

Pallidonigrale und thalamische Degeneration

Beitrag zur thalamischen Demenz

Hisanobu Kaiya und Parviz Mehraein

Max-Planck-Institut für Psychiatrie,
Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, München, BRD

Tsuyoshi Yoshimura

Neurologisch-Psychiatrische Universitätsklinik Gifu, Gifu, Japan

Eingegangen am 12. September 1974

Pallidonigral and Thalamic Degeneration

A Contribution to Thalamic Dementia

Summary. This is a clinical and neuropathological study of a case of pallidonigral and thalamic degeneration. In a 61-year-old woman progressive dementia and Parkinsonism were observed, and an apallic syndrome developed in the later stages of the illness. This lasted 34 months. Neuropathological examination revealed severe degenerative changes in the inner segment of the globus pallidus, the substantia nigra, and the thalamus. This case cannot be classified under the current forms of degeneration. We regard the dementia to be the result of an extensive symmetrical loss of nerve cells in the thalamus. These findings indicate a case thalamic dementia or of the apallic syndrome caused by alteration in the subcortical gray matter.

Key words: Dementia — Parkinsonism — Pallidum — Substantia nigra — Thalamus.

Zusammenfassung. Es wird über die klinisch-neuropathologische Untersuchung eines Falles mit pallido-nigraler und thalamischer Degeneration berichtet. Bei der 61jährigen alt gewordenen Patientin entwickelte sich ein progredientes Krankheitsbild mit zunehmender Demenz, Parkinsonismus und zuletzt apallischem Syndrom. Die Patientin starb 34 Monate nach Beginn der Erkrankung. Morphologisch handelt es sich um eine erhebliche Degeneration des inneren Gliedes des Pallidums und der Substantia nigra und weitgehende Nervenzellausfälle in zahlreichen Kernen des Thalamus. Die Erkrankung läßt sich in keiner der bekannten Systemerkrankungen einordnen. Die Demenz ist u. E. u. a. Folge des ausgedehnten, symmetrischen Nervenzellausfalls in beiden Thalami. Der Fall ist somit ein weiterer Beitrag zum Problem der thalamischen Demenz, bzw. zur Frage des durch Alteration im subcorticalen Grau verursachten apallischen Syndroms.

Schlüsselwörter: Demenz — Parkinsonismus — Pallidum — Substantia nigra — Thalamus.

Einleitung

Die mit Demenz einhergehenden, kombinierten, systematischen Atrophien bilden eine interessante, noch weitgehend ungeklärte Krankheitsgruppe. Aus dem Formenkreis dieser Erkrankungen möchten wir im fol-

genden einen Fall vorstellen, bei dem neben einem Parkinsonsyndrom im wesentlichen eine fortschreitende Demenz und zuletzt ein apallisches Syndrom vorlagen. Morphologisch finden sich Veränderungen in der Substantia nigra, in Pallidum und Thalamus, während Großhirnrinde und Mark keine Schäden aufweisen. Der Fall ist somit ein weiterer Beitrag zum Problem der thalamischen Demenz und zugleich eine sehr seltene Kombination von Nigra-, Pallidum- und Thalamusdegeneration.

