

Aus der Neurochirurgischen Abt. d. Univ. Freiburg
(Direktor: Prof. T. RIECHERT).

Beitrag zur Krankheitsdauer verschiedener Formen der amyotrophischen Lateralsklerose.

Von
ROBERT HEMMER.

Mit 2 Textabbildungen.

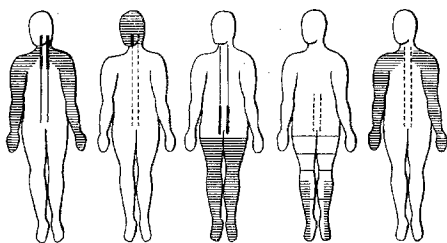
(Eingegangen am 15. November 1952.)

Der häufig so rapide Verlauf der amyotrophischen Lateralsklerose (ALS) zwingt immer wieder zur Überlegung, ob denn diese „fatalen Formen“ mit der langsam progredienten Form identisch sein können. Es hat an Überlegungen und Hypothesen dazu seit CHARCOT nicht gefehlt. Die pathologisch-anatomischen Befunde brachten uns nicht weiter, und SPIELMEYER betonte mit Recht, daß in erster Linie von den Ergebnissen der Klinik und Erbforschung eine Weiterentwicklung zu erwarten ist.

Ohne auf die vielen Theorien näher einzugehen, soll versucht werden, durch Vergleich der klinischen Ergebnisse der Literatur und unserer eigenen Untersuchungen einen kleinen Schritt weiterzukommen. Richtungsweisend waren der Verlauf, d. h. die Dauer der Erkrankung, Lokalisation, Alter und Familiarität. Es wurden insgesamt 185 Literaturfälle mit den früher in der Nervenkllinik auf Anregung von Prof. JUNG untersuchten eigenen (36) verglichen. Zur Orientierung sei unser früheres Schema der häufigsten ALS-Formen wiedergegeben (Abb. 1). Die schraffierten Gebiete stellen die Hauptlokalisation im Beginn der Erkrankung dar. Ferner sind der Ort der stärksten anatomischen Veränderungen im Rückenmark und die Krankheitsdauer gekennzeichnet. Die aufrechten Pfeile geben die Zahl der noch lebenden Patienten an.

Betrachten wir zunächst die als *familiäre ALS* beschriebenen Fälle. Es ist bekannt, daß die sogenannten familiäre ALS vorwiegend im Kindesalter und Jugendalter auftritt. Eine familiäre Anhäufung der ALS Erwachsener ist äußerst selten. Von den 33 erfaßten — als familiäre ALS beschriebenen — Fällen bewegt sich das Erkrankungsalter zwischen 7 und 22 Jahren. Nur die von DITTEL beschriebenen 3 Geschwister erkrankten im Alter von 40 und mehr Jahren — eines unter dem Bild eines „Pseudo-Thomsen“, ferner war eine hohe Kleinkindsterblichkeit in der Elterngeneration vorhanden. Von den eigenen

Fällen erkrankten 4 im Alter von 41 bis 62 Jahren, 3 davon wiesen in der Geschwisterreihe ebenfalls eine hohe Kleinkindersterblichkeit auf. Die Dauer der Erkrankung bewegt sich bei den Frühformen im Mittel um 12 Jahre.



In fast allen Fällen begann die Erkrankung unter dem Bild der spastischen Spinalparalyse. Auffallend war die häufige Kombination mit Schwachsinn (30%), bei einigen auch mit Friedreich (VAN BOGAERT, SEELIGMÜLLER).

