

Morbus Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Familie Sch. — Ein Bericht über drei Kranke

F. Schumm¹, J. W. Boellaard², W. Schlote³ und M. Stöhr¹

Neurologische Klinik¹ (Direktor: Prof. Dr. J. Dichgans), Institut für Hirnforschung² (Direktor: Prof. Dr. J. Peiffer), Abteilung für Submikroskopische Pathologie und Neuropathologie³ (Direktor: Prof. Dr. W. Schlote) der Universität Tübingen, Bundesrepublik Deutschland

Morbus Gerstmann-Sträussler-Scheinker

The Sch. Family—A Report of Three Cases

Summary. The clinical symptoms from three cases and histological findings from two patients suffering from morbus Gerstmann-Sträussler-Scheinker (M-GSS) are reported. This disease belongs to the group of subacute spongiform encephalopathies. It is extremely rare and so far has only been observed in 52 members of four large families, in which the symptoms begin between the age of 35 and 50 and lead to death in 4–5 years. In the family reported here, cerebellar symptoms including myoclonia and later dementia, bulbar, and pyramidal symptoms were typical; two patients also had deterioration of vision and hearing. CSF and other biochemical data were normal. The EEGs showed progressive general slowing without periodic dysrhythmia. Evoked potential gave no evidence of demyelination. The disease may safely be distinguished from morbus Creutzfeldt-Jakob (M-CJ) and Alzheimer's disease by histology, which reveals kuru plaques in most cases and invariably multicentric plaques as well as cortical spongiform changes of varying degree with loss of nerve cells and glial proliferation; however, only minor degenerative alterations in the cortical vessels are seen. The transmission to monkeys and histological similarities to M-CJ and kuru suggest a slow virus related to that causing scrapie. Alternatively, the genetically determined susceptibility of the patient may decide the type of reaction to the slow virus. The disposition to M-GSS is autosomally dominant.

Key words: Morbus Gerstmann-Sträussler-Scheinker – Subacute spongiform encephalopathy – Cerebellar ataxia – Slow virus disease

Sonderdruckanforderungen an: OA Dr. F. Schumm, Neurologische Universitätsklinik der Universität Tübingen, Liebermeisterstr. 18–20, D-7400 Tübingen 1, Bundesrepublik Deutschland

Zusammenfassung. Befunde von drei Patienten aus einer Familie mit einem Morbus Gerstmann-Sträussler-Scheinker (M-GSS) werden mitgeteilt. Die Diagnose wurde zweimal autoptisch gesichert. Klinisch und morphologisch handelt es sich um eine seltene familiäre subakute spongiöse Encephalopathie mit besonderem Befall des Kleinhirns, deren Vorkommen bisher nur in vier Familien mit insgesamt 52 Kranken gesichert ist. In der hier untersuchten Familie begann die Erkrankung durchschnittlich im fünften Dezennium und führte innerhalb von fünf Jahren zum Tode. Cerebellare Funktionsstörungen, später Demenz, bulbäre und Pyramidenbahn-Symptome sowie Hör- und Sehminderung bei zwei Patienten, charakterisierten das klinische Bild. Die biochemischen Befunde, einschließlich denen des Liquors, waren unauffällig. Neurophysiologisch zeigte sich mit fortschreitender Erkrankung eine Allgemeinveränderung im EEG ohne periodische paroxysmale Abläufe. Für eine Demyelinisierung ergaben die evozierten Potentiale keinen Hinweis. Nur durch die histologischen Befunde mit den nicht immer nachweisbaren Kuru-Plaques, aber stets unterschiedlich ausgeprägten multizentrischen Plaques, spongiösen Veränderungen wechselnder Ausprägung war die Erkrankung sicher vom M. Alzheimer und M. Creutzfeldt-Jakob (M-CJ) abzugrenzen. Nach ersten positiven Übertragungsversuchen auf Primaten und ähnlichen histologischen Veränderungen beim M-CJ und Kuru wird eine slow-virus-Infektion durch ein nichtkonventionelles, möglicherweise dem M-CJ-, Kuru- und Scrapie-Virus verwandtes Virus diskutiert. Die unterschiedliche Manifestation der beim Menschen beobachteten Erkrankungen könnte auch durch verschiedene dispositionelle Faktoren beim Wirt erklärt werden, die nach den bisherigen humangenetischen Befunden beim M-GSS autosomal dominant weitergegeben werden.

Schlüsselwörter: Morbus Gerstmann-Sträussler-Scheinker – Subakute spongiöse Encephalopathie – Cerebellare Ataxie – Slow-virus-Infektion

Einleitung

Bisher sind beim Menschen lediglich zwei übertragbare subakute spongiforme Encephalopathien bekannt — die Kuru-Krankheit und der Morbus Creutzfeldt-Jakob (Gajdusek und Gibbs 1977; Gibbs et al. 1979). Ätiologisch vermutet man ein nichtkonventionelles Virus bei besonderer genetischer Disposition (Gajdusek 1977).

Erste positive Übertragungsversuche auf Primaten (Masters et al. 1981) lassen vermuten, daß auch die 1936 als „eigenartige familiäre-hereditäre Krankheit des Zentralnervensystems“ beschriebene Erkrankung (Gerstmann, Sträussler und Scheinker 1936) dieser Krankheitsgruppe zugerechnet werden muß. Schon 1962 hatte Seitelberger einen Zusammenhang dieser Erkrankung mit der Kuru-Krankheit aufgrund des histologischen Befundes mit spongiösen Veränderungen, Hypertrophie und Proliferation der Glia sowie dem Nachweis von Kuruplaques im Groß- und Kleinhirn vermutet. Weitere Fälle wurden von Braunmühl (1954), Rosenthal et al. (1976) sowie Boellaard und Schlote (1980) beschrieben.

Wir teilen klinische, biochemische, neurophysiologische und histologische Befunde von drei Fällen einer Sippe aus dem süddeutschen Raum (Sippe Sch.) mit. Über histologische und elektronenmikroskopische Beobachtungen an zwei Mitgliedern dieser Sippe wurde bereits kurz berichtet (Boellaard and Schlote 1980; Schlote et al. 1980).

Kasuistik

Fall 1

Sch.E., geb. 25.08.1919, gest. 04.04.1978, Nr. 14 des Stammbaumes (siehe Abb. 1).

Bis zum 53. Lebensjahr (1972) nie ernsthaft krank. Danach häufig diffuse Kopfschmerzen, gelegentlich leiseres Sprechen sowie häufiges Stolpern. Ab Frühjahr 1973 zunehmende Gehstörung infolge Schwäche und Unsicherheit der Beine. Erste neurologische Untersuchungen im Juni 1974 ohne eindeutige Auffälligkeiten. Im August 1974: mäßige links-betonte Gang- und Zeigeataxie. Blickrichtungsnystagmus nach rechts deutlicher als nach links. Dysphonie. Muskeleigenreflexe seitengleich, Bauchhautreflexe schwach, keine Pyramidenbahnzeichen, Sensibilität unauffällig. Im Oktober 1974 erstmals klinische Durchuntersuchung: zunehmende Gehunsicherheit, erhöhte Reizbarkeit, Merkfähigkeitseinschränkung und Störung der Konzentration. Jetzt auch leichte Ataxie im Finger-Nasen-Versuch. Elektroencephalogramm und Elektromyogramm im Musculus tibialis anterior und Nervenleitgeschwindigkeit im Nervus peroneus normal. Die Liquordiagnostik unauffällig. In der Folgezeit rasche Verschlechterung der Gangunsicherheit. Ab Januar 1975 nur noch mit Hilfe breitbeinig gehfähig, sonst im Rollstuhl. Ab Frühjahr 1975 auch unfähig zu schreiben. Deutlichere Merkfähigkeitseinschränkung und Konzentrations-einbuße. Ab Frühjahr 1977 auch Schwierigkeiten beim freien Sitzen. Ab August 1977 völlig bettlägerig. Ab Herbst 1976 Visusminderung: nur noch Lesen größerer Buchstaben möglich. Ab 1977 Hörminderung. Im gleichen Zeitraum zunehmend heiseres, schlecht artikuliertes Sprechen, das ab August 1977 nicht mehr verstehbar war. Während bis Frühjahr 1977 noch Anteilnahme an

