

Progressive supranuclear Palsy

HANS JOACHIM COLMANT

Neuropathologische Abteilung der Psychiatrischen Klinik der Universität Hamburg

Eingegangen am 5. Mai 1971

Progressive Supranuclear Palsy

Summary. This paper reports a case of "progressive supranuclear palsy" (PSP). The disease was first noted at the age of 12, showed a slow progression over the next 23 years, and was characterized primarily by Parkinsonian features. Morphologically there was a considerable degeneration of the s. nigra along with neurofibrillary changes in the ganglion cells of many brain stem nuclei. The question of the pathogenesis and etiology of this disease, however, remains unanswered.

Key-Words: Progressive Supranuclear Palsy — Heterogeneous System Degeneration of the Brain Stem — Parkinson Syndrome.

Zusammenfassung. Es wird über eine Beobachtung von „progressive supranuclear palsy“ berichtet, bei der die Erkrankung etwa mit 12 Jahren begann, über 23 Jahre hin langsam progressiv verlief und die klinisch im wesentlichen durch eine parkinsonistische Symptomatik ausgezeichnet war. Anatomisch fand sich neben einer schweren Degeneration der S. nigra die Alzheimersche Fibrillenveränderung an Ganglienzellen zahlreicher Kerngebiete des Hirnstammes.

Schlüsselwörter: Progressive supranuclear Palsy — Heterogene Degeneration des Hirnstamms — Parkinson-Syndrom.

Die nachfolgend geschilderte Beobachtung einer „progressive supranuclear palsy“ (PSP) ist die erste, bei der sich der Beginn des Prozesses bis in das 12. Lebensjahr zurückverfolgen läßt. Sie ist von der Klinik her auch deshalb bemerkenswert, weil einige sonst fast immer vorhandene Symptome wie Rigidität der Gesichts-, Nacken- und Rumpfmuskulatur und vertikale Blicklähmung fehlten und die Verlaufsdauer mit 23 Jahren alle übrigen Fälle der Literatur übertrifft. In morphologischer Hinsicht handelt es sich bei der PSP um einen nicht streng systematischen degenerativen Prozeß mit Schwerpunkt in Pallidum, C. Luysi, N. ruber und S. nigra, S. reticularis des Mittel- und Rautenhirns sowie N. dentatus. Sie ist überdies durch das reichliche Auftreten der Alzheimerschen Fibrillenveränderung (AF) ausgezeichnet. Demgegenüber blieb im eigenen Falle der degenerative Ganglienzellschwund auf wenige Kerngebiete beschränkt.

Klinische Daten

(Ma. M.; weibl. S. 48/69)

Zur FA wird berichtet, daß ein Bruder der Mutter Suicid beging. Ein Bruder des Großvaters mütterlicherseits wurde als junger Mann psychotisch und starb mit 35 Jahren in einer Anstalt. Die Eltern und eine 20 jährige Schwester leben und sind gesund. In der übrigen Familie keine in unserem Zusammenhang belangvollen Erkrankungen.

EA: Geburt und frühkindliche Entwicklung unauffällig. Mit 6 Jahren eingeschult und zunächst gute Schulleistungen. Wurde aber frühzeitig als schwierig bezeichnet, wirkte ältlich, ängstlich und kontaktarm. Schon früh hielt M. den li. Arm eigentümlich erhoben und konnte li. nicht recht zugreifen. Mit 12 Jahren krampusartige Zustände im li. Bein. Dann langsam progressive Verdrehung des li. Fußes nach innen. M. stolperte häufig und stürzte hin. Bei der jetzt 13 jährigen fanden sich eine Muskelschwäche im li. Arm und Bein (mäßige Umfangsdifferenzen der Extremitäten), Ungeschicklichkeit der li. Hand, Hohlfuß li. und 1 Jahr später auch eine Tonusvermehrung der linksseitigen Extremitäten. Psychisch unkonzentriert, vergeßlich, reizbar, schloß jedoch die Schule mit 14 Jahren in der achten Klasse ab.