Die sporadischen ALS-Fälle der Erwachsenen wurden auf unser Schema bezogen. 138 Fälle mit bekannter Krankheitsdauer ließen sich in dieses zwanglos einfügen. Zusätzlich muß noch der „hemiplegische Typ“ erwähnt werden, der jedenfalls häufiger vorkommt, als wir ihn beobachten konnten. Insgesamt entfielen auf unsere 5 Typen 54 Einzelfälle der Literatur mit genauen Angaben über Alter, Verlauf und Lokalisation. Es sind Fälle von: FÜNFELD, DE NIGRIS, HESS, MINKOWSKI, TRETIKOFF u. AMORIU, REITHEL, REUTER, HECHST, FENYES u. SZATMARI, FOIX, CHAVANY u. BASCOURRET, KROHN, WOHLFAHRT, POUSSEPP u. RIVES, JUMENTIÉ u. SENLIS, SPILLER, HERZOG, CURTIUS u. PASS, DAVISON u. WECHSLER, HASSIN, DAGUÉLLE u. CAMBIER, RUBINSTEIN, LEHCOZKY u. SCHAFER, BERTRAND u. BOEFF, LELONG, LEREBoullet u.

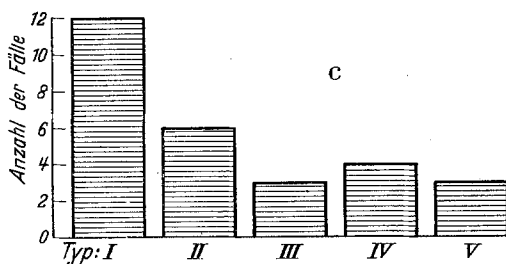
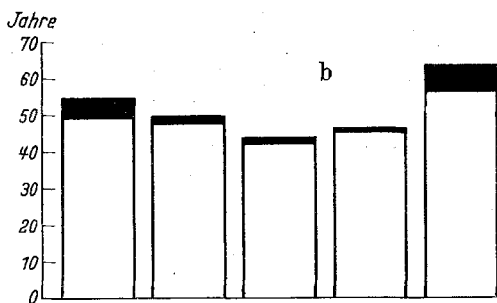
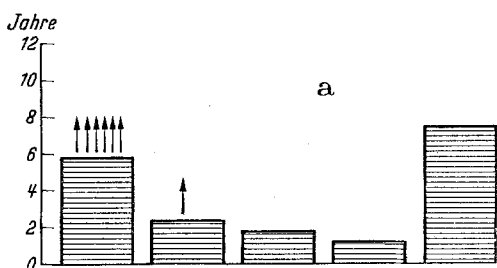


Abb. 1. Typ I: Brachialtrophisch-paraspatische Form. Typ II: Bulbärparalytische Form. Typ III: Spastisch-paraparetische Form. Typ IV: Peroneus- bzw. pseudo-neuritische Form. Typ V: Brachialtrophische Form.

MERKLEN, BURNAZJAN, DAVIDENKOW, BÜSCHER, STAEHELIN. Mehr übersichtsmäßig stellten BIRO, PROBST u. WECHSLER, SAPIRSTEIN u. STEIN ihre Fälle dar (18, 55, 68).

In der folgenden Abb. 2 sind die Dauer der Erkrankung und Anzahl der Fälle der Literatur und der eignen Beobachtungen wiedergegeben. Das Erkrankungsalter selbst differiert zwischen 20 und 70 Jahren so stark, daß dadurch keine Beziehungen abgeleitet werden können. Die Krankheitsdauer des *brachialatrophisch-paraspastischen Typs* (WECHSLERS „cervicaler“ Typ) ist in den 67 Literaturfällen mit 3 Jahren bedeutend geringer als bei unseren (5, 8 Jahre). Das liegt wahrscheinlich daran, daß das Erkrankungsalter durchweg zwischen 35—45 Jahren und höher liegt. Wie wir früher ausführten, ist die Lebenserwartung höher, wenn die Patienten in jüngeren Jahren erkranken. Die Differenz kann aber auch in einer anderen Zusammensetzung des Krankematerials begründet sein, wobei möglicherweise regionale Verschiedenheiten eine Rolle spielen.

Praktisch die gleiche Dauer ergibt sich in beiden Übersichten beim *Bulbärtyp* (Typ II 2,3 bis 2,4 Jahre).

