

Ergebnisse der Untersuchung einer Sippe mit gehäuftem Auftreten von bilateral symmetrischer Stammganglienverkalkung

P. König und R. Haller

Landes-Nervenkrankenhaus Valduna, Psychiatrie I (Leiter: Prim. Dr. Peter König), A-6830 Rankweil, Österreich

Frequent Occurrence of Bilateral Calcification of Basal Ganglia – Examination of a Family

Summary. We present a familial study (45 members), in which 31 members have been examined. Seven were afflicted with bilateral symmetrical calcification of the basal ganglia (Fahr's syndrome), as verified by CT scans. The case history and biochemical results for one additional proband, who had died, strongly indicate that this patient also had Fahr's syndrome. The wide range of examinations used in our study were aimed at excluding differential diagnoses of bilateral symmetrical calcification of the basal ganglia, other than when the origin was suspected to be in the parathyroid. The examinations had to be undertaken on an outpatient basis. Some of the variables, such as Fe, Cu, and Mg in the plasma, are connected with results that have been published on the composition of the apatite deposits. Psychiatric, psychological, neurological, and EEG examinations are emphasized. Together with the case reports they are meant to illustrate the neuropsychiatric aspects of this syndrome, the composite view of which has often been previously neglected. Nineteen of 31 probands showed neurological, psychopathological, psychological, and encephalographical deviations. We also noted a high incidence of organic brain syndromes that are phenomenologically similar to affective disorders. We believe these deviations to be directly related to morphological alterations of the basal ganglia, possibly due to errors in phosphorous and calcium metabolism. Although the CT scan has greatly facilitated the diagnosis of intracerebral calcifications, we assume that basal ganglia alterations under the CT-density threshold may also be of clinical importance. Our metabolic results, genetic issues, and neuropsychiatric findings are discussed.

Key words: Calcification of basal ganglia, bilateral non-arteriosclerotic – Fahr's syndrome – Neuropsychiatric sequelae in Fahr's syndrome – Parathormone dysfunctions – Calcium-phosphorus metabolism – Genetics

Zusammenfassung. Wir berichten über eine Untersuchung zur bilateral symmetrischen Stammganglienverkalkung (Fahr'sches Syndrom). Aus einer Sippe von insgesamt 45 Probanden konnten 31 untersucht werden, 7 davon boten einen CT-posi-

tiven Befund. Bei zumindest einem weiteren Probanden (verstorben) ergibt sich aus der Anamnese der dringende Verdacht auf ein Fahr'sches Syndrom. Die breit gefächerte, aus technischen Gründen jedoch ambulante Untersuchung, sollte verschiedene Differentialdiagnosen der bilateral symmetrischen Stammganglienverkalkung abklären bzw. ausschließen. Es wurde der Versuch unternommen, die Ätiologie unserer Fälle auf Nebenschilddrüsendiffunktion oder Parathormonresistenz einzutragen. Zusätzliche Untersuchungen, wie z.B. Kupfer-, Eisen- oder Magnesiumbestimmungen stehen in Zusammenhang mit Befunden über die Zusammensetzung der „Hirnsteine“.

Weiters maßen wir in unserer Untersuchung psychiatri- schen, testpsychologischen, neurologischen und elektroencephalographischen Untersuchungen große Bedeutung bei. Sie sollten, zum Teil mit Falldarstellungen, ausführliche neuropsychiatrische Befunde vermitteln, da in bisherigen Arbeiten zum Fahr'schen Syndrom diesen Gesichtspunkten häufig untergeordnete Bedeutung beigegeben wurde.

19 der 31 Probanden zeigten gleichzeitig neurologische, psychopathologische, testpsychologische und im EEG nachweisbare Abweichungen vom Normbefund. Zusätzlich fiel die Häufung psychopathologischer Auffälligkeiten nach Art affektiver Erkrankungen im Rahmen eines bestehenden hirnorganischen Psychosyndroms auf. Als direkte Ursache der neuropsychiatrischen Veränderungen nehmen wir morphologische Veränderungen im Bereich der Stammganglien, möglicherweise hervorgerufen durch Calcium- und Phosphorstoffwechselstörungen, an. Trotz des CT als einer Untersuchungstechnik, die einer wesentlich früheren Erfassung des Fahr'schen Syndroms entgegenkommt, nehmen wir an, daß morphologische Veränderungen sich klinisch zu einem Zeitpunkt manifestieren können, zu welchem sie noch unterhalb der CT-Nachweisgrenze liegen.

