

Aus der Neurologisch-Psychiatrischen Universitätsklinik Pécs

Die Stoffwechselstörungen bei der Hallervorden-Spatzschen Krankheit*

Von
ST. KÖRNYEY

Mit 6 Textabbildungen, davon 1 farbigen

(Eingegangen am 1. August 1963)

Untersuchungen, die wir an drei Brüdern, einschließlich dem histologischen Befund des einen, ausführen konnten, brachten neue Erkenntnisse in bezug auf Stoffwechseleigenarten der Hallervorden-Spatzschen Krankheit. Deswegen möchte ich die Resultate, obgleich sie noch keineswegs vervollständigt sind, unserem hochverehrten Jubilar darbringen, dessen Verdienst um die Erkennung der Krankheit auch in ihrer Benennung zum Ausdruck kommt.

Bezüglich der Familie konnte bisher folgender Stammbaum ermittelt werden (Abb. 1).

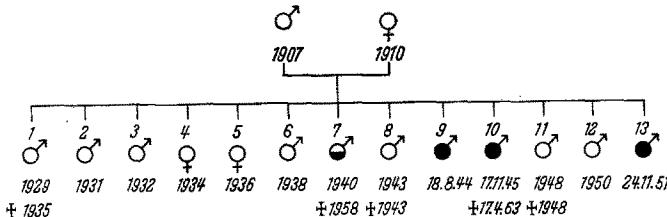


Abb. 1. Stammbaum der Familie Zs. \bullet Gestorben wahrscheinlich an Hallervorden-Spatz'scher Krankheit. \bullet 10 Histologisch gesicherte Hallervorden-Spatz'sche Krankheit. 9 und 13 Klinisch Hallervorden-Spatz'sche Krankheit.

Das jüngste Kind, A. Zs. (13 im Stammbaum), wurde am 28. 2. 1963 in die Klinik aus dem Kinderkrankenhaus Pécs (Direktor: Doz. BARLA-SZABÓ) verlegt. Auf Grund der Familienanamnese wurden die beiden anderen kranken Brüder am 26. 3. 1963 in die Klinik aufgenommen.

Am weitesten fortgeschritten war das Krankheitsbild beim Bruder J. (10 im Stammbaum), der am 17.4.1963 gestorben ist. Dieser führte so gut wie ununterbrochen grobe, krampfhaften ausfahrende Bewegungen der Extremitäten sowie Rumpfdrehungen aus. Oft geriet das Genick bzw. die ganze Wirbelsäule in Opisthotonus, der Mund öffnete sich, der re. Mundwinkel wurde verzogen, die Augäpfel deviierten nach einer Seite, die Hände wurden krampfhaft gebeugt, die unteren Extremitäten bis zum Bauch hochgezogen. Solche Zustände dauerten $\frac{1}{2}$ bis 1 min.

* Herrn Professor Dr. HUGO SPATZ zum 75. Geburtstag zugeeignet.

Die Hyperkinese wurde kaum durch Ruhepausen unterbrochen, so daß eine regelmäßige neurologische Untersuchung unmöglich war.

Das klinische Syndrom ist beim jetzt $11\frac{1}{2}$ Jahre alten jüngsten Kind A. (Abb. 2) am wenigsten fortgeschritten. Er ist noch gehfähig. Schon beim Sitzen, hauptsächlich aber bei aktiven Bewegungsversuchen wird jedoch der Tonus einzelner Muskelgruppen gesteigert, so daß die Extremitäten, besonders die oberen, in stereotype vertrackte Haltungen geraten. Ohne die Untersuchung wäre man geneigt diese als Verlegenheitshaltungen bzw. -bewegungen aufzufassen. Ähnliche tonische Innervationseinschüsse werden durch Versuche passiver Bewegungen ausgelöst; hieran scheitert eine Prüfung der Motorik. Andere Male wieder löst der Versuch der passiven Bewegung plötzliche Tonusabnahme aus. Gelegentlich bleibt der plötzliche Tonuswechsel aus; dann läßt sich feststellen, daß weder ein Rigor noch eine Hypotonie besteht. Die Hände sind fast stets gebeugt, die einzelnen Finger in verschiedenem Grade; die Finger können nicht mehr gleichzeitig gestreckt und adduziert werden. Im Handgelenk beider Seiten ist die Beugetendenz sehr ausgesprochen; der Ellbogen ist in Valgusstellung, dabei sind die Unterarme meistens proniert. Die tiefen Reflexe sind seitengleich, mittellebhaft. Obgleich die großen Zehen mitinnervatorisch oft in Extension geraten, bestehen keine Pyramidenzeichen. Die Sprache ist verwaschen, nasal. — Intelligenzalter etwa 9 Jahre. Verhalten ziemlich lebhaft; doch fügt sich der Junge der Ordnung. Leerläppisch, ist er emotionellen Eindrücken beschränkt zugänglich und über die aktuellen Situationen orientiert.