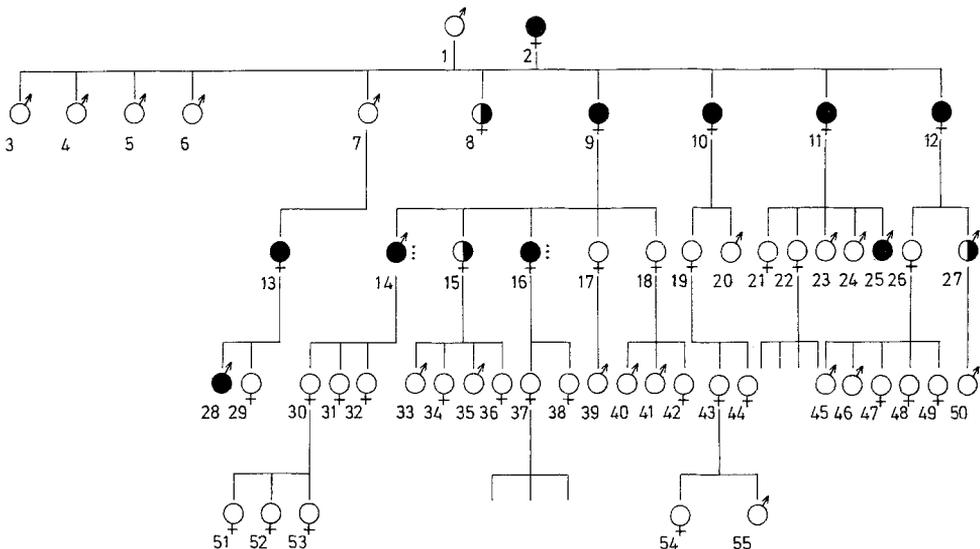


Abb. 1. Stammbaum der Sippe Sch. ●: Manifest Erkrankte. ◐: Klin. Verdachtsfälle. ⚭: Autoptisch gesicherte Fälle. Das Alter der 4. Generation liegt derzeit weitgehend unterhalb dem durchschnittlichen Manifestationsalter (30 L.J.)

der Umgebung und Familie bestand, entwickelte sich danach ein zunehmend autistisches Verhalten. Im Oktober 1977: bei der Aufnahmeuntersuchung Kachexie, beinbetonte Atrophie der gesamten Skelettmuskulatur. Hautatrophie mit blaß livider Verfärbung. Schwere Visusstörung. Abducensparese beidseits. Horizontaler und vertikaler Blickrichtungsnystagmus. Sakkadierte Blickfolge. Optokinetik allseits gemindert. Kau- und mimische Muskulatur stark atrophisch. Hörvermögen beidseits stark gemindert. Schluckakt gestört, jedoch Schlucken passierter Kost noch möglich. Gaumensegel schwach seitengleich angehoben. Zungenmotilität eingeschränkt. Deutliche Zungenatrophie. Sprechen leise dysarthrisch. Der Kopf kann nicht mehr gegen Eigenschwere von der Unterlage angehoben werden. Nur seltene und geringe Spontanbewegungen der Extremitäten. Allgemein hypotone Muskulatur mit überstreckbaren Gelenken. Kein Rebound-Phänomen. Muskeleigenreflexe an den oberen Extremitäten schwach seitengleich. Knips und Trömner positiv. Beineigenreflexe fehlend. Babinski-Reflex beidseits positiv. Bauchhautreflexe in den oberen Etagen schwach auslösbar. Feine bilaterale desynchronisierte Myoklonien an beiden Unterarmen, insbesondere im Bereich der Fingerextensoren. Schwere Störung des Finger-Nasen-Versuchs mit starker Dys- und Hypermetrie. Knie-Hacken-Versuch nicht durchführbar. Seitengleiche Schmerz- und Berührungswahrnehmung bei gemindertem Lage- und Vibrationsempfinden. Psychisch bewußtseinsklar, liegt mit offenen Augen im Bett, beobachtet aufmerksam die Umgebung, reagiert auf einfache Fragen sowie auf Aufforderungen zu bestimmten Bewegungen. Zur Person, jedoch nicht zur Zeit orientiert. Mäßige Zuwendung im Gespräch mit geringer emotionaler Schwingungsbreite. Zeitweilig unruhig und ängstlich. Eine schwere Demenz ist anzunehmen, aber wegen der sprachlichen Schwierigkeiten nicht im Ausmaß genau zu bestimmen. Im Verlauf zunehmende Kontakteinschränkung sowie progrediente Abnahme des Seh- und Hörvermögens. Inkontinenz für Harn und Stuhl. Präfinal Verstärkung der Abducensparese beidseits, Blickparese nach oben. Optokinetik schließlich fehlend bei unauffälligen Sakkaden. Zwei Monate vor dem Tode einmaliges Grand mal. Exitus im Herz-Kreislauf-Versagen bei basaler Pneumonie nach 6jährigem Krankheitsverlauf (April 1978).

Laborwerte. BSG-Erhöhung auf 54/84 bei Harnwegsinfekt und Decubitalgeschwür sowie leichter Eisenmangel (Fe 46 µg/100 ml), ansonsten unauffällige Werte, einschließlich Rheumafaktoren, Porphyrinen, Fettwerten, antinukleären Faktoren, LE-Faktoren, keine Antikörper gegen quergestreifte sowie glatte Muskulatur. Vitamin B₁, B₂ und B₆ unauffällig. Schilling-Test normal. Untersuchung auf neurotrope Viren ohne signifikante Titererhöhung.

Liquor. (10/1977): 7/3 Zellen, 20 mg% Gesamt-Eiweiß, IgG 2,4. Zellbild nach Sayk unauffällig.

EEG. (8/1974): 9 Hertz-Grundrhythmus, kein Herdbefund, keine Krampfpotentiale. Nachfolgend zunehmende Allgemeinveränderung 5/6 (10/1977), 5 (12/1977), 3 (2/1978), jeweils ohne paroxysmale periodische Abläufe, ohne Herdbefund und ohne Krampfpotentiale. Craniale Computertomographie (10/1977): leichte innere und äußere Großhirn-, Kleinhirn- und Hirnstammatarophie.

Elektronystagmogramm. (10/1977): Vestibularis-Organer kalorisch seitengleich gut erregbar.

Elektromyogramm. (10/1977): M. tibialis anterior: keine Spontanaktivität. 20% polyphasische Muskelaktionspotentiale. Mittlere Potentialdauer: 12,5 ms, mittlere Amplitude 1,1 mV, bei maximaler Willkürinnervation Übergangsmuster. Nervenleitgeschwindigkeiten: N. tibialis links, motorische Nervenleitgeschwindigkeit 46 m/s, gemischte NLG 51 m/s. Sensible NLG, N. suralis links: 47 m/s (Unterschenkelabschnitt). Orbicularis oculi-Reflex: Frühreflex 12,2 ms beidseits, Spätreflex 35 ms rechts und 36 ms links. Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale: fehlende Reizantwort bei Beschallung mit 110 db. (rechtes Ohr).

Somatosensorisch-evoziertes Potential. N. medianus rechts, Stimulation am Handgelenk: N 20 = 21,4 ms. N. tibialis rechts (Stimulation am Innenknöchel): P 40 = 40,5 ms.

Pathologisch-anatomische Befunde. Hirnsektion, makroskopisch: Frischgewicht 1180 g. Keine Windungsatrophie. Haselnußgroßer OP-Defekt im Bereich der ersten rechten Frontalwindung (Zustand nach Hirnbiopsie 11/1977). Keine Opticusatrophie. Basisgefäße zart. Marklager auf Frontalschnitten unauffällig. Ventrikel nicht erweitert.

