

Beitrag zur familiären spongiösen glioneuronalen Dystrophie

B. Bohnert und H. Noetzel

Neuropathologische Abteilung: (Prof. Dr. H. Noetzel) des Pathologischen Instituts
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br.

Eingegangen am 22. Mai 1973

Familial Spongiform Glioneuronal Dystrophy

Summary. Report of 3 cases of familial subacute spongioform glioneuronal dystrophy in a brother and sister, who died at the ages of 10 and 11 years and a male from the pedigree, published by Klein and Dichgans (1969) who died at the age of 29 years. The illness usually begins with fever, epileptic fits, myoclonic jerks, paresis, paraesthesiae, hemianopia and other visual disturbances. In the final stages, absence of tendon reflexes, tetraparesis and unconsciousness were observed. The illness has a duration of months or years.

Histological examination showed spongiform tissue alterations with a proliferation of the glia cells. The neurons showed different stages of damage, sometimes a total loss of neurons. Discrete perivascular or meningeal lymphocytic infiltrations were seen only occasionally. The degree of tissue damage was roughly proportional to the duration of the disease, with most severe degeneration in the occipital lobe. The pathogenesis of the disease is discussed with reference to Creutzfeld-Jakob disease, Scrapie and Kuru.

Key words: Familial Glioneural Dystrophy — Subacute Spongiform Encephalopathy — Jakob-Creutzfeldt Disease — Slow-Virus Disease — Scrapie — Epilepsia — Neuropathology.

Zusammenfassung. Bericht über 3 Fälle von familiärer, spongiöser, glio-neuraler Dystrophie: Zwei Geschwister, die im Alter von 10 bzw. 11 Jahren verstarben, sowie ein 25jähriger Mann aus der schon von Klein u. Dichgans veröffentlichten Sippe. Der akute Beginn der Krankheit war jeweils durch Temperaturerhöhung, seitensbetonte epileptische Anfälle mit Myoklonien, Sehstörungen, Extremitätenparese, Sensibilitätsausfälle und Kleinhirnsymptome gekennzeichnet. Präfinal bestanden Areflexie, Tetraparese und tiefe Bewußtlosigkeit. Verlauf der Krankheit über mehrere Wochen. Morphologisch findet sich eine spongiöse Rindenschädigung, eine Wucherung der Astroglia mit gemästeten Formen und eine mäßige Proliferation der Oligodendroglia. Die Mikroglia blieb reaktionslos. Die Ganglienzellen bieten verschiedene Schädigungsgrade vom Bild der akuten Schwellung und primären Reizung bis zur schweren Zellveränderung Nissl's und Zellschrumpfung. An vielen Stellen ist ein totaler Neuronenverlust festzustellen. Nur an einzelnen Orten sind diskrete perivaskuläre und meningeale Lymphocyteninfiltrate zu beobachten. Sehr selten erkennt man in Astrocyten intranukleäre Einschlußkörperchen. Das Ausmaß der Gewebszerstörungen entspricht der Krankheitsdauer, wobei die schwersten Veränderungen bei längerem Verlauf occipital zu finden sind.

Anhand der gewonnenen Untersuchungsergebnisse werden Überlegungen zur Genese der Erkrankung angestellt und Parallelen zwischen spongiöser glio-neuraler Dystrophie, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Kuru und Scrapie diskutiert.

Schlüsselwörter: Familiäre glio-neurale Dystrophie — Spongiöse Encephalopathie — Jakob-Creutzfeldt-Erkrankung — Slow-Virus Erkrankung — Scrapie — Epilepsie — Neuropathologie.

Einleitung

Das Krankheitsbild der familiären, juvenilen, glio-neuralen Dystrophie wurde von Klein u. Dichgans [19] am Beispiel dreier Geschwister beschrieben, die im Alter von 6, 13 und 25 Jahren erkrankten, wobei sie Parallelen zur Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und zur Alpersschen Poliodystrophie aufzeigten. 3 gleichartige Fälle beobachteten Jellinger u. Seitelberger 1970. Die von ihnen gewählte Bezeichnung spongiöse glio-neuronale Dystrophie [17] bezieht sich auf das charakteristische histologische Bild, das durch Astrogliauwucherung, diffusen Nervenzelluntergang und Status spongiosus gekennzeichnet ist. Die Ursache des Leidens ist ungeklärt. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über neue Erkrankungsfälle bei zwei Geschwistern, sowie über den inzwischen verstorbenen 3. Probanden der von Klein u. Dichgans beschriebenen Sippe K.

Fallbeschreibungen

Fall I. Wolfgang N., geb. 20.4.1957

Schwangerschaft und Geburt ohne Komplikationen. Neugeborenenperiode und frühkindliche Entwicklung regelrecht.

Impfungen: 1957 BCG, Pocken. 1960 Diphtherie, Scharlach. 1961 Poliomyelitis, 3 Typen. 1966/67 Tetanus. 1967 Pertussis.

Das Kind erkrankte an Keuchhusten, Masern (1966), Mumps und Scharlach. Pneumonie (Januar 1968).

Am Abend des 17.5.1968 klagte der Pat. über plötzlich auftretende rechtsseitige Wadenkrämpfe, die etwa 30 min anhielten. Danach entwickelten sich tonisch-klonische Krämpfe der gesamten re. Körperhälfte. Bei der gegen Mitternacht erfolgten stationären Aufnahme¹ bestanden immer noch tonisch-klonische Krämpfe im Bereich der re. Körperseite mit Beteiligung der Rumpfmuskulatur und Blickwendung zur gesunden Seite hin; lediglich die Hals- und Gesichtsmuskulatur war ausgespart. Das Kind war ansprechbar, Sprache verwaschen. Keine Angaben über Sehstörungen. Die Sehnenreflexe waren, bei Verbreiterung der reflexogenen Zonen, rechtsseitig betont. BHR re. fraglich, li. sicher abgeschwächt. Angedeutet positive Pyramidenbahnzeichen re. Leichter Spasmus der Extremitätenmuskulatur re. mit unerschöpflichem Patellar- und Fußklonus. Keine Minderung der groben Kraft. Leichte Fallneigung nach re. Lokomotorische Koordination nicht gestört. Rechtsseitige Dysdiadochokinese. Vorübergehend Spontan- und Blickrichtungsnystagmus nach re. Keine Zeichen einer meningealen Reizung. Leichte Hypästhesie und Hypalgesie re. (außer Kopfbereich). Lage- und Bewegungsempfindung sowie Stereognosie ungestört. Im affektiven Bereich imponierte ein läppisches Benehmen bei intellektueller Retardierung. — Der übrige klinische Untersuchungsstatus war

¹ Herr Prof. Dr. W. Künzer, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Freiburg, danken wir für die Überlassung der Krankengeschichte.