Unter zunehmender Verschlechterung traten mit 17 Jahren artikulatorische Störungen hinzu. 1 Jahr darauf Tenotomie li. Jetzt auch paranoide Ideen, abgebaut wirkend, maniriert, launisch und infantil mit hysteriformen Verhaltensweisen. Außerdem mimische Starre, linksbetonte Tonusvermehrung, Tremor im li. Arm und Bein, Beugekontrakturen li. Beide Großzehen werden in überstreckter Stellung gehalten; Babinski bds. positiv. Spitz-Hohlfuß beiderseits. Sprache leise und schlecht artikuliert.

Nunmehr erfolgte Einweisung der 18 jährigen in die Krankenanstalten Alsterdorf in Hamburg, in der sie bis zum Tode mit 34 Jahren verblieb¹. Der Aufnahmebefund erwähnt einen Strabismus concomitans divergens (alternierend), Herabsinken des Unterkiefers, wogende Unruhe der Zungenmuskulatur, artikulatorische Störungen und erhebliche Palilalie. Linker Arm dünner als rechts und in Beugestellung. Volarflexion der li. Hand bei gestreckten Fingern und eingeschlagenem Daumen. Grobschlägiger Tremor und ungewöhnlich starker Rigor mit Zahnradphänomen. Willkürbewegungen können mit dem li. Arm nur ganz langsam ausgeführt werden. Linkes Bein ebenfalls verschmächtigt. Rigor und Wackeltremor. Nahezu Friedreich-Fuß beiderseits. Laborbefunde unauffällig. Psychisch dement, paranoid, ängstlich; Binet nicht durchführbar.

Mit 19 Jahren sitzen in stark vorgebeugter Haltung, so daß das Kinn fast die Tischplatte berührt. Reagiert oft kaum auf Ansprache, starrt nach oben und muß gefüttert werden. Gierige Nahrungsaufnahme. Im Verhalten sehr wechselnd, oft aggressiv, störrisch und uneinsichtig sowie getrieben unruhig. Mit 20 Jahren bedeutende Verschlechterung. Gang stark behindert. Zunahme der artikulatorischen Störungen mit kaum verständlicher Sprache. Mehrfach über Wochen hin anhaltende depressive Verstimmungen. Es ist nicht möglich, die Kr. zu beschäftigen. 2 Jahre später Tremor auch im re. Arm; M. hat daher Schwierigkeiten beim Essen. Speichelfluß und Schweißausbrüche treten bei geringer Belastung auf. In der Folgezeit häufige Klagen über Schmerzen im li. Arm. Weiterhin aufsässig, leicht gekränkt, zeitweise aber lebhaft und interessiert. Mit 26 Jahren gelegentliches Einrassen und Einkoten. In den vergangenen 9 Jahren insgesamt 23 kg Gewichtsabnahme. 31 jährig mehrere Fieberattacken. Im Jahr darauf werden Blickkrämpfe und Zitterzustände beschrieben.

¹ Herrn Chefarzt Dr. Bock sei für die freundliche Überlassung der Krankenblattunterlagen gedankt.

Nach wie vor bestehen erhebliche pflegerische Schwierigkeiten. Im Januar 1969 Erstickungssyndrom und Exitus.

Pathologisch-anatomische Befunde

Es wurde nur eine Hirnsektion durchgeführt. Makroskopisch bei äußerer Betrachtung des Gehirns regelrechter Befund. Bei der Zerlegung findet man plumpe, nur geringgradig symmetrisch erweiterte Seitenventrikel. Die S. nigra ist leicht depigmentiert.

Histologische Untersuchungen wurden an Gefrierschnitten, ferner nach Paraffin- und Celloidineinbettung durchgeführt. Stammganglien, Schläfenlappen, Mittelhirn und Brücke wurden anhand von Stufenserien untersucht. Färbungen nach Nissl, Klüver, Heidenhain, van Gieson, Daddi, Holzer bzw. Kanzler, HE, PAS, Bestsches Carmin, Thioflavin S, von Braunmühl und Hortega.

Mikroskopisch erscheinen die Meningen fleckförmig verdickt. Im Cortex und Marklager leichte diffuse Vermehrung der Astroglia. Fibrose kleiner Rinden- und Markgefäße. In den Ganglienzellen des Ammonshornbandes sehr kleine Pigmentgranula mit einem hellen Hof (keine typische granulovacuoläre Degeneration). In Höhe des Subiculum an der Mark-Rinden-Grenze umschriebene Ansammlung großleibiger protoplasmatischer, z.T. mehrkerniger Astrocyten. Glykogen ist nicht nachweisbar. Alzheimersehe Fibrillenveränderung (AF) nur gelegentlich nachweisbar und zwar vornehmlich in der Temporalregion.

