

Zur Klinik und pathologischen Anatomie des Muskelatrophie-Parkinsonismus-Demenz-Syndroms

Hisanobu Kaiya* und Parviz Mehraein

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie,
München

Eingegangen am 1. März 1974

Clinical and Pathological Findings in the Syndrome Amyotrophy-Parkinsonism-Dementia

Summary. We report 3 cases of an amyotrophy-parkinsonism-dementia syndrome. Mental disturbances occurred early in the course of the disease in every case. Muscle atrophy involved initially the upper extremities and was accompanied by evidence of bulbar palsy. The severity of the parkinsonian syndrome differed somewhat in the 3 cases. Neuropathologically, the lesions in the substantia nigra were very prominent in all 3 cases. The anterior horns of the spinal cord appeared depleted of motor cells, particularly at the level of the cervical enlargement. Loss and degeneration of isolated nerve cells had occurred throughout the cerebral cortex, but it was more severe at the level of the pre- and post-central gyri. The possible combination of 2 or even 3 of the aforementioned symptom complexes is discussed. The hypothesis is formulated that the different conditions either in a pure form or variably combined together should be regarded as variants of the same morbid process.

Key words: Amyotrophy — Parkinsonism — Dementia — System Degeneration.

Zusammenfassung. Es werden drei Fälle mit Myatrophie-Parkinson-Demenz-Syndrom mitgeteilt. Bei allen Fällen traten psychische Veränderungen als Frühsymptom auf. Die Myatrophie begann in den oberen Extremitäten und war von Symptomen einer Bulbärparalyse begleitet. Das Parkinsonsyndrom manifestierte unterschiedliche Stärke.

Morphologisch waren Nigraschädigungen in allen Fällen stark ausgeprägt. Es bestanden Nervenzellausfälle im Vorderhornbereich des Rückenmarkes, bevorzugt cervical sowie disseminiert Nervenzellausfall und Nervenzelldegeneration mit Betonung im Bereich der vorderen Zentralregion. Die Möglichkeit einer Kombination von zwei oder drei der genannten Syndrome — Myatrophie, Parkinsonismus, Demenz — wurde diskutiert. Es wird für möglich gehalten, daß die verschiedenen Erscheinungsformen die Varianten eines Grundprozesses darstellen.

Schlüsselwörter: Myatrophie — Parkinsonismus — Demenz — Systematrophie.

Einführung

Die Kombination von zwei sog. systematischen Atrophien des zentralen Nervensystems wird gelegentlich beobachtet, wie Spatz (1938) erwähnte. Insbesondere sind myatrophische Lateralsklerose (MLS) und Pick-Atrophie relativ häufig mit anderen atrophisierenden systematischen

* Nervenlinik der Univ. Gifu Japan, Stipendiat der MPG.

Erkrankungen vergesellschaftet (Peters, 1970). In solchen Fällen wird die Frage nach dem Zusammentreffen zweier verschiedener Erkrankungen oder das Übergreifen des atrophisierenden Prozesses auf andere „Systeme“ diskutiert werden müssen, wobei auch die Möglichkeit des Vorliegens eines selbständigen Syndroms, bzw. einer eigenständigen Krankheit in Erwägung zu ziehen ist. Kaiya (1972) hat über einen Fall mit Myatrophie und seniler Demenz in Japan berichtet. In der vorliegenden Arbeit werden diesem Fall nun zwei weitere Fälle hinzugefügt, bei welchen das Charakteristische das gemeinsame Auftreten von Myatrophie, Parkinsonismus und Demenz ist. Morphologisch wiesen sie mit dem erst beschriebenen Fall wesentliche Gemeinsamkeiten auf.

Kasuistik

Fall 1: (T. M., Nr. 64, Gifu), (Kaiya, 1972). 45-jähriger japanischer Holzarbeiter. Ein Kind seines Veters ist schwachsinnig. Mit 18 Jahren Sturz aus der Höhe mit anschließender 6stündiger Bewußtlosigkeit ohne bleibende psychische und neurologische Symptome. Mit 28 und 30 Jahren Behandlung wegen Leberkrankheit. Als Folge einer Streptomycinbehandlung wegen Lungentuberkulose im 41. Lebensjahr (1967) trat eine vorübergehende Schwerhörigkeit auf. Juni 1968 verlief sich der Pat. bei einer Reise, danach allmähliche geistige Abstumpfung und wiederholte Fehlhandlungen bei der Arbeit. September 1968 Schmerzen im re. Handgelenk, die sich bis zur Schulter und dem Ellenbogen ausbreiteten. Nach 3 Monaten verschwanden die Schmerzen. November 1968 Muskelatrophie in den oberen Extremitäten. Seit Januar 1969 Dysarthrie. Bei der Aufnahme in die Universitätsklinik Gifu im April 1969 Abweichen der Zunge nach re., Zungenatrophie mit einseitiger Betonung und fibrillären Zuckungen, Salivation, lallende Sprache, Fehlen des Cremasterreflexes re., Muskelatrophie und fibrilläre Zuckungen in den oberen Extremitäten, keine Sensibilitätsstörungen, normaler Gang. Psychisch: Euphorie, normale Orientierung, schlechte Auffassung, mittelgradige Merkschwäche, einichtslos, gelegentlich Vorbeireden und Perseveration. Mai 1969 fehlten die Bauchhautreflexe li., die zeitliche Orientierung war erheblich gestört. Juni 1969 waren Babinski und Rossolimo angedeutet positiv. Cremasterreflexe beiderseits negativ, gesteigerte Tiefenreflexe an den unteren Extremitäten, Dysphagie und Dysarthrie. Im Herbst 1969 mehrfach Singultus mit Erbrechen. Es trat ein völliger psychischer Abbau ein mit Unruhe und Echolalie. Später fibrilläre Zuckungen auch in den unteren Extremitäten, gesteigerter Masseterreflex. Öfters Fieber und Husten. In diesem Stadium starb der Pat. plötzlich an einer Atemlähmung am 20. Mai 1970 nach ca. 20 monatiger Krankheitsdauer.

Laborbefunde. Immer leicht gestörte Leberfunktionen. EEG: Regelmäßiges 50–60 mV, 10/sec α -Rhythmus. PEG: Symmetrischer Hydrocephalus internus, Luftansammlung an der Konvexität frontal. Liquor normal. EMG: Zeichen der Funktionsstörung des 2. motorischen Neurons in den atrophischen Muskelpartien. EKG und ophthalmologische Untersuchung o. B. Bei zweimaliger Intelligenzprüfung (WAIS) 1969 fand sich ein IQ von 45–55. Kein neuropsychologisches Herdsyndrom.