Der älteste, jetzt beinahe 19 Jahre alte Kranke, F. (9 im Stammbaum, Abb. 3), kann nicht aufrecht gestellt werden, da er beim Versuch sogleich rückwärts fällt; dabei kommt es zu einer geringfügigen kompensatorischen Beugung in den Hüftgelenken. Meist sitzt er im allgemeinen mit hochgezogenen gekreuzten Beinen. Die Füße befinden sich in extremer Equino-Varus-Kontraktur, wie sie in der Literatur der



Abb. 2. Typische Haltungen des A. Zs.



Abb. 3. Typische Haltungen des F. Zs.

Abb. 4 a—d. Benachbarte Celloidinschnitte aus Ebenen etwas hinter dem Chiasma. Färbung a Wölcke; b Toluidinblau; c Berlinerblau; d Kossa. Vergr. 2,6× (verkleinert auf $\frac{1}{10}$)

Hallervorden-Spatschen Krankheit oft erwähnt und auch abgebildet wurde. Das Kniegelenk kann er aktiv strecken. Der Kopf ist nach vorn, und oft nach li. geneigt und durch starke, jedoch sowohl aktiv als auch passiv lösliche Muskelkontraktionen in dieser Haltung fixiert. Die tiefen Reflexe sind vorhanden. Auslösen des Fußsohlenreflexes erzielt re. meist Extension der großen Zehe, li. Fächerphänomen. Die Sprache ist gänzlich verwaschen. — Psychisch: ruhig, leer-läppisch, örtlich, bezüglich der Familienverhältnisse orientiert. Er liest kurze Worte, löst einfache Rechenaufgaben. Er beißt oft in seine Hände und Arme.

Der Krankheitsbeginn entfiel bei allen 3 Kranken auf das 7.—8. Lebensjahr. Der 1958 gestorbene K. (7 im Stammbaum) soll dasselbe Krankheitsbild geboten haben. Die Eltern und die übrigen lebenden Geschwister sollen gesund sein.

Die Circumferenz des Kopfes betrug bei J. 56, bei F. 55 und bei A. 54 cm.

Der Augenhintergrund ist sowohl bei F. als auch bei A. o.B.

Der Blutdruck war bei J. und A. normal, schwankt aber bei F. zwischen 140/90 und 180/120 mmHg.

Der Urin enthielt bei F. etwas Eiter, war aber sonst bei allen 3 Brüdern frei von krankhaften Bestandteilen.

Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen war bei allen 3 Kranken mittelmäßig erhöht. Im Blut bestand eine Leukocytose (F. 10000; J. 33300; A. 8800). Das qualitative Bild zeigte bei F. 44% polymorphkernige, 7% Monocyten, 46% Lymphocyten und 3% Lymphoblasten, bei J. 85% polymorphkernige, 8% Monocyten und 7% Lymphocyten.

Eine Elektrencephalographie konnte nur beim ältesten und jüngsten Kranken vorgenommen werden. Bei F. ergab sie eine sehr verarmte spontane Rindentätigkeit niedriger Spannung, ohne fokale Abnormitäten oder paroxysmale Zeichen, bei A. labile cerebrale Tätigkeit niedriger Spannung, die noch innerhalb der Norm bleibt.

Die *Obduktion* (Path.-anat. Universitätsinstitut, Prof. ROMHÁNYI) des J. Zs. ergab bronchopneumonische Herde im Unterlappen der li. Lunge, die schon zum Teil absceßartig eingeschmolzen waren.

Organgewichte. Herz 150, Lungen 820, Milz 120, Nieren 170 und Leber 920 g.

Das *Gehirn* wiegt 1400 g. Die Furchen sind etwas zusammengedrängt. An Schnittflächen fällt eine starke braune Verfärbung im Globus pallidus und in der retikulären Nigrazone ins Auge.

In diesen Gebieten sieht man in ungefärbten Gefrierschnitten verstreut feinen Staub oder etwas gröbere runde Körner, die eine gelbe bis braune Farbe besitzen. Ihre Anzahl ist weit unter der Erwartung, die die makroskopische Verfärbung erweckt hatte. Ungefähr in derselben Menge findet man Körner, die ihre Eigenfarbe in den Gallocyanin-, Best-, PAS- und Sudanschwarzpräparaten beibehalten, manche auch in den Eisen- und Hämatoxylin-Eosin-Präparaten. Sie verlieren ihre Farbe auch dann nicht, wenn sie mit starken Säuren, wie bei der Bialschen und Schulzschen Reaktion, behandelt werden. Von den Färbe methoden kommen nur die Nisslsche, die Eisendarstellungen (Berlinerblau, Turnbull, Gömöri) sowie die Bestsche Carminfärbung dem makroskopischen Befund nahe. Der mittlere Abschnitt des Globus pallidus (Abb. 4) und die retikuläre Nigrazone fallen sowohl durch ihre starke Eisenpositivität als auch durch ihre dunkle Färbung durch das Toluidinblau bereits für das freie Auge auf.

