

Aus der Forschungsabteilung der Neurologischen Universitätsklinik Zürich
(Direktor: Prof. F. LÜTHY)

Die Hallervorden-Spatz'sche Krankheit

**Diskussion der pathologisch-anatomischen Befunde
anhand eines eigenen autoptisch bestätigten Falles**

Von

A. BISCHOFF und F. REGLI

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. September 1963)

Einleitung

Im Jahre 1922 beschrieben HALLERVORDEN u. SPATZ eine familiäre Erkrankung des extrapyramidalen Systems, gekennzeichnet durch ihren Beginn am Ende der ersten Lebensdekade, einen über Jahre stetig progredienten Verlauf und den morphologisch einprägsamen Befund einer rostbraunen Verfärbung von Pallidum und retikulärer Zone des Nucleus niger, wobei sich diese als durch eine elektive, abnorm gesteigerte Pigmentablagerung bedingt erwies. Seither sind etwas über 20 weitere Fallbeschreibungen dazugekommen. Sie haben an den Grundzügen des von den ersten Autoren aufgezeichneten Krankheitsbildes nur unwesentliches geändert: Sporadische Fälle wurden beschrieben, das seltene Einsetzen der Krankheit schon im früheren Kindesalter und sogar ihre connatale Manifestation (MEYER u. EARL; DE JONG; FÜNFELD u. a.) berichtet. Auch das klinische Krankheitsbild erfuhr einige Ausweitungen. Als charakteristisch blieb der Beginn an den unteren Extremitäten mit einer zunehmenden Tonussteigerung im Sinne einer Rigidität. Fußdeformierungen, vor allem Spitz-Hohlfußbildung und Kontrakturen können als Frühsymptome darauf aufmerksam machen. Im weiteren Verlauf kommen eine merkliche Rigidität und Versteifung auch der Arme dazu. Extrapyramidale Hyperkinesen im Sinne choreo-athetotischer Bewegungsstörungen und ein Tremor können bestehen; daneben wird fast immer noch die Sprache verbildet.

Ein intellektueller Abbau bis zur Demenz kennzeichnet schließlich das Endstadium. Pyramidensymptome, ferner eine Sehnervenatrophie und eine Retinitis pigmentosa (MESSING; WINKELMANN) können damit als nicht obligate Begleiterscheinungen assoziiert sein. Als phänomenologisch eindrucklich sind von JAKOB u. MONTANARO sowie VINCENT u. VAN BOGAERT noch Spasmen der Schlundmuskulatur, Lid- und Kau-muskelkrämpfe angeführt.

In der Diskussion um das pathomorphologische Substrat der Hallervorden-Spatzschens Krankheit (HSKr) wurden gewisse Zweifel an der Spezifität der Kernmerkmale und ihrer elektiven Ausbreitung geäußert (ZEMAN u. SCARPELLI). Der vorliegende Fall ist geeignet, die Systemwahl, wie sie die ersten Autoren dargelegt haben, in seltener Prägnanz zu bestätigen.

Eigener Fall

(Bruno F., geb. 12.9.1951)

*Klinik*¹. Familienanamnese: In der Ascendenz keine Belastung mit vererbten Leiden.

Krankheitsgeschichte: Nach normaler Schwangerschaft und termingerechter, komplikationsloser Geburt Icterus neonatorum während 14 Tagen. In der Folge immer deutlicher zutage tretender psychomotorischer Entwicklungsrückstand. Erste Schritte mit 20 Monaten. Im Alter von 2½ Jahren gemäß den Untersuchungsergebnissen der Universitäts-Kinderklinik Zürich schwere Gangstörung mit unsystematischer Falltendenz und daneben Perioden eines grobschlägigen Tremors an den Armen. — Bei einer Kontrolle im Sommer 1955 bereits augenfällige Maskenhaftigkeit des Gesichtes, Verlangsamung der Sprache und deutlicher Rigor an allen Extremitäten mit athetotischen Haltungsstereotypen der Hände.

Im Sommer 1960 stereotaktische Operation in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Zürich mit Elektrokoagulation der vorderen und hinteren v.o. Thalamuskern re.

Im Weiterverlauf stetige Progredienz der Störungserscheinungen, Dazukommen einer tapeto-retinalen Degeneration. Seit Sommer 1960 Dauerhospitalisation in der Universitäts-Kinderklinik Zürich mit dem klinischen Bild eines hochgradigen Rigors aller Extremitäten und des Rumpfes mit Opisthotonus, daneben mit Trismus der Kaumuskulatur, hochgradiger Verlangsamung der Sprache, choreo-athetotischen Bewegungsausbrüchen der Arme und einer progressiven Demenz. — Eigenreflexe dabei allgemein gesteigert. Pyramidenzeichen deutlich positiv. — Bei wiederholten Liquoruntersuchungen immer unauffällige Zell- und Eiweißwerte. — Exitus letalis am 6.2.1963 in extremer Kachexie.

Pathologische Anatomie. Makroskopischer Gehirnsektionsbefund. Mittelschweres Gehirn von 1080 g. Abgesehen von einer leichten Verschmälerung der Windungen an Stirn- und Schläfenlappen äußerlich unauffälliges Bild. Auf den Transversalschnitten bei allgemeiner Erweiterung des Ventrikelsystems, wobei die Stammganglien als kräftig entwickelt beeindrucken, augenfällige Verfärbung des Pallidums, das wegen seiner dunkel-rostbraunen Farbe heraussteicht, wobei sich die Grenze zwischen äußerem und innerem Glied noch zusätzlich abzeichnet (Abb.1).

Mikroskopische Befunde. (Es wurden Schnitte von Stirn- und Occipitalhirn, Schläfenlappen, Thalamus, Stammganglien, Hirnstamm auf verschiedener Höhe, Kleinhirn, Opticus, Rückenmark auf verschiedener Höhe angefertigt.)

Färbungen: Kombinierte Luxol Fast Blue MBS-Cresylviolett-Färbung, Nissl, Sudan III, Bielschowsky, sowie Spezialfärbungen gemäß Tab.2.