Die Dauer der *spastisch-para-
paretischen Form* (Typ III) liegt nach den 16 Literaturfällen fast um ein Jahr höher (2,7 Jahre), als wir nach unseren wenigen Beispielen (1,8 Jahre) annahmen.

Der *Peronaestyp* (bzw. pseudoneuritische Form), dessen fatalen Verlauf wir früher herausgestellt haben, wird in der Literatur von BIRO, TRETIKOFF u. AMORIU, DAVIDENKOFF, PATRIKIOS, FOIX, CHAVANY et BASCOURRET, HESS u. WOHLFAHRT besonders erwähnt. Dem sehr raschen Verlauf dieser Form wurde aber kaum Beachtung geschenkt. Es ist nun interessant, daß die 6 Fälle, die für unsere Untersuchungen ausreichende Beschreibungen aufweisen (HESS, TRETIKOFF, LELONG, HERZOG), kein sicheres Überwiegen eines Geschlechtes zeigen;

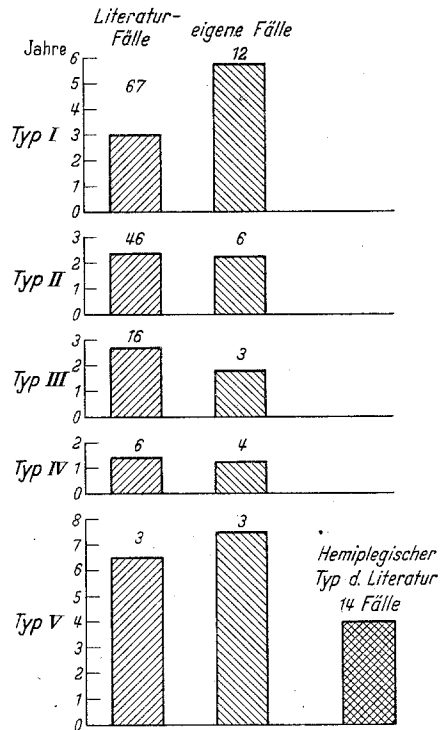


Abb. 2. Krankheitsdauer in Jahren und Zahl der Fälle (Literatur und eigene Fälle).

in Übereinstimmung mit unseren Fällen findet sich aber die kürzeste Krankheitsdauer (wenige Monate bis $\frac{1}{2}$ Jahr) beim weiblichen Geschlecht. Ob hier ein geschlechtsgebundener Faktor maßgebend ist, können nur weitere Beobachtungen ergeben. Der Fall von WOHLFAHRT, der als neurotische Muskelatrophie lief (spast. Zeichen fehlten bis zum Ende der Erkrankung) und erst durch Obduktion geklärt wurde, zeigte eine relativ lange Krankheitsdauer von 4 Jahren. Er berichtet über 8 Fälle in der Literatur seit 1900, die unter dem Bilde einer Peronausparesis erkrankten und 2—4 Jahre dauerten. Leider sind in seiner Arbeit keine näheren Angaben über diese Fälle enthalten.

Übergänge der ALS zur spinalen Muskelatrophie (brachialatrophische Form) sind nur wenige beschrieben. Die Dauer von 6—7 Jahren entspricht ungefähr unseren Ergebnissen.

Als letzte Form führen wir noch den *hemiplegischen Typ* der Literatur an. Hier ergibt sich eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 4 Jahren. Ein Teil dieser Fälle geht allerdings rasch in Tetraplegie über. WECHSLER und andere fanden 13 derartige Formen, deren Krankheitsdauer mit 19 Monaten ungewöhnlich rasch ist. Diese Dauer entspricht der unseres spastisch-paraparetischen Typs (III), der ja im weiteren Verlauf ebenfalls meist zu einer Tetraplegie führt.

Besprechung der Ergebnisse.