Fallbericht

61-jährige japanische Hausfrau. Unauffällige Familienanamnese, von 1937—1945 lebte sie in Taiwan. Kein Anhalt für Encephalitis in der Vorgeschichte. Seit Januar 1969 im Alter von 59 Jahren zunehmende Merkfähigkeitsstörung, Nachlassen intellektueller Leistungen und Reizbarkeit, abnormes Verhalten, u. a. Feuerlegen. 1969 wurde ein Leberschaden festgestellt. Seit Dezember 1969 Zunahme der Demenz. Im Februar 1970 wirkte die Patientin mutistisch. Gleichzeitig trat beim Aufstehen eine Fallneigung nach hinten auf mit gelegentlichem Hinstürzen. Im April wurde sie unter Verdacht auf Hirntumor ambulant neurologisch untersucht. Es bestanden leichte Rigidität der Arme, gesteigerte Sehnenreflexe in allen Extremitäten, leichte Ungeschicklichkeit bei feineren Handbewegungen, Gangstörungen, keine Sensibilitätsstörungen. Der Tumorverdacht konnte nicht bestätigt werden. Danach vorübergehende Remission der Gangstörung, die psychischen Auffälligkeiten bestanden weiter. Dezember 1970 plötzlich Fieber. Die Fieberattacken traten auch trotz der antibiotischen Therapie später wiederholt auf. Ausgedehnter Dekubitus am Rücken bei relativ kurzer Bettlägerigkeit. Zunehmende Hinfälligkeit. Januar 1971 stationäre Aufnahme mit akinetischem Mutismus. Am 17. 2. Verlegung in die Universitätsklinik Gifu. Die Patientin war völlig desorientiert. Vorbeireden, Echolalie, keine willkürlichen Bewegungen. Subfebrile Temperaturen, Blutdruck 135/70, Salben- und Maskengesicht. Schwitzen am ganzen Körper, langsame Augenbewegungen. Rechtseitig betonte, extrapyramidale Symptome, Rigidität der oberen Extremitäten, regelmäßiger schneller Ruhetremor der Hand. Fallneigung nach re., gesteigerte Sehnenreflexe der oberen Extremitäten und Muskelatrophie der unteren Extremitäten. Fehlende Bauchhautreflexe. Blasenmastdarminkontinenz. Haltung im Liegen mit gebeugten Armen und Händen. Im weiteren Verlauf bestanden, trotz Antibioticatherapie Temperaturen zwischen 37 und 39°. Tremor und Rigidität der oberen Extremitäten nahmen laufend zu. Dauerkatheder mußte eingelegt werden. Babinski vorübergehend positiv. Masseterreflex gesteigert. Zeitweise bot die Patientin das Bild eines apallischen Syndroms. Gelegentlich sprach sie spontan unzusammenhängende und sinnlose Sätze. Zweimal kam es zu einem klonischen Krampfanfall mit Bewußtlosigkeit. Die vegetativen Funktionen, wie Kauen und Schlucken waren bis Ende erhalten. Im Endstadium traten primitive Reflexe auf. Der Schlaf-Wachrhythmus war anfangs ganz normal, später war die Patientin häufig somnolent. Durch L-Dopa-Therapie Besserung der Rigidität. Unter Fortschreiten körperlicher Schwäche mit völligem Erlöschen der psychischen Funktionen kam die Patientin am 21. 10. 1971 nach 2 Jahren und 10 Monaten Krankheitsdauer durch eine Atemlähmung ad exitum.

Laborbefunde: Leukocyten von 9 bis 15×10^3 . Leberfunktionsstörungen. Häufiges Schwanken der Serumelektrolyte. EEG: Diffuser Theta-Rhythmus in der Zentral- und Occipitalregion. EMG: Kein Hinweis auf Vorderhornaffektion.

Körpersektion: Leichte Leberatrophie. Hämorrhagische Cystitis.

Neuropathologischer Befund: Kleines, 950 g schweres Gehirn. Allgemeine Verschmälerung der Windungen mit Betonung in der Frontal- und Occipitalregion. Fast vollkommene Depigmentierung der Substantia nigra.

