

Familiäre Striatumdegeneration

K. Jellinger, W. Danielczyk, P. Kothbauer und D. Seemann

Ludwig-Boltzmann-Institut für klinische Neurobiologie und Neurologische Abteilungen des KH und PH Wien-Lainz, Wien

Familial Striatal Degeneration

Summary. An extrapyramidal disorder occurring in three generations of a family (only males) is described. The clinical features were progressive dementia and extrapyramidal signs without choreiform hyperkinesia. The youngest patient (onset of disease at the age of 22 years) showed tremor, rigidity, ataxia, convulsions, and myoclonus. The neuropathologic findings were characterized by isolated symmetrical degeneration of the corpus striatum and diffuse cortical atrophy without affecting other cerebrospinal neuronal systems. The clinical features of this familial disorder and its relation to other types of familial striatal degeneration and to the juvenile form of Huntington's chorea are discussed.

Key words: Striatal degeneration – Extrapyramidal syndrome – System degeneration – Juvenile form of Huntington's chorea.

Zusammenfassung. Bericht über ein extrapyramidales Krankheitsbild mit Befall von 3 Generationen einer Familie (Großvater, Vater, Sohn), klinisch gekennzeichnet durch organische Demenz ohne choreiforme Hyperkinesen mit beim jüngsten Probanden (Krankheitsbeginn 22. Lebensjahr) vorherrschendem Tremor, Rigor, Ataxie sowie Krampfanfällen mit Myoklonien. Neuropathologisch fand sich eine symmetrische Striatumdegeneration und diffuse Großhirnrindenatrophie ohne sonstige zentralnervöse Systemdegenerationen. Die klinischen Besonderheiten dieses Krankheitsbildes und seine Beziehungen zu anderen Formen familiärer Striatumdegeneration sowie zur juvenilen Form der Chorea Huntington werden erörtert.

Schlüsselwörter: Striatumdegeneration – Extrapyramidales Syndrom – Systemdegeneration – Juvenile Chorea Huntington.

Einleitung

Im frühen Lebensalter auftretende Striatumdegenerationen sind selten, schwierig einzuordnen und bringen diagnostische Probleme mit sich. 30–50% der juvenilen Chorea Huntington (CH)-Formen entsprechen klinisch dem rigid-akinetischen Typ Westphal, der mit Tremor, Rigor, Krampfanfällen, Myoklonien, progressiver Demenz, Hirnnervenpareesen und terminaler Versteifung oder Pseudobulbärparalyse einhergeht; cerebellare Syndrome mit Ruhe- oder Aktionstremor sind nicht selten (Bruyn, 1968; Carlier et al., 1974). Morphologisch wurden neben der für die „klassischen“ CH-Formen typischen Striatumdegeneration verstärkten Neuronenausfälle in Striatum und Cortex, Pallidumläsionen, Kleinhirnatrophie und Hirnstammdegeneration beschrieben (Bruyn, 1968; Byers et al., 1973), doch besteht eine weitgehende Übereinstimmung biochemischer und ultrastruktureller Befunde zwischen juveniler und adulter CH (Goebel et al., 1978).

Im folgenden berichten wir über ein klinisch als extrapyramidal-cerebellares Syndrom ohne choreiforme Hyperkinesen verlaufenes familiäres Krankheitsbild mit vermutlich autosomal-dominantem, an das männliche Geschlecht gebundenem Erbgang, das morphologisch durch Hirnatrophie und Striatumdegeneration gekennzeichnet ist. Es soll die schwierige klinische Einordnung degenerativer Striatumprozesse mit atypischem Verlauf aufzeigen.