Die von uns erhobenen Stoffwechselbefunde, die denkbaren genetischen Aspekte und neuro-psychiatrischen Ergebnisse werden mit den aus der Literatur bekannten Befunden diskutiert.

Schlüsselwörter: Stammganglienverkalkung, bilateral symmetrische – Fahr'sches Syndrom – neuropsychiatrische Veränderungen beim Fahr-Syndrom – Parathormonhaushalt – Calcium-Phosphor-Stoffwechsel – Genetik

Einleitung

In früheren Arbeiten (König et al. 1980; Haller und König 1981; König und Haller 1981) wurde von den Autoren über eine Großfamilie berichtet, in der gehäuft bilateral symmetrische endocranische Verkalkungen sowie Verhaltensauffälligkeiten und psychische Veränderungen auftraten. Darüber liegen nun detaillierte Untersuchungsergebnisse vor, die dazu beitragen könnten, Fragen der Vererbung, der Beziehung zu endokrinen Störungen und einer möglichen Typologie klären zu helfen.

Als Fahrssches Syndrom wird die idiopathische, nicht arteriosklerotische, symmetrische, intracerebrale Gefäßverkalkung definiert (Fahr 1930), für deren Zustandekommen mit hoher Wahrscheinlichkeit Störungen im Calciumstoffwechsel angenommen werden müssen (differentialdiagnostisch auszuschließen sind Speicherkrankheiten, Abbauerkrankungen anderer Genese, Infektionen, parasitäre Erkrankungen, Tumoren und Gefäßmißbildungen des Gehirns). Mit gewisser Wahrscheinlichkeit wird es sich bei der Grundkrankheit um eine Dysfunktion der Parathyreoidea im Sinne des Hypoparathyreoidismus (Parathormonmangel) oder der Parathormonresistenz (Pseudo-, Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus (PH, PPH)) handeln (Albright et al. 1942, 1952; Schwarz 1964). Die Differenzierung dieser endokrinen Dysfunktionen ist durch Bestimmung des Parathormonspiegels im Serum, andererseits durch Nachweis der Ansprechbarkeit des Endorganes (Nierentubulus) auf zugeführtes Parathormon und der nachfolgenden cAMP-Ausscheidung im Harn möglich (Barwich 1976; Greenberg et al. 1972; Hesch et al. 1974; Moskowitz et al. 1971). Zusätzliche Informationen liefern der Calcium- und Phosphorstoffwechsel und morphologische Parameter, wie z.B. Minderwuchs und Brachymetacarpie, bzw. -metatarsie (Schwarz 1964). Ob eine kausale Beziehung zwischen der Calciumstoffwechselstörung und der bilateral-symmetrischen Form endocranischer Verkalkung besteht (unter Berücksichtigung der o.a. Differentialdiagnosen), scheint gegenwärtig (Barwich 1976), so wie vor längerer Zeit (z.B. Erbslöh und Bochnik 1958), noch nicht ausdiskutiert.

Untersuchungsvorgang

Ausgehend von einem Patienten (II/1), bei dem im CT bilateral symmetrische Stammganglienverkalkungen nachweisbar waren, wurde dessen 45 Mitglieder zählende Sippe, über 3 Generationen, möglichst umfassend untersucht.

Die 4 Geschwister der 1. Generation sind verstorben, über sie existieren lediglich Angaben der Kinder. Aus der 2. Generation sind von 11 Geschwistern (6 Brüder, 5 Schwestern) 4 verstorben, von welchen uns nur außenanamnestische Daten zur Verfügung stehen.

Die Gattin von II/1 (Mutter von III/1-III/4) wurde ebenfalls untersucht und ist klinisch wie biochemisch unauffällig.

Die 3. Generation umfaßt 30 Personen, 19 weibliche, 11 männliche; 3 davon sind verstorben, in 2 Fällen durch Selbstmord, in einem durch ein Sigmakarzinom. Von letzterem Fall (III/4) standen uns detaillierte Angaben (Fanconi 1980, mündliche Mitteilung, St. Gallen, Schweiz), zum Teil auch Laborbefunde zur Verfügung. Bei einem Mitglied (II/2) konnte die geplante Untersuchung nur zum Teil durchgeführt werden (Labor, Schädel-, Handgelenksröntgen), 2 weitere entzogen sich der Untersuchung. Die übrigen 24 Mitglieder der 3. Ge-

neration wurden ambulant nach dem u.a. Programm untersucht. Keiner der Probanden stand unter Vitamin-D-Behandlung.