regelrecht. In den folgenden Tagen bildete sich eine leichte Hemiataxie re. aus, während die initiale Dysarthrie restlos verschwand. Unter antikonvulsiver und antibiotischer Therapie sowie von Corticoiden gelang es zwar, die Intensität der Krampferscheinungen kurzfristig zu mildern, jedoch konnten die persistierenden frequenten Myoklonien im Bereich der re. Körperhälfte, wechselweise die Rumpfmuskulatur, dann wieder stärker die obere oder untere Extremität betreffend, nie völlig unterdrückt werden. Sie waren auch — obwohl weniger frequent — im Schlaf nachweisbar. Nur gelegentlich klagte das Kind über Kopfschmerzen. Wiederholt wurden subfebrile Temperaturen gemessen, einmal 39°C unter gleichzeitiger Intensivierung der Kopfschmerzen. Die Symptome blieben bis Ende Juni 1968 unverändert. Danach entwickelte sich eine geringe Hemiparese re., unter Zunahme der Myoklonien mit Betonung im Bereich der re. Bauch-, Becken- und Beinmuskulatur. Am 22.7. kam es zu einer akuten Exacerbation mit Bewußtseinstrübung, schweren arrhythmischen Zuckungen über der gesamten re. Körperseite (auch Faszikulationen im Gesichtsbereich), zunehmenden Koordinationsstörungen, Hyporeflexie re. und Fehlen des BHR beiderseits.

Bei einer am 1.8.1968 vorgenommenen Hirnbiopsie (parieto-occipitale Rinde, Marklager aus einer Tiefe von 3 cm) fanden sich Ansammlungen von Lymphocyten um eine kleine Vene, so daß der Verdacht auf eine Encephalitis ausgesprochen wurde (B. Nr. 15643/68).

In der Folgezeit nahm die rechtsseitige Parese zu. Auch im Bereich der li. Körperseite traten Myoklonien mit nachfolgender Parese auf. Schließlich zeigten sich die Myoklonien vorwiegend im Innervationsbereich der Nn. faciales. Die Bewußtseinslage verschlechterte sich zunehmend. — Präfinal bildete sich ein massiver Ikterus aus. Nach Hinzutreten einer Anurie kam das Kind am 9.12.1968 am Herz-Kreislaufversagen ad exitum.

Laborbefunde (vor dem 1.8.1968 gewonnene Werte, da die später auftretenden intercurrenten Infekte und Ikterus eine Zuordnung zu dem primären Krankheitsprozeß nicht mehr gestatten): Rotes, weißes und Differentialblutbild regelrecht. BSG am Aufnahmetag auf 14/29 mm n.W. erhöht, später 4/9 bzw. 1/3 mm n.W.

Die mehrfach durchgeführte Lumbalpunktion ergab anfänglich eine mäßige (bis 50,4 mg-%), später eine deutliche (120 mg-%) Erhöhung des Gesamteiweißes im Liquor mit entsprechend positivem Ausfall der Pandy- und Mastixreaktion. Die Liquorelektrophorese bot bei den aufeinanderfolgenden Untersuchungen ein unterschiedliches Verhalten der Eiweißfraktionen: Albumine und Globulinanteile waren in wechselndem Ausmaß an der Eiweißerhöhung beteiligt, so daß keine konstante, differentialdiagnostisch verwertbare Konstellation sichtbar wurde. Zellzahl im Liquor: 4 bis 25/mm³ (Lymphocyten). Normaler Liquordruck. Alle Proben kulturell steril. Cardiolipin — wie Spirochaeten-Agglutinationsreaktion — in Liquor und Blut negativ.

EEG. Initial lediglich Allgemeinveränderungen mäßigen Grades mit einer für das Alter zu langsam Grundaktivität, ohne sichere Krampfpotentiale. Bei Kontrollen wiederholt leichter Herdbefund: Geringe Amplitudenminderung über der gesamten linken Hemisphere. Einige Tage vor dem Tod nur über den mittleren Hirnabschnitten noch flache Abläufe aus dem Delta- und Zwischenwellenbereich.

Serumelektrophorese. Normentsprechende Werte. Mit Fortschreiten der Erkrankung deutlicher werdende Hypoproteinämie.

Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff-N, Eisen, Kupfer sowie Coeruloplasmin im Serum normal; ebenso Aldolase, alkalische Phosphatase, SGPT, SGOT, Bilirubin und Cholesterin. Komplementbindungsreaktionen alle negativ oder mit konstant bleibender Titererhöhung: Influenza-Antigen A₁/A₂/B, Adenogruppen-AG, Mumps-AG, Lymphocytäre-Choriomeningitis-AG, Poliomyelitis-AG, Typ 1/2/3, Frühsom-

mer-Meningoencephalitis-AG. Im Haem.-Agglut.-Hemm.-Test mit Masern Antigen blieb der Titer bei 4 Serumproben stationär (1:160 +). Eine Toxoplasmose (Sabin-Feldmann-Test/KBR) war auszuschließen. AST mäßig auf 320 E/ml erhöht bei Antistreptokokken-DPNase-Aktivität kleiner 40 E/ml.

Sektions-Nr. 878/68. Nur Gehirnsektion gestattet. Hirngewicht 1110 g. Über den Occipitalpolen vermehrte Gefäßzeichnung, Hirnkammern symmetrisch geringgradig erweitert. Ikterische Verfärbung von Ventrikelependym und Plexus. Umschriebener Rindendefekt links parieto-occipital nach Hirnbiopsie. Verschmälerte Kleinhirnläppchen.

Mikroskopischer Befund. In der Großhirnrinde findet man bei noch erkennbarem Schichtenaufbau einen mehr oder minder stark ausgeprägten Nervenzellverlust mit Betonung der 2., 3. und 5. Schicht. Die noch vorhandenen Ganglienzellen zeigen alle Schädigungsgrade, akute Schwellung, primäre Reizung mit zentraler Chromatolyse und Färbbarkeit der Zellfortsätze, Vacuolen im Cytoplasma und auch Zerfall und Verflüssigungsprozesse. Ferner fällt ein Status spongiosus und eine Gliaproliferation mit gemästeten und faserbildenden Astrocyten auf, wobei in den protoplasmatischen Astrocyten häufig große helle Vacuolen und in den Kernen gelegentlich eosinophile Einschlußkörperchen zu sehen sind. Geringgradige progressiv veränderte Oligodendroglia. Mikroglia unauffällig. Einzelne Capillaren zeigen eine Anschwellung der Endothelien. Ganz vereinzelt sind kleine Venen von einigen Lymphocyten umlagert. Spärliche Lymphocyteninfiltrate in den Leptomeningen. In