Feingeweblich findet sich in der Großhirnrinde eine leichte Vermehrung von protoplasmatischer Astroglia ohne sicheren Nervenzellausfall. Im Frontallappen sowie in der Inselregion vereinzelt geblähte Nervenzellen mit dem Bild der primären Reizung (Abb.1). Geringfügige Aufhellung des Markscheidenbildes im Centrum semiovale. In Caudatus und Putamen regelrechter Nervenzellbestand. Das Pallidum zeigt starke pathologische Veränderungen: im dorso-medialen Abschnitt des inneren Gliedes sind fast sämtliche Nervenzellen zugrunde gegangen. Die verbliebenen Zellen sind regressiv verändert. Starke Wucherung von Astrocyten und Mikrogliazellen (Abb.2). Im Holzerbild feinfaserige Gliose in dorsalen Teilen des Pallidum. Im Markscheidenbild ist eine geringe Aufhellung der Lamella medullaris interna und externa, weniger der Ansa lenticularis zu verzeichnen. Status dysmyelinisatus des inneren Gliedes des Pallidums. Mäßige Pseudokalkablagerungen in der Wandung der kleinen Pallidumgefäße. Der Thalamus zeigt hochgradige, symmetrische Degeneration: im Nucl. medialis dorsalis (Abb.3), besonders in der Pars parvocellularis findet sich fast vollkommener Nervenzellausfall mit Faser gliose. Im Nucl. anterior, Nucl. centralis, Nucl. ventralis lateralis, Nucl. lateral posterior liegt Rarefikation der Nervenzellen mit mehr oder weniger starker Glia vermehrung vor. Zona incerta zeigt starke Faser gliose. In der Zona compacta der Substantia nigra sind die Nervenzellen zum großen Teil ausgefallen (Abb.4). Nur vereinzelt restierende Zellgruppen. Massive Astro- und Mikroglia proliferation. Im gesamten Nigrabereich starke Faser gliose. Der Melaningehalt der Nervenzellen der

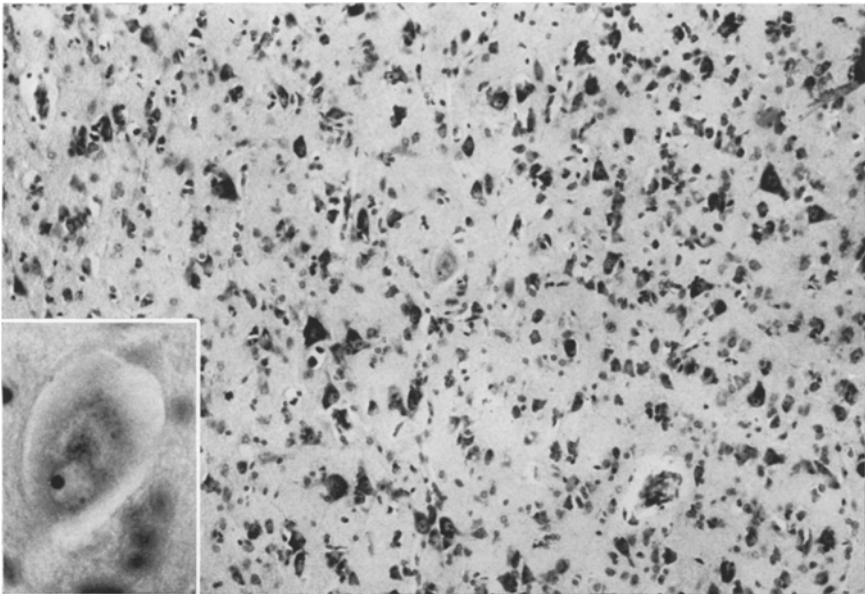


Abb.1. Relativ gut erhaltene Frontalrinde mit vereinzelt geblähten Nervenzellen. Nissl 120 \times . Ausschnitt: Geblähte und tigrolytische Nervenzellen. 480 \times