Unter möglichst konstanten Bedingungen wurden folgende Parameter erhoben: Anamnese, internistischer Status (einschließlich Körpergröße), neurologischer Status, psychiatrischer Befund (Querschnitt) nach dem AMDP-System, psychiatrische Anamnese, testpsychologische Untersuchungen (FVF, Reaktionszeit, Tapping, d₂, Rorschach); EEG; Cranielles CT, Schädel-, Handgelenksröntgen; Serumphormon (Radioimmunoassay), cAMP im Harn nach Parathormonstimulation (Methodik s.u.); Schilddrüsenhormonstatus (T₃, T₄), 17-Hydroxysteroide und 17-Ketosteroide; Elektrolyte: Na, K, Cl, HCO₃, Mg, Ca, PO₄, Fe, Cu (sowie Coeruloplasmin); Stoffwechsel, Metaboliten: Cholesterin, Triglyceride, Gesamtfett, Betalipoproteine, Nüchternblutzucker, Harnstoff, Kreatinin, Gesamtbilirubin, Eiweißelektrophorese; Enzyme: Amylase, Gamma-GT, LDH, alk. Phosphatase; komplettes rotes und weißes Blutbild, Blutsenkung, komplett Harnanalyse.

Von II/1 wurde auch eine komplette Liquoruntersuchung durchgeführt; da dieser Patient später verstarb, steht auch das pathologisch-anatomische und das neuropathologische Untersuchungsergebnis zur Verfügung.

Zur Differenzierung des HP und PH ist die alleinige Bestimmung der relevanten Elektrolyte in Serum und Harn nicht ausreichend, daher wurde die quantitative Bestimmung von cAMP im Harn nach Parathormongabe herangezogen. Diese Technik soll genauer als der Ellsworth-Howard-Test sein (Aurbach 1971), da die Phosphatdiurese nach Parathormonstimulation sehr unterschiedlich ausfallen kann, doch sind auch für sie Ausnahmen beschrieben (Barwich 1976). Beim PPH sind diese Befunde in der Regel normal. Beim HP besteht ebenfalls ein normales Ansprechen der Ausscheidung des cAMP im Urin nach Verabreichung des Hormons. „Erniedrigte“ Parathormonwerte können mit den bestehenden radioimmunologischen Bestimmungsmethoden nicht festgestellt werden.

Wir verwendeten als Testsubstanz das Parathormon „Parathorm“ der Hormon-Chemie, München (100 USP-Einheiten bovin Parathormon in isotoner wäßriger NaCl-Lösung/ml). Es wurden 200 USP-bovin Parathormon als Bolus i.v. appliziert, cAMP im Leerharn und 1 Std nach Parathormongabe gemessen. – Ein Vorversuch an 5 gesunden Probanden ergab als cut-off point die 10fache cAMP-Steigerung. Die Bestimmung der Konzentration von cAMP im Harn erfolgte mittels Radioimmunoassay (cAMP-RIA Kit; New England Nuclear, Boston, MA, USA). (Wir danken dafür Prof. Dr. Josef Schwarzmeier, I. Med. Univ.-Klinik, Wien).

Unser breites Untersuchungsspektrum sollte nicht-Parathormonstoffwechselbedingte, endocranische Verkalkungen ausschließen, andererseits eine Differenzierung einer vorhandenen klinischen Auffälligkeit im biochemischen, neurologischen und psychiatrischen Bereich ermöglichen.

Ergebnisse

Bei den Mitgliedern der 1. Generation konnten anamnestisch folgende Hinweise auf Krankheiten bzw. eine Psychopathologie erhoben werden:

I/1 (w): Im 7. Lebensjahrzehnt an cerebraler Durchblutungsstörung verstorben. Ausgehend von dieser Frau ein von uns nicht untersuch-

ter Familienzweig; 11 Kinder, davon 2 ebenfalls an cerebralen Durchblutungsstörungen verstorben.

I/2 (m): Der Stammvater der von uns beschriebenen Sippe entwickelte im 46. Lebensjahr ein paranoid-halluzinatorisches Syndrom und verstarb 48jährig unter dem Bild einer schweren (organischen) Psychose im PKH¹ (KG nicht mehr vorhanden).