Im Großhirn erweist sich die Rinde als durchwegs gut gezeichnet mit erhaltenen Ganglienzellen und unauffälliger Myeloarchitektonik. Auch das subcorticale Mark-

¹ Herrn Prof. A. PRADER, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Zürich, und Herrn Dr. W. ISLER, Oberarzt der Klinik, sei für die Überlassung der Krankengeschichte und die Abgabe des Gehirnes zur neurohistologischen Untersuchung an dieser Stelle herzlich gedankt.

lager ist normal bemerkt. — In den weichen Hirnhäuten ist eine abnorme Pigment-speicherung nicht zu erkennen.

Im Zwischenhirn kommen die Kerne des li. Thalamus normal zur Geltung, im re., in der Pars ventralis findet sich eine Cystenbildung mit wallartiger Abgrenzung durch Glia mit in der Nachbarschaft einigen regressiv veränderten Ganglienzellen (Status nach Elektrokoagulation). Im Hypothalamus normale Verhältnisse.

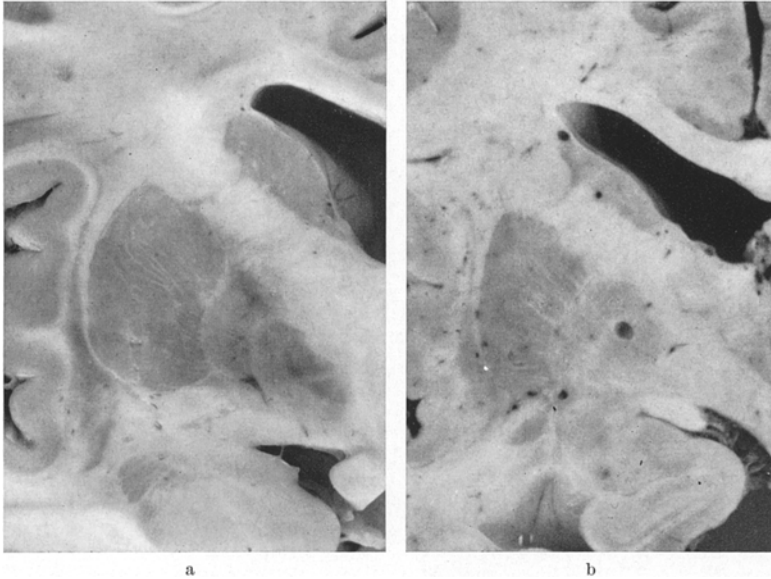


Abb. 1 a und b. Frontalschnitt durch Stammganglienmitte: ungefärbt. a Deutliche Braun-(Dunkel-) Färbung des Pallidums bei Hallervorden-Spatzscher Krankheit, das etwa normal entwickelt ist. b Vergleichspräparat eines Falles mit normalem Pigmentgehalt

Auch Brücke und caudaler Hirnstamm imponieren als unversehrt. Die grauen Strukturen sind zellreich, die weiße Substanz zeigt keine Degenerationsmerkmale, desgleichen das Rückenmark.

Am Kleinhirn fällt ein Ausfall der Purkinjezellen ins Auge. Die Zellen sind unregelmäßig gelichtet. Wo sie vorhanden sind, zeigen sie indessen keine pathologischen Veränderungen. Selten sind einige Purkinjezellen in die sonst unauffällige Molekularzellschicht verlagert.

Auch der Streifenkörper wirkt in seiner Struktur gut erhalten. Im Nissl-Bild kommt zur Geltung, daß vereinzelte Inseln grauer Formationen, vorwiegend dem Putamen zugehörig, in der Capsula interna vorhanden sind, wobei diejenigen, die dem Globus pallidus naheliegen, reichlich schwarzes Pigment, teils in den Gliazellen eingelagert, teils extracellulär, besitzen. In diesen Inseln erkennt man außerdem feine Pseudokalkeinlagerungen und mittels den speziellen Fettfärbungen (Sudan III) noch fixe Fettkörnchenzellen und vereinzelte feintropfige Fetteinlagerungen in den Adventitiazellen der Gefäße.

Pallidum. Die Ganglienzellen sind fast durchwegs völlig intakt. Nur höchst selten zeigen sie diskrete Veränderungen im Sinne der Formabrundung, Tigrolyse und Vacuolisierung. Die radiären Markfasern im inneren und mittleren Pallidumabschnitt scheinen weitgehend intakt (Abb. 2), ebenfalls das Mark der Laminae internae. Nur die Lamina externa ist stark verschmälert, und in gleicher Weise

findet sich in den Markstrahlen des äußeren Pallidumgliedes eine Verschmächtigung und Aufhellung. Die Markfasern sind hier feinsträhnig und weisen vereinzelte degenerative Erscheinungen in Form von Klumpen und Kugelbildungen auf. Im ganzen Pallidum, mit Betonung aber im äußeren Pallidumglied und nahe der Capsula interna, stellt sich eine starke Gliavermehrung dar, teils diffus, teils unter