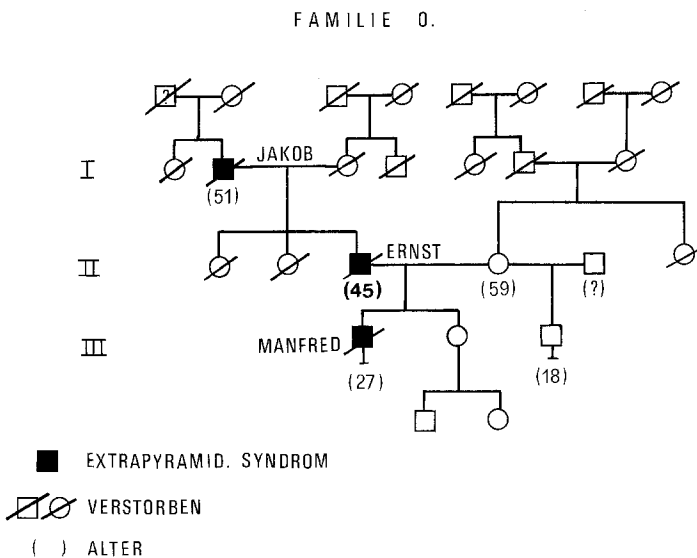


Abb. 1. Stammbaum der Familie C.

Kasuistik

Manfred O., geb. 3. 7. 1949, entstammte einer Hamburger Familie, deren Vorgeschichte wegen der Ereignisse des 2. Weltkrieges nur bedingt eruierbar ist (Abb. 1). Der Großvater vs starb im 51. Lebensjahr, nachdem er an Gang-, Sprach- und Schreibstörungen sowie vorzeitigem geistigen Abbau gelitten hatte. Der Vater, Ernst O., geb. 9. 4. 1923, erkrankte im 38. Lebensjahr mit Gang- und Sprachstörungen, Unruhebewegungen und geistigem Abbau. Er stand 1962 wegen „endo-

gener Psychose mit depressiv-hypochondrischem Bild und extrapyramidalen Symptomen – Ausschluß einer Chorea Huntington“ in stationärer Behandlung der Psychiatrischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf und starb im 45. Lebensjahr in einer Anstalt unter dem Bild eines schweren hirnatrophischen Prozesses mit unklarer extrapyramidaler Symptomatik. Autoptisch fand sich eine diffuse Hirnatrophie mit Hydrocephalus internus und Striatumatrophy.

Der *Proband*, Manfred O., entstammte der Ehe nicht blutsverwandter Eltern. Seine Mutter, die ältere Schwester und sein jüngerer Halbbruder sind gesund. Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung waren unauffällig. Im 22. Lebensjahr (Frühjahr 1971) setzten Schwindel, Gang-, Sprach- und Schreibstörungen, Fallneigung, Tremor beider Hände, Megalographie und allgemeine Schwäche ein. Bei einer im Mai 1972 erfolgten stationären Klinikuntersuchung bot er ein organisches Psychosyndrom, Lippen- und geringen Rumpftremor; an den OE deutlichen Rigor, Ruhe- und Intentionstremor sowie Endstückataxie; an den UE Akinese, Reflexsteigerung, Pyramidenbahnzeichen, spastisch-ataktischen Gang mit fehlendem Arm-Mitschwingen. Psychometrisch deutliche organische Hirnleistungsschwäche mit Beeinträchtigung der verbalen und visuellen Merkfähigkeit und deutlicher Vigilanzstörung.

