

Subakute spongiöse Encephalitis

Zur Frage der infektiösen Genese der Creutzfeldt-Jakobschen Erkrankung

G. SPALKE und K. ROMPEL

Universitäts-Nervenklinik Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Prof. Dr. H. Jacob)

und Neurologische Universitäts-Klinik Gießen (Direktor: Prof. Dr. F. W. Erbslöh)

Eingegangen am 10. April 1972

Subacute Spongiform Encephalopathy

The Question of Infections Genesis of Creutzfeldt-Jakob Disease

Summary. This report deals with the clinical and neuropathological findings in a case of Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy). A 60-year-old woman died after a 4 month illness characterized by a progressive dementia with pyramidal and extra-pyramidal signs, myoclonic jerks and focal seizures in the left arm.

The neuropathologic findings showed a diffuse loss of neurons, status spongiosus predominantly in the cerebral cortex and a focal, or rather diffuse astrocytosis. The process is marked through a meningo-encephalitis with perivascular cuffing. Nuclear inclusions (Typ A) were observed in some astrocytes. The possibility of a viral infection is discussed.

Key words: Subacute Spongiform Encephalopathy — Creutzfeldt-Jakob Disease — Encephalitis — Inclusion Body — Slow Virus Infection.

Die subakuten spongiös-encephalopathischen Verlaufsformen der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit haben vermehrtes Interesse gefunden, seit es Gibbs u. Mitarb. 1968 gelungen war, klinisch und neuropathologisch ähnliche Prozesse nach Übertragung einer Suspension hirnbioptischen Materials vom Menschen auf Schimpansen auszulösen. Die weitere Übertragung gelang über eine zweite Passage von Schimpansen auf Schimpansen (Gibbs, 1969; Beck u. Mitarb., 1969; Lampert u. Mitarb., 1971). Wie die Autoren mit Recht vermuten, handelt es sich hierbei um ein „übertragbares Agens“. Dafür sprechen auch Befunde, nach denen sich bei dieser Erkrankung sowohl im bioptischen Material papova-virus-ähnliche Partikel (Bots u. Mitarb., 1971) bzw. myxovirusartige Nucleoprotein-Filamente (Vernon u. Mitarb., 1970), als auch autoptisch Einschlußkörperchen vom Typ A in Oligo- und Astroglia nachweisen ließen (Jellinger, 1971; Garzuly u. Mitarb., 1971). Watanabe u. Mitarb. (1971) fanden in Astrocytenkulturen aus Biopsiematerial paramyxovirusartige Nucleokapside und konnten an diesen Zellen eine Antigen-Antikörperreaktion unter Verwendung von Patientenserum immunfluoreszenzmikroskopisch nachweisen. Die ungewöhnlich lange Inkubationszeit von 13 Monaten im Übertragungsexperiment ließ an eine slow-virus-Infektion denken. Dafür könnten außerdem die histopathologischen Ähnlichkeiten zu anderen „slow infections“ des ZNS (Thormar, 1971) wie Kuru (Chou u. Martin, 1971) oder die Scrapie-Encephalopathie der Schafe sprechen.

Die spongiösen Encephalopathien lassen zumeist entzündlich-infiltrative Erscheinungen nach Art lymphocytär-plasmocytärer Gefäßinfiltrate vermissen. Andererseits finden sich gelegentlich Beobachtungen typischer spongiös-encephalopathischer Prozesse mit diskreten lymphocytären Gefäßinfiltrationen. Aus der von Kirschbaum (1968) zusammengestellten Kasuistik über 150 Fälle von Creutzfeldt-Jakobscher Krankheit ist dies 18mal ersichtlich.

Die folgende eigene Beobachtung dürfte deshalb interessieren, weil sich die spongiöse Encephalopathie mit einer fleckförmigen Encephalitis und Kerneinschlußkörperchen in der Makroglia kombiniert.

Kasuistik

G. F., 60jährige Pat. Stationäre Behandlung in der Neurol. Univ.-Klinik Gießen vom 2. 10. 1967—9. 12. 1967.

Unauffällige Familien- und Eigenanamnese.