Abb.1. (Fall I). Basaler Anteil des Occipitallappens. Schwerste Zerstörung der basalen Rinde, Vermehrung und Blutfülle der Gefäße in den Leptomeningen. Allmähliche Abnahme der Schädigung zur Konvexität hin. Vergr. 4×. Färbung: Heidenhain-Wölcke

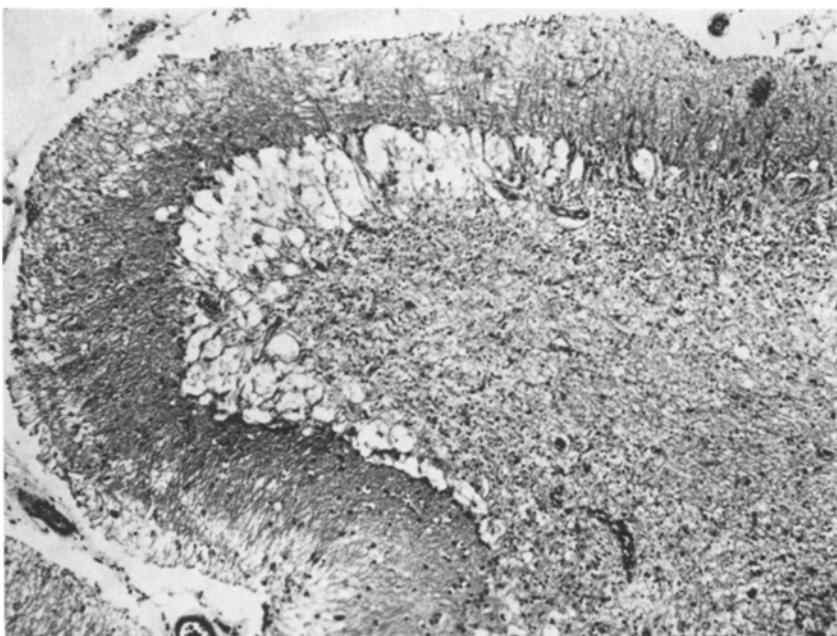


Abb. 2. (Fall I). Status spongiosus der Kleinhirnrinde mit totalem Ausfall der Purkinje-Zellen und Lichtung der Körnerzellschicht in diesem Bereich. Vergr. 80×,
Färbung: Heidenhain-Wölcke

der gesamten grauen Substanz beobachtet man diffus verstreut, sowohl extracellular als auch im Cytoplasma der Ganglien- und Gliazellen PAS-positive Körnchen.

Am weitesten fortgeschritten ist der Zerstörungsprozeß temporooccipital (Abb.1). Hier zeigt die zusammengezogene Rinde einen grobporigen Status spongiosus, wobei einzelne Ganglienzellschatten zwischen gewucherten Astrocyten angetroffen werden. In der Molekularschicht und subependymal sind die von der Astroglia produzierten Fasermassen in Form einer Chiasmatischen Randsklerose angeordnet. Schließlich besteht die Rinde nur noch aus einem weitmaschigen Netzwerk von Astrogliafortsätzen, in die gemästete Astrocyten und geschwollene Oligodendrocyten eingelagert sind.

In den angrenzenden Marksubstanzen sind die Markscheiden abgeblättert. Die in die Rinde einstrahlenden Markfaserbündel sind stellenweise völlig verschwunden. Die Achsenzylinder zerfallen.

In *Nucleus caudatus*, *Putamen* und *Pallidum* fehlen die großen Nervenzellen, die kleinen Ganglienzellen sind reduziert. Astrogliauwucherung und Status spongiosus sind weniger ausgeprägt. — Ein gleichartiges histologisches Bild liegt in den Thalamuskernen und den *Corpora mammillaria* vor.

Die *Kleinhirnläppchen* sind verschmälert, die Körnerzellen stark gelichtet, stellenweise restlos verschwunden. An diesen Orten fehlen auch die Purkinje-Zellen, so daß nur ein Band gewuchter Bergmannscher Gliazellen übrigbleibt, deren Fortsätze in der Molekularschicht ein unterschiedlich dichtes Netzwerk bilden (Abb.2). Die weniger zerstörten Areale enthalten in spärlicher Anzahl schwer

geschädigte Purkinje-Zellen. Dort ist der Status spongiosus in der Purkinje-Zellschicht am deutlichsten, später in gleicher Weise in Körnerzellschicht und Marksubstanz ausgeprägt. — Die Ganglienzellen der Kleinhirnkerne weisen die gleichen Schädigungszeichen wie die der übrigen grauen Substanz auf und sind zahlenmäßig stark reduziert.

Die Neurone der *Nuclei pontis* sowie der in Brücke und Medulla oblongata gelegenen *Hirnnervenkerne* und der *Nuclei olivae* bieten gleichartige Veränderungen.

Im *Rückenmark* findet sich eine Lichtung des Ganglienzellbestandes mit mäßiggradiger Gliareaktion, wobei Vorderhorn, Hinterhorn und Seitensäule gleichmäßig betroffen sind. Auffallend ist der Markscheidenverlust der langen Rückenmarksbahnen.

Fall II. Martina N., geb. 1961²

Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung ohne Besonderheiten. — Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis sowie Pockenerstimpfung. — Das Mädchen erkrankte an Masern (1966), Scharlach, Windpocken und Mumps, mit 6,5 Jahren an Pneumonie. Danach seien keine schwerwiegenden Erkrankungen mehr aufgetreten. — In der Schule fiel das Kind durch Konzentrationsmangel, motorische Unruhe, leichte Erregbarkeit mit mäßigen Lernerfolgen auf. Am Abend des 8.6.1971 trat plötzlich Erbrechen auf. In der Nacht Kopfschmerzen, die am folgenden Tag an Intensität zunahmen; zudem zeigten sich Sehstörungen (verschwommenes Sehen, Dysmorphopsien) und ein Temperaturanstieg bis 39°C. In der Nacht zum 10.6. erneut heftiges Erbrechen, Visusverlust, Desorientiertheit, schließlich Somnolenz. Brachiofacial beginnend, entwickelten sich klonische Krämpfe im Bereich der gesamten li. Körperhälfte.

In den folgenden 24 Std konnte unter entsprechender Therapie vorübergehend eine Minderung der Myoklonien mit Begrenzung auf die Schulter-Nackenmuskulatur erreicht werden.

Es bestand eine Hypo- bis Areflexie mit Abschwächung des BHR li. und positivem Babinski li. Latente Parese des li. Armes mit Störung der Feimotorik. Blickparese nach re. und Blickkloni nach li. sowie leichte Anisokorie beiderseits. Pupillenreaktion auf Licht regelrecht, Fundi unauffällig. Beim Gehversuch sackte das Kind kraftlos in sich zusammen. — Der übrige klinische Befund war unauffällig.