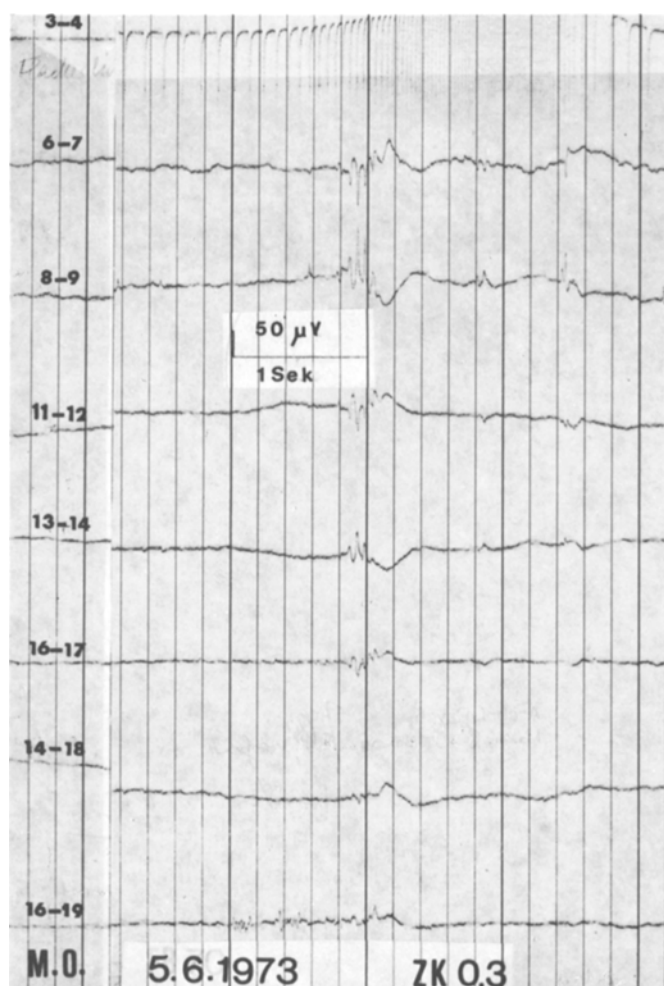


Abb. 2. EEG (5.4.1973): Unter Flackerlicht werden einzelne paroxysmale generalisiert auftretende Spitzen aktiviert