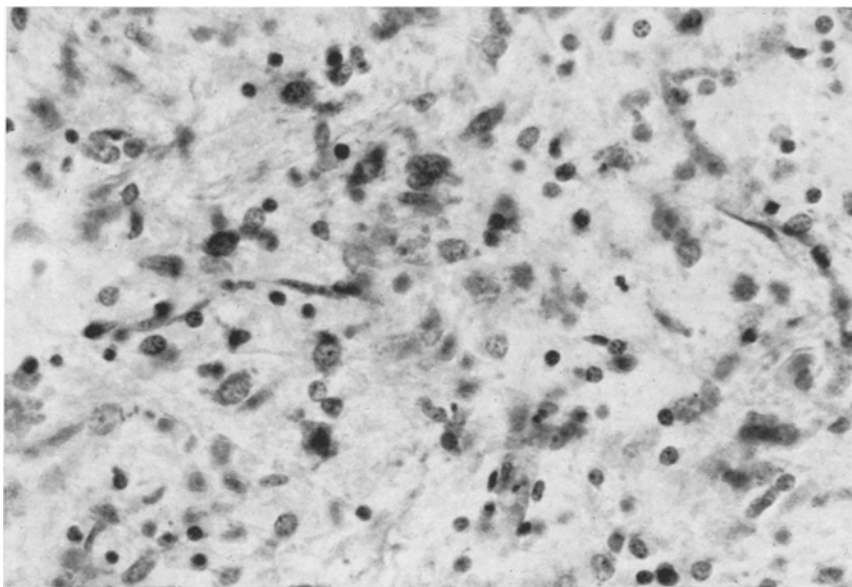


Abb.2. Inneres Glied des Pallidum. Nervenzelluntergang mit Vermehrung von progressiven Astrocyten. Nissl: 400 \times

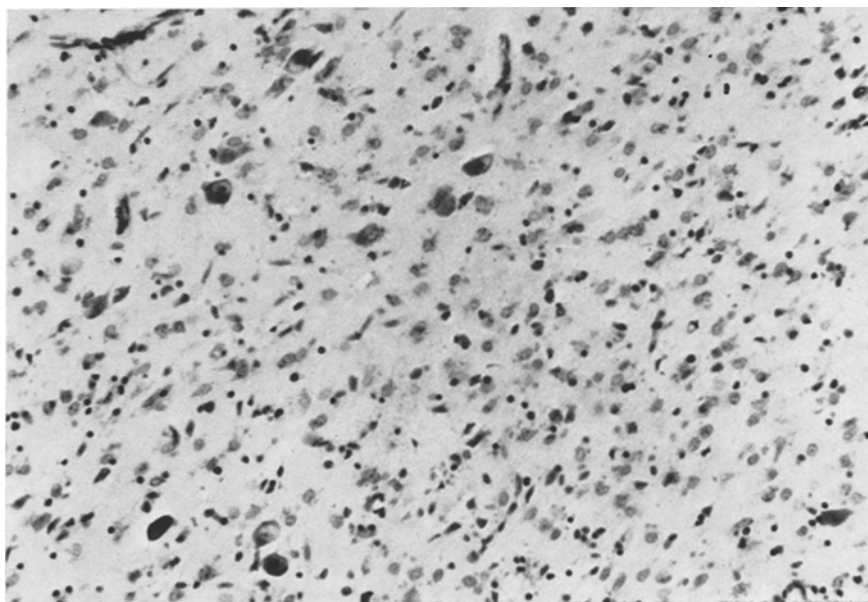


Abb.3. Nucl. medialis dorsalis thalami. Schwerer Nervenzellverlust mit Gliareaktion. Nissl: 200 \times