Kurzzeitig war die Pat. ansprechbar. Am Nachmittag des 10.6. rapide Verschlechterung: Status epilepticus mit linksseitigen, brachiofacial betonten, motorischen Anfällen und zeitweisem Übergreifen auf die re. Seite, tiefe Bewußtlosigkeit. — Innerhalb von 1 Woche entwickelte sich eine schlaffe Tetraparese mit Areflexie, abnehmender Krampfbereitschaft, schwacher Reaktion auf Schmerzreize bei fortbestehender Bewußtlosigkeit. — Eine schubweise exacerbierte, hypostatische Pneumonie führte am 13.7.1971 unter den Zeichen des akuten Herz-Kreislaufversagens zum Exitus letalis.

Laborbefunde. BSG bei Aufnahme auf 18/40 mm n.W., nach 5 Tagen auf 15/30 mm n.W. erhöht. Leukocytose und Linksverschiebung im Differentialblutbild zeigten sich mit dem Auftreten der Pneumonie. — Erythrocytenzahl, Hb, Hämatokrit an unterer Normgrenze. Im Sternalpunktat alle normalen Reifungsstufen, keine atypischen Zellen, keine Speicherzellen, relativ häufig Plasmazellen. Keine antinukleären Antikörper.

Serumelektrophorese. Nur geringe, die einzelnen Globulinanteile wechselweise betreffende Erhöhungen. Aminosäurenkonzentration im Serum normal. Harn frei von metachromatischen Substanzen; mäßige Hyperaminoacidurie; kein auffälliger

² Herrn Prof. Dr. Künzer, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Freiburg danken wir für die Überlassung der Krankengeschichte.

Sedimentbefund. Immunglobuline (M/A/G/D) normentsprechend. C-3-Protein-Spiegel erhöht auf 1,6 mg/ml. Diskrete Anhebung der SGOT. Übrige Blutuntersuchungen regelrecht: Blutzucker, SGPT, Leucinaminopeptidase, Bilirubin, Gesamtlipide, Cholesterin, Neutralfette, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff-N.

Liquor. Mäßige Eiweiß erhöhung (97 mg-%). Ansonsten keine pathologische Veränderung. Alle Proben mikroskopisch und kulturell steril.

EEG. Am Aufnahmetag während eines Status li. brachiofacialer Kloni schwere Allgemeinveränderungen, charakterisiert durch vorwiegend über der re. Hemisphäre lokalisierte Delta-, Subdelta- und Zwischenwellen sowie eingestreute Krampfpotentiale. Wenige Tage später linksseitiger Herdbefund. Nach 2 Wochen war, bei Zunahme der Allgemeinveränderungen, ein Herd nicht mehr nachweisbar. Carotisangiographie, Echo- und Gammaencephalographie ohne pathologischen Befund.

Antistreptolysin-o-Reaktion initial auf 1200 E/ml, später auf 800 E/ml erhöht. Rh-Faktor und C-reaktives Protein negativ. Komplementbindungsreaktionen — alle negativ oder mit stationärem Titer bei Kontrolle — wurden mit folgenden Antigenen durchgeführt: Influenza A₂/B, Parainfluenza 1/2/3, Respiratory Syncytial, Adeno-Gruppe, Mycoplasma pneumoniae, Mumps, Ornithose, Q-Fieber, lymphocytäre Choriomeningitis, Frühsommer-Meningo-Encephalitis, Herpes simplex, Cytomegalie. Einen konstanten Titer zeigte der Häm.-Agglut. Hemm.-Test mit Masernantigen (1:80+). Kein Hinweis für Coxsackie-Infektion. WaR und Nebenreaktionen negativ.

Sektionsbefund (S. Nr. 593/71). *Makroskopisch.* Akute Blutstauung der inneren Organe. Dilatation beider Herzventrikel, besonders re. Petechiale, subpleurale Blutungen. Frisches Ulcus der Rectumschleimhaut.

Histologie. Leichtes interstitielles Ödem der Herzmuskulatur. Akute Blutstauung der Lungen. Deutliche Follikelzeichnung der Milz, einzelne Reticulumzellen mit PAS-positivem Material beladen. Leber: Diffuse feintropfige, zentral betonte Verfettung der Leberzellen. Kein Fett in den Sinusoïden. Keine Gallengangssprossung, keine Cirrhose.

Das Gehirn (1200 g) war makroskopisch bis auf eine regional deutlicher hervortretende Capillarisierung der Rinde unauffällig. Die Untersuchung von *Frischhirn* im Max-Planck-Institut für Immunbiologie erbrachte keinen pathologischen Befund.

Lichtmikroskopische Befunde. Im Großhirn beobachtet man in allen Rindenschichten disseminierte Ganglienzellausfall, der regional unterschiedliche Ausmaße erreicht, zum Teil eine Aufhebung der typischen Rindenstruktur. Die 3. und 5. Rindenschicht weisen die stärksten Veränderungen auf. Die Ganglienzellen zeigen das Bild der primären Reizung sowie Zerfalls- und Auflösungsprozesse im Sinne der schweren Zellveränderung Nissl's: Eosinophiles Cytoplasma mit wabiger Struktur, Chromatolyse, Verlust der Nucleoli und Zerfall des Zellkernes. Andere Neurone sind nur noch als Zellschatten zu erkennen. Weitverbreitet finden sich auch akute Nervenzellschwellingen mit mäßiger Vergrößerung des Perikaryon und Minderung der Nissl-Schollen. Seltener beobachtet man eine deutliche Zunahme der Basophilie des Cytoplasma und der Kerne, die jedoch nicht mit einer Zellschrumpfung einhergeht. Bei PAS-Färbung trifft man vorwiegend im Cytoplasma großer Nervenzellen feine rotviolette Granula, die von einem hellen Hof umgeben sind. In allen Rindenschichten sind die Astrocyten stark vermehrt, stellenweise rasenförmig gelagert. Die zum Teil durch nackte, geblähte Kerne und extreme Zunahme des Cytoplasma charakterisierten Zellen bieten das typische Bild der gemästeten Glia. Der Hydrops der Astrogliafortsätze verursacht perineuronale und perivaskuläre Aufhellungen, so daß ein fein- bis grobblasiger Status spongiosus entsteht, der subpial besonders intensiv ist. Nur selten beobachtet man in Astrocyten intra-