3 Monate vor Aufnahme Erkrankung mit uncharakteristischen Kopfschmerzen, Benommenheitsgefühl, Schwindel und Gangunsicherheit sowie gelegentlich krampfendem Gefühl in der li. Gesichtshälfte. Zunahme des Schwindels, Auftreten von Kribbelparaesthesien im li. Bein, unwillkürlichem Faustschluß und Pfötchenstellung der li. Hand, die sich auch nach passivem Öffnen wieder einstellte (Thalamushand). Anfang September 1967 entwickelten sich progrediente linksseitige Hemiparese, artikulatorische Sprachstörungen und Rumpfataxie. Es traten Myoklonien im li. Arm und der li. Gesichtshälfte auf. 2 Wochen vor Einweisung rapide Verschlechterung der Gang- und Standataxie bis zur Steh- und Sitzunfähigkeit.

Vorübergehend bot die Pat. das Bild einer akuten paranoid-halluzinatorischen Psychose. Nach Abklingen dieser eine Woche dauernden Episode war die Pat. sensorisch eingeeignet, verlangsamt und erheblich antriebsgemindert. In der Folge traten motorische Jackson-Anfälle im li. Arm und gehäuft ebenso beginnende generalisierte Krampfanfälle auf.

Der Muskeltonus war allseits, rechtsbetont, im Sinne eines Rigors erhöht. Mit der li. Hand wurden z.T. groteske athetoide Bewegungen ausgeführt. Vertikale Blickparese. Durch Beklopfen konnten Myoklonien im Bereich des Unterkiefers ausgelöst werden. Ein Diabetes mellitus machte Insulinbehandlung erforderlich. Etwa 6 Wochen nach der Aufnahme verfiel die Pat. in einen apallischen Zustand mit generalisierten Myoklonien, Decerebrationsstarre, Schauanfälle nach oben und oralen Hyperkinesen. Nach einer Krankheitsdauer von 6 Monaten verstarb die Pat. plötzlich unter den Zeichen einer fulminanten Lungenembolie.

EEG: Zunehmende Allgemeinveränderungen, vorübergehender rechtsseitiger Herdbefund ohne krampfspezifische Veränderungen.

Liquor: Leichte Gesamt-Eiweiß-Vermehrung bis 50 mg-% bei normaler Zellzahl, unauffälligem Kolloidbefund. (Liquor-Elektrophorese mit 58 Rel.-% Albuminen und 10% Gamma-Globulin o.B.)

Carotis- und Vertebralis-Angiogramme o.B. *Laborwerte*: Deutliche Erhöhung der Transaminasen (GOT und GTP maximal bis 160 mE/ml, Gamma-Globulinvermehrung in der Serum-Elektrophorese auf 27 Rel.-%, mäßige Leukocytose sowie leichte BSG-Erhöhung auf 25/49. Leberbiopsie: Außer geringer Fettleber keine krankhaften Befunde. Elektrolyt- und Säure-Basenhaushalt ausgeglichen. Ein sicherer Virusnachweis gelang nicht, jedoch stieg die KBR für Masern in 3 Proben von 16 auf 32. Die Hämagglutinationshemmung auf Masern betrug 256. Herpes simplex — KBR betrug in 3 Folgen 64¹.

Bei der Allgemeinsektion bestätigte sich als Todesursache der Befund einer Lungenembolie.

Neuropathologischer Befund. (Neuropath. Nr. 16/68). Über weite Strecken der Großhirnrinde besteht ein ausgeprägter Status spongiosus. Der occipitale, temporale und frontale Cortex sind besonders schwer geschädigt (Abb. 1). Innerhalb des spongiösen Gewebeszerfalls finden sich teils verfettete, seltener primär gereizte Nervenzellen. Wenn auch örtlich wechselnd, ist es doch zu deutlichem Nervenzelluntergang gekommen. Hierdurch und infolge der

¹ Die virologischen und immunologischen Untersuchungen wurden durch das Heinrich Pette-Institut Hamburg durchgeführt.