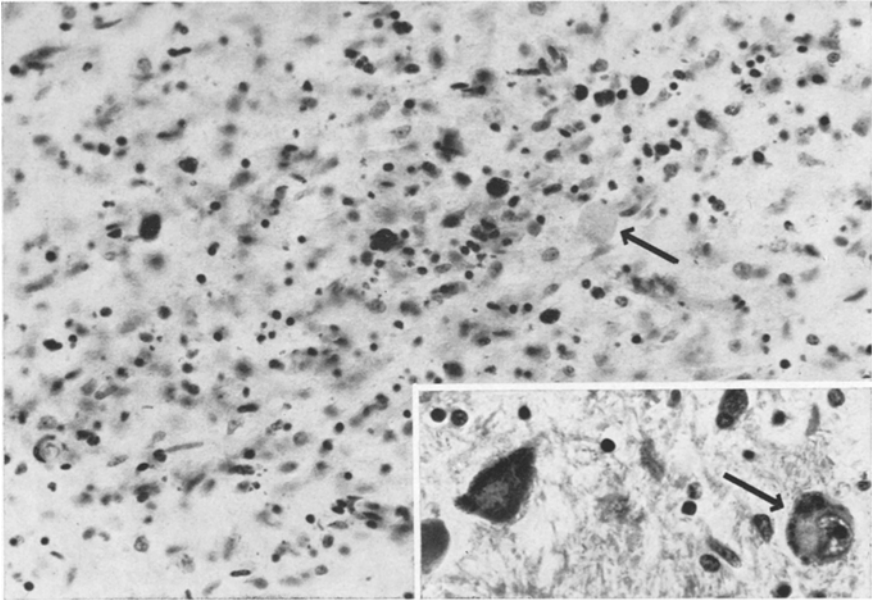


Abb.4. Substantia nigra: Hochgradige degenerative Veränderungen, bestehend aus Nervenzellausfall, Pigmentstreuung, Gliavermehrung und axonaler Schwellung. Nissl: 260 \times . Ausschnitt: Hyalinähnliches intracytoplasmatisches Einschußkörperchen in einer pigmentierten Nervenzelle. H.-E.: 400 \times

Nigra ist gering. Pigmentstreuung ins Gewebe. Hyalinähnliche Cytoplasmaeinschlüsse in einigen Nervenzellen der Nigra, die sich bei H.-E.-Färbung homogen und leicht rot-violett anfärben, in der Nisslfärbung milchglasähnlich aussehen (Abb.4). Diese Körperchen besitzen weder einen Hof, noch lassen sich innere Strukturen erkennen. Im Nucl. subthalamicus sind die Nervenzellen zahlenmäßig verringert, zweikernige Nervenzellen sind gelegentlich zu beobachten. Im Nucl. ruber geringe Reaktion von Astrocyten. Geringe partielle Purkinjezellreduktion in der Kleinhirnrinde. Geringe Nervenzellreduktion und Astrocytenvermehrung im Nucl. dentatus. In den Brückenkernen sind die Nervenzellen zahlenmäßig gut erhalten. Im Locus caeruleus freie Pigmentstreuung im Gewebe. Die Nervenzellen der unteren Olive sind geschrumpft und hyperchromatisch. Die graue und weiße Substanz des Rückenmarkes ist unverändert.

Besprechung

Bei dem vorliegenden Fall handelt es sich um eine sporadisch aufgetretene, progrediente Krankheit im Praesenum mit 34monatiger Dauer. Das klinische Bild ist relativ ungewöhnlich. Die Erkrankung begann mit psychischen Veränderungen. Später traten Gangstörungen, pyramidale und extrapyramidale Symptome und im Endstadium Krampfanfälle, traumhaft-halluzinatorische Zustände, Bewußtseinstörung und

ein apallisches Syndrom hinzu. Die feingeweblichen Veränderungen sind vor allem in Pallidum, Substantia nigra und Thalamus lokalisiert. Das klinische Bild und die Verteilungsmuster der anatomischen Veränderungen lassen sich nicht in eine der bekannten Systemerkrankungen einordnen. Degenerative Veränderungen, wie in unserem Fall, werden in Substantia nigra und Pallidum gelegentlich auch bei Pickscher Erkrankung als Nebenlokalisation beobachtet (Bagh, 1941). In unserer Beobachtung waren aber weder umschriebene Großhirnatrophie, noch die übrigen für Pick-Krankheit typischen morphologischen Alterationen nachweisbar. Auch gegenüber der Striato-nigralen Degeneration läßt sich die vorliegende Beobachtung abgrenzen. Bei dieser degenerativen Erkrankung (Adam *et al.*, 1963; Takei u. Mirro, 1973) sind die pathologischen Vorgänge vorwiegend in Putamen und Nigra lokalisiert. Das Pallidum ist relativ geringgradig und bevorzugt im Bereich des äußeren Gliedes betroffen. Klinisch unterscheidet sich unser Fall von der Striato-nigralen Degeneration durch die hochgradige Demenz mit anschließendem apallischen Syndrom, während morphologisch die Veränderungen im Striatum fehlen. Gegenüber dem Shy-Drager-Syndrom weist unser Fall trotz gewisser morphologischer Ähnlichkeiten vor allem durch das Fehlen von orthostatischer Hypotension Unterschiede auf. Bei der Hallervorden-Spatzschen Krankheit tritt der Status pigmentosus viel stärker hervor als in unserem Falle, bei dem der Nervenzellverlust stärker ausgeprägt ist.