Die als *familiär* geschilderten Fälle sind in der überwiegenden Mehrzahl Jugendliche, die unter dem Bild der spastischen Spinalparalyse erkranken. Man muß SALUS wohl zustimmen, wenn er hier von einer „Spielart der spastischen Spinalparalyse“ spricht. Trifft dies doch nicht nur in bezug auf die klinische Symptomatik, sondern auch auf die langsame Progression zu. VAN BOGAERT machte jüngst darauf aufmerksam, daß die Diagnose einer familiären ALS mit abnorm langer Entwicklung beim Kind wie beim Jugendlichen mit äußerster Vorsicht aufzunehmen sei.

Eine andere Gruppe der als familiär angesehenen Fälle betrifft Erwachsene, deren Geschwister im Kleinkindalter starben.

Schließlich gibt es noch diejenigen Fälle, die in verschiedenen Kombinationen mit anderen zentralnervösen Störungen vorkommen. Es sei hier auch an das häufige Vorkommen von Schwachsinn (nach CURTIUS u. PASS 3mal soviel als unter der Durchschnittsbevölkerung) und gelegentlich psychischen Erkrankungen (WESTPHAL, v. BRAUNMÜHL usw.) erinnert. Diese Fälle sind in der Literatur ausführlich beschrieben, ihre Ätiologie als endogen bzw. familiäre Organminderwertigkeit, Ausbreitung auf andere Systeme bei langsamer Progression (SPATZ) usw. diskutiert.

Besondere Beachtung verdienen aber die Fälle mit raschem Verlauf, die *sporadischen Erwachsenen-Fälle*. Wie schon SCHAFFER feststellte, ist

es der rapide Verlauf und das Fehlen jeglicher Heredität, die diese Gruppe auszeichnet. Bemerkenswert ist das verschiedene Betroffensein der Geschlechter. Von 185 Literaturfällen fanden sich nicht weniger als 125, d. h. 68% männlichen Geschlechts (70% bei den eigenen Fällen). Auf diese Tatsache machten früher BIRO, 1944 WECHSLER, SAPIRSTEIN u. STEIN aufmerksam.

Wie wir früher ebenfalls mitteilten, fiel uns die *Peronaeusform* bzw. *pseudoneuritische Form* mit ihrer enorm kurzen Krankheitsdauer von 1,3 bis 1,4 Jahren auf. Die 6 Literaturfälle entsprechen genau unserer früheren Darstellung. Der rascheste Verlauf von wenigen Monaten bis ½ Jahr betrifft wieder Frauen.

Zwei Punkte sind es also, die auf Grund unserer Untersuchungen Beachtung verdienen:

1. Das Überwiegen des männlichen Geschlechts (68%) bei sämtlichen sporadischen Formen.
2. Die kürzeste Krankheitsdauer bei der pseudoneuritischen bzw. Peronaeus-Form.

Vielleicht bringt uns eines Tages der 2. Punkt in der Frage der Ätiologie etwas weiter. Ob hier eine latente Poliomyelitisinfektion mitspielt, wie es BODECHTEL annimmt, erscheint uns fraglich. Wir erwähnten schon früher, daß wir weder nach Vorgeschichte noch nach jahreszeitlichem Beginn einen Anhalt dafür fanden. Auch der histologische Befund zweier Fälle mit neuritischem Beginn zeigte lediglich ein typisches ALS-Bild mit strenger Systembegrenzung. Der rasche Verlauf gerade dieser Form läßt sehr an die Möglichkeit einer exogenen Noxe denken, entzündliche Reaktionen der betroffenen Systeme ließen sich nicht nachweisen. Auf der Hypothese einer toxischen Schädigung fußen auch neuere Behandlungsversuche z. B. mit Trypanfarbstoffen (SCHWOB et BONDUELLE) usw.

