], Beeinträchtigungsideen [43], Krebsfurcht [64], Versündigungsideen, Angstzustände und hypochondrische Vorstellungen [121] und „paranoid delusions and visual hallucinations“ [70]. Ohne nähere Angaben wird in anderen Fällen auf eine akute Psychose [56], paranoide Syndrome [24, 53, 56, 58, 59, 81, 87], Halluzinationen [24, 77, 81, 95, 113], visuelle Halluzinationen [18, 48, 58, 76, 107, 108] und auf akustische Halluzinationen [48, 58, 66, 68, 76, 84, 107] Bezug genommen. Erwähnung findet auch ein zeitweise auftretendes magalomanes Zustandsbild [68], eine „undifferentiated psychosis“ und Fälle von „illusion of zoopsia“ [104] und „illusioni ed allucinazioni visive zooptiche“ [91] sowie „hallucinations zoopsiques“ und „dermatozoiques“ [4]. Die zuletzt aufgeführten psychopathologischen Symptome erinnern an die von Kirschbaum beschriebenen „mikroptischen Halluzinationen“ [72] und an die unter den Sehstörungen erwähnten Fälle von *Mikropsie* [9, 70]. Bei diesen in der Regel sehr rasch voranschreitenden hirnorganischen Veränderungen kommen wir dem „organischen Korrelat“ der Psychopathologie ganz eigentümlich nahe; die Symptomatik ist gleichsam eine Nahtstelle zwischen „endogen-psychotischer“ und „organischer“ Phänomenologie.

Von vornherein auf eine *körperlich begründbare Psychose* verweisen andererseits delirante [59, 66, 86, 108, 119] und amentielle [36] Zustandsbilder, bei denen *Verwirrtheit* [59, 66, 107, 114] und Desorientiertheit [36, 82, 107] im Vordergrund stehen. Im Symptom der *Personenverkenntung* [59, 66, 70, 72, 86, 91] kommt das Überschneiden mit endogen-psychotischen Bildern wieder zum Vorschein. Doch auch darin, daß sowohl *Konfabulation* [5, 45, 48, 66, 72] als auch *inkohärente* [36] und *zerfahrene* Rede in Erscheinung treten kann. Auch hier ist wiederum charakteristisch, daß die Zustandsbilder *rasch wechseln*, wie z. B. bei Creutzfeldts Fall, wo zunächst das Bild einer *endogenen schizophrenen*, später das einer *amentuellen symptomatischen Psychose* bestand. Jakobs 3. Fall zeigte von Anfang an ein delirantes Bild, in dem Käfer und Meerschweinchen halluziniert wurden.

Schließlich soll auf die *Verkenntung der Symptomatik* als eine primär *psychogen* oder *hysterisch* bedingte aufmerksam gemacht werden.

Diese Tatsache sollte nicht befremden, bedenkt man, daß das organische Hysteroid häufig verkannt wird. Creutzfeldt stellte bei seiner Patientin zunächst „*Ovarie*“ fest, da sie einen „großen hysterischen Anfall mit vorsichtigem Hinfallen, Steifheit der Beine und ausgebildetem arc de cerele“ bot. Jakob sprach von einer „stark psychogenen Färbung mancher Krankheitszüge“. Alzheimer stellte den „großen Wechsel in den Erscheinungen“ fest, die „Beeinflussung derselben durch psychische Wirkungen“, so daß sein Fall bei der Demonstration in der neurologischen

Gesellschaft zunächst folgendermaßen vorgestellt wurde: „Die Kombination von Krampf und Schmerz, wie sie hier vorliegt, ist kaum anatomisch erklärbar. Auch die ganze psychische Persönlichkeit, die systematische Amnesie über den Beginn der Krankheit dürften für Hysterie sprechen. Auch der jetzt seit Monaten stationäre Zustand spricht eher für Hysterie als für eine organische Störung.“

Die Jakob-Creutzfeldtsche Erkrankung wurde auch noch in weiteren Fällen als nicht primär organisch bedingt *verkannt*, und zwar als „*hysterische Psychose*“ [87], als Störung mit „*psychogenen Konversionssymptomen*“ [23] und als solche mit „*grob demonstrativem Hand- und Kopftremor*“ [82]. Es ist auch eine Verlegung von der Neurologischen auf die Psychiatrische Abteilung wegen negativer Befunde! bei fortgeschrittenem Krankheitsprozeß erfolgt, ähnlich, wie es sich bei unserem ersten Fall zutrug. Es sei daran erinnert, daß die Patientin aus der Neurochirurgischen Klinik, wohin sie mit der Verdachtsdiagnose eines Hirntumors eingewiesen wurde, von dort mit der Diagnose „*Katatonie*“ und „*psychogene Verhaltensweise*“ dem Psychiater zur weiteren Behandlung übergeben wurde.

4. Die Laboratoriumsuntersuchungen und allgemeiner Krankheitsverlauf

Die Diagnose der Jakob-Creutzfeldtschen Erkrankung kann sich, abgesehen von den noch zu besprechenden EEG-Befunden, die aber auch nicht spezifisch sind, nicht auf charakteristische Laboratoriumsbefunde oder andere technische Untersuchungen stützen. Insbesondere half auch die *Liquor-Diagnostik* bisher nicht weiter.

Siedler u. Malmud [107] fanden in einer Übersicht von 62 Patienten 55 normale Liquorbefunde. Bei den übrigen 7 Patienten bestand eine Erhöhung des Gesamteiweißes, jedoch nur in einem einzigen Fall war die Erhöhung größer als 100 mg-%. Zu ähnlichen Ergebnissen kam man auch auf dem Symposium über präsenile spongiöse Encephalopathien 1965 in Venedig [3]. Auch Kirschbaum wies in seiner 1968 erschienenen Monographie, in der er 150 Fälle mitteilte, darauf hin, daß in 80% die Liquor-Untersuchungen negativ und die geringen Veränderungen bei den übrigen Patienten nicht spezifisch und denen ähnlich seien, die man gelegentlich bei degenerativen Prozessen findet. Es handelt sich um eine geringe Erhöhung des Liquordrucks, eine Eiweißerhöhung zwischen 50 und 120 mg-% und geringe Zellerhöhungen bis zu 15 Lymphocyten und geringe Erhöhung des Gamma-Globulins.

In unseren 4 Fällen ergab die Liquor-Untersuchung: 1/3–12/3 Zellen und im 3. Fall ein erhöhtes Eiweiß von 85,4 mg-%.

Der 1. Fall zeigte eine uncharakteristische Vermehrung der Alpha₁-Globuline, der 3. eine mäßige Vermehrung der Gamma-Globuline und der 4. eine deutliche Vermehrung der Beta-Globuline.

Die verschiedensten *bluttechnischen* und *-chemischen Untersuchungen* ergaben bisher ebenfalls keinerlei Hinweis für das Vorliegen einer Stoffwechselstörung oder anderer, nicht primär cerebral bedingter Erkrankungen, was nach den neuesten Erkenntnissen einer wahrscheinlichen Virusgenese auch nicht zu erwarten ist. Trotz

der jetzt im Vordergrund stehenden Diskussion um die Virusgenese kann man sich bisher aber auch noch nicht auf serologische oder virologische Tests stützen, die für die Diagnose ausschlaggebend wären.