Das *Toluidinblau* färbt in diesem Pallidumabschnitt in verschiedenen Nuancen des Blau große Mengen von Körnern bzw. freien unregelmäßig geformten Konkrementen, die meist aus Schollen zusammengesetzt sind, ferner in Grün oder Blau feine, teils anscheinend verstreute, teils um Gliakerne gruppierte Körnchen. Bei vielen Konkrementen färbt sich nur ein Randteil, der einen höchstens hell-

blauen, oft aber farblos gebliebenen, stark lichtbrechenden zentralen Abschnitt umgibt. Der Randteil nimmt bei der *Hämatoxylin-Eosin-Färbung* graue, der zentrale meist ganz hellblaue, ja gelegentlich hellrosa Tinktion an. Dieser Teil färbt sich mit dem *Bestschen Carmin*, eine Beobachtung, die früher von FÜNGELED gemacht wurde.

Die *Eisenreaktionen* geben 1. die bei der Beschreibung der Toluidinblaupräparate erwähnten Konkremente, die in verschiedenen Nuancen des Blau erscheinen; meist färbt sich auch hier nur ein Rand- und eventuell ein zentraler Teil, oft auch von diesem nur Konturen; 2. in zahlreichen Ganglienzellen enthaltene feine Körnchen; 3. in Gliazellen gespeicherte kleine Körnchen; 4. vereinzelte Nervenfasern — wahrscheinlich sowohl ihre Markscheiden als auch die Neuriten —, die auf der diffus hellblau durchtränkten „Grundsubstanz“ hervortreten. (Bezüglich der „Auftreibungen“ siehe S. 183).

Ein Teil der Konkremente und Körner färbt sich auch mit dem *Gallocyanin*. Ihr Randteil, seltener ihr Ganzes gibt eine positive *Kossa-Reaktion*; im Hinblick auf den starken Eisengehalt ist es fraglich, ob die durch die Kossa-Reaktion in einem ausgedehnten Gebiet (Abb. 4d) nachgewiesenen Phosphate und Carbonate Kalk- oder Eisenverbindungen sind. Die verstreuten Körnchen sind in Kossa-Präparaten braun.

In *Wölckeschen Markscheidenpräparaten* (Abb. 4a) bleiben fast alle Ablagerungen gänzlich ungefärbt, so daß infolge ihrer massiven Gegenwart das Gewebe wabig-durchlöchert aussieht. Dagegen wird ein Teil der intracellulären Körnchen schwarz. Sie liegen in Haufen oder in geringer oder größerer Anzahl verstreut in umschriebenen Bezirken, die etwa die Größe einer Nervenzelle haben. Ich konnte nicht entscheiden, ob sie in Glia- oder Ganglienzellen oder in den später zu beschreibenden „Auftreibungen“ (S. 183) liegen.

Auf Grund dieses Befundes ist beim obduzierten Kranken die Diagnose der Hallervorden-Spatzschen Krankheit gesichert. Dies berechtigt uns zu dem Schluß, daß auch die noch lebenden kranken Brüder an dieser Krankheit leiden und der im Alter von 18 Jahren verstorbene Bruder an ihr gelitten hat.

Bezüglich des extrapyramidalen Syndroms möchte ich mich auf einige Bemerkungen beschränken. Im Schrifttum wurde verschiedentlich der allgemeine Rigor als charakteristisch für die Hallervorden-Spatzsche Krankheit hingestellt. Dagegen haben bereits VINCENT u. VAN BOGAERT das Zusammentreffen von Rigidität und Hyperkinese hervorgehoben. Wenn sie die Tonuszunahme bei aktiver Innervation als charakteristisch hinstellen, so kann ich mich ihnen auf Grund der Untersuchung meiner Kranken anschließen. VINCENT u. VAN BOGAERT erwähnen in ihrer besonders ausführlichen klinischen Beschreibung die erschwerete Denervation und die Mitinnervationen bei aktiven Bewegungen, eine Beobachtung, die ich ebenfalls bestätigen kann. In ihrem Fall führten manche Bewegungen zu einem allgemeinen Tonusverlust; verwandt hiermit dürfte die bei meinen Kranken mitunter plötzlich auftretende Hypotonie der aktiv innervierten Extremität sein. Von einer vorübergehenden (JERVIS) oder dauernden Hypotonie haben auch andere Autoren berichtet. Diese

erklärten SCHARENBERG u. DE JONG in ihrem Fall aus der gleichzeitig bestehenden schweren Kleinhirnschädigung.

Außer den geschilderten als charakteristisch für die Hallervorden-Spatzsche Krankheit anerkannten Zügen seien noch folgende Einzelheiten des histologischen Befundes angeführt.

Die *Nervenzellen* sind allenthalben geschwollen. Die Deutung dieses Befundes bleibt unsicher, da das Bild in der Großhirnrinde zum Teil dem der Wasserveränderung entspricht. Besonders in der Rinde entsprechen allerdings die Schwellung, Tigroyse und Halobildung um den etwas pyknotischen Kern der beginnenden „ischämischen“ Zellerkrankung. Dies ist wohl auf einen präterminalen Anoxiezustand zurückzuführen.

Zahlenmäßig ist der Nervenzellbestand nur in einzelnen Pallidumbezirken reduziert. Sonst ist der Reichtum an Nervenzellen selbst in den Pallidumteilen überraschend groß, in denen die Ablagerungen in enormer Zahl vorhanden und die Gliakerne stark vermehrt sind.