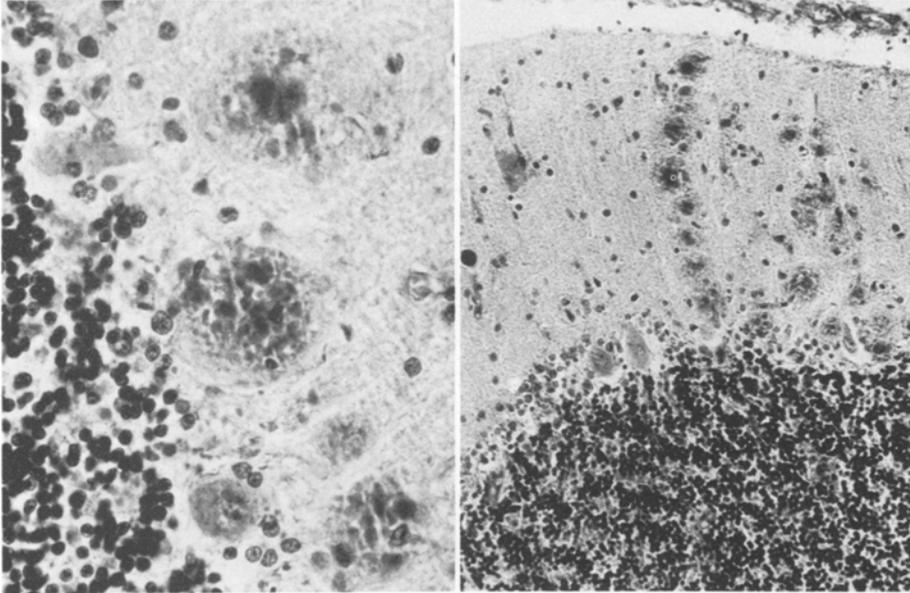


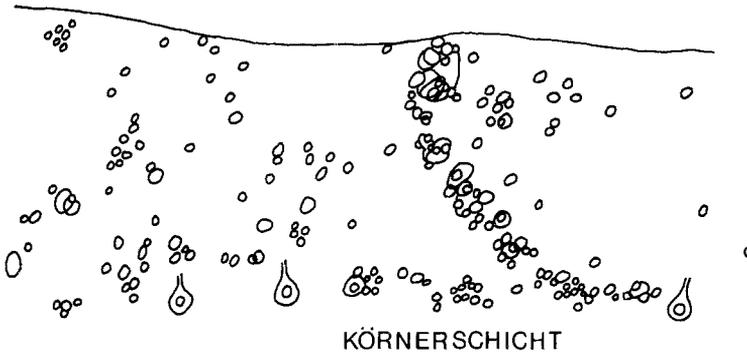
Abb. 2

Abb. 3

Abb. 2. Kleinhirnrinde. Drei multizentrische Plaques an der Grenze der Molekularschicht zur Körnerschicht. Teils größeres Zentrum, von kleineren umgeben (*oben*), teils mehrere Zentren verschiedener Größe (*Mitte und unten*). Keine Umgebungsreaktion. PAS, 300:1

Abb. 3. Kleinhirnrinde. Zahlreiche multizentrische Plaques in der Molekularschicht, z. T. senkrecht zur Oberfläche angeordnet. PAS, 160:1

Mikroskopisch. Hauptbefund bilden sehr zahlreiche plaqueartige Einlagerungen verschiedener Größe. Jeder dieser Plaques besteht aus einer Gruppe konfluierender Zentren, die PAS-positiv sind und bei Thioflavin und Kongorot die Amyloid-charakteristischen Reaktionen geben (s. Abb. 2). Sie werden von vereinzelt deformierten Axonen durchzogen bzw. umgeben, keine cellulären Umgebungsreaktionen. In der Großhirnrinde liegen sie vorzugsweise in den oberen Schichten. Das Ammonshorn ist weitgehend frei, lediglich in der Lamina medullaris involuta und im Striatum medullare sind hier kleinere, teils staubförmige, teils schollenartige Gebilde zu sehen. Ferner liegen sie spärlicher im Marklager, hier besonders in Rindennähe sowie in den Stammganglien und Thalami. Besonders zahlreiche Plaques liegen in der Kleinhirnrinde, wo sie gehäuft in der Molekularschicht anzutreffen sind, häufig in Reihen senkrecht zur Oberfläche (s. Abb. 3). Diese multizentrischen Plaques (Boellaard und Schlote 1980) weisen verschiedene Größen auf und liegen, namentlich bei zunehmender Größe, häufig in Gruppen, die sich bei Schnittserien auf mehreren Schnitten verfolgen lassen (Abb. 4). Außerdem sind Kuru-Plaques in der Großhirnrinde, etwas reichlicher im Marklager sowie in der Kleinhirnrinde zu finden, hier besonders in der Körnerschicht. Eindeutige Gefäßbeziehungen bestehen nicht, die Gefäßwände sind, von einer mäßigen Fibrose abgesehen, unauffällig. In der Großhirnrinde nur geringer Parenchymsausfall aber zahlreiche Schwundzellen. Kein Parenchymsausfall im Ammonshorn. Nirgends Alzheimer Fibrillen. Keine wesentlichen spongiösen Veränderungen. Diffuse Gliavermehrung, besonders der Oligodendroglia des Marklagers. Eine mäßige Mikroglia proliferierung in Form sogenannter Stäbchenzellen ist erkennbar, hier und da finden sich geringfügige lockere perivaskuläre Rundzellularinfiltrate. Der Markscheidengehalt des Groß- und Kleinhirnes ist im wesentlichen intakt. Die langen Bahnen im Bereich des Mittelhirnes, der Kleinhirnschenkel und der Medulla oblongata zeigen keine Aufhellungen. Auch im Rückenmark keine Strangdegenerationen. In den motorischen Kernen der Medulla oblongata sowie in den Vordersäulen des Rückenmarkes



KÖRNER SCHICHT

Abb. 4. Projektion einer Aufeinanderfolge von 10 Serienschritten ($7\ \mu$) aus der Molekularschicht des Kleinhirns. Gehäuft gruppenweise Lagerung der multizentrischen Plaques unterschiedlicher Größe. PAS, 225:1

einzelne geschrumpfte Ganglienzellen sowie solche mit dem Zeichen der primären Reizung. Glia- und Nervenzellen enthalten überall auffallend reichlich Lipofuszin.

Elektronenmikroskopischer Befund (Hirnbioptie rechts frontal vom November 1977): Nervenzellen der Hirnrinde überwiegend intakt. Degenerative Veränderungen einiger Nervenzellen, diese Zellen sind verkleinert, besitzen unregelmäßige Konturen, das endoplasmatische Retikulum ist geschwollen, das Kernchromatin unregelmäßig verteilt. Von sogenannten geschrumpften Nervenzellen sind sie durch helles Zellplasma und das lockere Organellenmuster zu unterscheiden. Nervenzellen und Astrocyten der Rinde fallen durch hohen Lipopigmentgehalt auf. Die Lipoidtropfen innerhalb der astrocytären Lipopigmentkomplexe sind häufig vacuolär erweitert. Mäßige Schwellung der perivascularären Astrocytenfortsätze. Eigenartige mikrovillöse Transformation des Zellplasmas einzelner perivascularärer Astrocyten der Hirnrinde. Vereinzelt stabförmige Einschlüsse mit fischgrätenartiger Randstruktur im Plasma einiger perivascularärer Astrocytenfortsätze. Neuropil der Rinde überwiegend unauffällig. Keine spongiösen Veränderungen. In großer Zahl werden die lichtmikroskopisch beschriebenen Plaques und plaqueartigen Formationen vorgefunden. Selten treten sogenannte Primitiv-Plaques auf, die aus erweiterten Neuriten mit angehäuften Mitochondrien und Lysosomen bestehen. Häufig kommen noch reine Amyloidplaques in uni- und multizentrischer Form vor. Sie sind von filamentarmen Astrocytenfortsätzen umschlossen (s. Abb. 5). Kleine (frühe) Amyloidplaques dieses Typs lassen gitterförmige interdigitierende Anordnungen von Amyloidfilamenten und Astrocytenfortsätzen erkennen. Derartige Formationen finden sich auch an den Rändern großer multizentrischer Amyloidplaques. Die vorwiegend in der Marksubstanz vorgefundenen Plaques vom Kurutyp entsprechen in ihrem Aufbau grundsätzlich den beschriebenen Amyloidplaques; sie sind jedoch sehr regelmäßig radiär-symmetrisch und stets unizentrisch gebaut. An den Rändern der Plaques treten labyrinthartige konfluierende Basalmembranen zwischen Astrocytenfortsätzen auf, ohne daß topographische Beziehungen zu capillären Basalmembranen nachweisbar sind.

Fall 2

R.E., geb. 03.05.1927, gest. 28.07.1974, Nr. 16 des Stammbaumes.