Striatum bzw. Caudatum und Putamen, äußerer und medialer Kniehöcker sowie Thalamus in verschiedenen Ebenen unauffällig. Leichte Lichtung der Ganglienzellen im äußeren Pallidumglied; einzelne tigrolytische und geblähte Ganglienzellen. N. amygdalae und C. Luysi sowie N. ruber intakt. Bds. hochgradige Degeneration der S. nigra. Stellenweise auch reichlich meist perivascular abgeräumtes sudanpositives Material. Oral nur lockere Faserглиose. In Höhe des Mittelhirns deutliche Seitenunterschiede: Auf der einen Seite vollständiger Untergang der Pars compacta und reticularis bei hochgradiger Faserglyose, auf der Gegenseite bei erheblicher Lichtung zahlreiche kernlose knäuelartige Gebilde (Typus globosus der AF). Manche färben sich mit Kresylviolett metachromatisch rot, die meisten sind bei verschiedenen Färbungen ganz blaß. Im PAS-Präparat Nachweis feiner Granula, die Lipofuscinpigment entsprechen dürften. Im Gegensatz zu intakten Zellen sind diese Granula diffus über die Zelle verteilt. Im Fluoreszenzlicht leuchten die betroffenen Zellen meist nur noch schwach auf. Die wenigen restierenden Nervenzellen enthalten auffallend wenig Melaninpigment. Auch L. caeruleus in gleicher Weise erheblich betroffen.

Bei eingehender Durchsicht vieler Präparate aus dem Stammganglienbereich und dem caudalen Hirnstamm findet man die AF in folgender Verteilung:

N. basalis:	+	Periaquaeductales Grau:	+
Pallidum:	+	S. reticularis (Mittelhirn):	+
C. Luysi	+	S. reticularis (Brücke):	+
S. nigra (oral):	+	S. reticularis (Medulla):	++
S. nigra (distal):	+++	S. reticularis (prox. Halsmark):	+
Obere Zehnhügel:	+	Raphekerne (Brücke):	++
Untere Zehnhügel:	+	Raphekerne (Medulla):	++

Im lateralen Tubergebiet einzelne geblähte tigrolytische Ganglienzellen und vereinzelt auch AF. Im Mittelhirn-Ponsbereich werden in keiner Höhe die großen Ganglienzellen des N. mesencephalicus n. trigemini angetroffen. Motorische Hirnnervenkerne intakt. Nur im unpaaren und paarigen Oculomotoriuskern einzelne