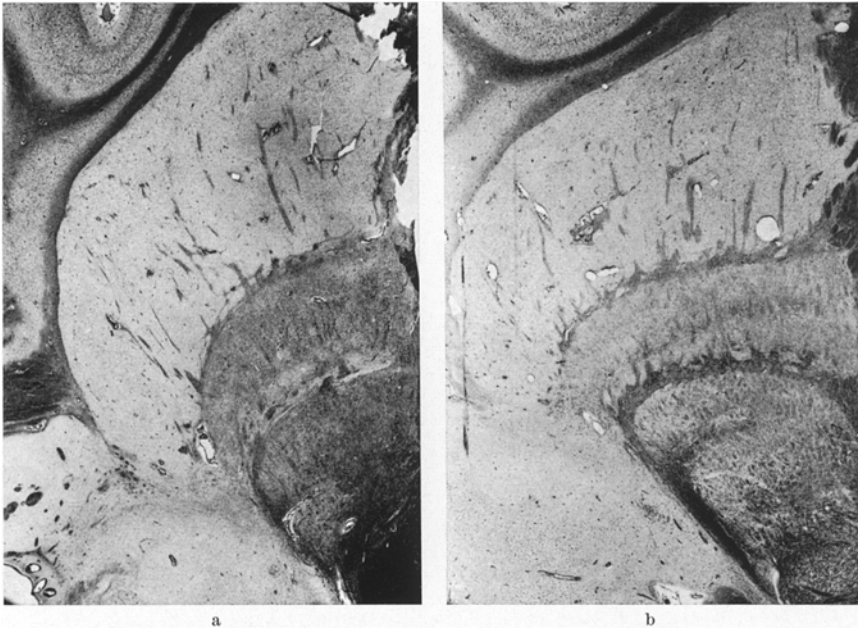


Abb. 2 a und b. Frontalschnitt durch Stammganglienmitte. a Normale Struktur des deutlich dunkelgetönten Pallidums bei Hallervorden-Spatz'scher Krankheit mit radiärer Markfaserung von ungefähr normaler Dichte im Vergleich zu b Präparat eines Falles mit normalen Verhältnissen an den Stammganglien. Kombin. Luxol Fast Blue-Kresylviolettfärbung

Bildung von ganzen Rasen, besonders perivascular. Es lassen sich zwei Gliiformen unterscheiden: Eine solche mit kleinen, dunkeln, runden oder schmalen Kernen und eine zweite Form mit noch sichtbarem Cytoplasma und mit hellen Kernen mit gut unterscheidbarem Chromatingerüst. Diese letzte Gliiform ist dabei charakterisiert durch ihre ausgesprochene Kernpolymorphie: Neben runden Kernen kommen viele gelappte, gewundene, hakenförmige Kerne vor, dann wieder solche mit Stäbchen- oder Zapfenform. Oft läßt sich in der Nähe des großen Kernes ein kleines, getrenntes Kernstück nachweisen. Mit der Penfield- und Cajal-Färbung hat man den Eindruck, überhaupt keine normale Glia mehr zu finden. Insbesondere vermißt man die typischen Mikrogliaformen (Abb. 3).

Pigmenteinlagerungen springen vor allem im äußeren Pallidumabschnitt in die Augen. Es handelt sich um ein im ungefärbten Schnitt gelb-bräunliches Pigment, das mit der Nissl-Färbung eine grünlich-violette Farbe annimmt. Dieses Pigment ist besonders in der Nähe der Capsula interna und hier perivascular angereichert. Als feinkörniges Pigment liegt es einmal extracellulär oder in den Gliazellen beider Gliiformen. Mehr mittel- bis grobkörnig findet es sich dann auch in den Adventitiazellen der Gefäße angesammelt, wobei vereinzelte mit Pigment beladene Adventitiazellen als von den Gefäßen abgelöst wirken. Mit der PAS-Färbung gibt das Pigment

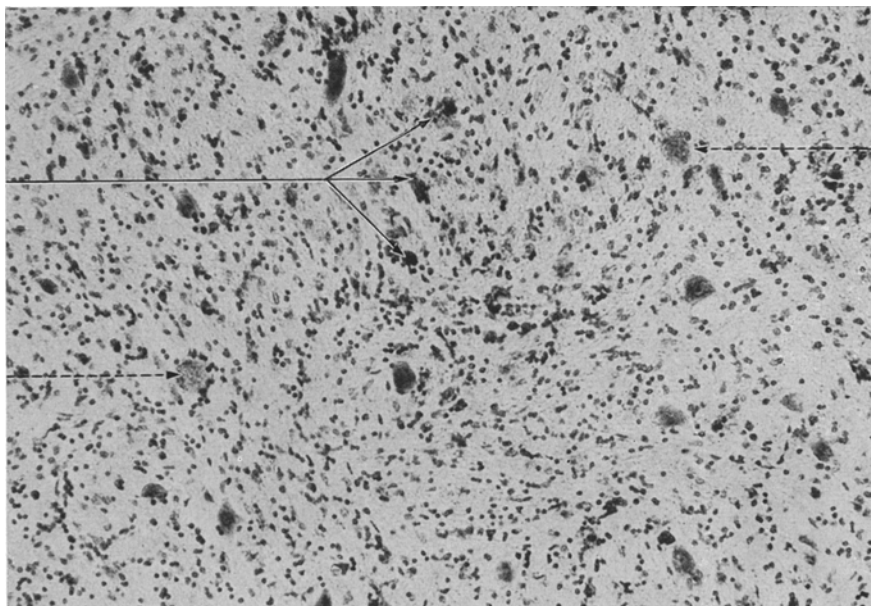


Abb.3. Pallidum: Normale Dichte intakter Ganglienzellen. Mäßige Vermehrung pathologischer Gliaformen mit Pigmentspeicherung (—→). Schollen z.T. mit blau-schwarzen Körnern an der Peripherie (----→). Kresylviolett. 175 : 1

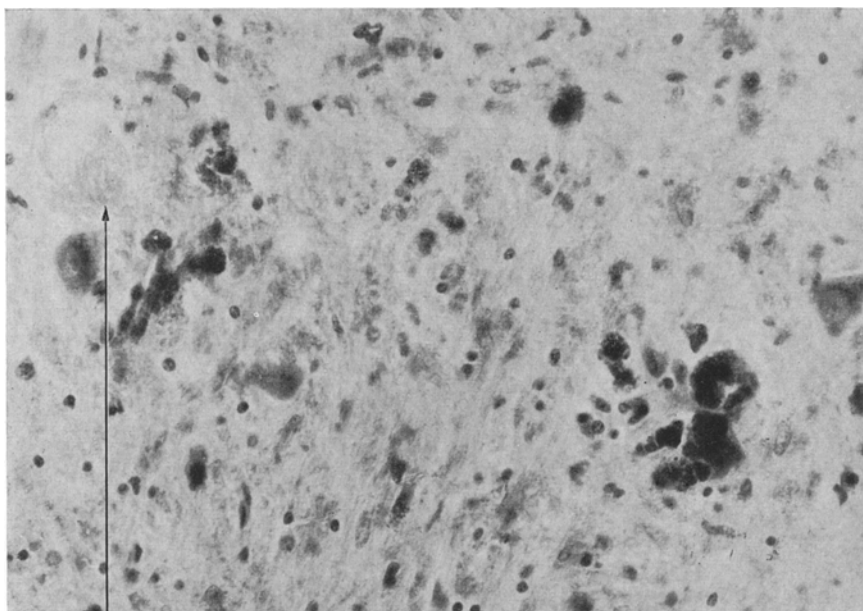


Abb.4. Pallidum: Pigmentspeicherung in Glia. PAS-positiv. Eine Scholle (—→) ungefärbt. PAS. 350 : 1