Im Dezember 1968 im Alter von 41 Jahren Schmerzen im linken Bein sowie Unsicherheit bei längerem Gehen, Sprech- und Schluckstörungen. Erste neurologische Untersuchung vier Monate nach Beginn: Blickrichtungsnystagmus horizontal. Optokinetik unauffällig. Schluckbeschwerden. Dysarthrische Sprache. Patellarsehnenreflexe schwach, Achillessehnenreflexe fehlend. Keine Pyramidenbahnzeichen. Finger-Nasen-Versuch links betont ataktisch. Lagesinn an den Zehen gering herabgesetzt. Psychisch unauffällig. Im Laufe der nachfolgenden Monate weitere Verschlechterung der Geh- und Gleichgewichtsstörungen. $1\frac{1}{2}$ Jahre nach Beginn der Erkrankung (5/1970): deutliche Zunahme der Stand- und Gangataxie, geringer auch der gliedkinetischen

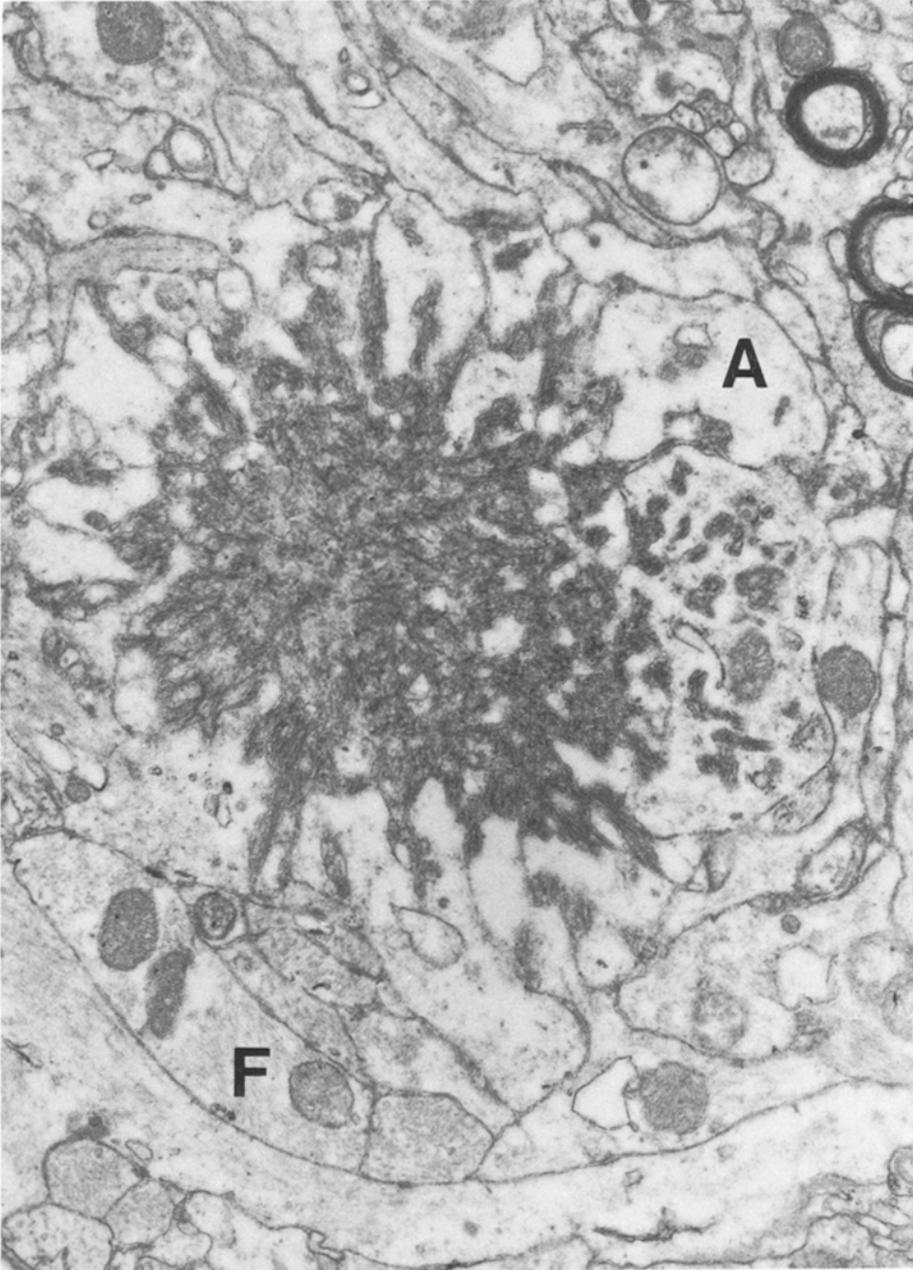


Abb. 5. EM. Einzelplaque aus einem Bereich multizentrischer Plaques in einem Feld veränderter Astroglia in der Großhirnrinde. In der Peripherie Bündel von Amyloidfilamenten zwischen filamentarmen Astrocytenfortsätzen (A). Filamentreiche Astrocytenfortsätze in der Umgebung (F). Keine Veränderungen neuronaler Zellteile. Neg.-Nr. 7118 (EM 10), 35000:1

Ataxie. Ein weiteres Jahr später Gehunfähigkeit neben schwerer Dysarthrie und Schluckstörungen. Leichter Kopfhaltetremor. Beineigenreflexe fehlend. Babinski beidseits positiv. Im Dezember 1972 weitere Zunahme der Ataxie sowie zunehmende Hörminderung beidseits, nun auch deutliches organisches Psychosyndrom mit aggressiven Reaktionen, Zwangsweinen, mnestischen Störungen. Schließlich fehlende Reaktionen auf Fragen und Aufforderungen. Zunehmende Kachexie ohne Hinweis auf Erkrankung innerer Organe. Bei der letzten neurologischen Untersuchung (2/1974), fünf Monate vor dem Tode, ständige ataktische Greif- und Abwehrbewegungen mit den Armen, z. T. mit athetoider Komponente bei schlaffer Paralyse der Beine. Nach Verlegung in ein psychiatrisches Krankenhaus Zunahme der Kachexie, der Sprech- und Schluckstörungen und schließlich Taubheit. Kurz vor dem Tode Areflexie und starke motorische Unruhe. Exitus (28.07.1974) im Herz-Kreislaufversagen mehr als fünf Jahre nach Beginn der Erkrankung.

Liquorbefund 1968 unauffällig. *EEG* 1968 unauffällig, 1972 mittelschwere Allgemeinveränderung ohne periodische Dysrhythmien, ohne Krampfpotentiale und ohne herdförmige Veränderungen.

Pathologisch-anatomische Befunde. Hirnsektion (makroskopisch): Gewicht 1100 g. Mäßige innere und äußere Atrophie. Große Basisgefäße unauffällig.

Mikroskopisch. In der Großhirnrinde fast vollständiger Ausfall von Ganglienzellen, schwere spongiöse Auflockerung und Gliaproliferation sowie sehr zahlreiche multizentrische Plaques. Ammonshornformation von diesen Veränderungen weitgehend ausgenommen. Plaques ferner im Marklager und Stammganglien, besonders reichlich in der Kleinhirnrinde. Zentrum semiovale weitgehend entmarkt, keine Erweichungen. Keine wesentlichen Parenchymsausfälle in der Kleinhirnrinde, wohl in den Zahnkernen und unteren Oliven. Im Rückenmark Parenchymsausfälle in den Vorderhörnern und Lichtung der Seitenstränge.

Fall 3

F.S., geb. 13.10.1942, Nr. 28 des Stammbaumes.

Mit 35 Jahren zunächst Unsicherheit beim Gehen sowie eine bei Aufregung deutlichere Sprechstörung mit skandierender und verwaschener Artikulation. Erste neurologische Untersuchung im Dezember 1978: reduzierter Allgemeinzustand, Untergewicht und Blässe. Visus beidseits 1,0. Keine Papillenatrophie. Blickrichtungsnystagmus nach rechts deutlicher als nach links. Optokinetik horizontal gemindert. Fixationssuppression des vestibulären Nystagmus gestört. Sakkadierte Blickfolge. Skandierende, schlecht artikulierte Sprache. Etwas breitbeinig ataktisches Gangbild. Seiltänzerang nicht möglich. Unsicherheit und leichtes Schwanken beim Romberg. Beim Knie-Hacken-Versuch deutliche Zielataxie. Finger-Nasen-Versuch unauffällig. Leichtes Rebound-Phänomen beidseits. Kraft des Faustschlusses beidseits $1,3 \text{ kp/cm}^2$. Unauffälliger Reflexstatus. Keine Störung der Oberflächen- oder Tiefensensibilität. Psychisch unauffällig. Bei psychologischen Testuntersuchungen Hinweise auf leichte hirnorganisch-bedingte Leistungsbeeinträchtigung. Selbstunsichere Persönlichkeit mit erhöhter emotionaler Labilität. Bei Kontrolluntersuchungen im Februar und Dezember 1980 subjektiv und objektiv deutliche Zunahme der Sprech- und Gehstörungen. Besonders bei schlechter optischer Kontrolle sehr unsicherer Gang, nur noch wenige Meter ohne Hilfe. Häufiges Hinstürzen. „Schwäche“ in den Beinen. Körperliche Belastbarkeit stark eingeschränkt. Im Dezember 1980 deutliche Kachexie (60 kg bei 179 cm). Im übrigen internistisch unauffällig (bis vor zwei Jahren Alkoholabusus, seitdem völlig trocken). Im Vergleich zu den Voruntersuchungen deutliche Verschlechterung der Dysarthrie, der Blickmotorik sowie der statischen und gliedkinetischen Ataxie der Beine. Hypotonie der Muskulatur. Dysdiadochokinese. Positives Rebound-Phänomen. Muskeleigenreflexe an den oberen Extremitäten mittellebhaft auslösbar. Beineigenreflexe fehlend. Keine Pyramidenbahnzeichen. Vigorimeter beidseits $0,9 \text{ kp/cm}^2$. Diffuse, beinbetonte Atrophie der Willkürmuskulatur. Bei der psychologischen Untersuchung leichte Verschlechterung der hirnorganischen Beeinträchtigung mit Abnahme des Leistungstempos und der Wendigkeit. Visuomotorische Koordinationsfähigkeit und Merkfähigkeit nur gering verschlechtert.