I/3 (m): Keine Auffälligkeiten bekannt.

I/4 (w): Unterbegabte Zwergin, ledig, im hohen Alter verstorben. Aufgrund der Kombination Oligophrenie/Minderwuchs ergibt sich der Verdacht auf eine Albright-Osteodystrophie, die mit Fahr-Syndrom einhergehen kann.

Die von uns untersuchten Mitglieder der 2. Generation (Elterngeneration) boten allesamt psychopathologische Auffälligkeiten, die jedoch auch durch das Lebensalter erklärbar sind.

II/1 (m): CT positiv; verstorben. In jüngerem Lebensalter „betriebsam“; etwa ab dem 40. Lebensjahr über Wochen und Monate anhaltende Phasen von Unruhe, Agitiertheit, aggressiven Ausbrüchen und Affektdurchbrüchen, mit Schlafstörungen und einem zusätzlich sich entwickelnden Alkoholmißbrauch. Zwischenzeitlich Monate der Erschöpfung und weinerlicher Verstimmung.

Erste Hospitalisierung (73. Lebensjahr) 1975 unter dem Bild einer endomorphen Depression: morgendliches Pessimum, Antriebslosigkeit, Insuffizienzgefühle, schwere, unbegründete existentielle Angst, Suiziddrohungen, Affektinkontinenz, Einschlafstörungen, Verkürzung der Schlafdauer mit frühmorgendlichem Erwachen, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Im gleichen Jahr 2 Hospitalisierungen, beide wegen nun hinzukommenden nächtlichen Verwirrtheitszuständen, was zur Ergänzung der Diagnose durch „Cerebralsklerose“ führte.

Bis 1981 insgesamt neunmal hospitalisiert, zuletzt unter dem Bild einer schweren Demenz und einem deutlichen extrapyramidalen Syndrom ohne psychotrope Medikation. Psychopathologisch hochgradige Merkfähigkeits- und Gedächtnissstörung, situative, zeitliche und zur Person vorhandene Desorientiertheit, wobei jeweils über mehrere Tage anhaltende, rasch wechselnde Phasen von Affektinkontinenz und -durchbrüchen einmal deprimiert-ängstlich, weinerlich, dann aggressiv-agitiert, gereizt, bestanden.

Neurologisch war bei der letzten Aufnahme das Sensorium frei, ausgeprägter Schnauz- und Greifreflex, die Sehnenreflexe seiten-gleich auslösbar; periorale Unruhebewegungen, ein ticartiges Vorsacken der Zunge, ein ausgeprägter grobschlägiger Tremor der Finger, Pillendrehbewegungen von Daumen und Zeigefinger. Der Gang kleinschrittig und trippelnd, ataktisch. Komplizierte Untersuchungsauforderungen, z. B. zur Feststellung der Diadochokinese, konnte der Patient nicht folgen. Knips beidseits positiv, sonst keine Pyramidenzeichen. Die Sprache war bulbär und verwaschen. Der Muskeltonus erhöht, Zahnradphänomene, mit Zunahme der Intensität nach distal. Aufgrund der extrapyramidalen Symptomatik konnte der Patient praktisch nicht mehr selbstständig essen. EEG mäßig abnormal.

An einer Pneumonie verstorben. Der pathologische Befund zeigt auch histologisch eine reguläre Struktur des Nebenschilddrüsenparenchyms.

II/2 (w): Entzog sich der Untersuchung, außenanamnestisch ließen sich jedoch deutliche Hinweise auf eine Demenz (cerebralsklerotisch?) eruieren.

II/3 (m), II/4 (m): Alkoholismus; Tod möglicherweise an cerebraler Durchblutungsstörung.

II/5 (m): Tod an cerebraler Durchblutungsstörung.

II/6 (w): Aufgrund des hohen Lebensalters ist die Interpretation der Befunde nur mit Vorsicht möglich. Testpsychologisch: Zeichen eines OPS bzw. einer Demenz. Explorativ: Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörung, Herabsetzung von Konzentrations- und Auffassungsfähigkeit,

Gedanken- und Sprachduktus verlangsamt, umständlich, weitschweifig. Stimmungslage deprimiert, affektlabil und larmoyant. Neurologisch: Halbseitenzeichen links, grobschlägiger Tremor.

II/7 (m): Testpsychologisch Zeichen des OPS bzw. der Demenz, ebenso klinisch-explorativ. Der Proband ist depressiv verstimmt und leidet seit mehreren Wochen an nächtlichen Verwirrtheitszuständen. Neurologisch: grobschlägiger Tremor.