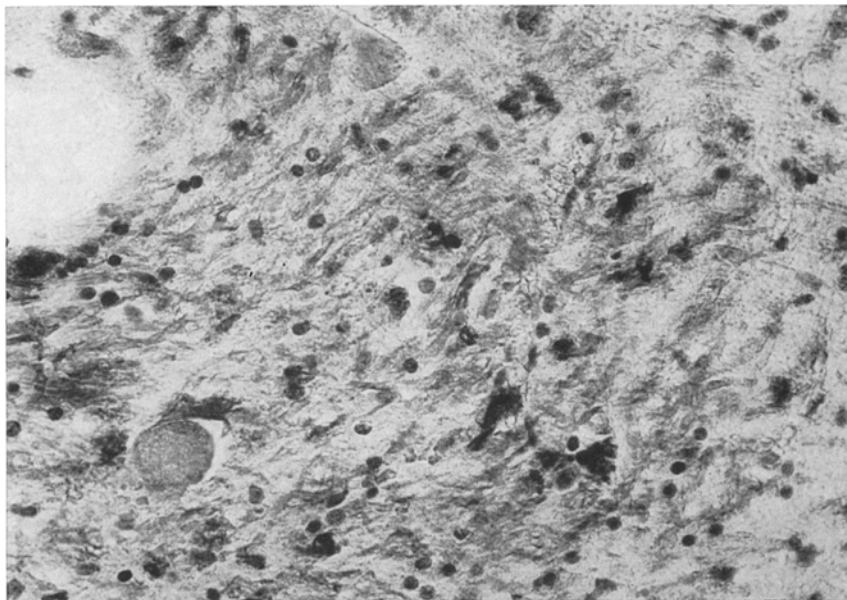


Abb. 5. Pallidum: Pigmentablagerung perivascularär betont und in fixer Glia. Eine Scholle ungefärbt. Sudan III. 350 : 1

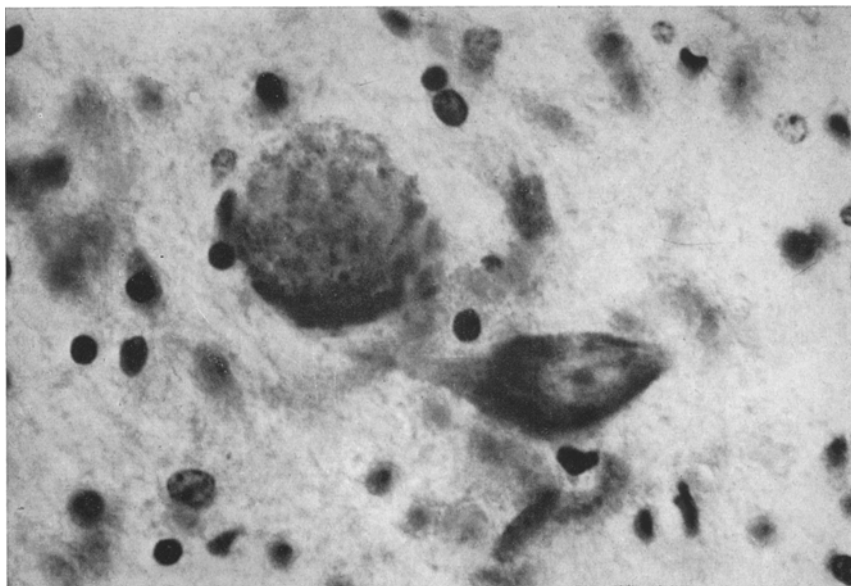


Abb. 6. Pallidum: „Scholle“ mit dunkler Körnelung an der Peripherie. Kresylviolet, 900 : 1

stark positive Reaktion (Abb.4). Auch mit Nilblau wird es kräftig angefärbt, mit Sudan III etwas heller als gewöhnliches Abbaufett (Abb.5). Verteilt im ganzen Pallidum erkennt man daneben Pseudokalkeinlagerungen, die sich mit der Nissl-Färbung intensiv blau-violett anfärben; sie erscheinen entweder als mittelgroße Kugeln oder unter Bildung von Maulbeerformen. Nie stehen sie zu den Gefäßen in offensichtlicher Beziehung.

Schließlich kommen besonders im äußeren Pallidumglied große Schollen und Kugeln vor. Diese zeigen eine runde oder mehr ovale Form, können entweder die Größe einer Glia- oder Ganglienzelle annehmen, jedoch selten auch Durchmesser bis zu 30–40 μ aufweisen. Im Nativpräparat sind sie ungefärbt, bei der Nissl-Färbung weisen sie eine blaß-grau-bläuliche Farbe auf. Sie sind meistens homogen strukturiert, vielfach sind sie indessen von feinen Pigmentkörnern oder grobkörnigem Pseudokalk überlagert. In ihrer Umgebung lassen sich keine eigentlichen Gliareaktionen nachweisen, höchst selten sind vereinzelte Gliazellen um diese Gebilde etwas vermehrt zu finden. Sie enthalten weder celluläre Elemente noch Kernreste. Bei der Luxol Fast Blue-Färbung erkennt man, wie diese großen Schollen Markfasern auseinanderspreizen. Bei der Bielschowsky-Färbung sieht man daneben an vereinzelt Elementen deutlich, daß Neurofibrillen um diese herum laufen; selten scheinen dünne Fortsätze direkt aus den Kugeln zu entspringen (Abb.6).