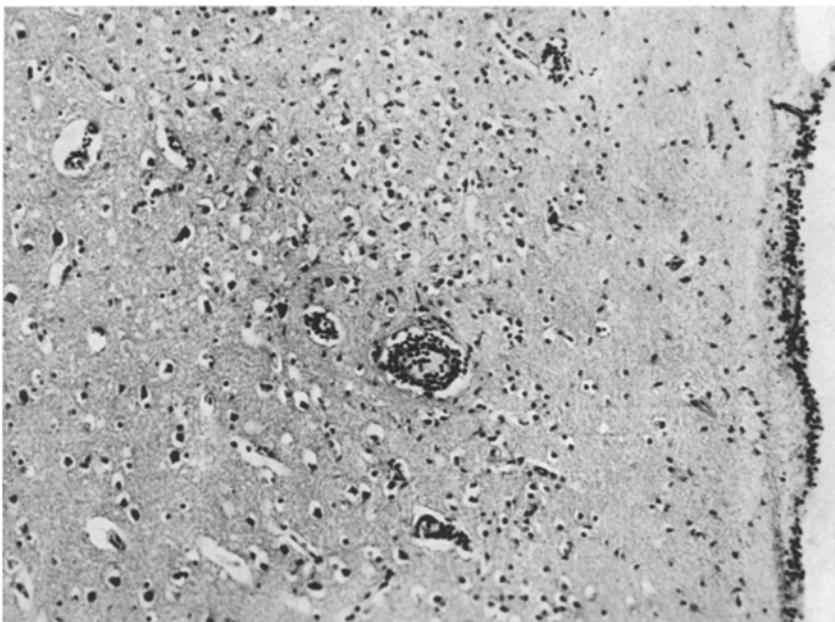


Abb. 3. (Fall II) Perivasculäre und meningeale Lymphocyteninfiltrate (Fissura Sylvii). Vergr.: 120 \times , Färbung: H.-E.

nucleäre Einschlusskörperchen, die sich im HE-Präparat blaßrot mit hellem Hof darstellen. Die Astrogliauwucherung erstreckt sich auch auf die Marksubstanz, vor allem die subcorticale. Entsprechend dem Ausmaß der Schädigung im zugehörigen Rindenabschnitt ist eine mehr oder weniger deutliche Markscheidenabblässung mit Zerfall der Achsenzylinder zu erkennen. In tiefen Markzonen sowie im Bereich der Capsula interna, Commissura anterior und des Tractus opticus nur geringfügige Veränderungen. Die Reaktion der *Oligodendroglia* beschränkt sich auf eine mäßige, vorwiegend im Mark lokalisierte Proliferation, zum Teil mit Schwellungszuständen und Kernhomogenisierung. Vereinzelt sammeln sie sich um zerfallene Ganglionzellen im Sinne einer Satellitosis an. Im Bereich der Fissura Sylvii finden sich einzelne Gliaknötchen. Die *Mikroglia* bleibt jedoch weitgehend reaktionslos.

An den *Gefäßen* fällt schon makroskopisch eine Hyperämie auf. In einer Windung der Fissura Sylvii sieht man inmitten der wabig aufgelockerten Rinde und in den Leptomeningen einige spärliche perivasculäre Infiltrate aus Lymphozyten und Histiocyten (Abb. 3); ebenso an einzelnen Orten im Kleinhirn.

In *Striatum* und *Pallidum* ist es zu einem subtotalen Ausfall der großen Ganglionzellen und Rarefizierung der kleinen Striatumzellen gekommen. Gliaproliferation und Status spongiosus sind nur mäßig ausgeprägt. Veränderungen gleicher Qualität erkennt man im Thalamus (Nucl. anterior et lateralis), im Corpus amygdaloideum und Hippocampus. — Im *Kleinhirn* findet sich eine intensive Wucherung der Bergmann-Glia mit erheblicher Minderung der Purkinje-Zellen und Lichtung der Körnerschicht. Der Zellbestand des Nucleus dentatus ist reduziert, die vorhandenen Ganglionzellen in unterschiedlicher Weise geschädigt.

In der Brücke sind die Abducenskerne sowie die Nuclei Tractus spinalis n. trigemini nur mäßig alteriert, die Nuclei pontis jedoch massiv geschädigt.

Keine Markscheidenabblässung der langen Leitungsbahnen.

Epikrise. Die beiden ältesten Geschwister von 4 Kindern der Familie N. erkrankten in einem zeitlichen Abstand von 3 Jahren (1968/1971) unter gleicher klinischer Symptomatik und erlagen ihrem Leiden innerhalb 7 Monaten (W. N. masc. 11. J.) bzw. 6 Wochen (M. N. fem. 10 J.). Zwei weitere Schwester, z. Zt. 8 und 6 Jahre alt, sind gesund. Beide Elternteile (nicht jüdischer Abstammung) sind ebenfalls gesund. Die übrige Familienanamnese ist frei von Erkrankungen des Zentralnervensystems.

Als wesentliche Krankheitszeichen waren vorübergehender Temperaturanstieg, seitenbetonte Myoklonien, Hirnnervenfunktionsstörungen, Hemiparese mit positiven Pyramidenbahnzeichen sowie Bewußtseinstrübung zu beobachten; außerdem Störungen der Sensibilität und Kleinhirnsymptome. Präfinal kam es zur vollständigen Tetraparese, Areflexie und tiefen Bewußtlosigkeit. Übereinstimmend fand sich initial eine geringe BSG-Beschleunigung, wechselnde Anhebung der verschiedenen Serumglobuline, im Liquor mäßige Eiweißerhöhung, elektroenzephalographisch Allgemeinveränderungen mit inkonstantem Herdbefund.

Histologisch beobachtet man eine Wucherung der Astroglia, mäßige Proliferation der Oligodendroglia, Nervenzelluntergang, Status spongiosus, sehr selten perivasculäre Infiltrate. Die Gewebszerstörungen in den einzelnen Arealen waren unterschiedlich ausgeprägt, wobei die Occipitalregion am stärksten betroffen war. Selten fanden sich intranukleäre Einschlußkörperchen. Die Krankheitsdauer korreliert mit der Schwere der beobachteten morphologischen Veränderungen. So entspricht der hier geschilderte Fall I (W. N.) dem Fall III der von Klein u. Dichgans [19] publizierten Sippe K., wobei der Schwerpunkt der Gewebszerstörung jeweils im Occipitallappen lokalisiert ist. Der Fall II (M. N.) ist nach Dauer und Morphologie mit dem Fall II (B. K.) von Klein u. Dichgans zu vergleichen.