Laborwerte. Sämtliche Werte, insbesondere Elektrophorese, Immunglobuline unauffällig. Serum-Amyloid-A-Protein nicht erhöht. Lues-Reaktion negativ. Vitamin B₁, B₆ und B₁₂ unauffällig. Schilling-Test unauffällig. Serologische Untersuchungen auf neurotrope Viren ohne signifikante Titerabweichungen. Keine Antikörper gegen glatte oder quergestreifte Muskulatur, Kerne, Magenschleimhaut oder Schilddrüse. Im Liquor (12/1978) 3/3 Zellen, Gesamteiweiß 25 mg%, IgG 2,9. Im Zellbild nach Sayk: einzelne stimulierte Rundzellen, sonst unauffällig.

Elektroencephalogramm. Gut ausgeprägter 11 Hertz-Grundrhythmus (12/1978), 10 Hz (12/1980). Ansonsten kein Herdbefund, keine Krampfpotentiale, keine periodischen Abläufe.

Elektromyogramm. (12/1980): im rechten M. tibialis anterior leichter neurogener Umbau, 40% Polyphasierate. Sonst keine Auffälligkeiten. Nervenleitgeschwindigkeit im rechten N. peroneus 49 m/s.

Computertomogramm. (12/1978): leichte äußere und innere Hirnatrophie, betont im Oberwurm-bereich, am Eingang beider sylvischen Furchen sowie im frontalen Mittelspalt. (12/1980): im Vergleich keine wesentliche Änderung.

Visuell-evozierte Potentiale. (12/1978): bei Schachbrett- und fovealer Stimulation nach Latenz und Amplitude unauffällig. (12/1980): P 1-Latenz nach fovealer Stimulation mit 135 ms rechts und 140 ms links gering verlängert. Ganzfeld und Musterumkehr-Stimulation regelrecht.

Somatosensorisch-evozierte Potentiale. (12/1978): normale corticale Reizantwort nach Stimula-tion des N. medianus links. (12/1980): normale corticale Reizantwort nach Stimulation des N. medianus links, des N. tibialis links und des N. trigeminus beidseits. Akustisch-evozierte Potentiale und Orbicularis oculi-Reflex unauffällig.

N. suralis-Biopsie. (12/1978): leichte endoneurale und perineurale Fibrose. Keine Veränderungen an den Nervenfasern.

Angaben zu weiteren Familienmitgliedern (s. Stammbaum, Abb. 1)

Nr. 2. Soll mit 46 Jahren an den Folgen eines „Rückenmarkleidens“ verstorben sein. Ihre Mutter starb mit 36 Jahren an nicht bekannter Ursache. Die Familie stammt aus der Gegend von Aalen/Württemberg (Bundesrepublik Deutschland).

Nr. 8. Lebte in den USA vor dem 1. Weltkrieg. Sie sei im Alter von etwa 50 Jahren verwirrt ge-wesen und habe an einer Harninkontinenz gelitten.

Nr. 9. Vor ihrem Tode mit 47 Jahren 3–4 Jahre gehunfähig. Damalige Diagnose: Multiple Sklerose.

Nr. 10. Lebte in den letzten Lebensjahren (Todesalter nicht bekannt) in einem Heim in USA; die damalige Diagnose lautete: Morbus Alzheimer.

Nr. 11. Todesalter unbekannt. Sie habe mehrere Jahre vor dem Tode Gleichgewichtsstörungen gehabt.

Nr. 12. Starb mit 54 Jahren. Sie habe drei Jahre zuvor an einer zunehmenden Gleichgewichts-störung gelitten und sei schließlich bettlägerig gewesen.

Nr. 13. Starb mit 60 Jahren, nachdem sie fünf Jahre zuvor an einer zunehmenden Gleichgewichts-störung erkrankt und schließlich gehunfähig war.

Nr. 15. Gestorben an Krebs. Sie habe auch schon Gleichgewichtsstörungen gehabt.

Nr. 25. Verstarb mit 43 Jahren. Er hatte zuvor 3–4 Jahre zunehmende Geh- und Gleichgewichts-störungen und war zuletzt im Rollstuhl.

Nr. 27. 44 Jahre, lebt in den USA. Er soll seit drei Jahren zunehmende Gleichgewichtsstörungen haben. Bisherige Diagnose: Multiple Sklerose.

Tabelle 1. Autoptisch gesicherte Fälle von Morbus Gerstmann-Sträussler-Scheinker (n = 11)

Autor	Heredität	Alter ^a	♂/♀	Dauer (Monate)	Verlauf
Gerstmann, Sträussler, Scheinker (1936)	Familie H.	26	♀	60	Chron. progr.
von Braunmühl (1954)	Familie H.	51	♀	48	Zunächst schubförmig, dann chr. progr.
Seitelberger ^b (1962)	Familie H. — insges. 18 Mitglieder krank	3.-6. Jahrzehnt	♂ (5) ♀ (13)	24- 72	Keine näheren Angaben
Rosenthal (1976)	Familie W. — 17 Mitgl. krank, davon 3 Autopsien: a, b, c	4.-6. Jahrzehnt	♂ (5) ♀ (12)	13-132	Chron. progr.
	a) Übertrag. a. Primaten positiv (Masters et al. 1981)	42	♂	13	Chron. progr.
	b)	50	♀	27	Chron. progr.
	c) Zit. nach Masters et al. 1981	59	♀	60,5	Chron. progr.
Boellaard, Schlote (1980)	Familie F.	55	♀	48	Chron. progr.
	Familie Sch.	47	♀	61	Chron. progr.
Eigene Beobachtung	Familie Sch.	53	♂	68	Chron. progr.

^a Bei Krankheitsbeginn

^b Weitere autoptische Fälle der Sippe H.

Symptome nach Schweregrad	Hirnpathologische Befunde	Plaques	Lokalisation der Plaques
1. Ataxie 2. Demenz 3. Peripheres Neuron 4. Pyramidenbahnen	Gliaproliferation Deg. d. Nucl. dent. + d. Brachia conj. + d. Bahnen	Multizentrische Plaques	Groß- und Kleinhirn, Hirnstamm
1. Ataxie 2. Peripheres Neuron 3. Pyramidenbahnen 4. Demenz	Neuronenverlust Gliaproliferation Deg. d. Bahnen	Multizentrische Plaques	Groß- und Kleinhirn, Striatum
1. Ataxie 2. Demenz 3. Pyramidenbahnen 4. Bulbäre Symptome	Neuronenverlust Gliaproliferation Deg. d. Bahnen	Multizentrische Plaques	Groß- und Kleinhirn, Ammonshorn
1. Ataxie 2. Demenz 3. Extrapyr. Syst. 4. Peripheres Neuron 5. Pyramidenbahnen	Neuronenverlust Gliaproliferation Spongiose Ver- änderungen	Multizentrische Plaques	Groß- und Kleinhirn
1. Ataxie 2. Demenz 3. Peripheres Neuron 4. Extrapyr. Syst. 5. Myoclonien	Spongiforme Ver- änderungen Gliaproliferation	Multizentrische Plaques	Groß- und Kleinhirn, Hippocampus
1. „Schwierigkeiten beim Gehen“ 2. Demenz	Spongiose Ver- änderungen Gliaproliferation Deg. d. Bahnen	Multizentrische Plaques	Groß- und Kleinhirn
1. Ataxie 2. Bulbäre Symptome 3. Pyramidenbahnen 4. Demenz 5. Peripheres Neuron	Spongiforme Ver- änderungen Amyloid-Angio- pathie	Multizentrische Plaques	Groß- und Kleinhirn
1. „Schwierigkeiten beim Gehen“ 2. Bulbäre Symptome 3. Peripheres Neuron 4. Demenz 5. Pyramidenbahnen	Neuronenverlust Gliaproliferation Leichte spongiose Veränderungen	Multizentrische + Kuru-Plaques	Groß- und Kleinhirn, Striatum, Ammonshorn
1. Ataxie 2. Bulbäre Symptome 3. Pyramidenbahnen 4. Demenz 5. Hörstörungen	Spongiose Ver- änderungen Gliaproliferation Deg. d. Bahnen	Multizentrische + Kuru-Plaques	Groß- und Kleinhirn, Striatum
1. Ataxie 2. Bulbäre Symptome 3. Demenz 4. Peripheres Neuron 5. Hör- und Seh- störungen	Neuronenverlust Gliaproliferation Neuronenatrophien im Hirnstamm und Vorderhorn	Multizentrische + Kuru-Plaques	Groß- und Kleinhirn, Stamm- ganglien