Allgemeinpathologischer Befund. Bronchopneumonie, allgemeine Organatrophie, beginnende Lebercirrhose.

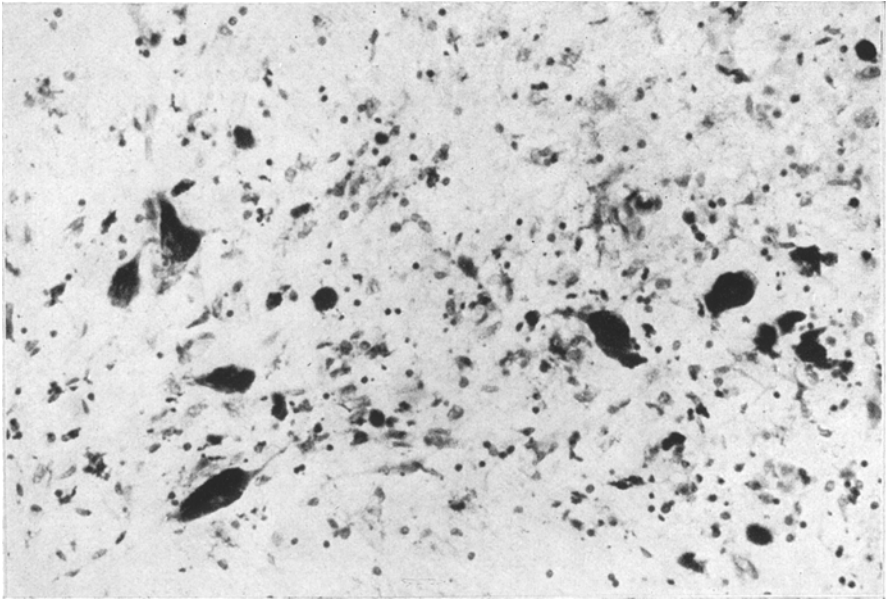


Abb. 1. Fall 1, Substantia nigra, Nervenzellausfall mit Gliareaktion und Pigmentstreuung. Vergrößerung (negativ) 100fach, Nissl

Neuropathologischer Befund: Hirngewicht 1280 g. Diffuse frontalbetonte Windungsatrophie. Symmetrische Erweiterung der Seitenventrikel. Depigmentierung der Substantia nigra. Rückenmark makroskopisch unauffällig. Keine Arteriosklerose. Feingeweblich diskrete diffuse Nervenzellausfälle, bevorzugt in der 3. und 5. Rindenschicht mit Astrogliavermehrung in verschiedenen Rindenregionen. Auch in der 1. und 2. Schicht sind Mikro- und Astroglia vermehrt. Die genannten Veränderungen sind am stärksten in der Frontal- und Zentralregion ausgeprägt. Die Betz-Riesenzellen sind besonders stark atrophisch. Im Marklager findet sich nur eine geringe diffuse Fasergliose. Keine Entmarkungen. Im Striatum sind die Nervenzellen stark atrophisch. Im Pallidum Status lacunaris mit Ablagerungen von Pseudokalk in mehreren Gefäßwänden. Im äußeren Glied des Pallidums mäßige Nervenzellrarefizierung und Gliavermehrung. Im gesamten Thalamus besonders im Nucl. anterior thalami und im Nucl. dorsomedialis sind regressiv veränderte Nervenzellen, Nervenzellausfall und Gliavermehrung zu registrieren. Im Bereich der Zona reticularis der Substantia nigra starke Vermehrung der Astroglia, diese Zellen tragen vielfach dunkles Pigment. Mehrfach Axonschollen und Axonaufreibungen. In der Zona compacta Nervenzelluntergang und Rarefizierung der pigmenttragenden Zellen.

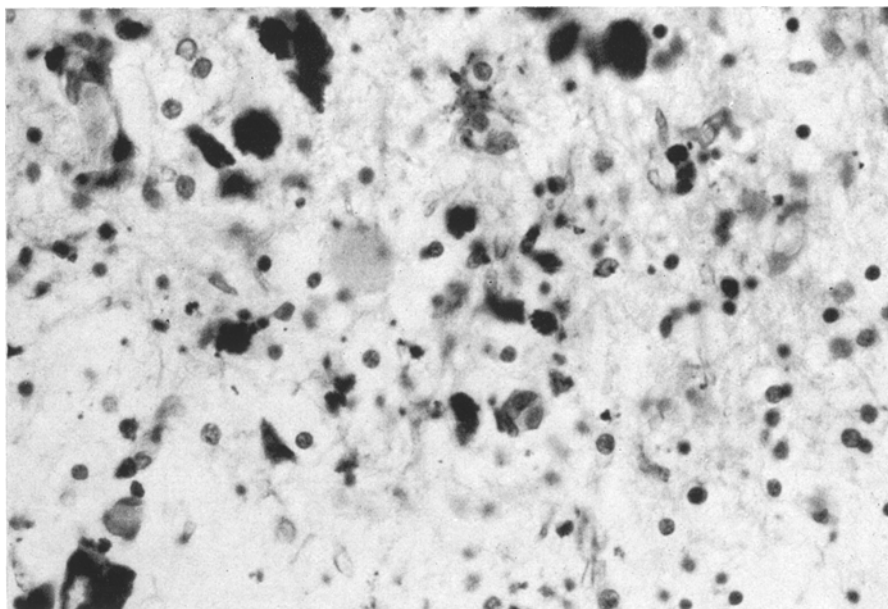


Abb.2. Fall 1, Substantia nigra Nervenzellausfall, gliöse Reaktion, Axonauftreibung.
Vergrößerung (negativ) 160fach, Nissl