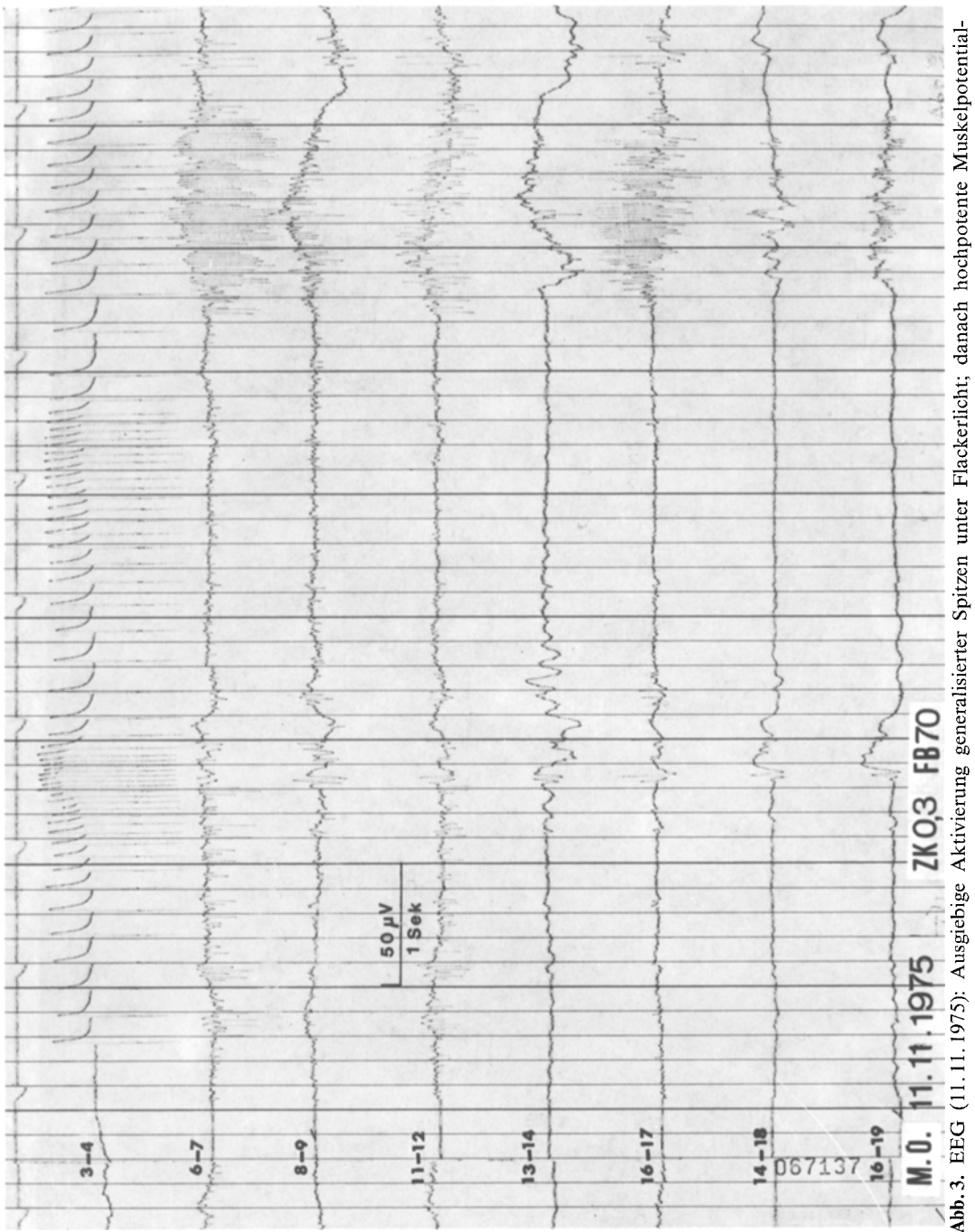


Abb. 3. EEG (11.11.1975): Ausgiebige Aktivierung generalisierter Spitzen unter Flackerlicht; danach hochpotente Muskelpotential-

Zusatzbefunde. Blut-, Harnchemie und Leberenzyme o.B., Eisen i.S. 160 µ%; Kupfer i.S. 122 µ%; Kupferferment o.B.; Liquor o.B.; Fundi o.B.; kein Kaiser-Fleischer-Ring. Carotis- und Vertebralisangiographie o.B. PEG: Erweiterung der Cisterna cerebello-medullaris, des Trigonum und