Diskussion

Die von Gerstmann-Sträussler-Scheinker (M-GSS) erstmals 1936 beschriebene Erkrankung muß nach den histologischen Befunden und ersten positiven Übertragungsversuchen von Hirnbiopsiegewebe auf Primaten (Masters 1981) zu den übertragbaren spongiformen Encephalopathien gerechnet werden. Für die diagnostische Zuordnung zu dieser Erkrankung sind nach den bisher vorliegenden Mitteilungen folgende Voraussetzungen zu fordern:

1. Familiäres Auftreten.
2. Klinisch im Vordergrund stehende cerebellare Funktionsstörungen mit statischer und gliedkinetischer Ataxie, zu der später eine Demenz tritt.
3. Charakteristische, aber unterschiedlich ausgeprägte histologische Befunde mit dem Nachweis von typischen multizentrischen Plaques (Boellaard und Schlote 1980) neben nicht immer beschriebenen Kuru-Plaques, spongiösen Veränderungen wechselnder Ausprägung, Neuronenverlust und Gliaproliferation sowie geringe fibröse Gefäßwandveränderungen (Gerstmann et al. 1936; Masters et al. 1981).

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien sind die hier beschriebenen Fälle der Sippe Sch. der Gerstmann-Sträussler-Scheinkerschen Erkrankung zuzuordnen, weiter die von Gerstmann et al. (1936), von Braunmühl (1954) und von Seitelberger (1972) beschriebene Sippe H. sowie die Sippen W. von Rosenthal (1976) und F. von Boellaard und Schlote (1980) mit insgesamt 52 Kranken, von denen 11 autopsisch gesichert sind (Tabelle 1). Masters et al. (1981) haben auch die von Worster-Drought et al. (1933, 1940, 1943) und Crémieux et al. (1963) mitgeteilten Beobachtungen als M-GSS klassifiziert. Wir dagegen klassifizieren diese zusammen mit anderen Fällen (Barrett 1913; van Bogaert 1940; Lüers 1947; Corsellis et al. 1954; Hirano 1972; Boudouresques 1976), die z. T. auch als M-GSS angesehen werden (Becker 1966), aufgrund der andersartigen Klinik, des Verlaufes und vor allem auch wegen der deutlich differenten histopathologischen Befunde mit Alzheimer Fibrillen, uncharakteristischen senilen Plaques sowie schweren Gefäßwandveränderungen im Sinne der kongophilen Angiopathie als Fälle von atypischem Morbus Alzheimer. Creutzfeldt-Jakob-Erkrankungen sind unseres Erachtens nach klinischen, neurophysiologischen und histopathologischen Befunden die Beobachtungen von Hirano (1977) und von Stam et al. (1968), die aber von Masters (1981) auch als M-GSS klassifiziert werden. Unklar ist für uns die nosologische Zuordnung der von Masters et al. (1981) als M-GSS eingeordneten Beobachtungen aus Japan (Matsuoka 1970; Nakashima 1976; Nakamura 1979), die zum Teil erfolgreich auf Primaten übertragen wurden (Tateishi 1979, 1980). Wenn auch die Plaques typisch für M-GSS sein sollen (persönliche Mitteilung Masters 1980), so sind doch die makroskopischen und mikroskopischen Befunde eindeutig verschieden mit schwerer Atrophie des Großhirns sowie Erweichung und Höhlenbildung im Marklager, Hirnstamm und Kleinhirn. Möglicherweise handelt es sich um eine weitere Untergruppe der subakuten spongiformen Encephalopathien. Wir halten es deshalb bei dem gegenwärtigen Stand der Erkenntnisse für ratsam, nur die oben zitierten sicheren familiären Fälle der GSS-Erkrankung zuzuordnen. Wir lassen allerdings offen, daß es auch durch erworbene Störungen der Immunkompetenz oder Spontanmutationen zu sporadischem Auftreten der

Erkrankung kommen kann. Die in der Literatur mitgeteilten Fälle scheinen uns aber nach den histologischen Kriterien dennoch nicht solche zu repräsentieren.

Genetik und Ätiologie. Bisherige humangenetische Studien an den familiären Fällen (Becker 1966) lassen ebenso wie der in Abbildung 1 dargestellte Stammbaum unserer Sippe Sch. an einen autosomal-dominanten Erbgang bei unterschiedlicher Penetranz des auslösenden Agens denken. Eine sichere Akzeleration in den nachfolgenden Generationen wurde nicht beobachtet. Dies ist ähnlich wie bei den familiären Fällen von Morbus Creutzfeldt-Jakob (M-CJ). Nachdem sowohl der M-CJ als auch der M-GSS auf Primaten übertragen werden können (Masters et al. 1981), können die genetisch weitergegebenen Informationen nur in einer besonderen Disposition für die Manifestation der Erkrankung nach Infektion gesucht werden. Wir haben bisher bei zwei Patienten (Fall 1 und 3, Nr. 14 und 28 des Stammbaumes) die HLA-Antigene untersucht. Eine systematische Familienuntersuchung ist geplant, um so eventuell eine solche besondere genetische Disposition festzustellen. Nach den Befunden von Gajdusek und Gibbs (1977) sowie Masters et al. (1979, 1981) kann davon ausgegangen werden, daß M-CJ, Kuru und M-GSS slow virus-Infektionen sind, ausgelöst durch ein pathogenes Agens, welches dem Scrapie-Virus ähnelt, das von Schafen, Ziegen und Mäusen auf Affen übertragen werden kann und dort ein klinisch und morphologisch identisches Krankheitsbild in Gang setzt. Ob der Erreger von Kuru, M-CJ, M-GSS und Scrapie identisch ist und die Verschiedenheiten in der Krankheitserscheinung beim Primärwirt ausschließlich unterschiedlichen dispositionellen Faktoren zuzuschreiben sind, muß noch offen bleiben. Variationen des Krankheitsbildes innerhalb der gleichen Familie stützen diese Vermutung eher. Die familiär weitergegebene Disposition ist jedenfalls ein für die Ausprägung eines bestimmten Krankheitsbildes wesentlicher, bei der Pathogenese zu berücksichtigender Faktor. Innerhalb einer Familie wird, wenn man von den tierexperimentellen Erfahrungen bei Scrapie ausgeht, die Infektion wahrscheinlich bereits während der Geburt (transplazentar) oder mit der Muttermilch übertragen; die beim Menschen lange Inkubationszeit der Erkrankung, wie sie von den Kuru-Fällen bekannt ist (mehrere Jahrzehnte), würde den Ausbruch im mittleren Lebensalter erklären. Eine Weitergabe des pathogenen Agens im Genom — wie dies für Tumoviren postuliert wird — muß also nicht zur Erklärung der vertikalen Transmission in der Familie angenommen werden. Die laterale Infektion ist bewiesen bisher nur für den M-CJ in den Fällen neurochirurgischer Infektion (Bernouilli et al. 1977) und durch Cornea-Übertragung (Duffy et al. 1974). Gerade beim M-CJ sind vermutlich die dispositionellen Faktoren beim Empfänger relativ unbedeutend. Dafür spricht auch die relativ geringe familiäre Häufung bei dieser Form der Slow-Virus-Erkrankung des Zentralnervensystems. Die Übertragungswahrscheinlichkeit hängt von der Menge des übertragenen infektiösen Materials ab; auch diese Zusammenhänge sind tierexperimentell belegt. In Neu-Guinea waren auf dem Höhepunkt der Kuru-Epidemie fast 90% der Todesfälle durch Kuru bedingt, d.h. nahezu jedes Individuum wurde krank, da jeweils große Mengen infektiösen Materials übertragen wurden. Das Auftreten sporadischer Fälle der transmissiblen Encephalopathien beim Menschen durch laterale Infektion ist also vermutlich mit der Menge und Titerhöhe des übertragenen Materials,

mit der Eintrittspforte (peroral? transcutan? transmukös?) und der allgemeinen Abwehrlage erklärbar. Auch ohne entzündliche Reaktion ist das lymphoreticuläre System wahrscheinlich bei der Abwehr der Infektion entscheidend beteiligt, wie der massive und frühe Titeranstieg z. B. für das Scrapie-Agens in der Milz nach intracerebraler, enteraler und parenteraler Inoculation (Dickinson und Fraser 1977) sowie das Auftreten einer Virämie beim experimentellem M-CJ (Manuelidis 1978) zeigt.