Fall III. Ulrich K., geb. 1941

Der klinische Verlauf bis 1969 wurde bereits von Klein u. Dichgans (vgl. [19] 212, 400–422 (1969)) als Fall 1 der Sippe K. mitgeteilt. Danach wurde der Patient zwischen dem 16. und 18. Lebensjahr erstmals psychisch auffällig durch Kontaktchwierigkeiten, Disziplinschwierigkeiten, Stimmungslabilität und Konzentrationschwäche. Im März 1966 wurde er nach 1wöchigem Prodromalstadium mit Fieber, Kopfschmerz, Sehstörungen und Verwirrtheit im Status epilepticus aufgenommen. Es bestanden li. brachiofaciale Myoklonien, homonyme Hemianopsie und armbetonte Hemiparese, Rumpfataxie mit Fallneigung nach li. und ein Blickrichtungsnystagmus am deutlichsten nach li. Gebessert entlassen im Juli 1966. Als Restsymptome imponierten selten auftretende Myoklonien, anfallsartig einschießende rigorartige Tonuserhöhungen im li. oberen Körperquadranten, seltener im



Abb. 4. (Fall III) Basaler Anteil des rechten Occipitallappens. Spongiöse Auflockerung der Rinde, stellenweise mit totalem Verlust der Ganglienzellen. Spongiöse Auflockerung des angrenzenden Markes und Markscheidenlichtung bis nahe an das Unterhorn. Vergr. 4×, Färbung: Heidenhain-Wölke

Bein, Seh- und Lagesinnstörungen, ein Psychosyndrom mit allgemeiner Verlangsamung und Affektlabilität. Nach wechselnden Phasen des Allgemeinbefindens und Fortschreiten der Wesensveränderung kam er am 7.12.1969 wegen akuter Exacerbation mit statusartigen linksseitigen brachiofacialen Myoklonien mit schwerer Stand- und Gangataxie wieder zur Aufnahme³. Im EEG zeigte sich eine Zunahme der Allgemeinveränderungen und eine erhebliche Krampfbereitschaft mit Focus li. temporooccipital (früher re.). Präfinal bildete sich ausgehend vom li. Arm eine schlaffe Tetraparesis und eine vollständige Blickparese aus. Hinzu kamen Sprach- und Schluckstörungen und eine zunehmende Bewußtlosigkeit. Exitus am 19.2.1970.

Sektions-Nr. 141/70. Todesursache. Lungenembolie mit Infarktpneumonie, Kachexie, Decubitus. Die Leber zeigte eine glatte braungelbe Farbe und histologisch eine diffuse, feine bis gemischt tropfige Verfettung unter Betonung der Läppchenzentren. Keine Verfettung der Sinusoide. Keine Infiltrate. Das Gehirn (Frischgewicht 1140 g) zeigt eine Verschmälerung der Windungen des Occipitalhirns, vor allem re. und eine erhebliche symmetrische Erweiterung der Hirnkammern.

Im *histologischen Bild* sieht man in allen Rindenbereichen, regional allerdings in unterschiedlicher Stärke, einen Status spongiosus mit Astrogliazwucherung und Ganglienzellschäden, akute Schwellung, primäre Reizung und Ganglienzellschrumpfung und eine Vermehrung der Satellitenzellen, wobei die Veränderungen occipital

³ Herrn Prof. Dr. R. Degkwitz, Direktor der Universitäts-Nervenklinik Freiburg, danken wir für die klinischen Angaben.

am ausgeprägtesten sind. Im re. Occipitallappen sind die Nervenzellen völlig untergegangen. Hier besteht die Rinde nur noch aus faserbildenden und protoplasmatischen Astrocyten, einzelnen Gefäßen, wenigen Oligodendrocyten und Mikroglia. Dabei reicht die Faserbildung zur Deckung der Gewebsdefekte nicht aus, so daß weite Lückenfelder mit einem groben Fasernetzwerk entstehen. Das Mark unter dem schwerst geschädigten Rindenbezirk des Occipitallappens ist bis nahe an das Hinterhorn gelichtet, die Markscheiden sind abgeblättert oder verschwunden und zeigen Vacuolen oder kolbige Aufreibungen. Dazwischen sind auch hier faserbildende und geblähte Astrocyten vermehrt.

Epikrise. Das Hirngewebe des nach 4jährigem intermittierenden Krankheitsverlaufes verstorbenen Patienten zeigt wiederum einen ausgeprägten Status spongiosus und vor allem im rechten Occipitallappen einen totalen Ganglienzellausfall und eine massive Wucherung der Astroglia. — Sowohl topographisch als auch histologisch besteht eine auffällige Ähnlichkeit zu den schon angeführten Fällen, wobei der besonders schwere Befall der Occipitallappen mit den Sehstörungen korreliert.

Diskussion

Die klinischen und morphologischen Befunde unserer Fälle von spongiöser glioneuraler Dystrophie stimmen mit denen von Klein u. Dichgans und auch denen von Jellinger u. Seitelberger überein. Als wesentliche klinische Merkmale der Erkrankung imponieren akut einsetzende, lokal beginnende motorische Anfälle, meist Myoklonien, die zur Generalisation neigen und auch im weiteren Verlauf betont auf den ursprünglich ausgesparten Körperregionen auftreten. Präfinal nehmen sie an Intensität ab oder sistieren. Zuletzt kommt es zur Areflexie und schlaffer Tetraparese mit Somnolenz und tiefer Bewußtlosigkeit. Regelmäßig finden sich auch Seh- und Sehnervenstörungen. Von anderen Autoren (vgl. Jellinger u. Seitelberger) wurde auch Taubheit beobachtet. Auch Kleinhirnsymptome kommen vor. Mehr oder minder deutlich werden im Prodromalstadium der Erkrankung psychische Alterationen festgestellt. In einigen Fällen gehen allerdings der akut einsetzenden und innerhalb von Wochen oder Monaten zum Tode führenden Krankheit Prodromalstadien, wie Konzentrationsmangel, motorische Unruhe, leichte Erregbarkeit, Abfall der Schulleistungen, schon Jahre voraus (unser Fall II, und III und der Fall I von Jellinger u. Seitelberger). Eine Besonderheit bietet unser Fall II (U. K.), bei dem das akute Geschehen im Alter von 25 Jahren einsetzte, jedoch nach einer Remission und erneuter Exacerbation im Alter von 29 Jahren zum Tode führte.

Die Ätiologie der Erkrankung ist noch nicht geklärt. Zu diskutieren ist das Vorliegen 1. einer erblichen Stoffwechsel- und 2. einer Virus-erkrankung.

Ad 1. Das familiäre Vorkommen kann auf das Vorliegen eines Erbleidens weisen, obwohl in der Aszendenz keine gleichartigen Erkrankungen bekannt sind. Nur in der Familie K. ergaben Nachforschungen in der väterlichen Aszendenz Erkrankungen mit gleichartiger Charakteristik und Tod vor dem vollendeten 20. Lebensjahr, weshalb Klein u. Dichgans einen autosomal-dominanten Erbgang mit unvollständiger Penetranz annahmen.