Bei der Turnbull-Färbung läßt sich eine ausgesprochene Eiseneinlagerung nachweisen. Neben einer diffusen Durchtränkung des Grundgewebes und etwas intensiverer Anfärbung der Schollen zeigt sich eine feinkörnige Eiseneinlagerung außerdem perinucleär in den Ganglienzellen. Die Pseudokalkeinlagerungen übernehmen ebenfalls die starke Eisenfärbung. Daneben reagieren auch die Pigmenteinlagerungen zum Großteil mit einer Blaufärbung, vereinzelte Pigmenthäufchen stellen sich indessen nur grünlich-bläulich dar.

Bei der Fettfärbung lassen sich im äußeren Pallidumglied schließlich noch vereinzelte, teils auch etwas konglomeriert, Fettkugeln mit einer leuchtend rot-orangen Farbe nachweisen. Einige dieser Kugeln enthalten in der Mitte Vacuolen, wobei es sich um das normale sogenannte Pallidumfett handeln dürfte.

Diskussion

Das klinische Bild mit dem hier frühzeitigen Zutreten einer psychomotorischen Retardierung mit zunehmend deutlicher werdendem extrapyramidalem Syndrom, das im Endzustand durch eine hochgradige Starre, fortgeschrittene Demenz und Amaurose gekennzeichnet war, fällt nicht aus dem Rahmen der für die Hallervorden-Spatzsche Krankheit gezeichneten Symptomatologie.

Daneben enthüllt das pathomorphologische Substrat dieses Falles einige Befunde, die, da sie zur Charakterisierung dieser Krankheits-einheit dienen, unter Vergleich mit den bisher beschriebenen Fällen herausgestellt werden sollen. Im besonderen wird daran deutlich, daß Allgemeinveränderungen, wie eine Ganglienzelldegeneration und Gliose der Rinde und des Neostriatums, sowie Veränderungen des caudalen Hirnstammes, wie sie von der Mehrzahl der Autoren erwähnt werden (Tab.1), das Vollbild der Krankheit nicht mitzubestimmen brauchen. So finden wir bei unserem Fall denn auch nur eine allerdings ausgeprägte Reduktion des typischen Pigments der Zona compacta der Substantia

Tabelle 1. *Allgemeinveränderungen von unspezifischem Charakter*

	Groß- hirn	Ganglienzell- veränderun- gen und Gliavermehrung	Neostriatumverände- rungen (Status mar- morus ev. Gliose ev. Demyelin.)	Kleinhirn		Hirnstamm		Pyramiden- degeneration	Seitenstrang- Hinterstrang- Degeneration
				Pur- kinje- zellaus- fall	Denta- tumzell- ausfall	Melaninausfall von d. Substan- tia nigra	Ganglienzell- veränderungen oder Olivengliose		
1922 HALLERVORDEN- SPATZ	+			+			+	+	
1924 HALLERVORDEN	+	+		+			+	+	
1925 ONARI	+	+	*						
1927 KALINOWSKY	+	+		+				+	
1930 FÜNFELD	+								
1933 HELFAND	+	+				+			
1933 MESSING								+	
1935 OSMAN- SCHÜKRÜ	+								
1936 MEYER-EARL	+				+		+		
1938 JAKOB- MONTANARO							+	+	
1940 EICKE	+				+			+	
1940 VINCENT- VAN BOGAERT					+	+	+		
1942 YAKOVLEV		+							+
1951 NETSKY-SPIRO- ZIMMERMANN	+								+
1952 BENDA				+					
1952 SCHARENBERG- DE JONG	+	+		+			+		
1956 BINI	+								
1957 GROSS-KALTEN- BÄCK-ÜBERRAK					+				
1959 GUIRAUD- ROUALT DE LA VIGNE									+
1963 Eigener Fall				+		+			

* u. Thal-Deg.

nigra und daneben den fleckförmig betonten Ausfall der Purkinjezellen der Kleinhirnrinde.

Den krankheitstypischen pathologisch-anatomischen Befund haben wir, wie HALLERVORDEN u. SPATZ eindeutig dargelegt haben, in der pallidonigralen Systemerkrankung zu sehen. Wie später VINCENT u. VAN BOGAERT haben dabei schon die ersten Autoren auf die anatomischen

und funktionellen Verbindungen und auf die strukturellen Analogien der roten Zone der Substantia nigra und des Globus pallidus aufmerksam gemacht. Mit Ausnahme des einen der von HALLERVORDEN später beschriebenen Fälle und derjenigen von JAKOB u. MONTANARO sowie OSMAN u. SCHÜKRÜ, bei welchen eine normale Substantia nigra beschrieben wurde, sind bei den übrigen bekannt gewordenen Fällen regelmäßig die kombinierten pallido-nigralen Veränderungen vorhanden.

Tabelle 2. *Histochemische Befunde an Pigmentablagerungen und Schollen im Pallidum bei Hallervorden-Spatz'scher Krankheit*

Methoden	Pigmentablagerungen	Schollenbildungen
Eigenfarbe	gelb-bräunlich	unsichtbar
Doppelbrechung	keine	keine
Kresylviolett	bräunlich-blauviolett-blaugrün	hellgelb-grau mit zum Teil blauschwarzen Körnchen an der Peripherie ungefärbt
Sudan III	leuchtend rot-orange, selten gelb-orange	
Nilblau	tiefblau	ungefärbt
Toluidinblau	blauviolett	hellblau
Essigsames Kresylviolett	blauviolett	ungefärbt
Alcianblau	gelb-braun	hellgrau
PAS	leuchtend carminrot	ungefärbt
Fe-Turnbullblau	intensiv blau, selten grünlich	ungefärbt oder hellblau
MILLON	gelb-bräunlich	ungefärbt
BIELSCHOWSKY	dunkelbraun bis schwarz	teils homogen, teils körnig braun
PENFIELD	gelb-rötlich-braun	teils homogen, teils körnig grau-braun

Dabei muten im allgemeinen Struktur und Cyto-Architektonik dieser Kerne (HALLERVORDEN u. SPATZ) weitgehend erhalten an. Nur bei MEYER u. EARL und ONARI finden wir schwerste Zellveränderungen erwähnt. Auch bei unserem Fall wirken die Ganglienzellen mehrheitlich unversehrt. Daneben stellt sich eine geringgradige Entmarkung im äußeren Pallidumglied dar. Sie wurde von fast allen Autoren — nur NETSKY u. Mitarb. vermißten sie — in unterschiedlichem Schweregrad gefunden, desgleichen Pseudokalkeinlagerungen, die hier eine starke Eisenreaktion gaben. Sie weisen keinen Zusammenhang mit den Pallidumgefäßen auf, während sie sonst meistens bei cerebraler Gesunden wie bei andern pathologischen Prozessen in der Media und in der Adventitia der Gefäße unter Bildung von Schalenformen zu sehen sind.