Shiraki (1966) beobachtete pallido-nigrale Veränderungen bei dem Parkinson-Demenz-Syndrom auf Guam. Bei dieser endemischen Krankheit kommt es immer zu Alzheimer-Fibrillenveränderungen und vielfach zu granulo-vacuolärer Degeneration. Auch die sporadischen Fälle von Parkinson-Demenz-Muskelatrophie-Syndrom (Kaiya u. Mehraein, 1974) sind klinisch und morphologisch gegenüber unserm Fall abgrenzbar.

Die sogenannte progressive Pallidumatrophie (Hunt, 1917) tritt im Unterschied zu unserem Fall häufig familiär auf, manifestiert sich in der Kindheit und verläuft über längere Zeit progredient.

Für die schweren psychischen Ausfallerscheinungen mit Demenz, traumhaft-halluzinatorischen Zuständen und apallischem Syndrom fand sich pathomorphologisch kein Substrat im Bereich der Großhirnrinde und Mark. Es ist wahrscheinlich, daß diese psychischen Erscheinungen auf die weitgehenden Veränderungen im Thalamus zurückzuführen sind. Fälle von progredienter Demenz mit degenerativem Prozeß im Thalamus sind beobachtet worden (Stern, 1939; Grünthal, 1942; Schulman, 1957; Oda, 1973). Es ist von besonderem Interesse, daß bei diesen Fällen, ähnlich wie bei unserem Fall unterschiedliche Bilder, wie apallisches Syndrom, akinetischer Mutismus und Bewußtseinstörung auftraten.

Die Lokalisation der thalamischen Veränderungen schwankt bei den beschriebenen Fällen von Fall zu Fall, vorwiegend sind aber Nucl. medialis, Nucl. lateralis, Nucl. anterior und Nucl. centralis thalami betroffen. Bezüglich der Korrelation mit psychischen Erscheinungen legen die Autoren besonderen Wert auf die Kerne, die mit dem Stirnhirn in Verbindung stehen. In unserem Fall ist es auch denkbar, daß die ausgedehnte, doppelseitige thalamische Degeneration, vor allem im Nucl. medialis-dorsalis und Nucl. anterior thalami bei der Entstehung der psychischen Erscheinungen und vegetativen Störungen — wie etwa die Störung der Temperaturregulation — eine wesentliche Rolle spielten (Walker, 1959). Bei den erwähnten Fällen waren außer den thalamischen Veränderungen degenerative Prozesse im Frontalmark (Grünthal, Oda, Fall 1—3), im Colliculus superior (Stern), in den roten Kernen (Grünthal, Schulman) und in der unteren Olive (Stern, Grünthal, Oda, Fall 1—3) beobachtet worden. In den kürzlich von Oda untersuchten Fällen waren Degenerationen verschiedener Intensität im pallidonigralen und olivo-ponto-cerebellären System zu beobachten. Diese Fälle sind mit unserem Fall am ehesten vergleichbar.