II/8 (w): Testpsychologisch dementielles Zustandsbild; auch hier wird durch die klinische Untersuchung der Befund bestätigt. Neurologisch: Tremor und kleinschrittiger ataktischer Gang; EEG abnorm.

II/9 (w): An cerebraler Durchblutungsstörung verstorben.

II/10 (w): CT-positiv. Testpsychologisch Demenz, klinisch dafür nur geringe Anzeichen. Neurologisch: Halbseitenzeichen links und Tremor. Das EEG gering abnorm.

II/11 (m): CT-positiv. Testmäßig Demenzzeichen, klinisch ebensolcher Befund. Zusätzlich Ein- und Durchschlafstörungen, traurige Verstimmtheit, Gedanken- und Sprachduktus verlangsamt, affektlabil und -inkontinent, larmoyant, zeitweise ängstlich und paranoid. Neurologisch: Halbseitenzeichen links, positive Pyramidenzeichen beidseits, feinschlägiger Tremor und Ataxie im FNV.

(III/1-III/4 – Kinder von II/1)

III/1 (w): CT-positiv. Während der Pubertät multiple Zwänge, damit verknüpft Versündigungswahn. Im 18. Lebensjahr zeremonieller Waschzwang. Meist dysphorisch, depressiv, mit einzelnen Aggressionsdurchbrüchen. Psychiatrische Behandlung seit dem 20. Lebensjahr; 1. stationäre Behandlung h. o. 1972: morgendliches Pessimum. Antriebslosigkeit, depressive Verstimmung, Zukunftsangst, definierte zwanghaft auftretende Angstgedanken und Zwangsimpulse, Suizidgefährdungen, schwere Ein- und Durchschlafstörungen. Herbst 1975: agitiert, unruhig, hochgradig reizbar und aggressiv. Zwischen-durch einzelne kurze, Stunden bis Tage dauernde, äußerst heftige Angstattacken. Deutliche Verkürzung der Schlafdauer. Zusätzlich Alkohol- und Medikamentenmißbrauch. Nach 1967 stand das hochgradig agitierte, unruhige, antriebsgesteigerte Verhalten mit Gedankenjagden und maniertem Gebaren im Vordergrund. Zunehmend verbale Stereotypien und Perseverationen sowie eine höhergradige Gedächtnissstörung. Ab 1980 traten die Hirnabbauzeichen klinisch noch weiter hervor, die Patientin klagte zunehmend über schwere morgendliche Pessima.

Gegenwärtig besteht ein kritikloses, enthemmtes, läppisches Verhalten mit Merkfähigkeits- und Gedächtnissstörungen, Logorrhoe, Perseverationstendenzen, die Stimmung ist dabei heiter. Wahnideen, Halluzinationen oder paranoide Verarbeitungen sind nicht nachweisbar. Es wird auch nicht mehr über Zwänge berichtet. Der Antrieb ist erhalten, zeitweise etwas angehoben. Biorhythmusstörungen sind nicht nachweisbar.

Gegenwärtiger neurologischer Befund: Kopf und Sensorium frei, erschöpfbarer horizontaler Nystagmus, beim Blick nach rechts zusätzlich mit rotatorischer Komponente etwas sakkadierte Bulbusbewegungen. Unterinnervation des rechten Mundwinkel/facialis, Zungen-tremor. Sehnenreflexe der Extremitäten gut und seitengleich auslösbar. Periorale Unruhebewegungen (angedeutetes Grimassieren), Schnauzbewegungen, die sich bei Belastungen verstärken. Kein Glatzellarreflex, jedoch Greifreflex positiv, keine Pyramidenzeichen. Im FNV deutlicher Endstücktremor beidseits, im VA Fingertremor, rechtsakzentuiert mit choreatischen Unruhebewegungen beider Unterarme und Hände, bei Belastung Verstärkung nach Art von Pillendrehbewegungen. Diadochokinese unauffällig, im Unterberger Tretversuch Tendenz zur Retropulsion, im Blindgang Ataxie und Abweichen nach rechts. Muskeltonus unauffällig, kein Zahnradphänomen. EEG: mäßig abnorm.

III/2 (m): Entzog sich der Untersuchung.