Kugel- oder Schollenbildung ist bei allen bisherigen Fallberichten vermerkt. Ihre Bedeutung ist noch umstritten. HALLERVORDEN u. SPATZ fanden diese Gebilde ubiquitär im ganzen Gehirn. Sie betrachteten sie

als Nervenfaserauftreibungen. Es fiel ihnen auf, daß sie oft von zerfallenen Gliaelementen überlagert sind. Einige Autoren nehmen die Entstehung der Kugeln aus plasmatischen hypertrophierten Gliaelementen an (VINCENT u. VAN BOGAERT), oder gemästeten Astrocyten (HELFAND) oder gar Ganglienzellen (KALINOWSKY u. WINKELMANN). EICKE wiederum und neuerdings vor allem SEITELBERGER u. GROSS beschrieben sie dann als diskontinuierliche Axonaufreibungen, die sich zu freien Gebilden lösen können, wobei der letzte das interfibrilläre Axonplasma als den eigentlichen Entstehungsort der Kugeln bezeichnete. Er vermeinte, beweisen zu können, daß die Kugeln sich daneben nicht selten aus Ganglienzellen und aus den Dendriten entwickeln. Was die formale Pathogenese der Schollen angeht, ersehen wir aus unserem Material teilweise die Bestätigung der Auffassung SEITELBERGERS. Es finden sich hauptsächlich kleinere Schollen mit ausgeprägter Silberaffinität, die in enger Beziehung zu den Axonen stehen. Histochemisch erweisen sie sich als hauptsächlich aus Proteiden aufgebaut. Sie dürften damit aus degenerierten Achsenzylindern entstanden sein. Polysaccharide oder Glykolipoide waren darin jedenfalls nicht zu bestimmen. Da die Ganglienzellen fast durchwegs als unversehrt imponieren, halten wir es indessen für wenig wahrscheinlich, daß sie den Mutterboden für die Kugeln selbst abgeben.

Als krankheits-spezifisch stehen damit noch die Pigment- und Eisenanhäufung sowie die pathologischen Gliaformen zur Diskussion. Der Eisengehalt, der aus der Gegenwart von Ferritin erkennbar ist, ist eindeutig erhöht. Histochemisch tritt das Metall einmal in einer mehr diffusen Durchtränkung des Grundgewebes zutage, wobei es sich in feingranulärer Form ebenfalls in den Schollen darstellt, ebenso perinucleär in einzelnen Ganglienzellen, zum andern in hervorstechender Weise in Verbindung mit den Pigment- und Pseudokalkeinlagerungen. Über die Natur und Entstehung des in starker Vermehrung in die Augen stechenden gelblich-bräunlichen Pigmentes selbst herrscht keine einheitliche Auffassung. HALLERVORDEN u. SPATZ reihten es in die Gruppe der Abnutzungspigmente ein. SEITELBERGER u. GROSS bezeichnen es wegen der bei ihrem Fall ausgeprägten Metachromasie und Argentophilie als argentaffines Pigment, welches stofflich mit dem physiologischen Pallidumpigment identisch sei. Unsere histochemischen Befunde, die in der Tab. 2 zusammengestellt sind, lassen neben der starken Basophilie die Argentaffinität bestätigen, dagegen konnten wir gegenüber basischen Anilinfarbstoffen keine Metachromasie nachweisen. Besonders auffallend ist die Sudanophilie und Siderophilie des Pigmentes, sowie die starke Anfärbbarkeit mit PAS und Alzianblau. Vereinzelte Pigmentgranula, die extracellulär liegen, stellen sich mit der Sudanfärbung nur gelb-orange und mit Turnbull-Blau gelblich-grünlich dar, während die

Avidität für die PAS-Färbung überall konstant ist. Das histochemische Verhalten weist das Pigment als einen Glykolipoidkomplex mit Eisen-gehalt aus, wobei die deutliche Eigenfarbe auf ein Lipopigment, ähnlich dem Lipofuscin, hinweist. Es ist perivascular angereichert und findet sich mehrheitlich in den phagocytierenden Zellen. Herkunftsmäßig dürfte es sich bei diesen einmal um mesenchymale Elemente handeln, zum andern und dies mehrheitlich um reaktiv veränderte Glia. Alle Gliaformen, wie besonders auf Grund der Imprägnationsfärbungen deutlich wird, weichen in ihren Strukturelementen denn auch deutlich von den normalen glialen Pallidumzellen ab. Es lassen sich dabei im wesentlichen zwei besondere Formen unterscheiden: Eine Mikrogliaform und ein zweiter Zelltyp, der durch charakteristisch-große, helle Kerne mit lockerem Chromatingerüst und einer beträchtlichen Polymorphie gekennzeichnet ist. Dieser letzte Zelltyp bildet oft echte perivascularäre Gliarasen; er zeigt eine gewisse Ähnlichkeit mit den Alzheimerschen Gliazellen, unterscheidet sich aber von dieser Form durch das Fehlen von Kerndegenerationen.

Schlußbetrachtungen

Unser Fall eignet sich in besonderer Weise, um die wesentlichen Prozeßmerkmale der Hallervorden-Spatzschen Krankheit zu begründen. Die pathomorphologischen Veränderungen sind hier fast ausschließlich auf das Pallidum beschränkt, wobei zu sagen ist, daß die rote Zone der Substantia nigra leider nicht zur Verfügung stand. Im Pallidum selbst ist die Grundstruktur erhalten, die Ganglienzellen wirken weitgehend unversehrt, Demyelinisationsvorgänge sind nur gerade in Andeutung erkennbar. Auf eine Grundstörung der Morphogenese weisen lediglich die vereinzelt Inseln von neostriären und Pallidumzellen in der Capsula interna hin. HALLERVORDEN (1924) hatte schon auf solche „Grenzüberschreitungen“ aufmerksam gemacht, ihnen jedoch keine Bedeutung zugemessen.