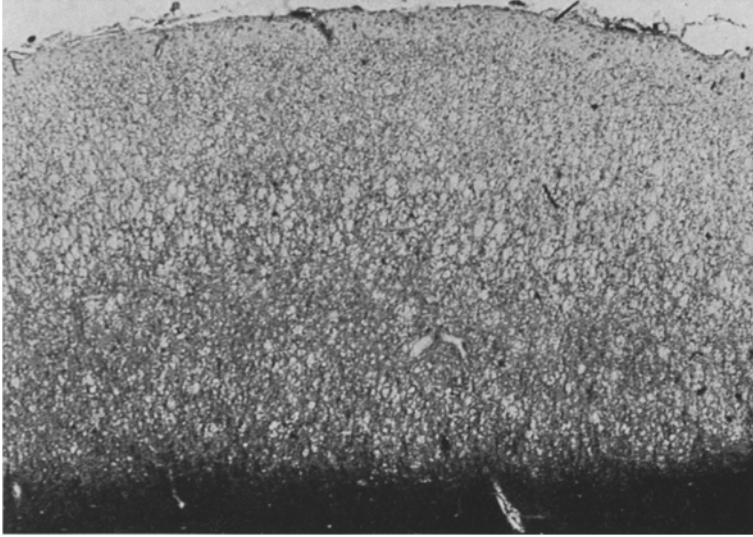


Abb. 1. Diffuser Status spongiosus der Occipitalrinde (Heidenhain-Woelke)

Lückenbildungen erscheint die Stratifikation der Hirnrinde gelegentlich unterbrochen bzw. verwischt. Innerhalb der spongiös geschädigten Zonen sowie in anderen Rindenbezirken ist es zu teils diffusen, teils mehr fleckförmigen Proliferationen protoplasmatischer und fibrillärer Astrocyten mit entsprechender Faserглиose gekommen. Auch im subcorticalen Mark finden sich zellige und fasrige Gliosen.

Gegenüber dem ausgeprägten Prozeßbefall der Großhirnrinde erscheinen die spongiösen Gewebsveränderungen und astrocytären Proliferationen innerhalb medialer und vorderer Thalamusregionen sowie im Striatum, Pallidum und Claustrum wesentlich geringer ausgeprägt. Hirnstamm und Kleinhirn sind frei von spongiösen Schäden. Lediglich diskrete Gliazellproliferationen in Brücke, Kleinhirn-Zahnkern und N. Goll mit gelegentlichen Sphäroiden sowie eine leichte Körnerzellichtung im Kleinhirnwurm.

Bemerkenswert erscheint, daß sich der corticale spongiös-astrocytär-proliferative Gewebsprozeß zugleich durch fleckförmige entzündliche Veränderungen kennzeichnet. Es finden sich fleckförmige lymphocytäre Piafiltrate, aber auch ubiquitär-multifokal perivasale Lymphocyteninfiltrate mit deutlich akzentuierter Proliferation protoplasmischer Astroglia (Abb. 2, 4 und 5) mit großen, teilweise chromatinarmen Kernen. Innerhalb eines solchen Herdes, in welchen ein lymphocytär infiltriertes Gefäß von den Meningen aus einstrahlt, finden sich in einigen sehr dicht und zahlreich gewucherten protoplasmatischen Astrocyten eosinophile Kerneinschlußkörper vom Typ A (Abb. 3a, b, c). Schließlich sieht man innerhalb der Herdbildungen selten Mitosen. In Stammganglien, Hirnstamm und Kleinhirn lassen sich — mit Ausnahme eines diskreten perivasalen lymphocytären Infiltrates im Kleinhirnbrückenarm — keine entzündlichen Veränderungen nachweisen.

Diskussion

Aus dem klinischen Verlauf des vorliegenden Falles ist hervorzuheben, daß sich nach einem uncharakteristischen Prodromalstadium ein fortschreitender hirnorganischer Abbauprozess entwickelte, während gleichzeitig cerebellär ataktische Zeichen, pyramidale und extrapyramidale Symptome, Myoklonien und zunächst fokale Anfälle auftraten. Der subakute Krankheitsverlauf führte innerhalb von 4—6 Monaten zum Tod. Neuropathologisch kennzeichnete sich der Befund