III/3 (w): CT-positiv. 1977 (37. Lebensjahr) erstmals auffällig: Antriebslosigkeit bei subjektiver Gespanntheit und Agitiertheit; Ein- und Durchschlafstörungen, deutliche Verkürzung der Schlafdauer,

Kopfschmerzen und Schwindel. Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, starke Diarrhoeen. 1978 nach affektiver Belastung mehrere Anfälle, die außenanamnestisch nach Art eines Grand-mal geschildert wurden (später gelang es, solche Anfälle zu objektivieren: sie waren von mehreren Minuten Dauer, unter Bewußtseinsverlust mit klonisch-tonischen Krämpfen ohne eindeutige Seitenbetonung oder Seitenbeginn und ohne Carpo-pedal-Spasmus, jedoch mit Zungenbiß und Secessus ablaufend), anschließend jeweils postictale Dämmerzustände. Anfang 1980 abermalige Verstimmung: hochgradige Apathie, unterbrochen von stundenweiser motorischer und gedanklicher Agitiertheit, deutlich angehobener Stimmung, immer jedoch rascher Rückfall in das defiziente, depressive Zustandsbild. Appetit- und Gewichtsverlust, im weiteren ein SMV. Zuletzt (1982) höhergradig angehoben, in der Stimmung euphorisch, motorisch agitiert, Gedanken- und Sprachduktus deutlich beschleunigt, Logorrhoe, zeitweise offenbar bis in die Ideenflucht reichend. Größenwahn, Kritiklosigkeit in finanziellen und privaten Belangen. Gewichtsverlust, Diarrhoeen, Ein- und Durchschlafstörungen mit Verkürzung der Schlafdauer.

Neurologisch (1982): Unruhebewegungen der mimischen Muskulatur, leichter horizontaler Nystagmus mit rotatorischer Komponente, Lidstromor, Myoklonien der perioralen Muskulatur. Massetterreflex gesteigert, linker Mundast des Facialis unterinnerviert. Zungenabweichung nach rechts, grobschlägiger Zungentremor. Sehnensreflexe an den OE und UE etwas gesteigert. Glabellar- und Greifreflex auslösbar, keine Pyramidenzeichen. Im VA feinschlägiger Fingertremor mit einschießenden myoklonischen Zuckungen der Fingerbeuger. Hypodiadochokinese links mehr als rechts unter Mitbewegung der Füße, Gang etwas ataktisch, im Romberg choreiforme Unruhebewegungen beider OE.

Vor-EEGs ergaben unter FL einen massiven Ausbruch von gruppierten Spalten, Polyspike-wave-Komplexen im Beta-Bereich. Klinisch dabei tonisch-klonische Zuckungen. Unter Carbamazepinmedikation kam es zu einer Normalisierung des EEG, zuletzt seitengleiche Aktivität um 9 cs mit geringgradig diffuser Theta-Einstreuung; unter HV und FL keine wesentliche Veränderung. Testpsychologisch Zeichen eines OPS.

III/4 (m): Verstorben. Geburtsasphyxie bei komplikationsloser Geburt und reifem Kind. Ikerus prolongatus ohne Rhesusinkompatibilität, Entwicklungsretardierung. Im weiteren wechselnde spastische, dann wieder tonische Verkrampfungen der Muskulatur, pneumenenzephalographisch mäßige Erweiterung des 3. Ventrikels. 1964 stark wechselnder Muskeltonus, aufgehende, athetoido Bewegungen, Dystonie. Keine Anfälle. Hypocalcämie, Hyperphosphatämie im Serum. Im 14. Lebensjahr die Sprache des Patienten verständlich, spricht einzelne Worte, formt Ein- bis Dreiwortsätze. Kann nachsingend (Gehör unauffällig), IQ ca. 50 (Fanconi A, 1980, mündliche Mitteilung, St. Gallen, Schweiz). An Karzinom 1980 verstorben.

(III/5–III/7 – Kinder von II/2)

III/5 (m): Testmäßig Zeichen eines beginnenden Psychosyndroms, klinisch leichte Merkfähigkeits-, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, zeitweise leicht dysphorisch. Neurologisch: unauffällig, zeitweise linksseitige Kopfschmerzen.

III/6 (m): Testpsychologisch unauffällig, subjektiv seit mehreren Jahren Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, seither depressiv-dysphorisch verstimmt, zeitweise mißtrauisch, affektibel und -inkontinent, abendliche Remission dieser Verfassung. Neurologisch o. B., EEG gering abnorm.