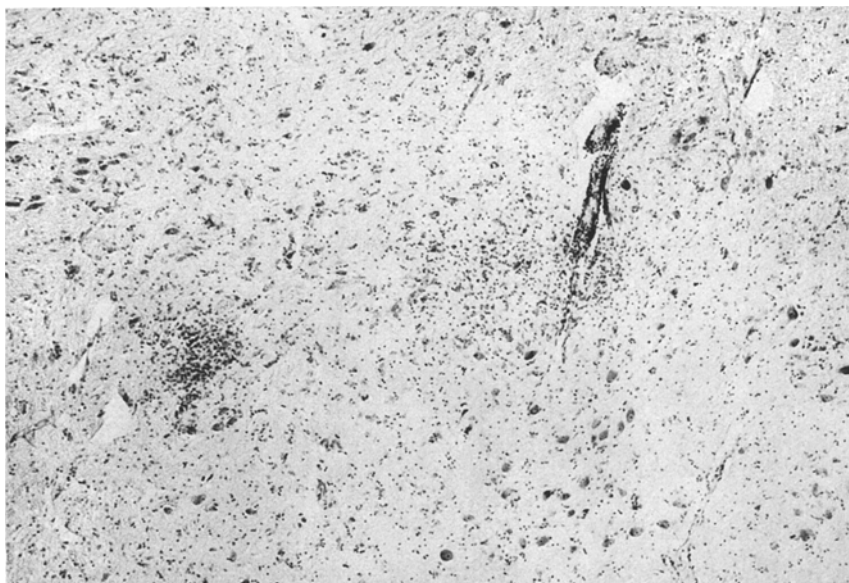


Abb.3. Fall 1, Medulla oblongata, diskrete perivaskuläre Infiltrate und Gliknötchen. Nissl ca. 13fach

Pigmentstreuung, Mikro- und Makroglia Vermehrung. Nur geringe Faser-gliose in beiden Zonen. In der Umgebung der Substantia nigra mehrfach kleine perivaskuläre Infiltrate von Abraumzellen mit bräunlichem Pigment. Die fronto-pontinen Bahnen weisen im Hirnschenkel eine partielle Entmarkung auf. Im Kleinhirn nur geringe Gliavermehrung im Nucl. dentatus. Umschriebene stärkere Gliavermehrung und perivaskuläre Rundzellinfiltrate in der Nähe des Nucl. nervi facialis. Ähnliche Veränderungen auch in der Medulla oblongata, im Bereich des Nucl. tractus spinalis nervi trigemini, im Nucl. gracilis und im Nucl. cuneatus. Pigmentatrophie der Zellen der unteren Olive mit einzelnen Glia-knötchenbildungen. Pick-Zellen und Alzheimer-Fibrillenveränderungen, granulovacuoläre Degenerationen, senile Plaques und Arteriosklerose lagen nirgends vor. Im Rückenmark Nervenzellausfall im Bereich der Vorderhörner, Gliavermehrung und Faser-gliose. Auch im Hinterhorn Rare-fizierung der Nervenzellen und Gliavermehrung. Die Clarksche Säule und das Seitenhorn sind relativ verschont. Die Intensität des Prozesses ist im Cervicalmark am stärksten und nimmt nach caudal ab. Keine Entmarkungen. In den Spinalganglien des Halsmarkes erkennt man Zell-atrophie und vereinzelt Zelluntergang. Die Muskulatur der oberen und unteren Extremitäten zeigt Veränderungen im Sinne von neurogener Atrophie. Im Musculus sternocleidomastoideus auch interstitielle Lymphocyteninfiltrate.

Fall 2: (M. H., Nr. 117, Gifu.) 61-jähriger japanischer Bauer. Verwandtenehe der Eltern. 10 Jahre vor der jetzigen Krankheit ein Exanthem des ganzen Körpers mit Juckreiz. Krankheitsverlauf: Im Herbst 1968 Steifheitsgefühl in den Schultern und Schwierigkeiten beim Greifen. Unwohlsein und Konzentrationsstörung. Objektiv verlangsamter Bewegungsablauf. August 1969 verirrte sich der Pat. auf einer Reise. Seit Dezember 1969 deutliche Muskelatrophien der oberen Extremitäten. Im April 1971 arbeitsunfähig. Allmählicher psychischer Verfall, schlechtes Auffassungsvermögen, Unruhe, Euphorie, Verwirrtheit und Einsichtslosigkeit. Oktober 1971 stationäre Aufnahme in der Universitätsklinik Gifu. Dortiger Befund: Atrophie, fibrilläre Zuckungen und Abweichen der Zunge nach re. Maskenartiger Gesichtsausdruck. Feinschlägiger Tremor der Hände, re. deutlicher, keine Rigidität. Fehlen der Bauchhautreflexe, fehlende Reflexe an den oberen Extremitäten, die Reflexe an den unteren Extremitäten sehr lebhaft. Strümpel-Zeichen li. positiv. Muskelatrophie mit fibrillären Zuckungen in den oberen Extremitäten. Psychisch: Örtlich und zur Person desorientiert. Schlechtes Verständnis, im weiteren Verlauf Nachlassen des Denkvermögens, stehende Redensarten und Stereotypen, fortschreitende Muskelatrophie, Nachlassen des Tremors, allgemeine Schwäche. Ende März 1972 Fieber und Bewußtseinstörung mit pathologischen Reflexen. Am 3. 4. 1972 Atemstörungen. Nach fast 3 1/2-jähriger Erkrankung verstarb der Pat. am 5. 5. 1972 an einer Pneumonie.

Laborbefunde. Blut und Harn o. B. EEG: normal; PEG: Mäßiger Hydrocephalus internus. Liquor: normal. EMG: Störungen des 2. motorischen Neurons. EKG: Sinusarrhythmie. Intelligenzprüfung (WAIS) im November 1971 IQ von 55. Kein neuropsychologisches Herdsymptom. Komplementbindungsreaktion auf Viren:

Polio I 4, Polio II 4, Polio III 4, Adeno 4, Echo 8, Coxsackie B 8, Herpes 16, Mumps 4, Influenza A 16, Parainfluenza II 16, Parainfluenza III 64, Masern 8, Encephalitis japonica 4. Isolierung von diesen Viren negativ.

Allgemeinpathologischer Befund. Pneumonie, Herzhypertrophie mit kleinen Infarktschwielen, Neurale Muskelatrophie.