Die einzige Untersuchungsmethode, die in der Regel pathologische Befunde ergibt, ist das *Pneumencephalogramm*. Man sieht meistens eine milde bis fortgeschrittene generalisierte Atrophie mit Ventrikelerweiterungen, manchmal auch frontal betont, so daß an eine Picksche Erkrankung gedacht wird. Es sind aber auch normale Luftfüllungen beschrieben worden [17, 73, 77, 94, 107, 110]. Ihre Wiederholung würde jedoch wahrscheinlich bereits nach wenigen Monaten auf die fortschreitende Atrophie aufmerksam machen.

Für den *Verlauf* der Krankheit ist das Auftreten von *Fieber* sehr charakteristisch. Es handelt sich hierbei in der Regel nicht um Fieberschübe infolge einer sekundären Infektion, sondern wahrscheinlich um eine *zentrale Hyperthermie* [8a, 18, 31, 35], die auch bei unserer 1. und 4. Patientin auftrat. Bei der 1. Patientin zeigte sich zu Krankheitsbeginn — noch ehe das Fieber auftrat — eine *Tachykardie*, die Anlaß einer intensiven internistischen Abklärung war, ohne daß diese jedoch zu einem Ergebnis führte. Auch die Tachykardie dürfte als zentralbedingt angesehen werden.

Jacob *et al.* [64] erwähnen „*intermittierendes Fieber*“, in einem anderen Fall bestand es „über einige Monate“ [31] und bei anderen Patienten blieb es während des ganzen Krankheitsverlaufes bestehen [100, 104]. Auch auf den Beginn der Krankheit mit Fieber zwischen 39° und 40° C — allerdings einmal in Verbindung mit einer Grippe — wurde aufmerksam gemacht [64, 72]. Die Temperaturen liegen sonst durchschnittlich zwischen 38° und 39° C.

Die *Endverläufe*, die sich zwischen 1 und 8–11 Wochen, wie in unserem ersten Fall, erstrecken können, sind durch das Stadium völliger *Nichtansprechbarkeit* gekennzeichnet. Der dafür häufig verwandte Begriff „*akinetischer Mutismus*“ ist insofern nicht ganz zutreffend, als die Patienten zwar völlig mutistisch sind, in ihrer Motorik jedoch durchaus nicht akinetisch sein müssen, da Hyperkinesen, und auch das Phänomen des auf Reize schreckhaften Reagierens, bis unmittelbar vor dem Tode bestehen bleiben können.

Der *Gesichtsausdruck* ist der einer *Enthirnungsstarre* oder auch eines *apallischen Syndroms*. Mit weit aufgerissenen Augen [70, 107] liegen sie da, wie wir es besonders bei unserer 1. Patientin beobachten konnten. Es wurde bereits darauf aufmerksam gemacht, daß die Patienten dabei häufig einen „wachen“ Eindruck machen und den Anschein erwecken, als ob sie in ihrer Umgebung alles aufnehmen, ebenfalls darauf, daß es gelegentlich zu einem „Reflexlächeln“ kommt.

Nachdem bereits mehrere Wochen lang eine *Sondenernährung* vonnöten ist, und *Inkontinenz* für Blasen- und Mastdarmentleerung besteht,

wie bei allen unseren 4 Patientinnen, tritt der Tod unter dem Bild einer völligen *Kachexie* oder Marasmus [17, 114] im *Koma* oder Stupor [70, 81, 84, 116] ein, die ebenfalls mit einer terminalen *zentralen Hyperthermie* [70, 81, 84, 89, 93, 94, 116] sehr häufig einhergehen, während eine Bronchopneumonie oder Lungenembolie oft unmittelbare Todesursache sind.

Die *Reflexe* sind im Terminalstadium in der Regel erloschen oder kaum auslösbar [70, 81] und auch das *Babinskische Zeichen*, das lange Zeit, wie bei unserer 1. Patientin, konstant zu beobachten ist, kann nicht mehr ausgelöst werden [70]. 2 Tage vor dem Tode der 1. Patientin kam es nicht nur zu einem vollkommenen Sistieren der Hyperkinesen, sondern auch die Rigidität verschwand, so daß es zu einer totalen *Muskelhypotonie* kam. Es sind jedoch auch Endverläufe beschrieben worden, bei denen eine *Dekortikationsrigidität* [53, 84, 87, 111] oder *Myoklonien* bis zum Ende bestanden, oder, wo der Tod, wie bei der Patientin Creutzfeldts, aus einem *Status epilepticus* heraus erfolgte.

5. EEG-Veränderungen bei der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit

Die in den EEG-Ableitungen der ersten 3 Patienten beobachteten Veränderungen sind so charakteristisch, daß sie zusammen mit der klinischen Symptomatik den Verdacht auf eine Jakob-Creutzfeldt-Krankheit lenken konnten: Sog. *triphasische Komplexe* bestehend aus biphasischen steilen Potentialen und langsamen Nachschwankungen, rhythmisch in regelmäßigen Intervallen bilateral-synchron während der ganzen Ableitungsdauer auftretend. Diese charakteristischen Veränderungen, die von der französischen Schule die Bezeichnung „activité paroxystique périodique permanente“ erhalten hat, ist 1954 von Nevin u. Jones erstmalig bei subakuter spongiöser Encephalopathie und in der Folgezeit von zahlreichen anderen Autoren auch bei der klassischen Form der Jakob-Creutzfeldt-Krankheit und ihrer Varianten beschrieben worden. Diese Veränderungen sind, wie unsere ersten 3 Fälle zeigen, keinem bestimmten Krankheitsstadium zuzuordnen.

Aus der Literatur geht hervor, daß sie bei Beginn ihres Auftretens über einer Hirnregion *lokalisiert* auftreten können [46]. Sie können bis zum Tode konstant bestehen bleiben oder in EEG-Muster übergehen, wie sie von der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis bekannt sind [77]. Schmerzreize, akustische und optische Reize haben entweder einen aktivierenden oder vorübergehend hemmenden Einfluß auf die EEG-Veränderungen. Während des Krankheitsverlaufes nimmt die Reaktivität der EEG-Veränderungen durch akustische und optische Reize ab und erlischt schließlich vollständig [77]. Die EEG-Veränderungen können *von myoklonischen Zuckungen begleitet* sein, sie treten jedoch auch völlig unabhängig und lange, bevor myoklonische Zuckungen erstmalig im Krankheitsverlauf erscheinen, auf [48].