Die Nervenzellen im Globus pallidus, im Thalamus, im Luysschen Körper und in verschiedenen Kernen des verlängerten Marks, besonders in der unteren Olive, enthalten mehr oder weniger große Anzahl von Körnchen, die etwas größer als die gewöhnlichen Lipofuscinkörnchen sind, sich in den ungefärbten Schnitten nicht durch eine Eigenfarbe kundtun und bei Anwendung der verschiedenen Färbe方法en wie folgt verhalten. Gallocyanin-, Spielmeyer-, sowie Sudanschwarz-Färbung lassen sie untingiert, in Scharlach-Präparaten kann man sie höchstens durch eine diffuse gelbliche Nuance vermuten, besonders in den Zellen der unteren Olive. Dagegen stellt die gekoppelte Tetrazoniumreaktion die mit Körnchen bestreuten Zellen hellbraun dar. Entgegengesetzt ist das Verhalten der Körner in den Pallidumzellen und in den übrigen Kernen, besonders im Luysschen Körper und in der unteren Olive, bei der PAS- und den Eisenreaktionen. Jene sind zum Teil stark eisenpositiv, geben jedoch keine positive PAS-Reaktion, diese sind PAS-positiv, jedoch eisennegativ. Die Körner lassen sich in keiner Nervenzelle des Luysschen Körpers und der Olive vermissen. Kleine Häufchen PAS-positiver Körnchen finden sich auch in vereinzelten großen Striatumzellen.

Die Eigenfarbe besitzenden Konkremeante im Globus pallidus und in der Nigra behalten sie auch im PAS-Präparat, während die eisenpositiven extracellulären Ablagerungen PAS-positiv sind.

In den besonders befallenen Abschnitten des Globus pallidus ist ein starker Ausfall von Markscheiden vorhanden. Ob es zweckmäßig ist, diesen Befund als Status dysmyelinatus zu bezeichnen, erscheint mir fraglich. Obgleich ein neutralfettiger Abbau nur im oralen Pallidum-Abschnitt nachweisbar ist, lässt sich nämlich das Gesamtbild als Resultat eines im Gang befindlichen Prozesses und nicht als Relikt einer Entwicklungsstörung deuten.

Dort, wo die Eisenablagerung im Pallidum am stärksten ist, sind auch die Markscheiden zum Teil geschwollen und Achsencylinder in Zerfall begriffen. Sehr schwer zu beurteilen ist die Frage nach den von HALLERVORDEN u. SPATZ beschriebenen kolossalen Achsencylinderaufreibungen, die in der Literatur dieser Krankheit eine so große Rolle erlangt haben (SEITELBERGER und GROSS u. Mitarb.; COWEN u. OLMSTEAD). Große ähnliche Gebilde erweisen sich durch ihren Kerngehalt als Nervenzellen, oder wenn sie keinen Kern enthalten, kann man sie auch dann als durch den Schnitt abgetrennte Teile geschwollener Nervenzellen ansehen. In mäßiger Anzahl finden sich etwas elliptische, scharf oder unscharf umrissene Gebilde, die im Toluidinblaupräparat mit mehr oder weniger feinem hellgrün bis dunkelblauem Staub dicht oder unregelmäßig-locker besät sind. Diese Gebilde sind gleich oder 2–3 mal so

groß wie die großen geschwollenen Nervenzellen. Man begegnet auch sehr großen unregelmäßig gestalteten Gebilden, deren staubiger Inhalt lila tingiert ist, so daß man hier wieder an Nervenzellen denken möchte. Im Berlinerblaupräparat treten die „Aufreibungen“ ebenso hervor wie bei der Toluidinblaufärbung, im PAS-

Präparat deckt sie ihre Form und die rötliche, bei der gekoppelten Tetrazonium-Reaktion die bräunliche Körnelung auf. In den Hämatoxylin-Eosin-Präparaten konnte ich sie nicht mit Sicherheit erkennen.

Angedeutet hellblau werden bei den Eisenmethoden die Faserbündel des Putamen; außerdem treten in jedem von ihnen einige Gruppen blauer Körnchen hervor, die wohl in Gliazellen gespeichert sind.

Es finden sich einige kleine Herde von Körnchenzellen, die mit Neutralfett strotzend beladen sind und deren Zelleib bei der Berlinerblau-Reaktion eine hellblaue Farbe annimmt. Sie liegen in grauen Verbindungsstreifen zwischen Nucleus caudatus und Putamen, ein lockerer Herd am ventralen Rand des lateralen Pallidumgliedes.

Im Pallidum besteht eine Hypertrophie-Hyperplasie der Mikroglia (Abb. 5).