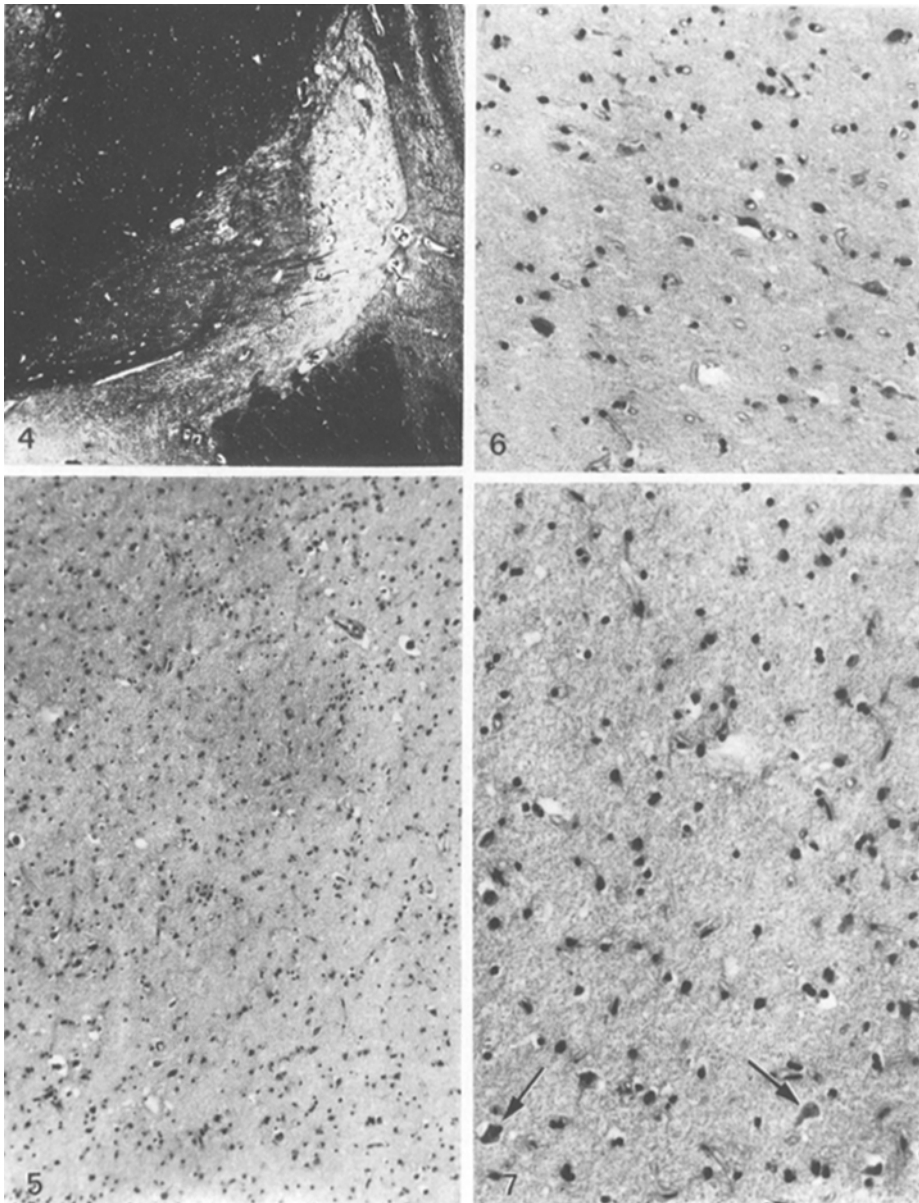


Abb. 4. Verschmächtigung und Marklichtung im Putamen bei intaktem Pallidum. Klüber-Barrera $\times 16$

Abb. 5. Diffuse Neuronenreduktion großer und kleiner Zellen mit mäßiger Gliose im Putamen links. K. V., $\times 90$

Abb. 6. Relative Erhaltung großer Neurone sowie leichte Astroglia-wucherung im Nucl. caudatus. K. V., $\times 240$

Abb. 7. Diffuse Ausfälle mit Erhaltung einzelner großer Neurone (*Pfeile*) im Putamen rechts. K. V., $\times 240$

der Hinterhörner. Schädel- und HWS-Röntgen o. B. Leberbiopsie o. B. Arylsulfatase A im Harn o. B.

Wegen des rasch progredienten Krankheitsverlaufes erfolgte rund 6 Monate später (Dezember 1972) eine neuerliche Klinikaufnahme. Neurologisch fanden sich ein Wackeltremor des Kopfes, bulbär-skandierende Sprache ohne HN-Ausfälle; an den OE deutlicher Rigor bds, Ruhe- und Intentionstremor an beiden Händen; Knips re; an den UE eine Rigidospastizität, Reflexsteigerung ohne Babinski-Phänomen; spastisch-ataktischer Gang. Vereinzelt wurden Myoklonien beobachtet.

Blut- und Harnchemie, Serologie o. B., Liquor 3/3 Zellen; 43.5 mg% Ges.-Eiweiß. EEG mäßig abnorm mit bds occipital flacher Kurve, temporal bds eingestreuten flachen Thetawellen mit FL-Aktivierung bitemporaler Spike-Wave-Phantome mit Generalisierungstendenz und Ausbreitung nach rückwärts. Augenbefund o. B.

Hirnbioptie (28. 11. 1972): außer vermehrtem Lipofuscingehalt der corticalen Neurone o. B.

Diagnostisch wurde ein extrapyramidal-cerebellarer Degenerationsprozeß unklarer Ätiologie angenommen und Patient in ein Pflegeheim überstellt, wo es während des 3½-jährigen Aufenthaltes nur zu einer langsamen Progredienz des Krankheitsbildes mit Auftreten einzelner generalisierter Krampfanfälle, Zunahme des Extremitätenrigors und Tremors links vor rechts, sowie der Gangataxie kam. Daneben traten anfallsartig komplexe Myoklonien auf.

Im EEG (5. 4. 1973) wurden unter FL einzelne paroxysmale Spitzen bds frontobasal und temporal mit Generalisationstendenz aktiviert (Abb. 2). Trotz Gabe von Tremaril®, L-Dopa, Tryptophan und antiepileptischer Einstellung kam es zu ständiger Zunahme des organischen Psychosyndroms, des Ruhetremors und der Ataxie mit wiederholten Stürzen; ab Juni 1974 war Patient ständig bettlägerig und bot häufig anfallsartige Myoklonien, überwiegend im Gesicht. Im EEG (11. 11. 1975) traten generalisierte myoklonusartige Spitzen – neben Muskelpotentialen – hervor (Abb. 3). Ohne wesentliche Änderung des neurologischen Gesamtbildes entwickelte sich eine schwere organische Demenz, Decubitalulcera und unter Frequenzabnahme der Myoklonien starb der Patient im 27. Lebensjahr am 29. 6. 1976 nach über 5jähriger Krankheitsdauer an Pneumonie.