Bei gleichzeitiger EMG-Ableitung besteht meistens eine zeitliche Dissoziation von EEG und entsprechenden EMG-Veränderungen [80]. Nicht in jedem Fall treten diese kennzeichnenden EEG-Veränderungen bei der Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit auf. In wenigen Fällen sind normale EEG-Befunde beschrieben worden [1,94,50]. Weitaus häufiger treten uncharakteristische Allgemeinveränderungen mit Verlangsamung der Hintergrundtätigkeit, diffuser Delta- und Theta-Aktivität bei fehlendem Lidschlußeffekt auf [4]. Diese Allgemeinveränderungen können dabei ihr Maximum über den frontalen und temporalen Hirnregionen zeigen und auch kombiniert sein mit fokalen Dysrhythmien [107] oder lokalisierten Anomalien [17], die die Diagnostik fehlerleiten und Anlaß zu ergebnislosen cerebralen Kontrastmitteluntersuchungen bilden. Gelegentlich sieht man auch paroxysmale, bilateral-synchrone Gruppen von Delta-Wellen mit Maximum über den fronto-temporalen oder hinteren Schädelregionen [116]. Bei einigen Krankheitsverläufen wurden durch Flimmerlichtaktivierung symmetrisch über der Frontopräzentral-Region regelmäßige Theta-Wellen aktiviert.

Die periodischen EEG-Veränderungen sind, wie unsere 3 ersten Fälle zeigen, keinem bestimmten Krankheitsstadium zuzuordnen, auch konnten wir nicht eine Entwicklung des EEG-Musters über langsam zunehmende Allgemeinveränderungen verfolgen. Im Gegensatz zu unseren Beobachtungen haben kürzlich Burger *et al.* [25] in EEG-Verlaufsuntersuchungen von 8 Patienten mit Jakob-Creutzfeldt-Krankheit in den frühen Krankheitsstadien zuerst eine mehr oder weniger ausgeprägte Verlangsamung der Hintergrundtätigkeit, vereinzelt asymmetrisch abgegrenzt, beobachtet, während die periodischen EEG-Muster nicht früher als in der zweiten Krankheitswoche auftraten. Nachdem das typische EEG-Muster sichtbar geworden war, überlebten ihre Patienten nicht länger als 8 Wochen. Diese Beobachtung können wir nur bei Fall 2 und 3 bestätigen; Fall 1 starb dagegen erst 11 Wochen nach dem erstmaligen Erscheinen des pathologischen EEG-Musters.

Diese charakteristischen rhythmischen EEG-Veränderungen sehen wir allerdings nicht als krankheitsspezifisch an. Ganz ähnliche Veränderungen mit triphasischen Komplexen konnten wir selbst bei einem Fall feststellen, der aufgrund des pathologisch-anatomischen Befundes einer Pickschen Erkrankung diagnostisch zugeordnet wurde. Unsere differentialdiagnostischen Überlegungen müssen sich bei solchen EEG-Veränderungen auch auf die metabolischen Encephalopathien richten [47]. Beim Leberkoma wurden Krankheitsstadien beobachtet, in denen im EEG bilateral-synchron triphasische Komplexe auftreten [12,47]. Ähnliche Veränderungen sind von Lam bei einem Gliom im Bereich des Thalamus beschrieben worden [78]. Die ganz ähnlichen pathologischen EEG-Veränderungen, die bei cerebralen Lipoidosen beobachtet wurden, haben mehr theoretisches Interesse, da diese Krankheitsbilder nur im Kindesalter auftreten [18]. Den Unterschied der Veränderungen zu den typischen Veränderungen, die bei der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis auftreten, hat besonders Radermecker herausgestellt [98]. Allerdings hat

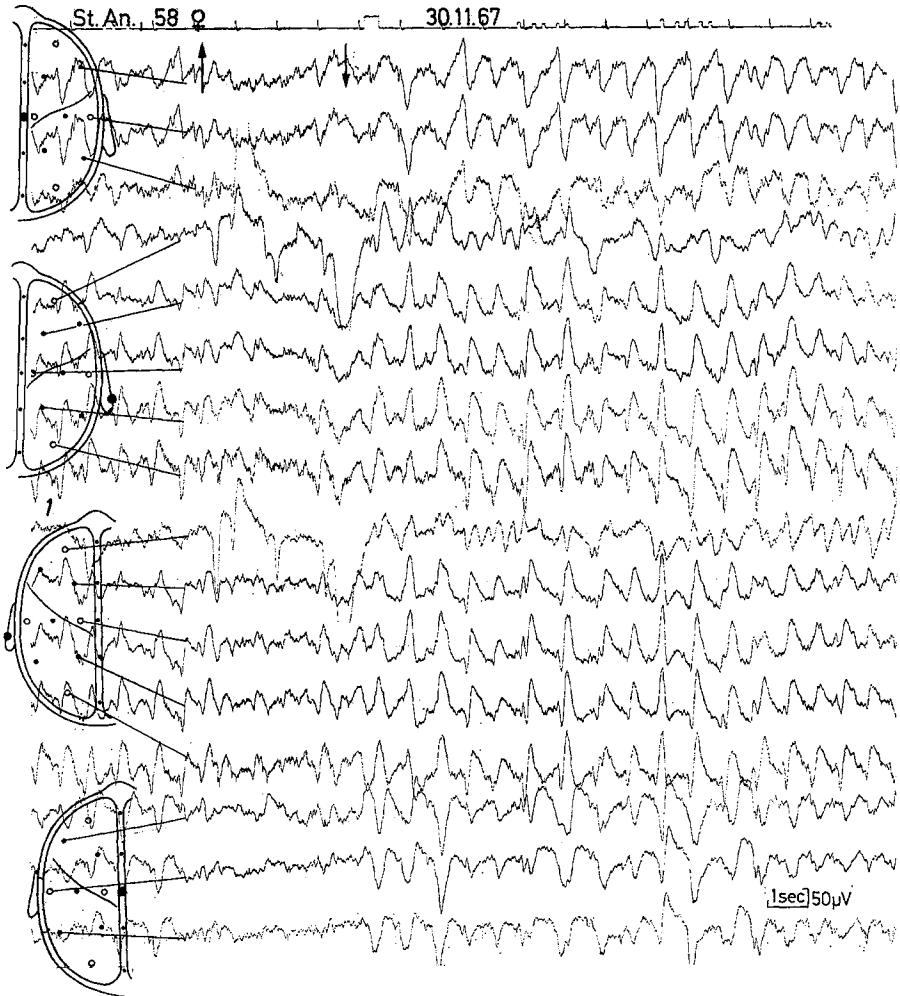


Abb. 2a. Fall 1. EEG vor Injektion von Valium: Kontinuierlich bilateral synchron sog. triphasische Komplexe von steilen und langsamen Potentialen

Lafon einen EEG-Befund veröffentlicht, den er kurz vor dem Tode einer Patientin mit einer Jakob-Creutzfeldt-Krankheit erheben konnte [77]. Dieser EEG-Befund zeigt hohe paroxysmale Komplexe in größeren Intervallen, ähnlich wie sie bei der subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis beobachtet werden. Ganz selten können ähnliche periodische EEG-Muster auch bei cerebraler Anoxie nach Herzstillstand auftreten [96a-]