Einige zur Creutzfeldt-Jakob-Krankheit zählende Fälle zeigen Veränderungen im pallido-nigralen System (Bornstein u. Jervis, Fall 1) und im Thalamus (McMenemey *et al.*, 1965, Fall 2). Unser Fall läßt sich aber gegenüber der C-J-Krankheit voll abgrenzen; einerseits dadurch, daß bei unserem Fall eher selektiv nur bestimmte Systeme betroffen sind, während bei C-J-Krankheit mit mehr oder minder starker Intensität große Teile der Großhirnrinde meist mit beteiligt sind; andererseits, daß im allgemeinen Status spongiosus und primäre Gliavermehrung bei der C-J-Krankheit vorherrschen (Kirschbaum, 1968), bei unserem Fall vielmehr die Nervenzellverluste stärker hervortreten und der Status spongiosus fehlt. Wir betrachten unseren Fall als eine kombinierte Systematrophie, wobei einerseits die pallido-nigrale Kerngruppe und andererseits die thalamischen Kerne vom Prozeß betroffen sind. Die Ätiologie bleibt unklar. Es erscheint uns erwähnenswert, daß eine intracerebrale Inoculation von Gehirnsuspension dieses Falles auf einen Affen (*Macaca fuscata*) seit mehr als 2 Jahren ohne Effekt geblieben ist.

Literatur

- Adams, R. D., Bogaert, L. V., Eecken, H. V.: Striato-nigral degeneration. J. Neuropath. exp. Neurol. **23**, 584—608 (1964)
- Bagh, K. v.: Über anatomische Befunde bei 30 Fällen von systematischer Atrophie der Großhirnrinde (Pick'scher Krankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Stammganglien und der langen absteigenden Leitungsbahnen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **114**, 68—70 (1941)

- Bornstein, S., Jervis, G. A.: Präsenile Dementia of the Jakob type: cortico striato-spinal degeneration. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **74**, 598—610 (1955)
- Grünthal, E.: Über thalamische Demenz. *Msehr. Psychiat. Neurol.* **106**, 114—128 (1942)
- Hunt, J. R.: Progressive atrophy of the globus pallidus (primary atrophy of the pallidal system). A system disease of the paralysis agitans type, characterized by atrophy of the motor cells of the corpus striatum. A contribution to the functions of the corpus striatum. *Brain* **40**, 58—148 (1917)
- Kaiya, H., Mehraein, P.: Zur Klinik und pathologischen Anatomie des Muskel-atrophie-Parkinsonismus-Demenz-Syndroms. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **219**, 13—27 (1974)
- Kirschbaum, W.: Jakob-Creutzfeldt disease. New York: American Elsevier 1968
- McMenemy, W. H., Grant, H. C., Behrman, S.: Two examples of "Praesenile Dementia" (Pick's disease and Stern-Garcian-Syndrome). With a history of trauma. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **207**, 128—140 (1965)
- Oda, M., Yoshimura, T., Okumura, A.: Degeneration of the central nervous system enhances in the thalamus. *Advanc. Neurol. Sci.* **17**, Tokio 238—255 (1973)
- Schulman, S.: Bilateral symmetrical degeneration of the thalamus. A clinico-pathological study. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **16**, 446—470 (1957)
- Shiraki, H.: Some unusual neuropathologic feature in Guam cases in comparison with those in the Japanese. With special reference to Hallervorden-Spatz disease-like lesions. *Excerpta medica foundation (Amsterdam) International congress series No. 100*, pp. 201—207 (1966)
- Shy, G. M., Drager, G. A.: A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch. Neurol. (Chic.)* **2**, 511—527 (1960)
- Stern, K.: Severe dementia associated with bilateral symmetrical degeneration of the thalamus. *Brain* **62**, 157—171 (1939)
- Takei, Y., Mirro, S. S.: Striatonigral degeneration: A form of multiple system atrophy with clinical Parkinsonism. *Progress in Neuropath.*, pp. 217—251. New York-London: Grune & Stratton 1973
- Walker, A. E.: Normale und pathologische Physiologie des Thalamus. In: Einführung in die stereotaktischen Operationen mit einem Atlas des menschlichen Gehirns. Hrsg. G. Schaltenbrand u. P. Bailey, pp. 291—330. Stuttgart: Thieme 1959

Dr. H. Kaiya
 Max-Planck-Institut
 für Psychiatrie
 D-8000 München 40
 Kraepelinstr. 2
 Bundesrepublik Deutschland