Neuropathologisch fand sich eine diffuse Großhirnatrophie (Hirngewicht 1000 g) mit symmetrischem Hydrocephalus internus und leichter Abflachung des vorderen Linsenkerns bds. In der rechten F2 bestand ein alter Biopsiedefekt und links frontal ein alter flacher Subduralerguß.

Histologisch bestand eine diffuse Großhirnrindenatrophie mit genereller Reduktion und deutlicher Lipofuscinbeladung der Neurone in allen Rindenschichten ohne Lipid-, Glykogenspeicherung oder Myoklonuskörper. Das diffus verschmächtigte Striatum bot deutliche Markfaserlichtung (Abb. 4 und 5) und subtotalen Neuronenausfall mit dichter Zell- und Fasergliose im Putamen bds, deutlich geringer im vorderen Nucleus caudatus. Neben Ausfall der kleinen Striatumzellen bestand auch eine deutliche Reduktion der großen Striatumneurone (Abb. 5). Verfärbung oder verstärkte Ablagerung von Eisen- oder anderen Pigmenten lagen nicht vor.

Das Pallidum bot nur leichte Gliose ohne grobe Faser- oder Neuronenausfälle. Thalamus, Subthalamus und Hypothalamus waren außer genereller Lipopigmentbeladung der Neurone und leichter diffuser Astroglia Vermehrung unauffällig. Die Großhirnmarklager, innere Kapsel und Ansa lenticularis waren gut bemerkt. Die melaninhaltigen Hirnstammsysteme samt Substantia nigra und Locus coeruleus, die Kleinhirnrinde, Zahnkern-Olivensystem, Bindearme sowie übrigen Hirnstamm und Rückenmark boten keine pathologischen Auffälligkeiten.

Diskussion

Das beim Probanden im 22. Lebensjahr einsetzende Krankheitsbild war klinisch durch ein progredientes extrapyramidal-cerebellares Syndrom mit Ruhe- und Intentionstremor, Rigor, Ataxie, psychoorganischen Abbau sowie Krampfanfälle und im weiteren Verlauf auftretenden komplexe Myoklonien gekennzeichnet und führte innerhalb von 5 Jahren zum Tode, während der Vater und Großvater im 45. bzw. 51. Lebensjahr unter dem Bild eines hirnatrophischen Prozesses mit extra-

pyramidaler Symptomatik verstarben. Der kennzeichnende neuropathologische Befund einer isolierten symmetrischen Striatumdegeneration mit überwiegendem Putamenbefall sowie diffuser Hirnrindenatrophie entspricht den bei Chorea Huntington geläufigen Veränderungen, doch wurden analoge morphologische Befunde von Roessmann und Schwartz (1973) als „familiäre Striatumdegeneration“ bei progressiver Erkrankung des Kindesalters beschrieben, die meist Geschwister befällt und klinisch mit psychischer Retardierung, Rigor, Dysarthrie und Dysphagie, athetoiden Bewegungen und Krampfanfällen einhergeht. Gleichartige neuropathologische Befunde erhoben Erdohazi und Marshall (1979) bei 3 Kindern, davon einem mit positiver Familienanamnese (Vater starb nach dem Tod des Kindes an Chorea Huntington), die klinisch mit Krämpfen, Demenz und Tremor bzw. Anfällen und Choreaathetose einen der juvenilen Chorea nahestehenden Verlauf geboten hatten.