Neuropathologischer Befund: Hirngewicht 1250 g. Allgemeine frontalebentete Windungsatrophy, links stärker als rechts. Mittelgradige Erweiterung des Ventrikelsystems. Frisches subdurales Hämatom rechts frontal und parietal von 0,5 cm Dicke (Folge eines Sturzes aus dem Bett). Geringe Pigmentierung der Substantia nigra. Zarte basale Gefäße. Mikroskopisch diskrete, diffuse Verminderung und regressive Veränderungen der Nervenzellen in der Frontalregion, insbesondere in der 3. Rindenschicht. Leichte spongiöse Auflockerung und Astrogliavermehrung in der 2. und 3. Schicht. In der 1. Rindenschicht geringe Mikrogliavermehrung. Im Bereich der vorderen Zentralwindung sind die Veränderungen etwas stärker akzentuiert. Im subcorticalen Marklager mehr oder minder ausgeprägte perivaskuläre lymphocytäre Zellansammlungen, gelegentlich mit braun-schwärzlichen Pigmenteinlagerungen. Das Centrum semiovale ist im Markscheidenbild aufgeheilt, beginnende Fasergliose in den Markzungen der Frontal- und Temporalregion. Im Striatum und Thalamus — besonders im Nucl. med. thalami — regressive Nervenzellveränderungen und geringe Nervenzellverluste. Im inneren Glied des Pallidum stellenweise Nervenzelluntergang mit Gliavermehrung. Leichte Pseudokalkablagerungen in den Gefäßwänden. Einzelne Neuronophagien und geringe Gliavermehrung im Nucl. subthalamicus. Die Substantia nigra zeigt starke Veränderungen. Nervenzellausfall in der Zona compacta, Pigmentstreuung im Gewebe und Makro- und Mikrogliavermehrung sowie perivaskuläre, lymphocytäre Infiltrate. Die Zona reticularis relativ verschont mit vereinzelt Axonaufreibungen. Im medialen Teil des Nucl. ruber herdförmig stärkere Satellitose, vereinzelt Neuronophagien, Nervenzellausfälle. Im Lobus caeruleus Nervenzellen zahlenmäßig gut erhalten, stellenweise Nervenzellatrophie mit beginnender Depigmentierung und Gliavermehrung. Im Bereich der motorischen sowie sensiblen Trigemuskern diffuse Gliavermehrung und regressive Nervenzellveränderungen. In der Medulla oblongata, vor allem in den Kernen des N. hypoglossus, des N. vagus sowie im Nucl. tractus spinalis nervi trigemini Nervenzellatrophie, Nervenzellausfall und Gliavermehrung. Pigmentatrophie und Gliavermehrung der unteren Olive. Geringer Nervenzellausfall, Pigmentatrophien und Gliavermehrung im Dentatusband. Im Rückenmark sind die stärksten Veränderungen im Cervicalmark. Hier sind die Nervenzellen der Vorderhörner zum größten Teil ausgefallen, die ventralen Teile der Vorderhörner sind etwas besser erhalten, hier Nervenzellschrumpungen und kleinste Gliaknötchen. Im

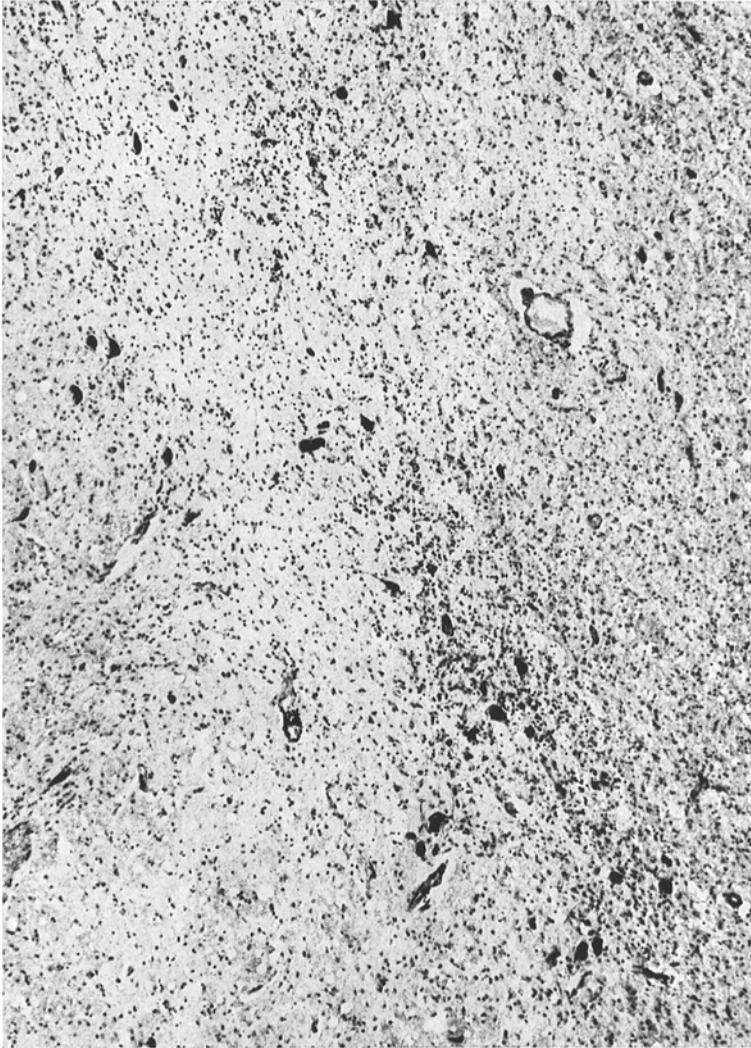


Abb. 4. Fall 2, Substantia nigra, Nervenzellausfall mit Gliareaktion. Vergrößerung (negativ) ca. 20fach, Klüver-Barrera

Bereich der Hinterhörner regelrechter Nervenzellbestand, deutliche Gliavermehrung. Auffallend starke Ansammlung von Corpora amylacea in den Arealen der Hinterstränge.

Fall 3: (A. J., Nr. 378/57, MPL.) 49jähriger deutscher Küfer. Keine familiäre Belastung. Mit 17 Jahren Cholelithiasis. Mit 31 Jahren Schmerzen im Kreuz beim Gehen. Allmähliche Schwäche der Beine. Zur selben Zeit eine eigenartige Wesensänderung. Pat. wurde verlangsamt und bedächtig. 1 Jahr danach gehemmt, weinte

oft grundlos. Mehrfach wurde er von seinem Arbeitsplatz entlassen, da er zu langsam arbeitete. Anlässlich einer klinischen Untersuchung wirkte der Pat. psychisch weich und wehleidig, äußerst verlangsamt und bedächtig, nicht gesperrt, zugänglich. Maskenartige Starre im Gesicht. Neurologisch kleinschrittiger Gang. Mit 44 Jahren Lähmung an den oberen Extremitäten, vorwiegend re., später auch an den Beinen. Mit 47 Jahren wurde klinisch der Verdacht auf einen Parkinsonismus geäußert. Mit 49 Jahren war der Pat. pflegebedürftig. Neurologisch bestanden extrapyramidale Symptome mit Masken- und Salbengesicht. Rigor am li. Arm mit Zahnradphänomenen. Schwere spastische Parese beider Beine mit völliger Versteifung der Hüften, der Knie- und Fußgelenke, Babinski beiderseits positiv. Der re. Arm war spastisch gelähmt. Die Hand nach innen rotiert und in Kontrakturstellung. Atrophie der kleinen Handmuskeln. Von den Hirnnerven waren die Stirnäste des Nervus facialis beiderseits paretisch. Fibrilläre Zuckungen der Zunge mit Entartungsreaktion. Die Sprache nur im Flüsterton möglich. Psychisch war der Pat. hochgradig verlangsamt, völlig apathisch und desinteressiert, er hatte keine wesentlichen Orientierungsstörungen. Der Tod trat nach 18jährigem Krankheitsverlauf infolge einer Pneumonie ein.