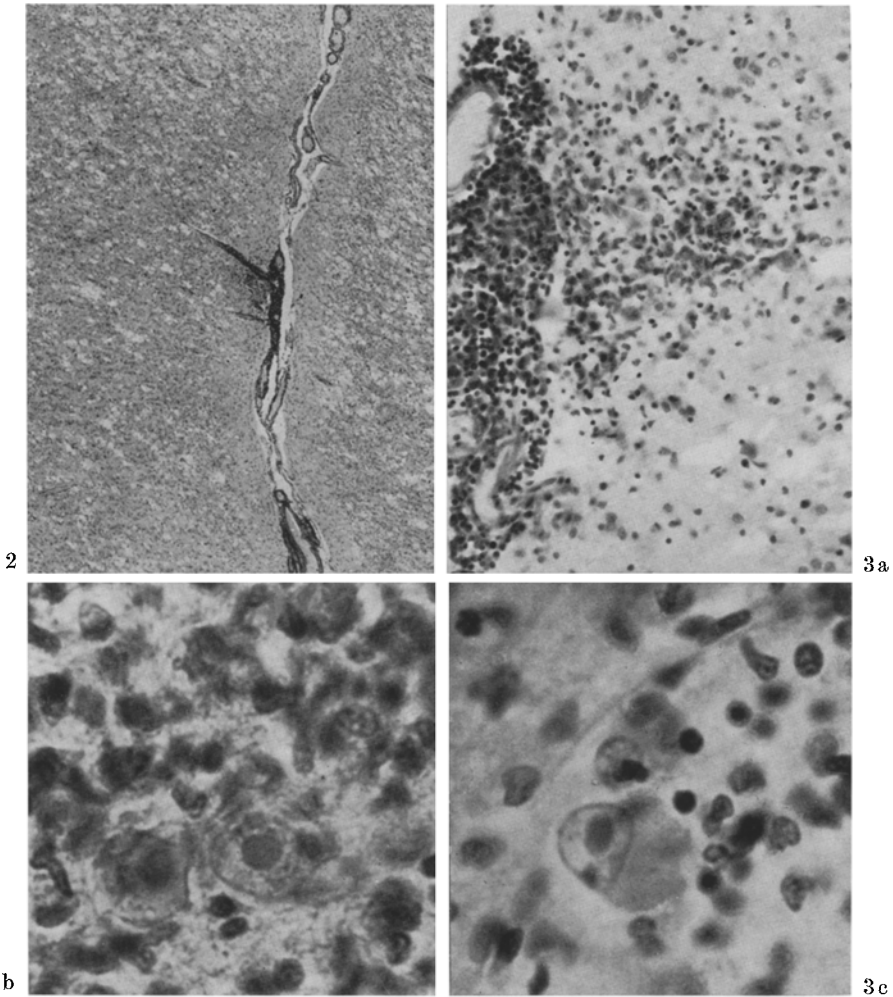
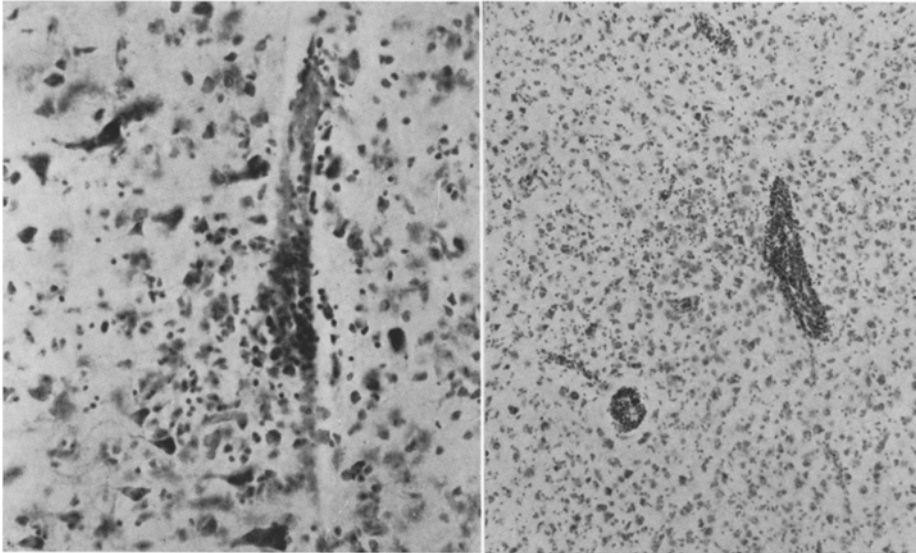