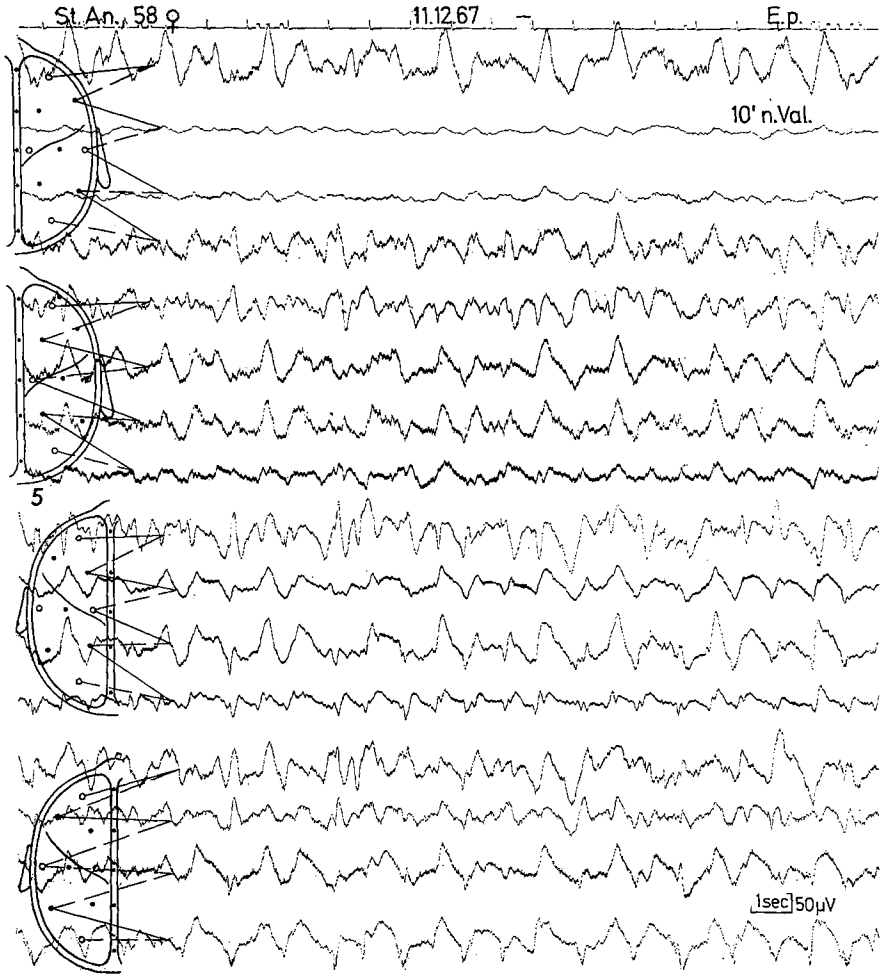


Abb.2b. Fall 1. EEG 10 min nach Injektion von 10 ml Valium i.v.: Rückbildung der triphasischen Komplexe, deutliche Verlangsamung der Aktivität mit vorwiegend steilen Delta-Wellen

Die entfernte Ähnlichkeit der monomorphen EEG-Veränderungen mit den anfallsspezifischen bilateral-synchronen Spike-Wave-Komplexen legt es nahe, den Effekt von verschiedenen *antikonvulsiven Medikamenten* auf das EEG-Muster zu studieren. Während die bekannten antikonvulsiven Medikamente *keinen* wesentlichen Einfluß zeigten, ließ sich unter der i.v. Injektion von *Valium* eine unterschiedliche Wirkung nachweisen [18,21,47,115].



Abb.3a. Fall 3. EEG vor Valium-Injektion: Kontinuierlich bilateral synchron triphasische Komplexe von spitzen und steilen Potentialen

Übereinstimmend stellten die meisten Untersucher eine Blockierung der myoklonischen Bewegungsstörungen fest, eine Unterdrückung des pathologischen EEG-Musters fanden nur Richter *et al.* [102]. Wir selbst untersuchten den Einfluß von Valium auf die EEG-Veränderungen bei unseren beiden ersten Patienten. Bei Fall 1 mit Jakob-Creutzfeldt-Krankheit kam es unter Einfluß von Valium 1–2 min nach Injektion zu einer Dehnung und Abflachung der bilateral-synchronen Komplexe. Die steilen Komponenten wurden fast vollständig unterdrückt. Bereits 10 min nach Injektion traten steile Wellen wieder auf und nach 30 min war nahezu das Ausgangsmuster wieder sichtbar. Die hemiballistischen Bewegungsabläufe, die vereinzelt während der Ableitung auftreten, wurden durch Valium in keiner Weise beeinflußt (Abb.2a und b).

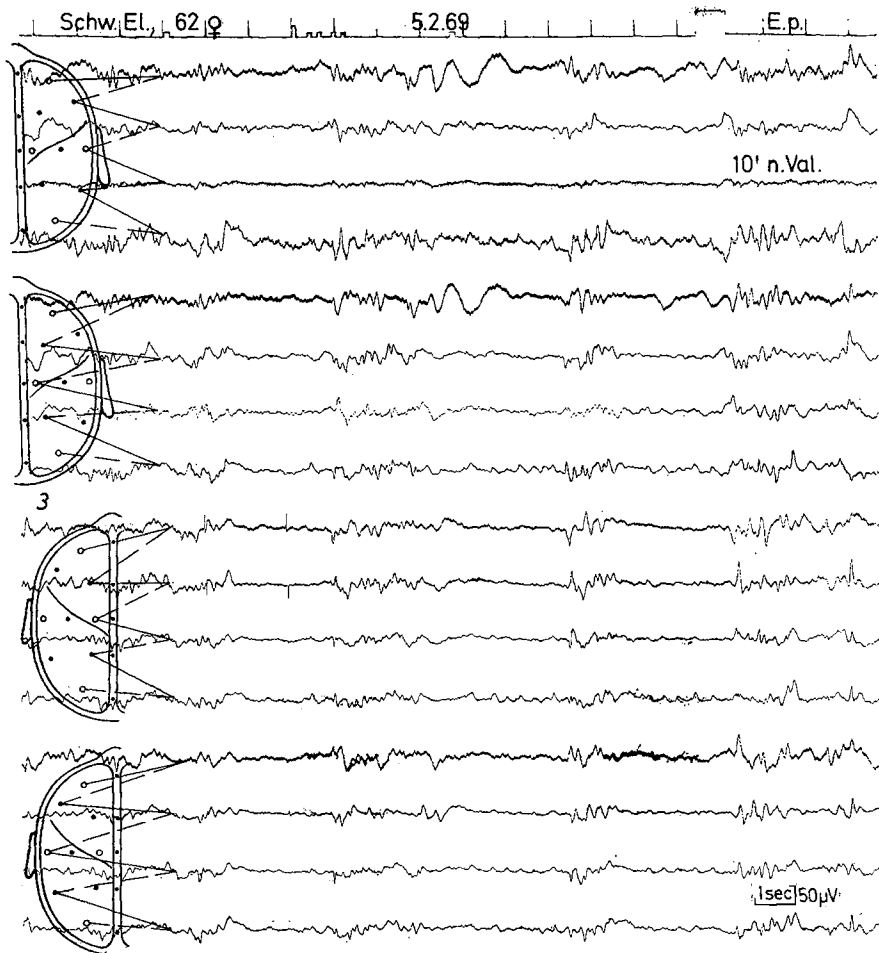


Abb. 3b. Fall 3. EEG 10 min nach i.v.-Injektion von 10 ml Valium: Völlige Rückbildung der Komplexe von spitzen und steilen Potentialen