Nach den bisherigen Untersuchungen erscheint es uns sehr wahrscheinlich, daß die sogenannte familiäre ALS mit ihrem langsamen Verlauf etwas anderes ist als die ungleich häufigeren sporadischen Fälle mit raschem Verlauf. HALLERVORDEN (persönl. Mitteilung) erwägt bei den sporadischen Formen die Möglichkeit einer exogenen Erkrankung, welche der ALS vollkommen gleicht und nicht auf andere Systeme übergeht. Wir glauben ferner, daß das Überwiegen des männlichen Geschlechts kein Zufall ist. Die sogenannten familiären Fälle der ALS gehören nach ihrem Verlauf und Lokalisation zu den Heredodegenerationen. Sie stellen keine reine Systemerkrankung, sondern entsprechend ihrer Hauptlokalisation eine Erkrankung mit systematischem Gepräge dar, wobei eine besondere Affinität zu den Pyramidenbahnen besteht

(KREYENBERG). Den Ausdruck „ALS“ sollte man vielleicht vom klinischen Standpunkt aus auf jene rasch verlaufenden sporadischen Fälle beschränken, die nicht auf andere Systeme übergreifen.

Zusammenfassung.

Eine Literaturübersicht von 185 Fällen sporadischer ALS ergibt die Brauchbarkeit einer früher angegebenen Typen-Einteilung. Nach Lokalisation der systematischen Atrophien werden 5 Typen unterschieden, zu denen der aus der Literatur bekannte hemiplegische Typ kommt. Lediglich der Typ I weist eine größere Differenz der Krankheitsdauer zwischen Literatur und eigenen Fällen auf. Folgende Typen werden unterschieden:

- I: Brachialatrophisch-paraspastischer Typ (3—5,8 Jahre).
- II: Bulbärtyp (2,3—2,4 Jahre).
- III: spastisch-paraparetischer Typ (1,8—2,7 Jahre).
- IV: Peroneus- oder pseudoneuritischer Typ (1,3—1,4 Jahre).
- V: Brachialatrophischer Typ (6,5—7,5 Jahre).
- VI: Hemiplegischer Typ (4 Jahre).

Die Notwendigkeit einer strengen Scheidung der sogenannten familiären von der sporadischen ALS wird betont. Die Tatsache eines Überwiegens des männlichen Geschlechts (68 %) und der extrem rasche Verlauf besonders der pseudoneuritischen Form bei den sporadischen Fällen wird hervorgehoben. Die Möglichkeit einer exogenen Noxe nicht entzündlicher Art als Ätiologie für die sporadischen Formen (besonders des Typs IV) wird erwogen.

Literatur.

- BODECHTEL, G.: Hdb. d. inneren Medizin, Bd. V/2, Berlin: Springer 1939. — Dtsch. Z. Nervenheilk. **158**, 439 (1948). — BOGAERT, L. VAN, et VAN DEN BROECK: J. de Neur. **24** (1924). — BOGAERT, L. VAN: Revue neur. **2**, 180 (1925); **84**, 2 (1951). — BRAUNMÜHL, A. VON: Zbl. Neur. **61** (1932). — BREMER, F. W.: Arch. Psychiatr. **66**, 477 (1922). — BRO, M.: Ref. Zbl. Neur. **61**, 500 (1932). — BERTRAND, J., et BOEFF: Revue neur. **2**, 844 (1928). — BURNAZIAN: Sovet Nevropat. **1**, 1932 (Ref. Zbl. Neur. **68** [1933]). — BÜSCHER, J.: Arch. Psychiatr. **66** (1922). — CURSCHMANN: Dtsch. Z. Nervenheilk. **149** (1939). — CURTIUS, F., u. K. H. PASS: Z. Neur. **173**, 333 (1941). — DAGUELIE et CAMBIER: Revue neur. **2**, 25 (1933). — DAVIDENKOW, S.: Z. Neur. **150**, 346 (1934). — DAVISON, CH., and J. S. WECHSLER: Arch. of Neur. **35**, 229 (1936). — DITTEL, R.: Nervenarzt **13**, 121 (1940). — FENYES u. SZATMARI: Mschr. Psychiatr. **89**, 138 (1934). — FOIX, CHAVANY et BASCOURRET: Revue neur. **1**, 822 (1925). — FÜNFELD, E.: Zbl. Neur. **45**, 838 (1927). — HASSIN, G. B.: Arch. of Neur. **29**, 125 (1933). — HECHST, B.: Arch. f. Psychiatr. **93**, 159 (1931). — HEMMER, R.: Nervenarzt **22**, 427 (1951). — HESS, R.: Schweiz. Arch. Neur. **49**, 152 (1947). — HERZOG, F.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **70**, 309 (1921). — HIGIER: Dtsch. Z. Nervenheilk. **9** (1897). — HOLMES: Rev. of Neur. and psych. Edinburg 1905. — JUMENTIE et SENLIS: Revue neur. **1**, 843 (1925). — KALINOWSKI: Ref. Zbl. Neur. **53**, 852 (1929). — KREYENBERG, G.: Z. Neur. **123**, 400