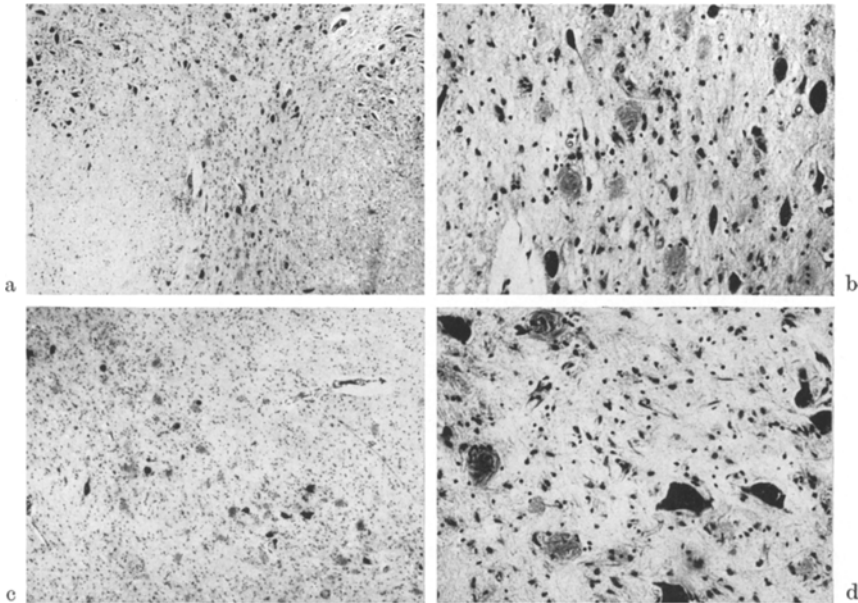


Abb. 1 a—d. Nissl-Färbung. a Vergr. 35fach. Mittelhirn mit Trochleariskernen und Raphegebiet. Hier zahlreiche Nervenzellen mit der Alzheimerschen Fibrillenveränderung („Typus globosus“). b Ausschn., Vergr. 140fach. c S. nigra, Vergr. 35fach. Alzheimersche Fibrillenveränderung und Ganglienzelllichtung. d Ausschn., Vergr. 140fach

geblähte tigrolytische Ganglienzellen und ganz selten AF. Leichte Astrogliavermehrung in der Medianlinie. Motorischer Trigemuskern, N. VI, IV, XII, N. dorsalis vagi, N. cochlearis und N. vestibularis erhalten. Reichlich AF in den Raphekerne; einzelne stark tigrolytische Nervenzellen bei deutlicher Faser gliose. Brückenkerne und untere Olive erhalten. In Höhe der Pyramidenkreuzung fällt in den distalsten Abschnitten der medialen Nebenolive eine Ansammlung großer, fast blastomatoöser Astrocytenkerne ähnlich wie im Ammonshorn (s.o.) auf. AF nur vereinzelt nachweisbar. In der Kleinhirnrinde lückenhafte Purkinje-Zellschicht. Die Markungen weisen eine Astro gliose mit fleckiger und streifiger Gliafaservermehrung auf. Der N. dentatus ist praktisch intakt.

Zusammenfassung

Beim Tode 34jährige Frau, die mit 12 Jahren an krampusartigen Zuständen und Schwäche im linken Bein erkrankte. Später zunehmende linksbetonte Rigidität, grobschlägiger Tremor in Armen und Beinen, Muskelschwäche, starke artikulatorische Störungen, Schauanfälle, Speichelfluß, Schweißausbrüche und Inkontinenz. Frühzeitig auftretende nur sehr langsam voranschreitende Demenz mit wiederholten schweren Verstimmungszuständen. Zuletzt akutes Erstickungs-

syndrom und Exitus. Anatomisch steht eine Degeneration der S. nigra im Vordergrund. Im übrigen Hirnstamm nur leichte diffuse Degeneration. Cortex und Kleinhirn intakt. Die Alzheimersche Fibrillenveränderung ist im ganzen Hirnstamm mit Schwerpunkt in der S. nigra und in der Rapheregion von Mittel- und Rautenhirn nachweisbar.

Diskussion

Mit der Arbeit von Constantinidis et al. (1970) sind m.W. jetzt 18 anatomisch untersuchte Fälle bekannt geworden, die bei weitgehender Übereinstimmung als Beispiel einer PSP angesehen werden (Chavany et al., 1951; Steele et al., 1964; Behrmann et al., 1966; Weinmann, 1967; David et al., 1968; Seitelberger, 1969; Anzil, 1969; Blumenthal u. Miller, 1969). Sie werden ergänzt durch eine Reihe von klinischen Beobachtungen. Danach tritt diese Erkrankung meist erst im 6.—7. Lebensjahrzehnt auf. Männer sind bevorzugt. Die klinische Symptomatik (s. Anastasopoulos et al., 1967) erinnert nur zu Anfang an eine Paralysis agitans; später entwickelt sich ein ganz charakteristisches Syndrom mit Störungen vorwiegend vertikaler Blickbewegungen, Rigidität der Nacken- und Rumpfmuskulatur, Dysarthrie und Dysphagie sowie einer meist gering bleibenden Demenz. Gelegentlich sind Muskelatrophien an den distalen Extremitäten gesehen worden (Behrmann et al.). Vor allem die Augensymptomatik hat großes Interesse gefunden, wird aber noch unterschiedlich interpretiert. Newman et al. (1970) haben auf eine Störung der schnellen Phase z.B. beim calorischen Nystagmus aufmerksam gemacht. Die meisten Autoren unterstellen eine nicht genau lokalisierbare supranucleäre Störung als Ursache der Blickparesen. Constantinidis et al. rechneten sie dagegen zusammen mit der Dysphagie und Dysarthrie unter die dystonischen Funktionsstörungen. Blumenthal u. Miller halten auch eine nucleäre Genese in einigen Fällen für möglich.