Laborbefunde. Liquor, Blut und Urin waren unauffällig.

Allgemeinpathologischer Befund: Adipositas, Pneumonie.

Neuropathologischer Befund: Hirngewicht 1370 g, leichte Verschmälerung der Hirnwindungen. Mittelgradige Erweiterung des Ventrikelsystems. Mittelgradige Depigmentierung der Substantia nigra. Zarte basale Gefäße.

Mikroskopisch finden sich in den Meningen der Konvexität frontotemporal geringe Ansammlungen von Makrophagen perivaskulär mit phagocytiertem bräunlichen Pigment. Im Bereich der Großhirnrinde ubiquitäre diskrete Nervenzelldegeneration mit Bevorzugung der 3. und 5. Schicht sowie geringer Nervenzellausfall. Daneben diffuse Vermehrung von protoplasmatischen Astrocyten in allen Rindenschichten. Starke Pigmentatrophie der Betz-Riesenzellen, sie erscheinen auch zahlenmäßig verringert und zeigen stellenweise Veränderungen im Sinne der primären Reizung. Im Marklager der vorderen Zentralregion vereinzelt Gliaknötchen, in einem Abschnitt der vorderen Zentralwindung einige kleine, keilförmige, alte elektive Parenchymnekrosen. Leichte Gliavermehrung im Caudatuskopf. Nervenzellausfall und Gliavermehrung sowie geringe Pseudokalkablagerungen in den Gefäßwänden im Pallidum. In der Substantia nigra sind die pigmenthaltigen Nervenzellen der Zona compacta zum größten Teil ausgefallen, die vorhandenen regressiv verändert. Faserглиose in der Zona reticularis. Nervenzellausfall und einzelne Neuronophagien im Bereich des Nucl. ruber. Im Locus caeruleus findet sich einseitig betont Nervenzellausfall mit konsekutiver Faserглиose. Starke Pigmentatrophie der unteren Olive und Faserглиose des Olivenbandes. Im Kleinhirnmark vereinzelt Gliaknötchen.

Im Rückenmark, vorwiegend in der Cervicalregion, einseitig betonter disseminierter Nervenzellausfall, Neuronophagien und Gliavermehrung.

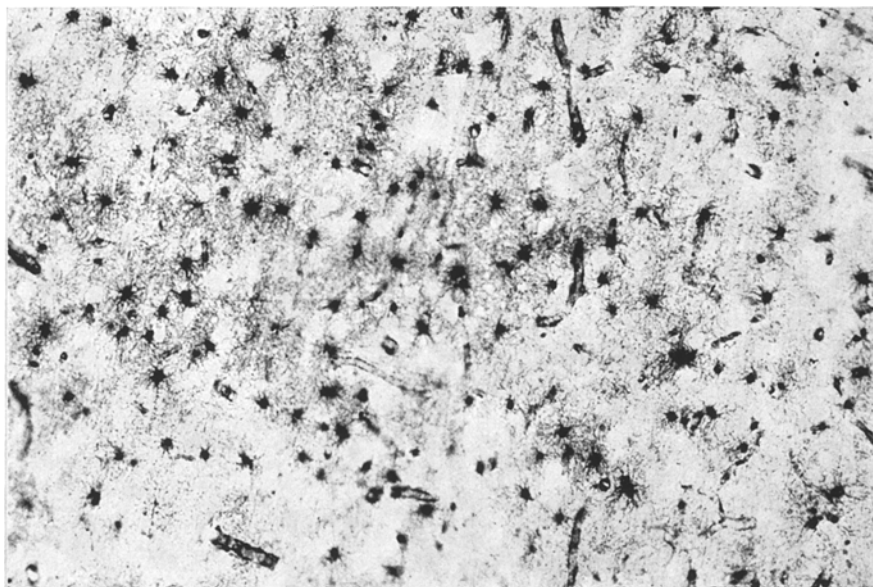


Abb. 5. Fall 3, Präzentralregion, Vermehrung der protoplasmatischen Astroglia, Silberimprägnation nach Gollia. Vergrößerung (negativ) 80fach

In der gesamten grauen Substanz des Rückenmarkes ist eine starke Vermehrung der protoplasmatischen Astroglia zu erkennen. Im Holzerbild einseitig betonte Faserглиose im Vorderhornbereich. Die Pyramidenbahnen zeigen keine degenerativen Veränderungen.

Diskussion

Bei den beschriebenen Fällen trat die Krankheit sporadisch, schleichend im Präsenium auf und verlief progredient bis zum Exitus letalis. Die Dauer der Erkrankung währte 2, 3 $\frac{1}{2}$ und 18 Jahre. Der letzte Fall unterscheidet sich durch den sehr langen Verlauf von den anderen, fügt sich aber dadurch wieder in das Gesamtbild ein, daß die Phase der akuten Progredienz nur 2 Jahre betrug und erst nach dem Auftreten des Parkinsonismus einsetzte. Die psychischen Auffälligkeiten waren Frühsymptome und gingen dem Parkinsonismus und der Myatrophie in Fall 1 und 3 voraus. Bei Fall 1 und 2 erweckten sie den Eindruck einer präsenilen Demenz, während sie bei Fall 3 Ähnlichkeit mit den beim postencephalitischen Parkinsonismus beschriebenen psychischen Störungen zeigten. Neurologisch lag bei allen Fällen ein der MLS ähnliches Bild vom Typ der oberen Extremitäten vor, wobei das zweite motorische Neuron relativ stärker betroffen zu sein schien. Das Parkinson-Syndrom trat mit unterschiedlicher Stärke in Erscheinung. Im Fall 1 war das Bild