Abb.2. Dichte meningeale lymphocytäre Infiltrate mit Übergreifen auf die spongiös-gliös veränderte Occipitalrinde (van Gieson)

Abb.3. a Meningeales perivascular-lymphocytäres Infiltrat mit Übergreifen auf obere Rindenschichten. Im gleichen Bereich vorwiegend astrocytär-gliöse Proliferation (Hämatoxylin-Eosin). b und c Die Ausschnittsvergrößerungen zeigen Kerneinschlüsse in Astrocyten (Hämatoxylin-Eosin)

durch eine spongiöse Dystrophie vorzugsweise der Rinde, medialer Thalamusanteile und, weniger ausgeprägt, des Striatums. Nicht allein innerhalb der spongiösen Bezirke, sondern im gesamten Cortex fielen teils herdförmige, teils diffuse Proliferationen protoplasmatischer Astroglia auf. Der Nervenzellbestand war vermindert. Dies würde klinisch und histologisch dem typischen Befund einer Creutzfeldt-Jakobschen Erkrankung entsprechen. Darüberhinaus kombiniert sich das Prozeßbild jedoch mit einer ubiquitär fleckförmigen perivaskulär-lymphocytären Encephalitis. In einzelnen gewucherten hyperplastischen Astrocyten,



4

5

Abb.4. Perivasales Rundzellularinfiltrat mit herdförmiger, vorwiegend astrocytär-protoplasmatischer Proliferation und Nervenzellschädigungen in der Frontalrinde (Klüver)

Abb.5. Mehrschichtige perivasale Lymphocyteninfiltrate mit diffuser Astrocytenproliferation in der Parietalrinde (Nissl)

die innerhalb solcher Herde akzentuiert auftreten, lassen sich eosinophile Kerneinschlußkörperchen vom Typ A (Cowdry) nachweisen. Ihr Vorkommen ist vermutlich virusspezifisch. Dafür spricht auch, daß bei der subakuten sklerosierenden Panencephalitis elektronenoptisch mehrfach myxovirusartige Strukturen innerhalb solcher Einschlußkörper nachgewiesen wurden (Bouteille u. Mitarb., 1965; Tellez-Nagel u. Harter, 1966; Oynagi u. Mitarb., 1971). An unserem Sektionsmaterial konnten elektronenoptische Untersuchungen nicht vorgenommen werden.

Bei der heute als slow-infection angesehenen subakuten spongiösen Encephalopathie (SSE) finden sich gelegentlich lymphocytär-entzündliche Gefäßveränderungen. Diese sind jedoch meist spärlich und erreichen nur selten die Größe von Infiltraten (Jakob, 1921; Heidenhain, 1928; Teichmann, 1935; Schwarz u. Barrow, 1958). A. Jakob äußerte sich hierzu bereits 1921 folgendermaßen: „Zweifellos deuten gerade die infiltrativen Erscheinungen auf einen chronischen, wenig hochgradig entwickelten Entzündungsprozeß hin; denn es dürfte doch nicht befriedigend sein, sie als reaktive Erscheinungen, ausgelöst durch die geweblichen Zerfallsvorgänge, aufzufassen; die geringgradigen und seltenen Infiltrate der Parenchymgefäße ließen wohl . . . eine solche Deutung zu, wohl aber kaum die meningealen.“

Das gemeinsame Vorkommen der entzündlichen Veränderungen, Kerneinschlüsse und des spongiös-gliös-proliferativen Syndroms läßt hier einen primären pathogenetischen Zusammenhang vermuten. Andererseits besteht die Möglich-

keit, daß es sich um eine sekundär aufgepfropfte Infektion bei Creutzfeldt-Jakob-scher Krankheit handelt. Daran könnte man zunächst angesichts der erhöhten Herpes-Titer denken; die bei Herpes simplex bekannten Encephalitiden verlaufen jedoch nekrotisierend. Schließlich ist es vorstellbar, daß im Krankheitsverlauf durch Änderung der Immunitätslage und zunehmende Resistenzschwäche latente Virusinfektionen aktiviert werden.