Ein Beginn der Erkrankung mit 12 Jahren ist bisher noch nicht beschrieben worden. Nur bei der anatomisch bestätigten Beobachtung von Seitelberger, einer primär debilen Kranken, die mit 20, 23 und 25 Jahren eine ängstlich-agitierte Psychose durchmachte, im Laufe vieler Jahre unter einer Largactyl-Therapie ein parkinsonartiges Syndrom entwickelte und mit 47 Jahren starb, liegt ein relativ früher, wenngleich zeitlich nicht genau bestimmbarer Beginn vor.

Wie dort fehlt im eigenen Falle die Rumpf-Nacken-Dystonie und die sonst fast stets vorhandene Blickstörung. Der ganz einseitig im Vordergrund stehenden parkinsonistischen Symptomatik mit Schauanfällen und vegetativen Störungen entspricht anatomisch ein hochgradiger Ganglienzellausfall in der S. nigra. Die Läsionen im caudalen Hirnstamm (s.o.) treten demgegenüber zurück; andere Vorzugslokalisationen dieses Prozesses sind nicht betroffen. Das Auftreten der Alzheimerschen Fibrillen-

veränderung (AF) in einem weiten Bereich, der vom Hypothalamus bis ins Halsmark reicht, stellt einen Schlüsselbefund für die Einordnung dieses Prozesses unter die bisher bekannten Fälle von PSP dar. Verteilung und Intensität wurden oben näher beschrieben. Erstere entspricht den Fällen der Literatur; im Quantitativen zeigen letztere jedoch viele individuelle Besonderheiten, die bei der hier geschilderten Kranken darin bestehen, daß der schwerste Befall in S. nigra und Raphekernen anzutreffen ist. Eine sog. granulovacuoläre Degeneration, die häufig beschrieben wurde, ließ sich nicht nachweisen.

Da die AF an sich unspezifisch ist und auch im Hirnstamm bei recht verschiedenen Erkrankungen nachgewiesen wurde, bleibt noch die Frage offen, in welchem Verhältnis die PSP zu jenem „diffusen“ degenerativen Prozeß des Hirnstammes steht, auf den zuerst Verhaart (1940/1958) aufmerksam gemacht hat und „heterogeneous systemic degeneration of the CNS“ nannte. Einige weitere Fälle wurden inzwischen beschrieben (Brusa et al., 1961/1967; Neumann, 1961/1968; Olszewski, 1968; fraglich bleibt die Beobachtung von Bugiani u. Agnoli, 1970). In dieser noch schlecht abgegrenzten Gruppe findet sich ein variabler Befall von Haubenkernen (besonders S. reticularis), Pallidum, C. Luysi, S. nigra, N. ruber und N. dentatus. Das Terrain ist also das gleiche wie bei der PSP, während die AF fehlt. Doch war sie im Falle von Brusa (1967) immerhin gelegentlich nachweisbar und auch Verhaart räumte nachträglich ein, daß sie in seiner ersten Beobachtung vorhanden gewesen sein könnte (zit. nach Steele et al.). Manche Autoren benutzen daher die Bezeichnung PSP und „heterogeneous system degeneration“ synonym, z.B. Seitelberger, Steele et al. sowie Weinmann. [Von Neumann (1968) werden u.a. allerdings auch Beobachtungen aufgeführt, bei denen Beziehungen zum M. Alzheimer wahrscheinlich sind und die nicht hierher gehören dürften].

Übereinstimmungen in Klinik und Lokalisation bei PSP und heterogener Systemdegeneration Verhaarts machen somit eine klare Unterscheidung beider Prozesse unmöglich. Die AF ist auch hier ein fakultatIVES morphologisches Symptom, das bei der PSP sogar in manchen Kerngebieten wie dem N. dentatus trotz schwerer degenerativer Veränderungen typischerweise fehlt, in einzelnen Fällen (Weinmann; Seitelberger) dagegen sehr ausgeprägt beobachtet werden kann. Zur Frage der Ätiologie dieser seltenen Erkrankung trägt die vorliegende Beobachtung nichts bei. Nach wie vor bleibt ein primär degeneratives Leiden neben einem exogenen Prozeß evtl. sogar entzündlicher (viral)er Genese im Gespräch.