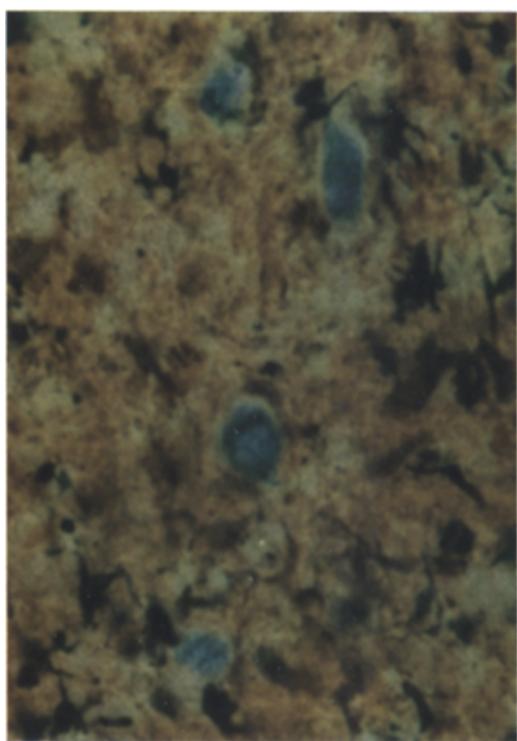
Ebenfalls aktiviert ist die

Abb. 5. Aus dem Globus pallidus. Eisenkörnchen enthaltende Nervenzellen, Aktivierte Mikroglia. Silberimprägnation von Gallyas und Berlinerblau. Vergr. etwa 750× (verklein. auf 1/2)

Mikroglia — und wahrscheinlich auch die fasciculäre Markfaserbündeln des Putamen und besonders in zahlreichen Bündeln der pallidofugalen Faserung (Abb. 6).

Einer Deutung bedarf 1. die Bindung des Eisens an die einzelnen Gewebsbestandteile, 2. die Natur der Einlagerungen in den Nervenzellen.

Der Nachweis von Gangliosiden brachte die Hallervorden-Spatz-Fälle von ZEMAN u. SCARPELLI zur familiären amaurotischen Idiotie in Beziehung. In meinem Fall dürfte man auf Grund des positiven Ausfalls der gekoppelten Tetrazoniumreaktion in den Einlagerungen eine *Einweiß-Lipoidverbindung* vermuten, obgleich die Sudanschwarzfärbung ein negatives Resultat ergab. Ganglioside schließt das Fehlen von Metachromasie bei der Feyrterschen Färbung sowie die Bial-Negativität aus.



Kohlenhydrathaltig sind die Körnchen in den Nervenzellen außerhalb des Pallidum, wie man aus ihrer PAS-Positivität schließen kann; dies und die Feyrter-Negativität wäre mit der Annahme vereinbar, daß sie Cerebroside enthalten.



Abb. 6. Aus der rechten inneren Kapsel. Aktivierte Mikroglia bzw. fasciculäre Oligondendroglia. Silberimprägnation von Gallyas. Vergr. 560×

Das Eisen, wo es in Nervenzellen vorhanden ist, dürfte an solche organischen Komplexe gebunden sein. Es bindet sich aber auch an Achsencylinder und Markscheidenbestandteile, wird durch Mikrogliazellen aufgenommen und durchtränkt auch zum Teil die eigenfarbigen Konkremente.

Für unseren histopathologisch untersuchten Fall ist mithin, wenngleich nicht so eindeutig wie für die Fälle von ZEMAN u. SCARPELLI sowie von JERVIS, eine Beziehung zu den Lipoidosen wahrscheinlich.

Obgleich das neurologische Symptomenbild nur mit Vorbehalt auf Wilson-Pseudosklerose hinwies und bei keinem der Kranken ein Kayser-

Fleischerscher Ring nachweisbar war, mußte klinisch diese Diagnose erwogen werden. Aus diesem Grunde haben wir *Kupfer- (und Eisen)-bestimmungen* vorgenommen, nachdem bei A. Zs. im Kinderkrankenhaus Pécs bereits im Jahre 1961 eine Zunahme des im Urin ausgeschiedenen Kupfers festgestellt worden war. Unsere Resultate (Tab. 1) zeigen, daß

der Kupfergehalt im Blute in allen Fällen innerhalb der Norm, im Urin dagegen bei sämtlichen Bestimmungen erhöht war. Leider konnte gerade bei dem verstorbenen J. der Urin nicht zuverlässig gesammelt werden, so daß darin eine Kupferbestimmung ausbleiben mußte.

Sonstige chemische Blutuntersuchungen (Rest-N, K, Na, Cl) ergeben keine verwertbaren Abweichungen von der Norm.

¹ Am 27.3. mit der Methode von EARL, später mit der von GUBLER u. Mitarb. [J. biol. Chem. **196**, 209 (1952)].

² Mit der Methode von BOTHWELL u. MALLETT [Biochem. J. **59**, 599 (1955)].

Anhalt für eine Leberschädigung konnten wir nicht gewinnen. Bei keinem der Kranken war der Bilirubingehalt des Serums erhöht, und die Werte bei der Thymolprobe waren innerhalb der normalen Grenzen. — Die Blutzuckerbelastung erzielte bei F. einen Anstieg, dem ein nur flaches Absinken der Kurve folgte. Bei J. war der Ausgangswert etwas niedrig, die Kurve stieg dann langsam und blieb verzögert übernormal hoch. Bei A. wurde eine normale Kurve erhalten.

Die Untersuchung der *Bluteiweiße* deckte dagegen eine starke Abweichung von der Norm auf: eine relative Globulinvermehrung sowohl bei F. (A/G Q 1,1) als auch bei A. (A/G Q 0,82). Ihre Grundlage wurde elektrophoretisch bei beiden hauptsächlich in einer Vermehrung des γ -Globulins gefunden. Bei J. sind diese Untersuchungen ausgeblieben.