Das Vorliegen einer erblichen Stoffwechselstörung wurde schon von Jellinger u. Seitelberger diskutiert, jedoch konnten keine bestimmten biochemischen Abweichungen erfaßt werden. Von den bekannten Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechselstörungen weichen die hier vorliegenden morphologischen Befunde und auch die klinischen Verläufe ab. Beziehungen zur Wernickeschen Encephalopathie und zur Wilsonschen Erkrankung, die zwar auch mit einem Status spongiosus einhergehen, sind nicht herzustellen.

Einen Hinweis auf das Vorliegen einer Stoffwechselerkrankung geben allerdings die *Leberbefunde*. In unseren Fällen 2 und 3 und auch in dem Fall II von Klein u. Dichgans, bei dem wir die Körperorgane untersuchten, findet sich eine diffuse fein- bis gemischtröpfige läppchenzentral betonte Verfettung der Leberzellen, wobei die Lebersinusoiden nicht beteiligt sind. Entzündliche Infiltrate fehlen, keine Nekrosen und Cirrhose.

Dieser Typ der Leberzellverfettung findet sich nicht bei alimentärer, hypoxischer oder akut toxischer Verfettung und gibt somit einen Hinweis auf eine metabolische oder endogen chronisch toxische Störung. Für eine Beteiligung der Leber an dem Krankheitsgeschehen spricht auch der in unserem Fall 1 beobachtete Ikterus, wobei wir leider die Leber nicht morphologisch untersuchen konnten. Eine Leberverfettung wurde auch von Jellinger u. Seitelberger festgestellt, und sie diskutierten ebenfalls eine Stoffwechselerkrankung.

Die PAS-positiven Granula, die auch Klein u. Dichgans und Jellinger u. Seitelberger beschrieben haben, sind nach unserer Ansicht nicht krankheitsspezifisch, da wir sie auch bei anderen unterschiedlichen Erkrankungen gesehen haben.

Ad 2. Spärliche perivasculäre Lymphocyteninfiltrate in Meningen und Gehirn Endothelschwellungen und gelegentlich vorkommende perivasculäre Fibrosen ließen uns auch an eine Entzündung denken. Die im Fall 1 in der Hirnbiopsie gefundenen perivenösen Lymphocyteninfiltrate veranlaßten uns seinerzeit zur Verdachtsdiagnose „Encephalitis“.

Übereinstimmung im klinischen Verlauf und im histologischen Bild der spongiösen glio-neuronalen Dystrophie mit der Creutzfeldt-Jakobschen Erkrankung wurde schon von Klein u. Dichgans hervorgehoben.

Gibbs u. Dajdusek [9] haben durch Übertragungsversuche gezeigt, daß die Creutzfeld-Jakobsche Krankheit eine virale Genese hat. Zusätzliche Hinweise lieferten elektronenmikroskopische Beobachtungen von Vernon et al. [26], die in 2 Fällen virusähnliche Partikel im Gehirngewebe auffinden konnten. Weitere diese Auffassung stützende Befunde wurden auch von anderen Autoren veröffentlicht [2, 10, 16, 21]. Die Isolierung oder Anzüchtung des übertragbaren Agens ist bisher weder bei dieser Krankheit noch bei den ebenfalls aufgrund ihrer Übertragbarkeit als slow-virus-Erkrankungen angesehen und mit ähnlichen morphologischen Veränderungen einhergehenden Leiden Kuru [8, 20, 22] und Scrapie [23, 24] gelungen. Vergleichende Betrachtungen über diese 3 Krankheiten wurden bereits publiziert [6, 7, 9, 11]. — 1960 stellte Parry einen autosomal-recessiven Erbgang bei Scrapie fest [23, 24]. Andererseits ist die Krankheit durch ein hitzestabiles, vermehrungsfähiges Agens übertragbar [5]. Immunologische Tests erbrachten jedoch keinen Hinweis für eine Virusätiologie [25].

Die Übereinstimmung im histologischen Befund bei glio-neuraler Dystrophie, Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und der in Neuguinea auftretenden Kuru-Krankheit beziehen sich nicht nur auf den diffusen Nervenzelluntergang, Astroglioneuerung und Status spongiosus, sondern auch auf diskrete, in unserem Fall sporadisch auffindbare perivaskuläre Infiltrate, Schwellung der Endothelzellen der Gefäße und die weitgehend fehlende Mikrogliareaktion. Charakteristisch ist auch das langsame Übergreifen des Prozesses auf ursprünglich ausgesparte Gebiete, so daß letztlich die gesamte graue Substanz zerstört wird — Die bei „Kuru“ nachweisbaren PAS-positiven „Plaques“, die vor kurzem auch bei einem Fall von Creutzfeldt-Jakobscher Erkrankung beobachtet wurden [6], können aufgrund ihrer charakteristischen Struktur (radiär orientierte Fibrillen in der Peripherie) von den bei der glio-neuralen Dystrophie auffindbaren PAS-positiven Granula unterschieden werden.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben gezeigt, daß der Prozeß bei der Creutzfeldt-Jakob- wie bei der Kuru-Krankheit mit Schwellung der Fortsätze von Astrocyten und Ganglienzellen beginnt [1, 10, 20, 21, 26]. — Experimentelle Untersuchungen, bei denen unter Verwendung verschiedener Virusarten Versuchstiere und Gewebekulturen beimpft wurden [3, 4, 13, 14, 18, 27], bewiesen, daß die Virusentwicklung und -vermehrung vorwiegend in den Astrocyten, weniger in Oligodendrocyten, stattfindet, wobei es zu Hydrops und Proliferation der befallenen Zellart kommt; nur in Astrocyten und Oligodendrocyten wurden Viruspartikel und Einschlußkörperchen gefunden. Die Schädigung der Ganglienzellen beruht einerseits auf dem cytopathogenen Effekt der Viren. Andererseits ist anzunehmen, daß die Astrocyten infolge des Virusbefalls ihre „Ammenfunktion“ als Vermittler des Stoffaustausches

zwischen Capillare und Neuron nicht mehr voll erfüllen können. Dies führt bei dem hohen Turn-over der Nervenzellen nach kurzer Zeit zu einer irreversiblen Schädigung.

Elektronenmikroskopische Beobachtungen wurden bei unseren Fällen nicht durchgeführt. In frühen Stadien erkennt man jedoch lichtmikroskopisch ebenfalls Astrocyten-, seltener auch Oligodendrocyten-schwellung (Vacuolen) mit Ausbildung eines vorwiegend durch die excessive Blähung der Astrocytenfortsätze verursachten perineuronalen und perivasculären Status spongiosus; außerdem Ganglienzellschädigungen im Sinne der akuten Schwellung, primären Reizung und der schweren Zellveränderung Nissl's, daneben auch hyperchromatische Ganglienzellen, zum Teil gebläht oder geschrumpft. Das Auftreten von ausschließlich in Astrocyten lokalisierten intranucleären Einschlüßkörperchen kann zwar als Hinweis, jedoch nicht als Beweis für einen Virusbefall gewertet werden, da solchen Partikeln keine pathognomonische Bedeutung zukommt.