Die ersten Autoren betonten einheitlich die gesteigerte Pigmentansammlung im Pallidum und im retikulären Teil des Nucleus niger. Sie betrachteten diese Pigmenteinlagerung als eine krankhaft gesteigerte Vermehrung des physiologischerweise vorhandenen Pallidumpigmentes. SEITELBERGER u. GROSS wollten dann neben der Pigmentvermehrung die Schollenbildung den pathognomonischen Befunden zugereicht wissen. Sie bezeichneten sogar die Schollenbildung als die primäre Störung im Sinne einer spezifischen endogenen Degeneration des nervösen Parenchyms, die sie als „neuroaxonale Proteid-Dystrophie“ charakterisiert haben wollen. Die Pigmentvermehrung hielten sie demgegenüber für sekundär entstanden, wenn auch ebenfalls im Sinne einer krankhaften Anreicherung des physiologischen Pigmentes im Pallidum. Nach ihrer

Ansicht kommen Pigment- und Gewebseisenvermehrung durch die Interferenz der Degenerationsprozesse mit dem Eigenstoffwechsel der extrapyramidalen-motorischen Zentren zustande.

Der vorliegende Fall läßt erkennen, daß die Kugelbildungen doch eher als unspezifische Reaktion aufzufassen sind. Solche Gebilde wurden denn auch weit verbreitet außerhalb des Pallidums gefunden. HALLERVORDEN-SPATZ und HALLERVORDEN beobachteten sie im ganzen Gehirn und Rückenmark. HELFAND traf sie im Großhirn, BINI im Rückenmark, EICKE im Rückenmark und Dentatumvlies, und SEITELBERGER u. GROSS erwähnten ihr Vorkommen im Thalamus, Kleinhirnmarm und Hirnstamm-Rückenmark. Andererseits wurden die Kugeln auch noch bei andern pathologischen Prozessen festgestellt: Nach CAJAL bei traumatischen Hirnschädigungen, nach LOTMAR bei Vergiftungen, LÜTHY u. BISCHOFF fanden sie bei der Pelizäus-Merzbacherschen Krankheit, und von anderen Autoren wurden sie bei Stoffwechselkrankheiten und degenerativen Systemerkrankungen anderer Art gefunden.

Betrachten wir die pathomorphologischen Befunde, wie sie hier als krankheitstypisch zur Schau kommen, lassen sie sich demnach eindringlich lediglich in der abnormen Speicherung eines Lipopigmentes mit positiver Eisenreaktion und der Gliaerkrankung erkennen. Während sich vom Stofflichen her zur Formalpathogenese dieser Störungen keine weiteren Aufschlüsse bieten, liegt es nahe, in der regen Phagocytose des Lipopigmentes eine endogene Störung des Pigmentstoffwechsels zu sehen, enzymopathisch an ein bestimmtes Zellsystem, hier die Glia, gebunden, Die Vermehrung der Glia andererseits steht im Dienste der Phagocytose, und die pathologischen Gliaelemente sind als Reizformen unter der Einwirkung der Pigmentphagocytose zu betrachten. So haben sie denn auch keine besondere reparative Funktion. Durch den abnorm gesteigerten Anfall der lipoidartigen Substanz kommt es andererseits sekundär zur Anschoppung auch in den Adventitiazellen der Gefäße. Nicht erfindlich ob als Ausdruck einer primären Schrankenstörung oder sekundär durch diese Veränderung der Membranen bedingt, wäre dann die Imbibierung der pigmentierten Strukturen, aber auch der andern Gewebelemente, durch das Eisen zu denken. Man wird sich in diesem Zusammenhang schließlich fragen müssen, ob nicht ebenfalls als Ausdruck der anzunehmenden primären Pigmentstoffwechselstörung im Sinne einer Hemmung normaler Pigmentbildung die Depigmentierung der Zona compacta der Substantia nigra aufzufassen ist.

Als besonders eindrucklich stellt sich hier der Gegensatz von zahlenmäßig und strukturell nahezu normaler Ganglienzellpopulation zur schweren Erkrankung der Glia dar. Der Befund läßt einige unserer pathophysiologischen Grundvorstellungen überdenken. Man wird sich das klinisch so deletäre extrapyramidale Syndrom nur mit der Annahme

einer gestörten Wechselbeziehung zur erkrankten Glia vorstellen können, wobei man geneigt ist, eine abnorme Stoffwechselfunktion der Glia als besonderen pathogenetischen Faktor in Betracht zu ziehen, wie es HYDÉN auf Grund seiner biochemischen Studien in bezug auf den Ribonucleinsäuregehalt der Glia der Parkinson-Kranken gefunden hat.

Zusammenfassung

Darlegung eines Falles von infantiler Form der Hallervorden-Spatz'schen Krankheit mit psychomotorischer Retardierung von Geburt an und daraus hervorgehender extrapyramidaler Symptomatik mit im Endstadium hochgradiger Starre, Demenz und Amaurose. Pathologisch-anatomisch einprägsamer Befund einer fast elektiven pallido-nigralen Systemerkrankung mit charakteristischer Pigmentablagerung und eher geringfügiger Schollenbildung bei fast unversehrttem Ganglienzellbesatz. Diskussion der Befunde im Hinblick auf die Annahme einer Pigment-speicherkrankheit zufolge einer endogenen Gliainsuffizienz.