Symptomatik und Verlauf. Unter 52 wahrscheinlichen Erkrankungsfällen finden sich 24 Männer und 28 Frauen. Das nur bei 27 Patienten bekannte Ersterkrankungsalter schwankt zwischen 26 und 66 Jahren und liegt im Mittel bei 43; bei unseren Beobachtungen lag es bei 53, 41 und 35. Die Erkrankung begann, in Übereinstimmung mit den bisher bekannten Fällen der Literatur, nahezu ausnahmslos mit einer Stand- und Gangataxie, die von einer weniger ausgeprägten gliedkinetischen Ataxie begleitet wird. Es folgten cerebellare Störungen der Augenmotilität (Blickrichtungsnystagmus, Sakkadierung der Blickfolge, Störung der Fixationssuppression) und eine cerebellare Dysarthrie. Im Laufe der Erkrankung traten zusätzlich bulbäre Symptome in Form von Schluckstörungen und einer bulbären und schließlich aphonen Sprache auf. Bei voller Ausprägung der Erkrankung bestand eine Beteiligung der Pyramidenbahn mit positivem Babinski und eventuell einer leichten spastischen Tonuserhöhung. Infolge der histologisch nachgewiesenen Mitbeteiligung des peripheren Motoneurons mit Untergang von Vorderhornzellen trat eine Kombination von Pyramidenbahnzeichen mit schlafem Muskeltonus und Areflexie auf. Fakultative Begleitsymptome waren extrapyramidalmotorische Störungen, vor allem ein Rigor, Myoklonien sowie vereinzelt große epileptische Anfälle. Im Spätstadium konnten wir bei zwei unserer Patienten (Fall 1 und 2) eine zunehmende Erblindung und Ertaubung beobachten, wie sie bisher nur von Braunmühl (1954) beschrieben wurde. Den von Gerstmann (1928, 1936) beschriebenen Reflex bei Kopfdrehung, mit Adduktion und Elevation des kontralateralen und Adduktion und Senkung des homolateralen Armes, haben wir bei unseren Patienten weder im Frühstadium (Fall 3) noch im Spätstadium (Fall 1) beobachtet. Die Erstbeschreiber sahen diesen Reflex als Folge einer „elitären“ Läsion im Bereich des Zahnkern-Bindearmsystems an. Die beschriebenen neurologischen Symptome waren begleitet von einer organischen Wesensänderung mit Demenz, die jedoch in den Anfangsstadien der Erkrankung immer gegenüber der cerebellaren Symptomatik zurücktrat. Der Verlauf war chronisch progredient; die durchschnittliche Krankheitsdauer schwankte zwischen elf Monaten und elf Jahren und liegt im Mittel bei knapp 52 Monaten.

Neurophysiologische Befunde. Das EEG zeigte mit dem Fortschreiten der Erkrankung eine zunehmende Grundrhythmusverlangsamung mit einer im Finalstadium bilateral symmetrischen Delta-Aktivität. Elektromyographische Untersuchungen wurden bisher nur vereinzelt durchgeführt. Die eigenen Befunde zeigten einen leichten neurogenen Umbau in der Unterschenkelmuskulatur (Fall 1 und 3), die man als Folge der histologisch nachgewiesenen Vorderhornzelldegeneration interpretieren kann. Messungen der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten, des H-Reflexes und des Orbicularis oculi-Reflexes erbrachten regelrechte Befunde; insbesondere ergaben sich hierbei keine Hinweise

auf eine Demyelinisierung im Bereich des peripheren Nervensystems. Die zweimal (Fall 1 und Fall 3) registrierten somatosensorisch-evozierten corticalen Potentiale nach Arm- und Beinnervenstimulation zeigten bezüglich Latenz, Amplitude und Ausprägung keine Normabweichungen, so daß sich hieraus weder ein Hinweis auf zentralnervöse Entmarkungsvorgänge noch auf eine stärkere Axon-Degeneration im lemniscalen System ableiten läßt. Die bei einem Patienten registrierten akustisch-evozierten Hirnstammpotentiale zeigten beim Vorliegen einer hochgradigen Schwerhörigkeit einen Verlust ab dem ersten Gipfel (Fall 1), während sich bei Fall 3 — im Frühstadium der Erkrankung — ein regelrechter Befund ergab.

Laboruntersuchungen. Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis zeigten bezüglich Zellzahl, Gesamteiweiß, Eiweißfraktionen und Zellbild Normalbefunde. Die bei Blutuntersuchungen gefundenen Laborwerte sind bei allen bisher bekannten Fällen regelrecht und unspezifisch im Zusammenhang mit interkurrenten Begleiterkrankungen verändert.

Morphologische Befunde. Das histologische und elektronenmikroskopische Bild war in Übereinstimmung mit der Literatur durch Neuronenverlust, Gliaproliferation, unterschiedlich ausgeprägte spongiöse Veränderungen und besonders durch typische Plaques in Groß- und Kleinhirn charakterisiert. Neben Kuru-Plaques waren überwiegend multizentrische Plaques nachweisbar, die für die M-GSS charakteristisch sind und eine sichere Differenzierung gegenüber anderen spongiiformen Encephalopathien erlauben (Boellaard und Schlote 1980). In der Neigung der multizentrischen Plaques zur gruppenweisen Anordnung, wie sie in ähnlicher Weise Adams et al. (1974) für Kuru-Plaques gezeigt haben, sehen wir einen Anhalt für die analoge Entstehung beider Plaqueformen.

Differentialdiagnose. Gegenüber der Encephalomyelitis disseminata ist der M-GSS durch das spätere Manifestationsalter, die chronische Progredienz mit Demenz, die normalen Liquorbefunde und die fehlenden Hinweise auf einen demyelinisierenden Prozeß im visuellen, akustischen und somatosensorischen System abgrenzbar. Außerdem spricht die recht gleichförmige neurologische Symptomatik gegen diese Diagnose. Das späte Manifestationsalter und die fehlenden bzw. ganz zurücktretenden Hinterstrangsymptome erlauben die Abgrenzung von der Friedreichschen Erkrankung. Schwieriger ist die Differenzierung gegenüber den später manifest werdenden spino-cerebellaren Heredoataxien, bei denen Symptomatik, Verlauf und autosomal-dominanter Erbgang eine sichere Unterscheidung vom M-GSS erschweren können. Ähnliches gilt für die olivo-ponto-cerebellare Atrophie, bei der allerdings häufig Parkinson-Symptome miteinbezogen sind; allerdings fehlt dabei meist eine Demenz. Eine weitere diagnostische Hilfe kann die Antwort somatosensorisch-evozierter corticaler Reizantworten sein, die bei den spino-cerebellaren Atrophien eine Amplitudenreduktion der spinalen, subcorticalen und corticalen Reizantworten sowie eine Latenzverzögerung bzw. Aufsplitterung der ersten corticalen Negativität zeigen (Noel und Desmedt 1980). Bei der ataktischen Form des M-CJ stehen im Beginn die psychischen und nicht die cerebellaren Symptome im Vordergrund (Jellinger 1974). Außerdem treten hier im weiteren Verlauf die hochcharakteristischen EEG-Veränderungen mit periodischen paroxysmalen Ausbrüchen auf (Burger et al. 1972), wie sie beim M-GSS nur

einmal praefinal beschrieben wurden (Rosenthal 1976). Beim Morbus Alzheimer ist das Manifestationsalter höher, die Progredienz langsamer, und die Demenz steht im Vordergrund. Die Kombination von Gangunsicherheit und Demenz im Rahmen eines Hydrocephalus aresorptivus läßt sich computertomographisch durch den Nachweis einer selektiven Erweiterung der inneren Hirnräume mit Kontrastmittelreflux in das Ventrikelsystem sicher diagnostizieren.

Zusammenfassend erscheint uns die diagnostische Annahme eines M-GSS unter folgenden Voraussetzungen gerechtfertigt:

1. Manifestation im mittleren oder höheren Lebensalter mit im Vordergrund stehenden cerebellaren Symptomen.
2. Langsame Progredienz der neurologischen Symptomatik mit fakultativem Hinzutreten nicht cerebellarer Symptome sowie langsam fortschreitende Demenz.
3. Familiäres Auftreten nach Art eines autosomal-dominanten Erbganges.
4. Charakteristische morphologische Veränderungen im Groß- und Kleinhirn mit mäßigem Neuronenverlust, unterschiedlich ausgeprägtem Status spongiosus, Glia-Proliferation sowie Nachweis von charakteristischen multizentrischen und Kuru-Plaques.