Ganz verschieden und viel nachhaltiger war die Veränderung des EEGs bei Fall 3 mit einer subakuten spongiösen Encephalopathie (Abb. 3a und b). Unmittelbar nach der Injektion kam es zu einer Art Rarefizierung des EEG-Musters: Die Komplexe folgten nicht kontinuierlich aufeinander, sondern zwischen den Komplexen trat eine Abflachung der Kurve auf. 2–3 min nach der Injektion wurde eine Normalisierung der Kurve in der Weise sichtbar, daß die abnormen Komplexe durch eine langsame alpha-artige Tätigkeit ersetzt wurden, in der nur noch vereinzelt steile Theta-Wellen zu erkennen waren. Auffallend war dabei allerdings eine fast rhythmische intermittierende Abflachung der Aktivität. 30 min nach Injektion hatte sich das Ausgangsmuster noch nicht zurückgebildet. Doch traten jetzt wieder häufiger steile Wellen in Erscheinung. Eine Deutung dieses sichtbaren unterschied-

lichen Valiumeffektes kommt über Vermutungen nicht hinaus und führt zu der Frage, welche anatomisch pathologischen Veränderungen mit dem pathologischen EEG-Muster korreliert werden können. Die Synchronizität der abnormen Komplexe bei der Jakob-Creutzfeldt-Krankheit erklärt Nevin selbst durch eine Interaktion der corticalen Neurone. Die hirnpathologischen Befunde weisen nicht nur auf eine Läsion im Bereich der Hirnrinde, sondern auch im Bereich der Basalganglien, wobei häufig selektiv die medialen Kerngebiete des Thalamus von den pathologischen Veränderungen betroffen sind. Es muß daher auch die Beteiligung des sog. unspezifischen thalamo-corticalen Projektionssystems an der Entstehung des EEG-Musters diskutiert werden.

Rayport [99] konnte sowohl im Bereich der Hirnrinde als auch intracerebral im Globus pallidus bei Patienten mit pathologisch-anatomisch bestätigter Jakob-Creutzfeldt-Krankheit das typische triphasische EEG-Muster nachweisen. Dieser Befund weist ebenfalls darauf hin, daß an der Entstehung der pathologischen EEG-Komplexe ein corticaler und ein subcorticaler Herd beteiligt sein müssen.

Unklar bleibt, ob neben der Topik des Krankheitsprozesses auch die unterschiedlich ausgeprägten histopathologischen Veränderungen, die Astrogliose, die spongiösen Veränderungen oder der Nervenzellverlust für die Ausformung des EEG-Musters bestimmend sind. Die ungleiche Beeinflussung des EEG-Musters durch Valium bei der „*eigentlichen*“ Jakob-Creutzfeldtschen Krankheit und der „*subakuten spongiösen Encephalopathie*“ könnte auf einen unterschiedlichen topischen oder histopathologischen Prozeß hinweisen, der ohne Valium nicht zu erkennen ist. Man sollte jedoch nicht versuchen, aus diesen unterschiedlichen EEG-Veränderungen zwei verschiedene Krankheitsbilder aufstellen zu wollen.

Wie unsere 4 Fälle zeigen, überschneidet sich die Klinik trotz unterschiedlichen Verlaufs in der Ausgestaltung bestimmter psychiatrischer und neurologischer Syndrome so weit, daß ein einheitliches Krankheitsbild entsteht, und auch im histologischen Befund können Beobachtungen trotz unterschiedlichen klinischen Bildes weitgehend ähneln.

Nicht nur aus histologischer Sicht ist deshalb den „*unicistes*“ (Alemà, Garcin, Stochdorph) beizupflichten: „*Il n'existe qu'une différence de degré (en particulier en ce concerne la spongiose)*“, sondern auch von der Klinik her ist man berechtigt, diese hirnorganischen Prozesse unter dem gemeinsamen Begriff „*Jakob-Creutzfeldt-Syndrom*“ zusammenzufassen.

Literatur

1. Abbott, J.: The EEG in Jakob-Creutzfeldt's disease. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 11, 184 (1959)
2. Abély, P., Changeur, P., Moniot, M., Thomas, J.: A propos d'un cas précoce de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Présentation de la malade. *Ann. méd.-psychol.* 124, 421–425 (1966)
3. *Acta Neuropathologica*, Suppl. III: Symposium on presenile spongy encephalopathies. Venetia June 4–9, 1965. Eds.: G. L. Guazzi, F. Seitelberger. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; Wien-New York: Springer 1967.

4. Alemà, A., Bignami, A., Ederli, A., Merigliano, D.: Les cas d'encéphalopathie spongieuse de la présénilité observés dans la ville de Rome. Siehe [3], S. 3—6.
5. Allen, I. V., Dermott, E., Connolly, J. H., Hurwitz, L. J.: A study of a patient with the amyotrophic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* **94**, 715—724 (1971)
6. Alpers, B. J.: Diffuse progressive degeneration of the grey matter of the cerebrum. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **25**, 469—505 (1931)
7. Alzheimer, A.: Über eine eigenartige Erkrankung des zentralen Nervensystems mit bulbären Symptomen und schmerzhaften spastischen Krampfständen der Extremitäten. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **33**, 45—59 (1916)
8. Ambrosetto, C., Dazzi, P., Gambetti, Lugaresi: Un cas d'encéphalopathie dyskinétique, amaurotique et myoclonique de Creutzfeldt-Jakob. Siehe [3], S. 73
- 8a. Amler, G., Bergemer, M.: Typisches EEG-Muster beim Creutzfeldt-Jakob'schen Syndrom unter Berücksichtigung diagnostischer und differentialdiagnostischer Gesichtspunkte. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **154**, 373—383 (1967)
9. Beck, E., Daniel, P. M., Matthews, W. B., Stevens, D. L., Alpers, M. P., Asher, D. M., Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J., Jr.: Creutzfeldt-Jakob disease. The neuropathology of a transmission experiment. *Brain* **92**, 699—716 (1969)
10. Behar, M., Sroka, C., Elian, M., Kott, E., Korczyn, A., Bornstein, B., Sandbank, U.: Creutzfeldt-Jakob disease and its relations to presenile dementia. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **198**, 87 (1970)
11. Behrman, S., Mandybur, T., McMenemey, W.-H.: Un cas de maladie Creutzfeldt-Jakob à la suite d'un traumatisme cérébral. *Rev. neurol.* **107**, 453—459 (1962)
12. Bickford, R. G.: Electroencephalographic and physiologic aspects of neurological disorders associated with disease of the liver. *Excerpta med. (Amst.)* **39**, 23 (1962)
13. Bonduelle, M., Escourolle, R., Bouygues, P., Lormeau, G., Ribadeau-Dumas, J.-L., Merland, J.-J.: Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale. Observation anatomo-clinique. *Rev. neurol.* **125**, 197—209 (1971)
14. Bornstein, S., Jervis, G. A.: Presenile dementia of the Jakob type. *Arch. Neurol. (Chic.)* **74**, 598—610 (1955)
15. Bostroem, A.: Spastische Pseudosklerose. In: *Handbuch der Inneren Medizin*, 3. Aufl., S. 700—702. Hrsg.: G. v. Bergmann. Berlin: Springer 1939
16. Boudin, G., Pépin, B., Milhaud, M.: Maladie de Creutzfeldt-Jakob à symptomatologie cérébelleuse dominante. Etude anatomo-clinique d'un Cas. *Rev. neurol.* **113**, 73—75 (1965)
17. Boudin, G., Pépin, B., Barbizet, J., Milhaud, M.: Quatre observations anatomo-cliniques de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Siehe [3], S. 30—33
18. Bourdoursques, J., Toga, M., Roger, J., Naquet, R., Khalil, R., Gosset, A., Baurand, G., Hassoun, J.: Encéphalopathie présénile d'évolution subaiguë type Heidenhain. *Rev. neurol.* **119**, 468—476 (1968)
19. Braham, J.: Jakob-Creutzfeldt disease: Treatment by Amantadine. *Brit. med. J.* **1971**, 212—213
20. Brion, S.: Encéphalopathie spongieuse de la présénilité et syndrome de Creutzfeldt-Jakob. Siehe [3], S. 16—21
21. Broughton, R., Vera, C., Meier-Ewert, K., Ebe, M., Andermann, F.: H-reflex studies and the effects of i.v.-diazepam (Valium) in subacute sclerosing leucoencephalitis. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **24**, 288 (1968)
22. Brown, P., Hooks, J., Roos, R., Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J., Jr.: Attempt to identify the agent for Creutzfeldt-Jakob disease by CF antibody relationship to known viruses. *Nature New Biol.* **235**, 149—152 (1972)