Diese Syndrome wurden einerseits abgegrenzt von der familiären holotopistischen Striatumnekrose (Marinesco und Draganesco, 1929; Hawke und Donohue, 1950; Miyoshi et al., 1969), die im Kindesalter meist bei Geschwistern auftritt und klinisch mit Bewußtseinsstörungen, abnormem Muskeltonus, unwillkürlichen Bewegungen und gelegentlich auch Myoklonien einhergeht und morphologisch durch symmetrische Nekrosen des Nucleus caudatus und Putamen gekennzeichnet ist, andererseits von der juvenilen Form der Chorea Huntington. Von beiden Krankheitsgruppen unterscheidet sich das familiäre Leiden der mitgeteilten Sippe durch 1. den relativ späten Erkrankungsbeginn, wenngleich in der 3. Generation eine „Anticipation“ mit Krankheitsbeginn knapp nach dem 20. Lebensjahr bei einer für die juvenile CH typischen raschen Progredienz und kurzer Krankheitsdauer bestand; 2. das klinische Verlaufsbild, das durch cerebellare Symptome, wie Tremor und Ataxie, sowie extrapyramidalen Rigor und Akinese nebst psychoorganischem Abbau und später einsetzenden Krampfanfällen und komplexen Myoklonien gekennzeichnet war, für die morphologisch keine eindeutigen Korrelate faßbar waren.

Klinische Syndrome mit Ataxie, Krämpfen, Rigor und Demenz treten häufig bei juveniler CH auf, während die im späteren Krankheitsverlauf charakteristischen komplexen Myoklonien nur selten hervortreten (Peretti, 1885; Petit, 1969; Barrows and Cooper, 1965; Jervis, 1963) bzw. das klinische Bild bei familiär-rigider CH beherrschen (Fau et al., 1971). Komplexe Krankheitsbilder mit Ataxie, Myoklonien, Krämpfen, Demenz und teils choreiformen Unruhebewegungen wurden daneben auch bei familiär auftretenden kombinierten Degenerationen des Zahnkerns und Pallidum sowie verwandter Systeme beschrieben (Takahata et al., 1978) und der Dyssynergia cerebellaris myoclonica an die Seite gestellt, die nach neueren morphologischen Befunden eine komplexe Systemdegeneration darstellt (Gilbert, 1975).

Andererseits ist festzustellen, daß die neben der obligaten Striatumdegeneration bei rigid-akinetischen Formen der CH beschriebenen Läsionen in Pallidum, Ansa lenticularis, Kleinhirn, Nigra und Hirnstamm inkonstant sind. Eigene Vergleichsuntersuchungen an 38 CH-Fällen ergaben keine signifikanten morphologischen Unterschiede für die verschiedenen klinischen Verlaufsformen der CH sowie keine Korrelationen zwischen Krankheitsbeginn, Dauer und Art des klinischen Verlaufsbildes mit oder ohne atypischer Symptomatik zum morphologischen Bild

der Striatumdegeneration sowie keine Korrelationen zwischen Rigor-Akinese zum Schweregrad der Pallidumdegeneration (Jellinger, 1968; Jellinger und Kothbauer, 1979). Die für die mannigfaltigen klinischen Verläufe der CH verantwortlichen morphologischen und in weiterer Folge biochemischen Substrate bedürfen somit noch weiterer Abklärung. Bei der vorliegenden Beobachtung brachte entgegen den Erfahrungen bei „klassischer CH“ die Gabe von L-Dopa keine klinische Verschlechterung.

Diagnostisch relevant erscheint die Frage, ob alle Beobachtungen mit isolierter Striatumdegeneration eine nosologische Einheit mit weitem Spektrum bei gleichem biochemischem Defekt darstellen, oder ob die klinischen und pathologischen Unterschiede zu einer Abgrenzung mehrerer Krankheitseinheiten berechtigen. Die CH ist eine autosomal dominante Erkrankung, während die von Roessmann und Schwartz (1973) beschriebene „familiäre Striatumdegeneration“ vermutlich einen autosomal-rezessiven Erbgang und das mitgeteilte Krankheitsbild möglicherweise einen autosomal-dominanten, an das männliche Geschlecht gebundenen Erbgang aufweist. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand wird man die mitgeteilte Form einer familiären Striatumdegeneration mit cerebellar-extrapyrimal-myoklonischer Manifestationsform somit am ehesten den atypischen Verlaufsformen der Westphal-Variante der Chorea Huntington zuordnen müssen, doch bedürfen endgültige Klassifikation familiärer Striatumdegeneration sowie deren mutmaßliches biochemisches Substrat noch einer weiteren Abklärung.