III/7 (w): Testpsychologisch frontobasales Psychosyndrom; klinisch mäßiggradig ausgeprägtes Zwangssdenken und Zwangshandeln, Logorrhoe. Zur Zeit der Menstruation deutlich deprimatives Syndrom. Neurologisch o. B., EEG o. B.

(III/8–III/10, Kinder von II/3)

III/8 (w): Testmäßig Zeichen eines hirnorganischen Psychosyndroms, explorativ bestätigt sich dieser Befund, subjektiv diese Veränderung seit 2 Jahren. Cephalea. EEG gering abnorm.

III/9 (w): CT-positiv. Testmäßig kein Hinweis auf hirnorganisches Psychosyndrom. Explorativ und klinisch objektiv und subjektiv Hin-

weise auf ein deutliches Nachlassen von Konzentrations- und Merkfähigkeit, Alt- und Neugedächtnisleistungen; Nachlassen der Leistungsfähigkeit, subjektiv das Gefühl eines deutlichen Leistungsbruches. Die Probandin leidet unter dieser Empfindung und versucht durch besondere Anstrengung diese Defizienz wettzumachen (Verzeichnen der psychologischen Testbatterie?). Zusätzlich in der Explorationszeit deutliche Hinweise auf phobisch-anankastisches Verhalten. Kollapsneigung bei normalem Blutdruck. Neurologisch diskrete Halbseitenzeichen links. Feinschlägiger Dauertremor auch in Ruhe. Im FNV rechts und links Vorbeizeigen. EEG gering abnorm.

III/10 (w): CT-positiv. Testpsychologisch kein Hinweis auf eine Hirnleistungsstörung. Klinisch: Teilresektionen der linken Mamma wegen Karzinom (1976). Ein Jahr später und seither rezidivierende, jeweils im Herbst beginnende, typisch endomorph-depressive Verstimmungen (Berner 1977). Gutes Ansprechen auf antidepressive Medikation. Auch im Intervall vorhanden ein schweres Zwangssdenken und schwere Zwangsimpulse. Neigung zu Kollaps- und Ohnmachtszuständen bei normalem Blutdruck. Neurologisch: Halbseitenzeichen rechts, feinschlägiger Tremor. EEG o. B.

(III/11, III/12, Kinder von II/4)

III/11 (w): Testmäßig unauffällig; explorativ depressives, prämenstruelles Syndrom (Cohen 1981) mit deutlich morgendlichem Pessimum. Subjektiv Zunahme der Intensität dieser Verstimmungen im Frühjahr. Neurologisch: Halbseitenzeichen links, Hypodiadochokinese beidseits, kein Hinweis auf EPS. Strumektomie.

III/12 (m): Außenanamnestisch fraglich unauffällig gewesen, Tod durch Selbstmord mit Autoabgasen im 2. Lebensjahrzehnt. Anamnestisch keine exogenen Ursachen eruierbar.

(III/13, III/14, Kinder von II/5)

III/13 (w): Testpsychologisch unauffälliger Befund; klinisch prämenstruelles Syndrom. Subjektiv zeitweise Kopfdruck und Schwindel, das EEG gering abnorm. (Die Schilddrüse palpatorisch diffus vergrößert.)

III/14 (w): Testpsychologisch und explorativ unauffällig. Neurologisch: feinschlägiger Fingertremor beidseits, geringfügige Ataxie im Blindgang, EEG gering abnorm.

III/15 (m): Entzog sich der Untersuchung.

(III/16, III/17, Kinder von II/6)

III/16 (m): Testpsychologisch und psychiatrisch-klinisch unauffällig, neurologisch und EEG ebenfalls unauffällig.

III/17 (w): Testpsychologisch, explorativ und neurologisch unauffällig, EEG o. B.

(III/18–III/22, Kinder von II/7)

III/18 (w): Testpsychologisch unauffällig; anamnestisch: nach schwerer exogener Belastung passagerer Tranquillizer- und Alkoholmissbrauch. Zum Untersuchungszeitpunkt mäßige Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörung, depressive Verstimmung, verzweifelt, ängstlich, agitiert. Ein- und Durchschlafstörungen, Obstipation, Nachlassen des Appetits. Keine Gewichtsabnahme. Cephalea, Kollapsneigung (bei normalem Blutdruck). Neurologisch und EEG o. B.