Die routinemäßige Liquoruntersuchung ergab bei allen drei Geschwistern Gesamteiweißwerte um 20 mg-% und sonst normale Befunde. Liquor-Elektrophorese zeigte jedoch eine Erhöhung der Globuline, insbesondere der γ -Fraktion bei allen drei Kranken.

In unseren Fällen erwies sich die *Kupferausscheidung mit dem Urin als gesteigert*. Mithin schließt sich der Wilson-Pseudosklerose (siehe CUMINGS 1959) die Hallervorden-Spatzsche Krankheit als zweite neurologische Erkrankung mit erhöhter Kupferausscheidung im Harn an.

Tabelle 1. *Die Bestimmungen wurden nach Zerstörung mit einer Mischung von Schwefel-, Salpeter- und Perchlorsäure ausgeführt*

	Blut Kupfer ¹ μg/100 ml	Urin Kupfer ¹ μg/Tag	Urin Eisen ² μg/Tag	Tag der Bestimmung
F. Zs.	73	280	—	27.3.1963
	75	102	13	18.5.1963
	81	92	—	26.6.1963
J. Zs.	65	—	—	27.3.1963
A. Zs.	81	175	—	27.3.1963
	79	126	20	18.5.1963
	78	140	—	26.6.1963

Unser Laboratorium (wissenschaftlicher Mitarb. Diplom-Chemiker GALLYAS¹) hat zwecks Erlangung von Vergleichswerten in derselben Periode und mit gleicher Technik den Kupfergehalt im Blut bei 10 und im Urin bei 8 Patienten mit verschiedenen neurologisch-psychiatrischen Krankheiten bestimmt. Im *Blut* ergaben sich Werte zwischen 76 und 154 mit einem Mittelwert von 111 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Der *Urin* eines Kindes enthielt nur Spuren von Kupfer, bei den anderen 7 Kranken bewegten sich die Werte zwischen 20 und 69 μg , und es läßt sich für sie ein Mittelwert von 37 μg errechnen.

Bei keinem unserer Hallervorden-Spaz-Fälle erreichten die Werte diejenige Höhe, die man bei der Wilson-Pseudosklerose findet. Zum Vergleich möchte ich hier die Werte von 2 Wilson-Kranken, die zur Zeit in unserer Klinik in Beobachtung sind, mitteilen (Tab. 2).

Der Nachweis der erhöhten Kupferausscheidung veranlaßte uns, den *Coeruloplasmin*gehalt des Blutes bei den noch lebenden 2 Brüdern sowie gleichzeitig zum Vergleich bei 3 anderen Kranken zu bestimmen. Die Resultate enthält Tab. 3.

Tabelle 2
Kupfergehalt des Blutes und Urins von 2 Wilson-Pseudosklerose-Kranken

	Blut $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	Urin $\mu\text{g}/\text{Tag}$	Datum
P. K.	83	540	12.3.1963
	82	210	30.5.1963
T. S.	74	370	12.3.1963
	67	610	15.5.1963

Bezüglich der Methoden, siehe Anmerkung zu Tab. 1.

Tabelle 3. *Coeruloplasmin im Blut*

F. Zs.	}	Hallervorden-Spazsche Krankheit	28 mg/100 ml
A. Zs.			48 mg/100 ml
T. S.	}	Wilson-Pseudosklerose	11 mg/100 ml
P. K.			16 mg/100 ml
Zs. H.		Schizophrenie	19 mg/100 ml

[Direkte spektrophotometrische Methode von SCHEINBERG u. Mitarb.: Neurol. 8, 44 (1958).]

Die niedrigen Werte bei den Wilson-Kranken sind mit den meisten Angaben der Literatur im Einklang (siehe CUMINGS). Dagegen haben wir bei einem meiner Hallervorden-Spaz-Kranken eine Erhöhung gefunden.

¹ Ihm bin ich für seine Mitarbeit besonders verbunden. Die sonstigen klinisch-chemischen Befunde verdanke ich teils meinem Mitarbeiter Herrn Dr. med. SZÁNTÓ, teils dem Laboratorium der I. Medizinischen Klinik. Zu Dank verpflichtet haben mich Herr Prof. ROMHÁNYI durch die Überlassung des Gehirns sowie des Organbefundes, die früheren klinischen bzw. heilpädagogischen Beobachter der Kranken durch die Mitteilung der Ergebnisse ihrer Beobachtungen.