der MLS stark ausgeprägt, während Parkinson-Symptome kaum vorkamen. Beim Fall 3 hingegen war ein schwerer Parkinsonismus von geringen myatrophischen Veränderungen begleitet. Bei Fall 2 verschwand der anfänglich vorhandene Tremor mit fortschreitender Myatrophie allmählich. Morphologisch war der pathologische Prozeß in allen Fällen am stärksten in der Substantia nigra ausgeprägt. Besonders die Zona compacta zeigte ausgedehnten Nervenzellausfall mit Gliareaktion. Lewy-Körperchen, hyaline Einschlüsse sowie Alzheimer-Fibrillenveränderungen waren jedoch nicht zu beobachten. Der Ausbreitungsmodus der Veränderungen in der Substantia nigra war mehr diffus. Im Rückenmark waren die Vorderhörner in der Cervicalregion am stärksten befallen, es fanden sich aber auch in der übrigen grauen Substanz des Rückenmarkes pathologische Befunde. In der weißen Substanz war keine Pyramidenbahndegeneration nachzuweisen. Fall 1 und 2 zeigten eine deutliche frontal-betonte Windungsatrophie. Typische Veränderungen im Sinne einer präsenilen Demenz lagen aber nicht vor. Zellausfall, Gliavermehrung u. a. in der Rinde waren unspezifisch und diffus verteilt, es bestand aber hinsichtlich der Intensität eine Bevorzugung der Zentralregion. Neben diesen Veränderungen waren in Fall 1 einige Gliaknötchen, in Fall 2 geringe lymphocytäre, perivaskuläre Infiltrate festgestellt worden. Diese diskreten Veränderungen können nicht als primäre entzündliche Reaktion aufgefaßt werden. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß es sich um einen Syndromenkomplex von Myatrophie, Parkinsonismus und Demenz handelt, wobei die einzelnen Syndrome in unterschiedlicher Ausprägung in Erscheinung traten.

Trotz der Ähnlichkeit des klinischen Bildes mit dem MLS-Parkinson-Demenz-Syndrom auf Guam (Elizan *et al.*, 1966; Hirano *et al.*, 1966) fanden sich bei unseren Fällen keine Alzheimer-Fibrillenveränderungen. Diese sind aber für das Syndrom von Guam obligatorisch.

Die Kombination von nur zwei dieser Syndrome ist nicht selten. Im folgenden werden die bekannten Kombinationsformen erörtert.

a) *Myatrophie und Demenz.* van Bogaert (1925) beschrieb bei 10 der 31 Fälle von MLS psychische Störungen mit einer Demenz im Endstadium. Wir konnten 18 neuropathologisch untersuchte Fälle in der Literatur finden, bei denen klinisch eine Myatrophie mit Demenz vergesellschaftet war (Jakob, 1921; Meyer, 1929; Braunnühl, 1932; Wechsler *et al.*, 1932; Teichmann, 1935; Jervis *et al.*, 1942; Delay *et al.*, 1959; Van Reeth *et al.*, 1961; Myrianthopoulos *et al.*, 1962; Poppe *et al.*, 1963; Matt, 1964; Harada *et al.*, 1966; Morsier, 1967; Tsujiyama *et al.*, 1967; Minauf *et al.*, 1969; Mitsuyama *et al.*, 1971). Bei allen beschriebenen Fällen wechselten die degenerativen Veränderungen in der Großhirnrinde von Fall zu Fall, die Alteration im Rückenmark entsprach in neun Fällen der progressiven spinalen Muskelatrophie und in den übrigen der MLS. In keinem Fall konnten Alzheimer-Fibrillenveränderungen, Pick-Zellen u. ä. festgestellt werden. Einige Autoren neigen dazu, die Kombination zweier verschiedener Systematrophien anzunehmen.

Braunmühl, Van Reeth *et al.*, Morsier und Minauf *et al.* erwägen dabei die Kombination von Pick-Krankheit und MLS. Myrianthopoulos *et al.* schlugen vor, eine Zwischenform von Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (C-J-Krankheit) und MLS anzunehmen.

b) Demenz und Parkinsonismus. Auch das Zusammentreffen von diesen beiden Syndromen ist wiederholt beobachtet worden. Eine organische Demenz ist im Spätstadium der Parkinsonschen Erkrankung kein seltener Befund (Pollock *et al.*, 1966), auch sind Parkinson-Symptome bei der Pick-Krankheit gelegentlich beobachtet worden (Akelaitis, 1944; Neumayer, 1971). Andererseits finden sich öfters bei der neuropathologischen Untersuchung von Pick-Fällen Nigraschädigungen (Braunmühl, 1930; Miskolczy *et al.*, 1939; Bagh, 1941; Winkelman *et al.*, 1949; Simma, 1952), die aber klinisch nicht immer in Erscheinung treten. Lüers u. Spatz (1957) konnten einen gesetzmäßigen Zusammenhang der Nigraatrophie weder mit der Rindenatrophie noch mit der Atrophie des Striatopallidum erkennen.

c) Parkinsonismus und Myatrophie. Diese Kombinationsform wurde mehrfach beschrieben (Wimmer *et al.*, 1928; Milhorat, 1946; Betz, 1952; Greenfield *et al.*, 1954; Tatetsu, 1958; Bonduelle *et al.*, 1959; Legrand *et al.*, 1959; Hufschmidt, 1960; Brait *et al.*, 1973). Der Typ der Myatrophie ist dabei nicht konstant, sowohl MLS als auch progressive spinale Muskelatrophie können im Verlauf des Parkinsonismus oder gleichzeitig mit ihm auftreten. In einigen dieser Fälle trat die Myatrophie mehrerer Jahre nach der Encephalitis epidemica auf. Es sind aber auch Fälle ohne Encephalitis in der Anamnese bekannt. Die Muskelatrophie begann bei fast allen Fällen in den oberen Extremitäten. Neuropathologische Befunde liegen nur in wenigen Fällen vor (Wimmer *et al.*, Greenfield *et al.*). Bei dem Fall von Greenfield *et al.* waren außer dem Nervenzellausfall in den Vorderhörnern Alzheimer-Fibrillenveränderungen, Lewy-Körperchen und senile Plaques in Nigra und Nuel. oculomotorius anzutreffen. Dieser Fall hatte keine sichere Encephalitis in der Anamnese. Aufgrund der biochemischen Befunde erwähnten Brait *et al.* kürzlich die gemeinsame Ätiologie für Parkinsonismus und MLS.