23. Brownell, B., Oppenheimer, D. R.: An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **28**, 350—361 (1965)
24. Brun, A., Gottfries, C. G., Roos, R. E.: Studies of the monoamine metabolism in the central nervous system in Jakob-Creutzfeldt disease. *Acta neurol. scand.* **47**, 642—645 (1971)
25. Burger, L. J., Rowan, A. J., Goldensohn, E. S.: Creutzfeldt-Jakob disease. An electroencephalographic study. *Arch. Neurol. (Chic.)* **26**, 428—433 (1972)
26. Capon, A., Flament, J., Guazzi, G. C.: Le rôle de la barrière hémato-encéphalique dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob-Heidenhain-Nevin. *Siehe* [3], S. 47—53
27. Capon, A., Flament, J., Guazzi, G. C.: Necrobiose cytotoxique et parfois histotoxique dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob-Heidenhain-Nevin. *Siehe* [3], S. 86—91
28. Castan, Ph., Labauge, R.: Trois observations d'encéphalopathies hypertoniques et myocloniques à l'évolution subaiguë survenant à l'âge présénile avec et sans spongieuse. *Siehe* [3], S. 22—23
29. Castan, Ph., Titeca, J.: La variété cerebello-visuelle de l'encéphalopathie de Creutzfeldt-Jakob. *Siehe* [3], S. 85
30. Castan, Ph., Titeca, J.: Place du syndrome d'Heidenhain dans le cadre des encéphalopathies subaiguës. Relations analogiques avec certaines encéphalopathies toxiques connues. *Acta neurol. belg.* **65**, 407—427 (1965)
31. Christensen, E., Brun, A.: Subacute spongiform encephalopathy. *Neurology (Minneap.)* **13**, 455—463 (1963)
32. Cobb, W. A., Martin, F., Pampiglione, G.: Cerebral Lipoidosis: An electroencephalographic study. *Brain* **75**, 343—357 (1952)
33. Coërs, Chr., Castan, Ph., van Reeth, P. Ch., Périer, O.: Etude anatomo-clinique d'un cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob, variété d'Heidenhain. *Siehe* [3], S. 42—46
34. Colle, G., Miranda-Nives, G.: Dégénérescence spongieuse présénile du type Creutzfeldt-Jakob avec lésions séniles et vasculaires. (Diagnostic différentiel.) *Siehe* [3], S. 34—36
35. Colmant, H. J.: Unilaterale Jakob-Creutzfeldtsche Erkrankung. In: Vitalität. Hrsg. H. J. Colmant. Festschrift zum siebzigsten Geburtstag von Prof. Dr. H. Bürger-Prinz, S. 150—165. Stuttgart: F. Enke 1968
36. Creutzfeldt, H. J.: Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **57**, 1—18 (1920)
37. Crompton, M. R.: Alper's disease. A variant of Creutzfeldt-Jakob disease and subacute spongiform encephalopathy? *Acta neuropath. (Berl.)* **10**, 99—104 (1968)
38. Davison, Ch.: Spastic pseudosclerosis (Cortico-pallido-spinal Degeneration). *Brain* **55**, 247—264 (1932)
39. Davison, C., Rabiner, A. M.: Spastic pseudosclerosis. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **44**, 573—598 (1940)
40. De Ajuriaguerra, J., Hecaen, H., Layani, F., Sadoun, R.: Dégénération cortico-striato-spinale. *Rev. neurol.* **89**, 81—99 (1953)
41. Dioli, G. L., Castan, Ph., Lechi, A.: Observation anatomo-clinique d'un cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Siehe* [3], S. 74—75
42. Eyrich, M.: Kasuistischer Beitrag zur Lehre von den primären Automatismen (Fall 3 Heidenhain). *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **102**, 283—293 (1926)
43. Fleischhacker, H.: Afamiliäre chronisch progressive Erkrankung des mittleren Lebensalters vom Pseudosklerosetyp. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **91**, 1—23 (1924)
44. Foley, J. M., Denny-Brown, D.: Subacute progressive encephalopathy with bulbar myoclonus. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **16**, 133—136 (1957)