Literatur

- Anastasopoulos, G., Routsonis, C., Constan, C. G.: Dystonie oculo-facio-cervicale. *Rev. neurol.* **116**, 85—88 (1967).
Anzil, A. P.: Progressive supranuclear palsy. Case report with pathological findings. *Acta neuropath. (Berl.)* **14**, 72—76 (1969).

- Behrmann, G., Carroll, J. D., Janota, I., Mathews, W. B.: Progressive supranuclear palsy. Clinico-pathological study of four cases. *Brain* **92**, 663—678 (1969).
- Blumenthal, H., Miller, C.: Motor nuclear involvement in progressive supranuclear palsy. *Arch. Neurol. (Chic.)* **20**, 362—367 (1969).
- Brusa, A.: Dégénérescence plurisystématisée du névraxe de caractère sporadique, à début tardif et à évolution subaigue. Etude anatomo-clinique d'un cas difficile à classer. *Rev. neurol.* **104**, 412—429 (1961).
- Bugiani, O., Priori, A.: Les dégénérescences plurisystématisées du névraxe: Nouvelle contribution anatomo-clinique. *Sem. Hôp. Paris* **43**, 1574—1580 (1967).
- Bugiani, O., Agnoli, A.: Sur une polioencéphalopathie progressive avec dégénérescences neurofibrillaires. *Acta neuropath. (Berl.)* **15**, 279—283 (1970).
- Chavany, J. A., van Bogaert, L., Godlewski, S.: Sur une syndrome de rigidité à prédominance axiale, avec perturbation des automatismes oculo-palpébraux d'origine encéphalitique. *Presse méd.* **59**, 958—962 (1951).
- Constantinidis, J., Tissot, R., de Ajuriaguerra, J.: Dystonie oculo-facio-cervical ou paralysie progressive supranucléaire de Steele-Richardson-Olszewski. Pseudo-paralysie du regard, troubles visuospaciaux, pseudo-démence, altérations neuro-nales. *Rev. neurol.* **122**, 249—262 (1970).
- David, N. J., Mackay, E. A., Lawton Smith, J.: Further observations in progressive supranuclear palsy. *Neurology (Minneap.)* **18**, 345—358 (1968).
- Jéquier, M., de Crousaz, G.: Dystonie oculo-facio-cervicale (progressive supranuclear palsy). *Rev. neurol.* **112**, 406—409 (1965).
- Klawans, H. H.: Diskuss.-Bem.: L-DOPA for progressive supranuclear palsy. *Lancet* **1969** II, 1359.
- Neumann, Meta A.: Heterogeneous system degeneration with particular involvement of the reticular substance: Correlation with neurologic disorders and the concept of Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neuropath. exp. neurol.* **20**, 316 (1961).
- Pathology of the reticular formation. In: *Pathology of the nervous system*, vol. I, p. 696—707. J. Minckler, edit. New York: McGraw-Hill 1968.
- Newman, N., Gay, A. J., Stroud, M. H., Brooks, J.: Defective rapid eye movements in progressive supranuclear palsy. An ocular electromyographic study. *Brain* **93**, 775—784 (1970).
- Seitelberger, F.: Heterogeneous system degeneration. Subcortical argyrophilic dystrophie. *Acta neurol. (Napoli)* **24**, 276—284 (1969).
- Steele, J. C., Richardson, J. C., Olszewski, J.: Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum, with vertical and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch. Neurol. (Chic.)* **10**, 333—359 (1964).
- Verhaart, W. J. C.: An unclassified degenerative disease of the central nervous system. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **44**, 1262—1270 (1940).
- Degeneration of the brain stem reticular formation, other parts of the brain stem and the cerebellum. An example of heterogeneous systemic degeneration of the central nervous system. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **17**, 382—391 (1958).
- Weinmann, R. L.: Heterogeneous system degeneration of the central nervous system associated with peripheral neuropathy. *Neurology (Minneap.)* **17**, 597—603 (1967).

Prof. Dr. H. J. Colmant
Neuropathologische Abteilung der
Psychiatrischen Klinik der
Universität Hamburg
D-2000 Hamburg 20, Martinistr. 52
Deutschland