(1930). — KROHN, M.: *Revue neur.* **1**, 831 (1925). — LELONG, M., J. LEREBoullet, et F. P. MERKLEN: *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **30**, 88 (1932). — *Zbl. Neur.* **66**, 780 (1933). — LEHOCZKY, T. v., u. K. SCHAFER: *Arch. f. Psychiatr.* **89**, 299 (1930). — MAAS, O.: *Berl. klin. Wschr.* 1904. — MARBURG, O.: *Hdb. d. Neurologie* (Bumke-Foerster) Bd. **16**, Berlin: Springer 1936. — MINKOWSKI, M.: *Nervenarzt* **3**, 538 (1930). — MUNCH-PETERSEN: *Zbl. Neur.* **61** (1932). — DE NIGRIS, G.: *Ref. Zbl. Neur.* **70**, 258 (1934). — PAMBOUKIS, G.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **129**, 52 (1933). — PATRIKIOS: Thèse Paris 1918. — POUSSEPP et RIVES: *Revue neur.* **1**, 834 (1925). — PROBST, zit. n. PILCZ: *Jb. Psychiatr. u. Neur. (Wien)* **17**, 455 (1869). — RAITHEL, W.: *Allg. Z. Psychiatr.* **118**, 48 (1941). — REUTER: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **122**, 237 (1931). — RUBINSTEIN, L.: *Schweiz. Arch. Neur.* **44**, 320 (1939). — RÜTENIK, G.: *Arch. f. Psychiatr.* **107**, 247 (1937). — SALUS, F.: *Arch. f. Psychiatr.* **104**, 66 (1936). — SCHAFER, K.: *Hdb. d. Neurologie* (Bumke-Foerster), Bd. **16**, Berlin: Springer 1936. — SCHWOB et BONDUELLE: *Revue neur.* **85**, 62 (1951). — SEELIGMÜLLER: *Dtsch. med. Wschr. Nr. 16/17* (1876). — SPATZ, H.: *Arch. Psych.* **108**. — SPIELMEYER, W.: *Jb. Psychiatr.* **51**, 256 (1934). — SPILLER: *Zbl. Nervenheilk.* **12**, 115 (1901). — STAEHELIN, R.: *Schweiz. Arch. Neur.* **52**, (1943). — TRETIAKOFF u. AMORIU: *Revue Neur.* **1**, 715 (1925). — TEICHMANN: *Z. Neur.* **154**, (1936). — VAMPRE u. LONGO: *Rev. Neur. Sao Paulo* **2**, 32 (1936). — *Zbl. Neur.* **81**, 666 (1936). — WECHSLER, J. S., M. R. SAPIRSTEIN and A. STEIN: *Amer. J. Med. Sci.* **208**, 70 (1944). — WESTPHAL: *Arch. f. Psychiatr.* **76** (1925). — WOHLFAHRT, S.: *Acta psychiatr. (Kobenh.)* **5**, 179 (1930).

Dr. R. HEMMER, (17b) Freiburg/Br., Neurochirurg. Abt. d. Univ., Hauptstr. 5.

Nachtrag bei der Korrektur. Leider waren bei Drucklegung die Untersuchungen von FRIEDMAN and FREEDMAN [*J. nerv. Dis.* **110**, 1 (1950)] nicht zugänglich und können erst später berücksichtigt werden.