Die Dreier-Kombination — wie in unseren Fällen, nämlich die Verbindung von Myatrophie, Parkinsonismus und präseniler Demenz — kommt wesentlich seltener vor. Bonduelle *et al.* (1968) berichteten über zwei Beobachtungen dieser Art. Auch bei Fällen von Suckow (1953), Caidas *et al.* (1966) und Kirschbaum (1968) mit Demenz und Myatrophie manifestierten sich die Parkinson-Symptome nur durch Rigidität und Hypokinese. Diese Fälle sind sowohl klinisch als auch morphologisch mit unseren Beobachtungen vergleichbar. Bei drei weiteren Fällen von Bornstein *et al.* (1955), Siedler *et al.* (1963) und Yuasa (1970) waren keine Parkinsonsymptome beschrieben worden, aber morphologisch lagen in allen Fällen Nigraschädigungen verschiedener Stärke vor, wie bei unserem Fall 1. Diese „asymptomatischen“ Nigraschädigungen sind jener bei der Pick-Krankheit vergleichbar, die ebenfalls gelegentlich ohne klinische Symptomatik bleiben können. Wir nehmen an, daß auch diese drei Fälle der Dreier-Kombination angehören. In allen acht Fällen war die Krankheitsdauer relativ kurz (etwa 2 Jahre). Die Myatrophie trat immer zuerst in den oberen Extremitäten auf und war oft von einer Bulbärparalyse gefolgt. Die morphologischen Veränderungen in der Hirnrinde

waren diskret, diffus und unspezifisch. Suckow sprach von gleichzeitigem Auftreten zweier unabhängiger Prozesse, nämlich MLS und Encephalitis epidemica. Bonduelle *et al.* und Caidas *et al.* denken an die Verbindung von MLS und Parkinsonismus im Rahmen der systematischen degenerativen Erkrankungen. Bornstein *et al.* und Siedler *et al.* ordnen ihre Fälle der C-J-Krankheit unter. Wir halten es nicht für sinnvoll, unsere Fälle als Sonderformen in die C-J-Krankheit einzureihen. Sowohl die morphologischen Befunde als auch die klinischen Besonderheiten machen eine Abgrenzung erforderlich. Es erscheint uns vielmehr berechtigt, diese Fälle in die Gruppe der bereits erwähnten „kombinierten Systemerkrankungen“ einzuordnen. Rütenik (1938), Staal *et al.* (1968) und Bots *et al.* (1973) berichteten über familiär gehäuft auftretende Fälle. Sie fanden neben dem morphologischen Substrat der MLS degenerative Veränderungen in der Großhirnrinde und in der Substantia nigra. Klinisch werden diese familiären Fälle von den sporadischen durch ihr frühes Auftreten, die lange Krankheitsdauer, den anlagebedingten Schwachsinn und das Fehlen der Bulbärparalyse u. a. unterschieden.

Aufgrund der klinischen und neuropathologischen Ähnlichkeit mit der oben angeführten Zweier- und Dreier-Kombination ist es denkbar, daß diesen vier Syndromen-Komplexen eine ähnliche Pathogenese zugrunde liegt und die Einzelfälle nur eine Variante des gleichen Grundprozesses darstellen. Solange die Ätiologie bei den einzelnen Fällen nicht geklärt oder zumindest durch morphologische Kriterien die Einordnung in eine der bekannten Erkrankungen nicht möglich ist, erscheint es uns zweckmäßig, diese Gruppe als ätiologisch unklaren Myatrophie-Parkinsonismus-Demenz-Komplex zu umschreiben.

Literatur

- Akelaitis, A. J.: Atrophy of basal ganglia in Pick's disease. A clinicopathological study. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **51**, 27—34 (1944)
- von Bagh, K.: Über anatomische Befunde bei 30 Fällen von systematischer Atrophie der Großhirnrinde (Pick'scher Krankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Stammganglien und der langen absteigenden Leitungsbahnen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **114**, 68—70 (1941)
- Betz, K.: Spinale Muskelatrophien nach Encephalitis epidemica. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167**, 303—309 (1952)
- von Bogaert, L.: Les troubles mentaux dans la sclérose latérale amyotrophique. Encéphale **20**, 27—47 (1925); zit. nach Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **41**, 212—213 (1925)
- Bonduelle, M., Bouygués, P., Delahousse, J., Faveret, C.: Évolution Simultanée chez un même malade d'une maladie de Parkinson et d'une sclérose latérale amyotrophique. Discussion. Rev. neurol. **101**, 63—66 (1959)
- Bonduelle, M., Bouygués, P., Escourolle, R., Lormeau, G.: Évolution Simultanée d'une Sclérose Latérale Amyotrophique, d'un Syndrome Parkinsonien et d'une Dénence Progressive. A propos de Deux Observations Anatomico-Cliniques. Essai d'Interprétation. J. neurol. Sci. **6**, 315—332 (1968)

- Bornstein, S., Jervis, G. A.: Presenile dementia of the Jakob type. Corticostriatal degeneration. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **74**, 598—610 (1955)
- Bots, G. Th. A. M., Staal, A.: Amyotrophic lateral sclerosis-dementia complex, neuroaxonal dystrophy, and Hallervorden-Spatz disease. Neurology (Minneapolis) **23**, 35—39 (1973)
- Brait, K., Fahn, S., Schwarz, G. A.: Sporadic and familial parkinsonism and motor neuron disease. Neurology (Minneapolis) **23**, 990—1002 (1973)
- von Braunmühl, A.: Über Stammganglienveränderungen bei Pickerscher Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat. **124**, 214—221 (1930)
- von Braunmühl, A.: Pickersche Krankheit und amyotrophische Lateralsklerose. Allg. Z. Psychiat. **96**, 364—366 (1932)
- Caidas, M., Marcutu, V., Vuia, O.: Sclérose latérale amyotrophique associée à la démence et au parkinsonisme. Acta neurol. belg. **66**, 719—731 (1966)
- Delay, J., Brion, S., Escourolle, R., Marty, R.: Sclérose latérale amyotrophique et démence. A propos de deux cas anatomo-cliniques. Rev. neurol. **100**, 191—204 (1959)
- Elizan, T. S., Hirano, A., Abrams, B. M., Need, R. L., von Nuis, C., Kurland, L. T.: Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex of Guam. Neurological reevaluation. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **14**, 356—368 (1966)
- Greenfield, J. G., Matthews, W. B.: Post-encephalitic Parkinsonism with amyotrophy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. **17**, 50—56 (1954)
- Harata, K., Kozakai, N., Hirayama, K., Aki, M.: Präsenile Demenz mit progressiver spinaler Muskelatrophie. Advanc. Neurol. Sci. (Tokio) **10**, 208 (1966)
- Hirano, A., Malamud, N., Elizan, T. S., Kurland, L. T.: Amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex on Guam. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **15**, 35—51 (1966)
- Hufschmidt, H.-J., Schaltenbrand, G., Solcher, H.: Über Muskelatrophien im Zusammenhang mit postencephalitischem Parkinsonismus. Dtsch. Z. Nervenheilk. **181**, 335—344 (1960)
- Jakob, A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische Pseudosklerose, Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Z. ges. Neurol. Psychiat. **64**, 147—228 (1921)
- Jervis, G. A., Hurdum, H. M., O'Neill, F. J.: Presenile psychosis of the Jakob type. Clinico-pathologic study of one case with a review of the literature. Amer. J. Psychiat. **99**, 101—109 (1942)
- Kaiya, H.: Klinische und pathologische Betrachtungen über eine präsenile Demenz mit einem der amyotrophischen Lateralsklerose nahestehenden Symptom. Psychiat. Neurol. jap. **74**, 381—398 (1972)
- Kirschbaum, W. R.: Jakob-Creutzfeldt disease, pp. 189—193. New York: American Elsevier 1968
- Legrand, M. R., Linquette, M., Delahousse, J., Gérard, A.: A propos d'un nouveau cas d'association d'une maladie de Parkinson et d'une sclérose latérale amyotrophique. Rev. neurol. **101**, 191—193 (1959)
- Lüers, Th., Spatz, H.: Pickersche Krankheit (progressive umschriebene Großhirnatrophie). In: Hb. spez. pathol. Anat. Histol. von Henke-Lubarsch, Bd. XIII/1/A, S. 614—715. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957
- von Matt, K.: Progressive Bulbärparalyse und dementielles Syndrom. Psychiat. et neurol. (Basel) **148**, 354—364 (1964)