Das gehäufte familiäre Auftreten der glio-neuronalen Dystrophie und der Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung [15] läßt vermuten, daß — bei Annahme einer Virusätiologie — ein zusätzlicher genetischer Faktor vorhanden sein muß, durch den die Entwicklung und Übertragung von Zelle zu Zelle gefördert und der chronische, zunächst inapparente oder oligosymptomatische, schließlich akute, rasch progrediente Prozeß ingang gesetzt wird. Die Existenz eines solchen Erbfaktors ist, wie erwähnt, bei Scrapie weitgehend gesichert. Die fehlende Ausbreitungstendenz der in einem begrenzten Teil des Hochlandes von Neuguinea vorkommenden Kuru-Krankheit könnte in gleichem Sinne gedeutet werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß der bis vor kurzem dort übliche Kannibalismus allein für die Verbreitung der Krankheit verantwortlich zu machen ist [12].

Diese Überlegungen zeigen, daß die klinischen und histologischen Daten der glio-neuronalen Dystrophie eindrückliche Parallelen zu anderen, als Slow-Virus-Erkrankungen gedeuteten Leiden (Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Kuru, Scrapie) aufweisen. Das familiäre Auftreten könnte durch das Vorliegen eines die Virusentwicklung und -vermehrung födernden genetischen Enzymdefekts verursacht sein.

Literatur

1. Beck, E., Daniel, P. M., Alpers, M., Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J.: Experimental "Kuru" in chimpanzees, a pathological report. Lancet **1966 II**, 1056
2. Bots, G. Th., De Man, J. C. H., Verhaal, A.: Virus-like particles in brain tissue from two patients with Creutzfeldt-Jakob-Disease. Acta neuropath. (Berl.) **18**, 267 (1971)

3. Boulton, P. S., Webb, H. E.: An electron microscopic study of Langat virus encephalitis in mice. *Brain* **94**, 411 (1971)
4. Boulton, P. S., Webb, H. E., Fairbairn, G. E., Illavia, S. J.: An electron microscope study of Langat virus in tissue culture of the nonneuronal cells of mouse brain. *Brain* **94**, 403 (1971)
5. Chandler, R. L.: Attempts to demonstrate antibodies in scrapie disease. *Vet. Rec.* **71**, 58 (1959)
6. Chou, S. M., Martin, J. D.: Kuru-plaques in a case of Creutzfeldt-Jakob-Disease. *Acta neuropath. (Berl.)* **17**, 150 (1971)
7. Gajdusek, D. C.: Discussion on kuru, scrapie and the experimental kuru-like syndrom in chimpanzee. *Ergebn. Mikrobiol.* **40**, 59 (1967)
8. Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J., Asher, E. D.: Transmission of experimental kuru to the spider monkey. *Science* **162**, 693 (1968)
9. Gibbs, C. J., Gajdusek, D. C.: Infection as etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob-Disease). *Science* **165**, 1023 (1969)
10. Gonatas, N. K., Terry, R. D., Weis, M.: Electron microscopic study in two cases of Jakob-Creutzfeldt-Disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **24**, 575 (1965)
11. Hadlow, W. J.: Scrapie and kuru. *Lancet* **1959 II**, 289
12. Hornabrook, R. W., Moir, D. J.: Kuru. Epidemiological trends. *Lancet* **1970, II**, 1175
13. Illavia, S. J., Webb, H. E.: An encephalitogenic virus (Langat) in mice: Isolation and persistance in cultures of brains after intraperitoneal infection with the virus. *Lancet* **1970 II**, 284
14. Illavia, S. J., Webb, H. E.: Maintenance of encephalitogenic viruses by non-neuronal cerebral cells. *Brit. med. J.* **1969 I**, 94
15. Jacob, H., Pyrkosch, W., Strube, H.: Die erbliche Form der Creutzfeldtschen Krankheit (Familie Baker). *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **184**, 653 (1950)
16. Jellinger, K.: Nuclear inclusions in subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob-Disease). *Acta neuropath. (Berl.)* **17**, 283 (1971)
17. Jellinger, K., Seitelberger, F.: Spongy glio-neuronal dystrophy in infancy and childhood. *Acta neuropath. (Berl.)* **16**, 125 (1970)
18. Johnson, G. R., Koestner, A., Kindig, O., Long, J. F.: Effects of a pathogenic canine herpes virus on canine brain cell cultures and cerebellar explants. *Acta neuropath. (Berl.)* **15**, 97 (1969)
19. Klein, H., Dichgans, J.: Familiäre juvenile glio-neurale Dystrophie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **212**, 400 (1969)
20. Lampert, P. W., Earle, K. M., Gibbs, C. J., Gajdusek, D. C.: Experimental kuru encephalopathy in chimpanzees and spider monkeys. Electron microscopic studies. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **29**, 129 (1970)
21. Marin, O., Vial, J. D.: Neuropathological and ultrastructural findings in two cases of subacute spongiform encephalopathy. *Acta neuropath. (Berl.)* **4**, 218 (1964)
22. Neumann, M. A., Gajdusek, D. C., Zigas, V.: Neuropathologies findings in exotic neurologic disorders among natives of the Highlands of New Guinea. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **23**, 486 (1964)
23. Parry, H. B.: Scrapie. A transmissible hereditary disease of sheep. *Nature (Lond.)* **185**, 441 (1960)
24. Parry, H. B., Vince, A. A.: Scrapie disease of sheep: The roles of gene and "slow virus" in pathogenesis. In: VI. Internationaler Kongreß für Neuropathologie 1970. Paris: Masson & Cie 1970
25. Stamps, J. T., Brotherstone, J. G., Zlotnik, J., Mackay, J. M. K., Smith, W.: Further studies on scrapie. *J. comp. Path.* **69**, 268 (1959)

26. Vernon, M. L., Horta-Barbosa, L., Fucillo, D. A., Sever, J. L., Baringer, R., Birnbaum, G.: Virus-like particles and nucleoprotein type filaments in brain tissue from two patients with Creutzfeldt-Jacob-Disease Lancet **1970 I**, 964
27. Zlotnik, J.: The reaction of astrocytes to acute virus infections of the central nervous system. Brit. J. exp. Path. **49**, 555 (1968)

Prof. Dr. H. Noetzel
Neuropathologische Abteilung
des Pathologischen Instituts
der Universität
D-7800 Freiburg i. Br.
Bundesrepublik Deutschland