Tabelle 4. Kupfer und Eisengehalt verschiedener Gehirnteile und der Leber von *J. Z.8.*

	Trockensubstanz		H ₂ O 0%		Cu mg-% feucht		Cu mg-% trocken		Fe mg-% feucht		Fe mg-% trocken	
	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.	re.	li.
Pallidum	23,8	23,3	76,2	76,7	2,4	2,1	9,9 (14,9)	8,9	59,6	278 (112,9) ¹	256	
Putamen		18,0		82,0		1,5		8,4 (9,3)		15,0		83,2 (70,3) ²
Caput nuclei caudati	16,8		83,2		1,3		7,7		9,7		57,5	
Ammonshorn		14,7		85,3		0,9		6,1		6,6		45,1
Centrum semiovale	29,9		70,1		1,5		4,7		7,3		24,9	
Inselrinde		16,4		83,6		1,2		7,6 (6,2)		6,9		44,0 (38,8)
Thalamus	22,1	26,1	77,9	73,9	2,2	3,0	10,0 (5,9) ³	10,6	15,5	17,5	70,0 (41,4) ⁴	71,1
Substantia nigra	28,4		71,6						44,8		155	
Oliva inf. sanct Hilus	26,8		73,2		1,4		5,1		8,6		31,6	
Leber, 2 Stücke		25,8 26,6		74,2 73,4		4,6 4,5		17,8 16,7 (10,7) ⁵		66,7 64,8 (103) ⁶	258 242 (103) ⁶	

Die Werte für Kupfer und Eisen sind in mg-% angegeben. Die in Klammern enthaltenen Zahlen sind die normalen Mittelwerte von CUMINGS (1948).

¹ Maximalwert bei CUMINGS 172,0. — ² Maximalwert bei CUMINGS 94,5. — ³ Maximalwert bei CUMINGS 12,4. — ⁴ Maximalwert bei CUMINGS 50,0. — ⁵ Maximalwert bei CUMINGS 17,2. — ⁶ Maximalwert bei CUMINGS 180,0. — Methoden von GRÜBLER bzw. BOTHWELL u. Mitarb. nach Zerstörung, siehe Anmerkung zu Tab. 1.

Eine Zunahme des gesamten Aminosäuregehaltes im Urin konnte weder bei F. noch bei A. festgestellt werden. Ebenfalls besteht bei ihnen keine krankhafte Porphyrinausscheidung.

Da die bei den Hallervorden-Spatz-Kranken gefundene erhöhte Kupferausscheidung im Urin auf eine Störung des Kupferstoffwechsels hinweist, war es für uns überraschend, bei der chemischen Analyse der Gehirnsubstanz selbst in den pigment- bzw. eisenspeichernden Gebilden des J. Zs. Kupferwerte zu finden, die das normale Maximum nicht überschreiten. Sie sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Auch der Kupfergehalt der Leber liegt kaum über dem normalen Höchstwert von CUMINGS, so daß wir ihm keine Bedeutung zumessen möchten. Histochemisch konnte Kupfer weder im Pallidum und in seinen Nachbargebilden noch in der Leber des J. Zs. nachgewiesen werden (Rubeansäuremethode¹).

Tabelle 5
Kontrollbestimmungen des Kupfer- und Eisengehaltes verschiedener Gehirnteile

		Trocken- substanz %	H ₂ O %	Cu mg-%/ feucht	Cu mg-%/ trocken	Fe mg-%/ feucht	Fe mg-%/ trocken
F. E.	Pallidum	21,5	78,5	1,7	7,7	25,4	118
	Putamen	19,7	80,3	1,4	6,9	13,9	70,1
	Caput nuclei caudati	14,4	75,6	0,9	6,1	10,3	71,0
	Capsula interna	27,3	72,7	1,3	5,0	7,0	25,6
L. Z.	Pallidum	24,0	76,0	1,3	5,4	31,8	132
	Putamen	20,8	79,2	1,0	5,2	15,8	80,0
	Caput nuclei	18,1	81,9	0,6	3,3	12,3	68,3
	Capsula interna	29,9	70,1	0,7	2,6	5,3	17,9

Methode von GUBLER bzw. BOTHWELL u. Mitarb. nach Zerstörung, siehe Anmerkung zu Tab. 1.

Um niedrige Eisenwerte zu vermeiden, wurden Fälle herausgewählt, in denen die Hirn-Rückenmarksflüssigkeit bluthaltig war, bei F. E. nach spontaner intracerebraler Blutung, bei Z. L. nach Operation. Beide Fälle betreffen junge Leute etwa im Alter unseres Hallervorden-Spatz-Kranken.

Tab. 4 zeigt auch die Resultate der Eisenbestimmungen. Zum Vergleich dienen auch hier CUMINGS' Angaben sowie die in unserem Laboratorium vorgenommenen Bestimmungen (Tab. 5).

Die im Fall J. Zs. erhaltenen Werte sind in den meisten untersuchten Gebilden um ein Geringes höher als CUMINGS' Mittelwerte, bleiben jedoch

¹ Vgl. die Mitteilung von F. SEITELBERGER, E. GOOTZ u. GROSS [Acta neuropath. (Berl.) 3, 1 (1963)], die während der Drucklegung dieser Arbeit erschien und nicht mehr berücksichtigt werden konnte.

unter seinen normalen Maximalwerten. Ausnahmen sind der Sehhügel, das Pallidum und die Leber. Da in der Leber histochemisch kein Eisen nachweisbar ist, so muß man auf eine Bindung an organische Substanzen schließen. Bemerkt sei, daß die Leber stark hyperämisch ist; dies kann jedoch den hohen Eisengehalt nicht erklären.

Die histochemische Analyse der Einlagerungen in den Nervenzellen des Pallidum hat uns zur Annahme geführt, daß sie aus einer Eiweiß-Lipoidverbindung bestehen. In anderen Gebilden sind an diese auch Kohlenhydrate gekoppelt.