Literatur

- BENDA, C. E.: Developmental disorders of mentation and cerebral palsies, p. 343. New York: Grune and Stratton 1952.
- BINI, L.: Sul valore dei reperti istopatologici per la nosografia della malattia di HALLERVORDEN-SPATZ. Proc. of the I. Internat. Congr. of Neuropath. Vol. III, p. 90—100, Torino: Rosenberg & Sellier 1956.
- BOGAERT, L. VAN: Dégénérescence pigmentaire pallido-nigrique (Hallervorden-Spatz) et encéphalite lethargique. Rev. neurol. **72**, 448—456 (1940).
- Sur une affection hérédofamiliale apparentée à la maladie d'Hallervorden-Spatz et aux atrophies cérébelleuses, caractérisée par un syndrome cérébello-myoclonique évoluant lentement et tardivement vers un état rigide au cours d'une neurofibromatose. Mschr. Psychiat. Neurol. **113**, 183—214 (1947).
- CAJAL, R. Y.: Les métamorphoses précoces des neurofibrilles dans la régénération et la dégénération des nerfs. Trav. Lab. rech. biol. Madr. **5**, 47 (1907).
- EICKE, W. J.: Neue Beobachtungen über die Hallervorden-Spatz'sche Krankheit. Arch. Psychiat. Nervenkr. **111**, 514—546 (1940).
- Die Hallervorden-Spatz'sche Krankheit. Handb. d. spez. pathol. Anatomie und Histologie. Bd. XIII, I. Teil, Bandteil A, S. 836—850. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- FISCHER, O.: Zur Frage der anatomischen Grundlage der Athetose double und der posthemiplegischen Bewegungsstörung überhaupt. Z. ges. Neurol. Psychiat. **7**, 463 (1911).
- FÜNFELD, E.: Zur Klinik und Pathologie frühkindlicher, das striäre System bevorzugender Hirnerkrankungen. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **40**, 85—98 (1940).
- GROSS, H., E. KÄLTENBÄCK u. B. UIBERRAK: Über eine spätinfantile Form der Hallervorden-Spatz'schen Krankheit. I. Mitteilung: Klinisch-anatomische Befunde. Dtsch. Z. Nervenheilk. **176**, 77—103 (1957).
- GUIRAUD, P., et A. ROUAULT DE LA VIGNE: Maladie d'Hallervorden-Spatz, maladie de Friedreich et troubles mentaux, cachexie nerveuse progressive. Encéphale **48**, 217—234 (1959).
- , u. H. SPATZ: Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System mit besonderer Beteiligung des Globus pallidus und der Substantia nigra. Z. ges. Neurol. Psychiat. **79**, 254—302 (1922).
- Arch. Psychiat. Nervenkr., Bd. 204

- HALLERVORDEN, J.: Über eine familiäre Erkrankung im extrapyramidalen System Dtsch. Z. Nervenheilk. **81**, 204—210 (1924).
- HELFAND, M.: Mitteilung eines Falles von Hallervorden-Spatz'scher Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat. **143**, 794—799 (1933).
- Mitteilung eines Falles von Hallervorden-Spatz'scher Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat. **143**, 794—799 (1933).
- HYDÉN, H.: Persönliche Mitteilung.
- JAKOB, CH., et C. MONTANARO: Syndrome pallidal por esclerosis amarilla simetrica des globus pallidus. Rev. neurol. B. Aires **3**, 5—32 (1938).
- JONG, DE R. N.: Clinical pathologic study of Hallervorden-Spatz syndrome. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **67**, 685—686 (1952).
- KALINOWSKY, L.: Familiäre Erkrankung mit besonderer Beteiligung der Stammganglien. Mschr. Psychiat. Neurol. **66**, 168—190 (1927).
- LÜTHY, F., u. A. BISCHOFF: Die Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. Ihre Zuordnung zu den Leukodystrophien, an Hand von drei eigenen familiären Fällen. Acta neuropath. (Berl.) **1**, 113—134 (1961).
- MESSING, Z.: Die Hallervorden-Spatz-Krankheit. Roczn. psychiat. (Warszawa) **21**, 261—275 (1933).
- MEYER, A., and C. J. EARL: Untersuchungen über Läsionen der Stammganglien bei Schwachsinnigen. I. Ein Fall von Status dysmyelinatus (Hallervorden-Spatz'sche Krankheit). J. ment. Sci. **82**, 798—811 (1936).
- NETZSKY, M. G., D. SPIRO and H. M. ZIMMERMANN: Hallervorden-Spatz disease and dystonia. J. Neuropath. exp. Neurol. **10**, 125—141 (1951).
- ONARI, K.: Über zwei klinisch und anatomisch kompliziertliegende Fälle von Status marmoratus des Striatum (mit hochgradigen Veränderungen in anderen subcorticalen und corticalen Gebieten). Z. ges. Neurol. Psychiat. **98**, 456—486 (1925).
- OSMAN, M., u. J. SCHÜKRU: Beitrag zur Histopathologie der Hallervorden-Spatz'schen Erkrankung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **136**, 78—86 (1935).
- SCHARENBERG, K., u. R. DE JONG: Hallervorden-Spatz'sche Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. **168**, 183—194 (1952).
- SEITELBERGER, F.: Zur Morphologie und Histochemie der degenerativen Axonveränderungen im Zentralnervensystem. III. Congrès Internat. de Neuropathologie. Les éditions "Acta medica belgica" Bruxelles 1957, S. 127—147.
- , u. H. GROSS: Über eine spätinfantile Form der Hallervorden-Spatz'schen Krankheit. II. Mitteilung: Histochemische Befunde. Erörterung der Nosologie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **176**, 104—125 (1957).
- VINCENT, C., et L. VAN BOGAERT: Contribution à l'étude des syndromes du globe pâle. La dégénérescence progressive du globe pâle et de la portion réticulée de la substance noire. Rev. neurol. **65**, 921—959 (1936).
- WINKELMANN, N. W.: Progressive pallidal degeneration. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **27**, 1—22 (1932).
- YAKOVLEV, P. I.: A case of myoclonus epilepsy with atrophy of brain stem and Hallervorden-Spatz pathological change in the pallidum, substantia nigra and dentate nucleus. Trans. Amer. neurol. Ass. **68**, 95—100 (1942).
- ZEMAN, W., and D. G. SCARPELLI: The nonspecific lesions of Hallervorden-Spatz disease. J. Neuropath. exp. Neurol. **17**, 622—630 (1958).