45. Foncin, J. F., Gaches, J., Le Beau, J.: Encéphalopathie spongiforme (apparentée à la maladie de Creutzfeldt-Jakob). *Rev. neurol.* **111**, 507—515 (1954)
46. Foncin, J. F., Gaches, J., Breton, J.: Maladie de Creutzfeldt-Jakob d'évolution aiguë. *Rev. neurol.* **105**, 66—69 (1961)
- 46a. Friede, R. L., De Jong, R. N., Arbor, A.: Neuronal enzymatic failure in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol. (Chic.)* **10**, 181—195 (1964)
47. Gaches, J.: Sur l'effet du Valium dans un cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Persönliche Mitteilung
48. Gaches, J., Foncin, J. F.: Trois cas d'affections du groupe Creutzfeldt-Jakob. Siehe [3], S. 80—84
49. Gaches, J., Foncin, J. F., Le Beau, J.: Encéphalopathie spongiforme (apparentée à la maladie de Creutzfeldt-Jakob): Biopsie étudiée au microscope électronique, confirmation autopsie. *Rev. neurol.* **111**, 507—515 (1964)
50. Garcin, R., Brion, S.: La maladie de Creutzfeldt-Jakob et les dégénérescences corticostrées du présénium. *Évolut. psychiat.* **31**, 273—285 (1966)
51. Garcin, R., Brion, S., Khocheviss, A.: Le syndrome de Creutzfeldt-Jakob et les syndromes corticostrées du présénium. *Rev. neurol.* **109**, 419—441 (1963)
52. Garcin, R., Bertrand, J., van Bogaert, L., Gruner, J., Brion, S.: Sur un type nosologique spécial de syndrome extra-pyramidal avec mouvements involutaires particuliers. *Rev. neurol.* **83**, 161—179 (1950)
53. Garzuly, F., Jellinger, K., Putz, P.: Subakute spongiöse Encephalopathie (Jakob-Creutzfeldt-Syndrom). Klinisch-morphologische Analyse von 9 Fällen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **214**, 207—227 (1971)
54. Gibbs, C. J., Jr., Asher, D. M., Alpers, M. P., Beck, E., Daniel, P. M., Matthews, W. B.: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. *Science* **161**, 388—389 (1968)
55. Gibbs, C. J., Gajdusek, D. C.: Infection as the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Science* **165**, 1023—1025 (1969)
56. Goldhammer, Y., Bubis, J. J., Darova-Pinhas, I., Braham, J.: Subacute spongiform encephalopathy and its relation to Jakob-Creutzfeldt disease: report on six cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **35**, 1—10 (1972)
57. Gordon, E. B.: Serial EEG studies in presenile dementia. *Brit. J. Psychiat.* **114**, 779—780 (1968)
58. Gruner, J.-E., Kurtz, D.: Sur les limites de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Siehe [3], S. 56—59
59. Heidenhain, A.: Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems im Präsenium. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **118**, 49—114 (1929)
60. Hierons, R., Strich, S. J.: Subacute spongiform encephalopathy. Siehe [3], S. 14—15
61. Inghirami, L., Arfel-Lapdeville, G.: Note on the EEG in some thalamic tumors. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **6**, 525 (1954)
62. Jacob, H.: Differentialdiagnose perniziöser Involutionspsychosen, praeseniler Psychosen und Psychosen bei Involutionspellagra. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **201**, 17—52 (1960)
63. Jacob, H.: Zur klinisch-neuropathologischen Differentialdiagnose praesenil-involutiver Erkrankungen des ZNS. (Praesenile Demenz [McMenemey und Pollak], Creutzfeldt-Jakobsche Krankheit, Kraepelinsche Krankheit, perniziöse Involutionspsychose, involutive Pellagra-Psychose). Siehe [3], S. 110—118
64. Jacob, H., Eicke, W., Orthner, N.: Zur Klinik und Neuropathologie der subakuten praesenilen spongiösen Atrophien mit dyskinetischem Endstadium. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **178**, 330—357 (1958)

65. Jacob, H., Pykrosch, W., Strübe, H.: Die erbliche Form der Creutzfeldt-Jakob'schen Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **184**, 653—674 (1950)
66. Jakob, A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befund. (Spastische Pseudosklerose, Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden.) *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **64**, 147—228 (1921)
67. Jervis, G. A., Hurdum, H. M., O'Neill, F. J.: Presenile psychosis of the Jakob type. *Amer. J. Psychiat.* **99**, 101—109 (1942)
68. Jansen, J., Monrad-Krohn, G. H.: Über die Creutzfeldt-Jakobsche Krankheit. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **163**, 670—704 (1938)
69. Josephy, H.: Jakob-Creutzfeldtsche Krankheit. In: *Handbuch der Neurologie*. Hrsg.: O. Bumke u. O. Foerster, Bd. 16, S. 882—886. Berlin: Springer 1936
70. Katzman, R., Kagan, E. H., Zimmermann, H. M.: A case of Jakob-Creutzfeldt-Disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **20**, 78—104 (1961)
71. Keschner, M.: Discussion of Davison's and Rabiner's paper on spastic pseudosclerosis. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **44**, 595—597 (1940)
72. Kirschbaum, W.: Zwei eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Art der spastischen Pseudosklerose (Jakob). *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **92**, 175—220 (1924)
73. Kirschbaum, W.: Jakob-Creutzfeldt-Disease. New York: American Elsevier Publ. Comp. 1968
74. Koch, G.: Creutzfeldt-Jakobsche Krankheit (Spastische Pseudosklerose). In: *Humangenetik*. Hrsg.: P. E. Becker, Bd. V/1, S. 188—190. Stuttgart: G. Thieme 1966
75. Kollmannsberger, A., Kugler, J., Eymer, K. P.: Über Encephalopathien bei Leberkrankheiten (unter besonderer Berücksichtigung elektroencephalographischer Befunde). *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.*, 72 Kongr., 230—238 (1966)
76. Kott, E., Bornstein, B., Sandbank, U.: Ataxic form of Creutzfeldt-Jakob disease. Its relation to subacute spongiform encephalopathy. *J. neurol. Sci.* **5**, 107—113 (1967)
77. Lafon, R., Labauge, L., van Bogaert, L., Castan, Ph.: Sur l'unité histopathologique des encéphalopathies subaiguës. *Rev. neurol.* **112**, 201—227 (1965)
78. Lam, R. L.: An unusual EEG associated with thalamic tumor. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **2**, 329—330 (1950)
79. Layton, D. D.: Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **4**, 207 (1961)
80. Lesse, S.: The EEG in diffuse Encephalopathies. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **79**, 359—361 (1958)
81. Macchi, G., Lechi, A.: L'état spongieux dans le diagnostic histopathologique des encéphalopathies du présénium. Siehe [3], S. 54—55
82. Mandybur, T., Thomas, E.: Über eine spongiöse Encephalopathie mit Striatum-Befall. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **187**, 175—183 (1965)
83. Margulies, M. E.: Jakob-Creutzfeldt Syndrome. *Proc. 1st Int. Congr. neurol. Sci., Brussels 1957*, Vol. IV, p. 70. London: Pergamon Press 1959
84. Martin, J. J.: Topographie et signification des lésions thalamiques dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob et les formes apparentées. *J. Hirnforsch.* **8**, 137—159 (1966)
85. Martin, J. J.: Les lésions de la couche optique dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob et les formes apparentées. *Étude topographique de treize cas*. Siehe [3] S. 92—103
86. Martin, L., Joris, C.: Essai de définition histochemique du contenu intracytoplasmique neuronal et glial dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob et les formes apparentées. Siehe [3], S. 104—109