Danksagung. Für die Nachforschungen über die Familie O. sind wir Herrn Prof. Dr. H. J. Colmant, Direktor der Neuropath. Abtlg. Univ. Hamburg, für klinische Angaben Herrn Prof. Dr. H. Reisner, Vorstand der Neurol. Univ.-Klinik Wien, für Überlassung des neuropath. Materials Herrn Doz. Dr. St. Wuketich, Vorstand des Patholog. Instituts des KH Wien-Lainz, zu Dank verpflichtet.

Literatur

- Barrows, H. S., Cooper, W. C.: Rigidity as a disease form of Huntington's chorea. *Bull. Los Angeles Neurol. Soc.* **28**, 144—147 (1963)
- Bruyn, G. W.: Huntington's chorea. Historical, clinical and laboratory synopsis. In: *Handbook of clinical neurology*, P. J. Vinken, G. W. Bruyn (eds.), Vol. 6, pp. 298—378. Amsterdam: North Holland Publ. Comp. 1968
- Byers, R. K., Gilles, F. H., Fung, C.: Huntington's chorea in children. Neuropathologic study of four cases. *Neurology (Minneapolis)* **23**, 561—569 (1973)
- Carlier, G., Reznik, M., Franck, G., Husquinet, H.: Etude anatomoclinique d'une forme infantile de la maladie de Huntington. *Acta Neurol. Belg.* **74**, 36—63 (1974)
- Erdohazi, M., Marshall, P.: Striatal degeneration in childhood. *Arch. Dis. Childh.* **54**, 85—91 (1979)
- Fau, R., Chateau, R., Tommasi, M., Gros Lambert, R., Garrel, S., Perret, J.: Etude anatomoclinique d'une forme rigide et myoclonique de maladie de Huntington familiale. *Rev. Neurol.* **124**, 353—366 (1971)
- Gilbert, J.: Dyssynergia cerebellaris myoclonica. In: *Handbook of clinical neurology*, P. J. Vinken, G. W. Bruyn (eds.), Vol. 21, pp. 509—518. Amsterdam: North Holland Publ. Comp. 1975
- Goebel, H. H., Heipertz, R., Scholz, W., Iqbal, K., Tellez-Nagel, I.: Juvenile Huntington chorea: clinical, ultrastructural and biochemical studies. *Neurology (Minneapolis)* **28**, 23—31 (1978)
- Hawke, W. A., Donohue, W. L.: Bilateral symmetrical necrosis of the corpora striata. Report of a fatal case and referende to a possible syndrome of the corpora striata. *J. Nerv. Ment. Dis.* **113**, 20—39 (1950)

- Jellinger, K., Kothbauer, P.: Das Chorea Syndrom. In: Neurologie in Klinik und Praxis, H. Hopf, H. Schliack, K. Poeck (eds.), Bd. 1. Stuttgart: G. Thieme 1979 (in Druck)
- Jervis, G. A.: Huntington's chorea in children. *Arch. Neurol. (Chic.)* **9**, 244—257 (1963)
- Marinesco, G., Draganesco, S.: Contribution anatomoclinique à l'étude du syndrome de Foerster. *Encéphale* **24**, 685—699 (1929)
- Miyoshi, K., Matusoka, T., Mizushima, S.: Familial holotopistic striatal necrosis. *Acta Neuropath. (Berl.)* **13**, 240—249 (1969)
- Peretti, J.: Über hereditäre choreatische Bewegungsstörungen. *Berl. Klin. Wschr.* **22**, 824—825, 858—862 (1885)
- Petit, H.: La maladie de Huntington. C.R. Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, LXVIIe Session: Bruxelles 1969, **2**, 901—1078. Paris: Masson & Cie 1969
- Roessmann, U., Schwartz, J. F.: Familial striatal degeneration. *Arch. Neurol. (Chic.)* **29**, 314—317 (1973)
- Takahata, N., Ito, K., Yoshimura, Y., Nishihori, K., Suzuki, H.: Familial chorea and myoclonus epilepsy. *Neurology (Minneap.)* **28**, 913—919 (1978)

Eingegangen am 3. Juni 1979