- Meyer, A.: Über eine der amyotrophischen Lateralsklerose nahestehende Erkrankung mit psychischen Störungen. Zugleich ein Beitrag zur Frage der spastischen Pseudosklerose. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **121**, 107—138 (1929)
- Milhorat, A. T.: Study in diseases of muscle XV. Progressive spinal muscular atrophy as a late sequel of acute epidemic encephalitis: Report on two cases. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **55**, 134—138 (1946)
- Minauf, M., Jellinger, K.: Kombination von amyotrophischer Lateralsklerose mit Pickscher Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **212**, 279—288 (1969)
- Miskolczy, D., Csermely, H.: Ein atypischer Fall von Pickscher Demenz. *Allg. Z. Psychiat.* **110**, 304—315 (1939)
- Mitsuyama, Y., Takamatsu, I.: An autopsy case of presenile dementia with motor neuron disease. *Brain and Nerve (Tokio)* **23**, 409—416 (1971)
- de Morsier, G.: Un cas de maladie de Pick avec sclérose latérale amyotrophique terminale. Contribution à la sémiologie temporale. *Rev. neurol.* **116**, 373—382 (1967)
- Myrianthopoulos, N. C., Smith, J. K.: Amyotrophic lateral sclerosis with progressive dementia. *Neurology (Minneap.)* **12**, 603—610 (1962)
- Neumayer, E.: Kombination von Morbus Parkinson mit anderen zentralnervösen Krankheiten. *Z. Neurol.* **199**, 306—318 (1971)
- Peters, G.: Systematische Atrophie. In: *Klinische Neuropathologie. Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems*, S. 249—273. Stuttgart: G. Thieme 1970
- Poppe, W., Tennstedt, A.: Klinisch- und Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Kombinationsformen präseniler Hirnatrophien (Pick, Alzheimer) mit spinalen atrophisierenden Prozessen. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **145**, 322—344 (1963)
- Pollock, M., Hornabrook, R. W.: The prevalence natural history and dementia of Parkinsonism disease. *Brain* **89**, 429—448 (1966)
- Rütenik, G.: Familiäre amyotrophische Lateralsklerose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **107**, 248—264 (1938)
- Siedler, H., Malamud, N.: Creutzfeldt-Jakob's disease. Clinicopathologic report of 15 cases and review of the literature (with special reference to a related disorder designated as subacute spongiform encephalopathy). *J. Neuropath. exp. Neurol.* **22**, 381—402 (1963)
- von Simma, K.: Die subcorticalen Veränderungen bei Pickscher Krankheit im Vergleich zur Chorea Huntington. *Mshr. Psychiat. Neurol.* **123**, 205—238 (1952)
- Staal, A., Went, L. N.: Juvenile amyotrophic lateral sclerosis-dementia complex in a Dutch family. *Neurology (Minneap.)* **18**, 800—806 (1968)
- Staal, A., Bots, G. Th. A. M.: A case of hereditary juvenile amyotrophic lateral sclerosis complicated with dementia. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)* **72**, 129—135 (1969)
- Spatz, H.: Die „systematischen Atrophien“. Eine wohl gekennzeichnete Gruppe der Erbkrankheiten des Nervensystems. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **108**, 1—18 (1938)
- Suckow, J.: Atypische Symptome und histologische Besonderheiten bei amyotrophischer Lateralsklerose. *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)* **5**, 16—21 (1953)
- Tatetsu, S.: The neurologic and psychiatric symptoms shown by cases with the lesion of substantia nigra in their relationship to the neuropathological changes. *Advanc. Neurol. Sci. (Tokio)* **3**, 171—201 (1958)

- Teichmann, E.: Über einen der amyotrophischen Lateralsklerose nahestehenden Krankheitsprozeß mit psychischen Symptomen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **154**, 32—44 (1935)
- Tsujiyama, Y., Shigeta, M., Kudo, M., Takayama, K.: Ein Fall von atypischer Pickscher Krankheit. *Brain and Nerve (Tokio)* **19**, 927—931 (1967)
- Van Reeth, P. Ch., Périer, O., Coërs, C., von Bogaert, L.: Démence de Pick associée à une sclérose latérale amyotrophique atypique. (Etude anatomoclinique.) *Acta neurol. belg.* **61**, 309—325 (1961)
- Wechsler, I. S., Davison, C.: Amyotrophic lateral sclerosis with mental symptoms. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **27**, 859—880 (1932)
- Wimmer, A., Neel, A. V.: Les amyotrophies systématisées dans l'encéphalite épidémique chronique. *Acta psychiat. (Kbh.)* **3**, 319—365 (1928)
- Winkelman, N. W., Book, M. H.: Asymptomatic extrapyramidal involvement in Pick's disease. A clinicopathologic study of two cases. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **8**, 30—42 (1949)
- Yuasa, R.: Amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Clin. Neurol. (Tokio)*. **10**, 569—577 (1970)

Dr. H. Kaiya
Dr. P. Mehraein
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
(Deutsche Forschungsanstalt
für Psychiatrie)
Theoretisches Institut
D-8000 München 40, Kraepelinstr. 2
Bundesrepublik Deutschland