Die Seltenheit, mit der man bei der SSE entzündliche Infiltrate beobachtet, mag darin begründet sein, daß diese lediglich als temporäre Erscheinungen aufzufassen und schließlich nicht mehr nachweisbar sind. Ähnlich wie bei anderen Encephalitiden ist anzunehmen, daß sich der entzündliche Prozeß mehr oder minder rasch zurückbildet, während die spongiösen bzw. gliös-proliferativen Veränderungen und wahrscheinlich auch die achromatischen Nervenzellschwellungen bei dieser Erkrankung irreversibel sind.

Vorläufig wird man sich damit begnügen müssen, die Befunde zu registrieren. Nach dem heutigen Wissensstand über die ursprünglich als Degenerativprozesse angesehenen Krankheitsbilder stützen sie jedoch die Annahme einer infektiösen Genese der Creutzfeldt-Jakobschen Erkrankung.

Literatur

- Beck, E., Daniel, P. M., Matthews, W. B., Stevens, D. L., Alpers, M. P., Asher, D. M., Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J.: Creutzfeldt-Jakob disease. The neuropathology of a transmission experiment. *Brain* **92**, 699—716 (1969).
- Bots, G. Th. A. M., De Man, J. C. H., Verjaal, A.: Virus-like particles in brain tissue from two patients with Jakob-Creutzfeldt disease. *Acta neuropath. (Berl.)* **18**, 267—270 (1971).
- Bouteille, M., Fontaine, C., Vedrenne, Cl., Delarne, J.: Sur un cas d'encéphalite subaigue à inclusions. Etude anatomoclinique et ultrastructurale. *Rev. neurol.* **113**, 454—458 (1965).
- Chou, S. M., Martin, J. D.: Kuru-plaques in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta neuropath. (Berl.)* **17**, 150—155 (1971).
- Garzuly, F. K., Jellinger, K., Pilz, P.: Subakute spongiöse Encephalopathie (Jakob-Creutzfeldt-Syndrom) *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **214**, 207—227 (1971).
- Gibbs, C. J. Jr., Gajdusek, D. C.: Infection as the etiology of spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease) in chimpanzees. *Science* **165**, 1023—1025 (1969).
- — Asher, D. M., Alpers, M. P.: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to the chimpanzee. *Science* **161**, 388—389 (1968).
- Heidenhain, A.: Klinische und anatomische Untersuchungen über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems im Praesenium. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **118**, 49—114 (1928).
- Jakob, A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **64**, 147—228 (1921).
- Jellinger, K.: Nuclear inclusions in subacute spongiform encephalopathy. *Acta neuropath. (Berl.)* **17**, 283—286 (1971).
- Kirschbaum, W. R.: Jakob-Creutzfeldt disease. New York: Elsevier 1968.
- Lampert, P. W., Gajdusek, D. C., Gibbs, C. J.: Experimental spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease) in chimpanzees. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **30**, 20—32 (1971).
- Oyanagi, S., Rorke, L. B., Katz, M., Koprowski, H.: Histopathology and electron microscopy of three cases of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Acta neuropath. (Berl.)* **18**, 58—73 (1971).
- Schwarz, G. A., Barrow, L. J.: Polioencephalomyelopathy reminiscent of Creutzfeldt-Jakob's syndrome. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **17**, 352—366 (1958).
- Teichmann, E.: Über einen der amyotrophischen Lateralsklerose nahestehenden Krankheitsprozeß mit psychischen Symptomen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **154**, 32—44 (1935).

- Tellez-Nagel, J., Harter, D. H.: Subacute sclerosing leukoencephalitis: Ultrastructure of intranuclear and intracytoplasmic inclusions. *Science* **154**, 899—900 (1966).
- Thormar, H.: Slow infections of the central nervous system. *Z. Neurol.* **199**, 1—23, 151—166 (1971).
- Vernon, M. L., Horta-Barbosa, L., Fucillo, D. A., Sever, J. L., Baringer, J. R., Birnbaum, G.: Virus-like particles and nucleoprotein-type filaments in brain tissue from two patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* **1970 I**, 964—966.
- Watanabe, I., Kolar, O., Horta-Barbosa, L., Fucillo, D., Sever, J. L., Thompson, J., Zeman, W.: Recent observations in Jakob-Creutzfeldt disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **30**, 123—124 (1971).

Dr. G. Spalke
Univ.-Nervenlinik
D-355 Marburg a. d. Lahn
Ortenbergstraße 8
Bundesrepublik Deutschland