87. Matjényi, K.: Beiträge zur Pathologie der subakuten spongiösen Encephalopathie. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 491—506 (1965)
88. May, W. W.: Creutzfeldt-Jakob disease. I. Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta neurol. scand.* **44**, 1—32 (1968)
89. May, W. W., Itabashi, H. H., De Jong, R. N.: Creutzfeldt-Jakob disease. II. Clinical, pathologic, and genetic study of a family. *Arch. Neurol. (Chic.)* **19**, 137—149 (1968)
90. Meggendorfer, F.: Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudosklerose Jakobs. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **128**, 337—341 (1930)
91. Menozzi, C., Scarlato, G.: La malattia di Jakob-Creutzfeldt. Revisione critica ed illustrazione di due casi anatomo-clinici. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.* **103**, 47—91 (1969)
92. Meyer, A., Leigh, D., Bagg, C. E.: A rare presenile dementia associated with cortical blindness (Heidenhain's Syndrome). *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **17**, 129—133 (1954)
93. Michel, D., Tommasi, M., Masson, R., Rochet, R., Berthezéne, F., Schott, B.: Encéphalopathie spongieuse tardive de type Creutzfeldt-Jakob avec importantes lésion cérébelleuses. Etude anatomo-clinique d'un cas. *Ann. méd.-psychol.* **126**, 114 (1968)
94. Minauf, M.: Beitrag zur subakuten spongiösen Encephalopathie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **206**, 146—160 (1964)
95. Nevin, S., McMenemey, W. N., Behrmann, S., Jones, D. P.: Subacute spongiform encephalopathy. A subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction. (Spongiform cerebral atrophy.) *Brain* **83**, 519—564 (1960)
96. Nevin, S., Barnard, R. O., McMenemey, W. H.: Different types of Creutzfeldt-Jakob disease. Siehe [3], S. 7—13
- 96a. Nilsson, B. Y., Olsson, Y., Sourander, P.: Electroencephalographic and histopathological changes resembling Jakob-Creutzfeldt disease after transient cerebral ischemia due to cardiac arrest. *Acta neurol. scand.* **48**, 416—426 (1972)
97. Penin, H.: Über den diagnostischen Wert des Hirnstrombildes bei der hepatoportalen Encephalopathie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **35**, 173—234 (1967)
98. Radermecker, J.: Subakute sklerosierende Leukoencephalitis: EEG-Variationsbreite. *Wien. Z. Nervenheilk.* **13**, 204 (1957)
99. Rayport, M.: Electroencephalographic, corticographic and intracerebral potentials in two anatomically verified cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **55**, 922 (1963)
100. Reggiani, R., Solimé, F., Nizzoli, V., Guazzi, G. C.: La necrobiose et la lipophanérose, gliale et neuronale, dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob-Heidenhain-Nevin. Existe-il des altérations de la substance blanche? Siehe [3], S. 76—79
101. Ribadeau-Dumas, J. L., Escourolle, R., Castaigne, P.: Syndrome de Creutzfeldt-Jakob: Etude ultrastructurale de trois observations. *Rev. neurol.* **121**, 405—422 (1969)
102. Richter, H. R.: Valium dans un cas d'encéphalopathie spongieuse. *Rev. neurol.* **118**, 532—534 (1967)
103. Sandbank, U., Chemke, J.: A case of infantile Jakob-Creutzfeldt disease. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 331—335 (1965)
104. Scarlato, G., Menozzi, C.: Two cases of presenile spongiform encephalopathy (Jakob-Creutzfeldt disease). Siehe [3], S. 24—29
- 104a. Schlote, W.: Subakute präsenile spongiforme Encephalopathie mit occipitalem Schwerpunkt und Rindenblindheit (Heidenhain-Syndrom). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **213**, 345—369 (1970)

105. Scholz, W.: Krankheitsprozeß und anatomisches Symptom. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Hrsg.: Lubarsch, Henke u. Rössl, Bd. 13/1 A, S. 19. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957
106. Scholz, W.: zitiert n. G. Peters: Klinische Neuropathologie, S. 247. Stuttgart: G. Thieme 1970
107. Siedler, M., Malmud, H.: Creutzfeldt-Jakob's disease. Clinico-pathologic report of 15 cases and review of the literature (with special reference to a related disorder designated as subacute spongiform encephalopathies). J. Neuropath. exp. Neurol. **22**, 381—402 (1963)
108. Sigwald, J., Chomette, G., Raverdy, Ph., Verdrenne, C., Bouttier, D., Auriol, M.: Forme de Heidenhain de syndrome de Creutzfeldt-Jakob. Observation anatomo-clinique. Rev. neurol. **116**, 258—265 (1967)
109. Silberman, J., Cravioto, H., Feigin, I.: Cortico-striatal degeneration of the Creutzfeldt-Jakob type. J. Neuropath. exp. Neurol. **20**, 105—118 (1961)
110. Sluga, E., Seitelberger, F.: Beitrag zur spongiösen Encephalopathie. Siehe [3], S. 60—72
111. Spalke, G., Rompel, K.: Subakute spongiöse Encephalitis. Zur Frage der infektiösen Genese der Creutzfeldt-Jakobschen Erkrankung. Acta neuropath. (Berl.) **22**, 88—94 (1972)
112. Stadler, H.: Über Beziehungen zwischen Creutzfeldt-Jakobscher Krankheit (spastische Pseudosklerose) und Pellagra. Z. ges. Neurol. Psychiat. **165**, 326—332 (1939)
113. Stefanko, S., Zerbrowski, S., Goldszajn, M.: Subacute spongiform encephalopathy. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **100**, 433—439 (1967)
114. Stender, A.: Weitere Beiträge zum Kapitel „Spastische Pseudosklerose Jakobs“. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **128**, 528—543 (1930)
115. Tassinari, C. A., Poiré, R., Pinsard, N., Regis, H., Roger, J., Gastaut, H.: Action du Diazepam (Valium) sur les mouvements anormaux non épileptiques. Rev. neurol. **113**, 372—381 (1965).
116. Tsukiyama, K., Omura, I., Kobayashi, Y., Kuga, Ch.: Animal studies on the so called triphasic waves. Excerpta med. (Amst.) **27**, 221 (1961)
117. Terzian, H., Rizzuto, N., Patarnello, L., Martin, J. J.: Sur une forme particulière de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, avec dissociation anatomo-clinique. Siehe [3], S. 37—41
118. Van Rossum, A.: Spastic pseudosclerosis. (Creutzfeldt-Jakob disease). In: Handbook of Clinical Neurology. Eds.: P. J. Vinken and G. W. Bruyn, Vol. 6, pp. 726—760. New York: North Holland Publ. 1968
119. Von Economo, C., Schilder, P.: Eine der Pseudosklerose nahestehende Erkrankung im Praesensium. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **55**, 1—26 (1920)
120. Wilkins, R. H., Brody, I. A.: Creutzfeldt-Jakob disease. Arch. Neurol. (Chic.) **25**, 572—573 (1971)
121. Zimmermann, R.: Ein weiterer Fall von Pseudosklerosis spastica. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **116**, 1—15 (1928)

Dr. med. R. Meyendorf
 Psychiatrische Klinik der Nervenkrankheiten
 der Universität
 D-8000 München 2
 Nußbaumstr. 7
 Bundesrepublik Deutschland