Als allgemeine Stoffwechselstörungen in unseren Fällen der Hallervorden-Spätzschen Krankheit sind die folgenden festzustellen. 1. Die Kupferausscheidung mit dem Harn ist erhöht, bei normalem Kupfergehalt des Blutes und Zentralorgans und wohl auch der Leber. 2. Der Eisengehalt des Zentralorgans dürfte sich im allgemeinen nach den normalen Maximalwerten richten. Er ist gesteigert im Sehhügel, Pallidum und in der Leber. 3. Die Proportion der Bluteiweiße erleidet eine starke Verschiebung mit Zunahme der Globuline, hauptsächlich der γ -Fraktion; der Gehalt an Coeruloplasmin neigt zur Erhöhung. Die Störung des Eiweißstoffwechsels tritt auch in der Zusammensetzung der Liquoreiweiße zutage.

In Gebieten, in denen der Eisenstoffwechsel bereits normalerweise lebhaft ist, ist die Stoffwechselstörung mit einer Anhäufung von Eisen verbunden, wie ja HALLERVORDEN u. SPATZ bereits in ihrer ersten Beschreibung die Verfärbung des Globus pallidus und der Zona reticulata „als eine ganz außerordentliche Steigerung physiologischer Besonderheiten“ gedeutet haben.

Durch unsere Beobachtungen wird für die klinische Diagnostik — abgesehen von den angeführten Resultaten eingehender Laboratoriumuntersuchungen — sofern eine Stütze geboten, als *man in Fällen mit extrapyramidalen Syndromen bei erhöhter Kupferausscheidung mit dem Urin und bei nichtgesteigerter Ausscheidung von Aminosäuren, ferner beim Fehlen des Kayser-Fleischerschen Ringes und bei normalem Ausfall der Leberfunktionsproben auf die Hallervorden-Spätzsche Krankheit schließen darf.*

Zusammenfassung

Die semiologisch weitgehend ähnliche extrapyramidalen Erkrankung dreier Brüder konnte auf Grund der histologischen Untersuchung des einen als Hallervorden-Spätzsche Krankheit gesichert werden. Ein vierter Bruder soll an gleichem Krankheitsbild gelitten haben.

Außer der Pallidum-Nigra-Schädigung wurde in mehreren Gehirnabschnitten Schwellung der Nervenzellen mit Speicherung von Eiweiß-Kohlenhydratkomplexen gefunden, an die wahrscheinlich auch Lipoide

gebunden sind. Wenngleich nicht so eindeutig wie einige Fälle der Literatur, weist dieser Befund auf Beziehungen der Hallervorden-Spatzschen Krankheit zu den Speicherkrankheiten hin.

Die Kupferausscheidung mit dem Urin erwies sich als gesteigert, dagegen der Kupfergehalt des Blutes, des Gehirns und der Leber als normal. Der Coeruloplasmingehalt des Blutes neigt zur Erhöhung.

Die Relation der Eiweißkörper wurde im Blut und im Liquor als zugunsten der Globuline, insbesondere der γ -Fraktion, verschoben beobachtet.

Literatur

- COWEN, D., and E. V. OLMSTEAD: Infantile neuroaxonal dystrophy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **22**, 175 (1963).
- CUMINGS, N. J.: The copper and iron content of brain and liver in the normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain* **71**, 410 (1948).
- Heavy Metals and the Brain. Oxford: Blackwell 1959.
- ETCKE, W.-J.: Die Hallervorden-Spatzsche Krankheit. *Hdb. spez. path. Anat. u. Histol.* XIII/1, S. 836. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. (Dasselbst ausführliches Verzeichnis.)
- FÜNGELED, E.: Zur Klinik und Pathologie frühkindlicher, das striäre System bevorzugender Hirnerkrankungen. *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **40**, 85 (1930).
- GROSS, H., E. KALTENBÄCK u. B. UIBERRAK: Über eine spätaffantile Form der Hallervorden-Spatzschen Krankheit. I. Mitteilung: Klinisch-anatomische Befunde. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **176**, 77 (1957).
- HALLERVORDEN, J., u. H. SPATZ: Eigenartige Erkrankung im extrapyramidalen System mit besonderer Beteiligung des Globus pallidus und der Substantia nigra. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **79**, 254 (1922).
- JERVIS, G. A.: Hallervorden-Spatz disease associated with atypical amaurotic idiocy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **11**, 4 (1952).
- SCHARENBERG K., u. R. DE JONG: Hallervorden-Spatzsche Krankheit. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **168**, 183 (1952).
- SEITELBERGER, F., u. H. GROSS: Über eine spätaffantile Form der Hallervorden-Spatzschen Krankheit. II. Mitteilung: Histochemische Befunde. Erörterung der Nosologie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **176**, 104 (1957).
- VINCENT, Cl., 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 (1936).
- ZEMAN, W., and D. G. SCARPELLI: The non-specific lesions of Hallervorden-Spatz disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **17**, 622 (1958).

Prof. Dr. St. KÖRNYÉY,
Neurologisch-Psychiatrische Universitätsklinik, Pécs (Ungarn), Rét-u. 2