Sofern Symptomatik, Verlauf und Familiarität keine eindeutige diagnostische Zuordnung erlauben, könnte in Verdachtsfällen eine Hirnbiopsie gemacht werden, da nur so eine sichere Diagnose für die genetische Beratung der Angehörigen möglich ist. Eine Überimpfung von Hirngewebe auf Primaten kann die Übertragbarkeit des Prozesses nachweisen (Baringer 1980). Doch ist wegen der Resistenz dieser Viren eine solche Biopsie, ähnlich wie beim Morbus Creutzfeldt-Jakob, umstritten.

Literatur

- Adams H, Beck E, Shenkin AM (1974) Creutzfeldt-Jakob disease: further similarities with kuru. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37:195–200
- Baringer JR, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Masters CL, Stern E, Terry RD (1980) Transmissible dementias: Current problems in tissue handling. *Neurology* 30:302–303
- Barrett AM (1913) A case of Alzheimer's disease with unusual neurological disturbances. *J Nerv Ment Dis* 40:361–374
- Becker PE (1966) Eigenartige familiär-hereditäre Krankheit des Zentralnervensystems. In: Becker PE (Hrsg) *Humangenetik*, Bd V/1. Thieme, Stuttgart, S 285–288
- Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr (1977) Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1:478–479
- Boellaard JW, Schlote W (1980) Subakute spongiforme Encephalopathie mit multiformer Plaquebildung. „Eigenartige familiär-hereditäre Krankheit des Zentralnervensystems (spino-cerebellare Atrophie mit Demenz, Plaques und plaqueähnlichen Ablagerungen im Klein- und Großhirn)“ (Gerstmann, Sträussler, Scheinker). *Acta Neuropathol* 49:205–212
- Boudouresques J, Toga M, Khalil R, Ali Chérif A, Pellissier JF, Gosset A (1976) Dégénérescence spino-cérébelleuse tardive avec amyotrophies, comportant une atteinte pallido-luisienne sévère et des lésions histologiques diffuses de sénilité. (Etude anatomo-clinique d'un cas avec discussion nosographique.) *Rev Neurol* 132:623–637
- Braunmühl A von (1954) Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. *Arch Psychiat Neurol* 191:419–449

- Burger LJ, Rowan AJ, Goldensohn ES (1972) Creutzfeldt-Jakob disease, an electroencephalographic study. *Arch Neurol* 26:428
- Corsellis JAN, Brierley JB (1954) An unusual type of pre-senile dementia. (Atypical Alzheimer's disease with amyloid vascular change.) *Brain* 77:571-587
- Crémieux A, Recordier M, Boudouresques J, Roger J, Toga M, Daniel F, Dubois D (1963) Dégénérescence spino-cérébelleuse familiale et maladie d'Alzheimer. Etude anatomoclinique d'un cas. *Rev Neurol* 109:45-54
- Dickinson AG, Fraser H (1977) Scrapie: Pathogenesis in inbred mice: An assessment of most control and response involving many strains of agent. In: ter Meulen V, Katz M (eds) *Slow virus infections of the central nervous system*. Springer, New York Heidelberg Berlin, S 3-14
- Duffy P, Wolf J, Collins G, Voe AG de, Streeten B, Cowen D (1974) Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *New Engl J Med* 290:692-693
- Gajdusek DC (1977) Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 197:943-960
- Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr (1977) Kuru, Creutzfeldt-Jakob disease and transmissible presenile dementias. In: ter Meulen V, Katz M (eds) *Slow virus infections of the central nervous system*. Springer, New York Heidelberg Berlin, S 15-49
- Gerstmann J (1928) Über ein noch nicht beschriebenes Reflexphänomen bei einer Erkrankung des zerebellaren Systems. *Wiener Med Wochenschr* 78:906-908
- Gerstmann J, Sträussler E, Scheinker I (1936) Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alterns. *Z Neurol* 154:736-762
- Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Amyx H (1979) Strain variation in the viruses of Creutzfeldt-Jakob disease and kuru. In: Prusiner SB, Hadlow WJ (eds) *Slow transmissible diseases of the nervous system, vol II. Pathogenesis, immunology, virology and molecular biology of the spongiform encephalopathies*. Academic Press, New York, pp 87-110
- Hirano A, Ghatak NR, Johnson AB, Partnow MJ, Gomori AJ (1972) Argentophilic plaques in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 26:530-542
- Hirano T, Tsuchiyama H, Kawai K, Mori K (1977) An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with kuru-like neuropathological changes. *Acta Pathol Jap* 27:231-238
- Jellinger K, Heiss WD, Deisenhammer E (1974) The ataxic (cerebellar) form of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 207:289-305
- Lüers T (1947) Über die familiäre juvenile Form der Alzheimerschen Krankheit mit neurologischen Herderscheinungen. *Arch Psychiat Nervenkr* 179:132-145
- Manuelidis EE, Gorgazc EJ, Manuelidis L (1978) Viremia in experimental Creutzfeldt-Jakob disease. *Science* 200:1069-1071
- Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr (1981) Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. With an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain* (in press)
- Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CT Jr, Bernoulli C, Asher DM (1979) Familial Creutzfeldt-Jakob disease and other familial dementias: An inquiry into possible modes of transmission of virus-induced familial diseases. In: Prusiner SB, Hadlow WT (eds) *Slow transmissible diseases of the nervous system*. Academic Press, New York London, pp 143-194
- Matsuoka T, Hamanaka T, Taii S, Tatebayashi Y, Kijima S, Nishikawa T (1970) Subacute spongiform encephalopathy as a subtype of Creutzfeldt-Jakob's disease—Report of two cases. *Psychiatr Neurol Jap* 72:669-690
- Nakamura T, Takamatsu I, Shida K, Kotorii K, Anraku S, Kida H (1979) A case of subacute spongiform encephalopathy with numerous Kuru-plaques in the cerebral and cerebellar cortices. *Adv Neurol Sci (Tokyo)* 23:484-492
- Nakashima K, Makino T, Kinoshita J, Yagishita S (1976) A Peculiar case of panencephalopathy with widespread distribution of plaques, status spongiosus and demyelination. *Adv Neurol Sci (Tokyo)* 20:362-371
- Noël P, Desmedt JE (1980) Cerebral and far-field somatosensory evoked potentials in neurological disorders involving the cervical spinal cord, brainstem, thalamus and cortex. In:

- Desmedt JE (ed) Clinical uses of cerebral, brainstem and spinal somatosensory evoked potentials, vol 7. *Prog Clin Neurophysiol* 7:205-230
- Rosenthal NP, Keesey J, Crandall B, Brown J (1976) Familial neurological disease associated with spongiform encephalopathy. *Arch Neurol* 33:252-259
- Schlote W, Boellaard JW, Schumm F, Stöhr M (1980) Gerstmann-Sträussler-Scheinker's disease: electron microscopic observations on a brain biopsy. *Acta Neuropathol* 52:203-211
- Seitelberger F (1962) Eigenartige familiär-hereditäre Krankheit des Zentralnervensystems in einer niederösterreichischen Sippe. *Wien Klin Wochenschr* 74:687-691
- Stam FC, Wigboldus JM, Grosveld FM (1968) A peculiar type of presenile dementia. *Psychiatr Neurol Neurochir* 71:337-350
- Tateishi J, Koga M, Ohta M, Sato Y (1979) Transmission experiment of spongiform encephalopathy with kuru plaques and leukomalacia. First report. *Ad Neurol Sci (Tokyo)* 23:493-499
- Tateishi J, Koga M, Sato Y, Mori R (1980) Properties of the transmissible agent derived from chronic spongiform encephalopathy. *Ann Neurol* 7:390-391
- van Bogaert L, Maere M, Smedt E de (1940) Sur les formes familiales précoces de la maladie d'Alzheimer. *Monatsschr Psychiat Neurol* 102:249-301
- Worster-Drought C, Greenfield JG, McMenemey WH (1940) A form of familial presenile dementia with spastic paralysis. Including the pathological examination of a case. *Brain* 63:237-254
- Worster-Drought C, Greenfield JG, McMenemey WH (1944) A form of familial presenile dementia with spastic paralysis. *Brain* 67:38-43
- Worster-Drought C, Hill TR, McMenemey WH (1933) Familial presenile dementia with spastic paralysis. *J Neurol Psychopathol* 14:27-34

Eingegangen am 17. März 1981