III/19 (w): Testpsychologisch o. B. Explorativ: anamnestisch mehrere Phasen von Verstimmtheit: einerseits deprimiert-ängstlich, verzweifelt und zurückgezogen; deutliche Ein- und Durchschlafstörungen, häufige Übelkeit und Kopfschmerzen, Obstipation, Schweißausbrüche. Andererseits Phasen von übersteigerter Aktivität, kritiklosen Geldausgaben, deutlich distanzlosem Verhalten, gesteigertem Appetit und Unruhezustände sowie dann Abundanz von Tranquillizern und Alkohol, Verkürzung der Schlafdauer. Neurologisch im wesentlichen unauffällig, das EEG grenzwertig abnorm. Strumektomie.

III/20 (w): Außenanamnestisch angeblich unauffällig, im 2. Lebensjahrzehnt Tod mit Partner in erweitertem Suizid.

III/21 (w): Testpsychologisch unauffällig, explorativ unauffällig, neurologisch frei, EEG im Rahmen der Norm. Subjektiv Neigung zu Schwindzuständen, diffuse Schilddrüsenvergrößerung.

III/22 (m): Testpsychologisch und psychopathologisch unauffällig. Neurologisch feinschlägiger Fingertremor, Cephalea, das EEG mäßig abnorm.

(III/23–III/25, Kinder von II/9)

III/23 (w): Testpsychologisch Verdacht auf hirnorganisches Psychosyndrom, psychopathologisch unauffällig. Neurologisch: Halbseitenzeichen links, subjektiv Kopfdruck. Das EEG gering abnorm (Frühgeburt, Geburtsgewicht 1600 g).

III/24 (w): Testpsychologisch Verdacht auf hirnorganisches Psychosyndrom. Psychopathologisch unauffällig, neurologisch o.B. EEG gering abnorm.

III/25 (w): Testpsychologisch Hinweise auf organisches Psychosyndrom, klinisch zeitweise überwertige Ideen, ansonsten unauffälliger Befund. Neurologisch o. B. EEG im Rahmen der Norm. (Als Kind Jodkur wegen Struma.)

(III/26–III/29, Kinder von II/10)

III/26 (m): Testpsychologisch unauffällig, klinisch o.B.; subjektiv leichte Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörung. Neurologisch unauffällig, subjektiv das Gefühl schweren Kopfdrucks, das EEG gering abnorm.

III/27 (m): Testpsychologisch und psychopathologisch unauffällig. Beidseitiger horizontaler Nystagmus, im FNV Vorbeizeigen links. EEG o. B.

III/28 (m): Testpsychologisch Zeichen eines beginnenden psycho-organischen Syndroms. Subjektiv seit mehreren Jahren leichte Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen, Zwangsenken, Zwangsimpulse und Zwangshandlungen. Explorativ: leicht dysphorisch und misstrauisch. Keine vegetative Symptomatik, keine Biorhythmusstörung. Neurologisch: Cephalea; Sehnenreflexe aller Extremitäten fraglich gesteigert, feinschlägiger Fingertremor. Das EEG o. B. Die Schilddrüse diffus vergrößert.

III/29 (w): Testpsychologisch Verdacht auf psychoorganisches Syndrom, klinisch in dieser Hinsicht jedoch unauffällig. Zwangssdenken. Kollapsneigung bei normalem Blutdruck. Neurologisch o.B., das EEG mäßig abnorm. Gnathio-palato-schisis.

III/30 (w): Kind von II/11, entzog sich der Untersuchung (unmittelbar vor Fertigstellung der Arbeit erfahren wir von II/11, daß seine Tochter (III/30) eine seit mehreren Monaten aufgetretene, deutliche Vergrößerung der Persönlichkeit, Reizbarkeit und Affektdurchbrüche zeige).

Ein zusammenfassender Überblick über die erhobenen Befunde ergibt folgendes Bild: von 45 Probanden verstarben bisher insgesamt 12, davon 4 an cerebralen Durchblutungsstörungen, 2 im jugendlichen Alter durch Selbstmord. Bei 31 durchgeföhrten CT-Untersuchungen konnten bei 7 Probanden bilaterale symmetrische Stammganglienverkalkungen nachgewiesen werden.

Mögliche anamnestische Hinweise auf das Vorliegen einer Parathormondysfunktion ergaben sich bei I/4 und III/4. Es fanden sich Verdachtsmomente für eine Störung im Parathormon-, Calcium- und Phosphorstoffwechsel bei insgesamt

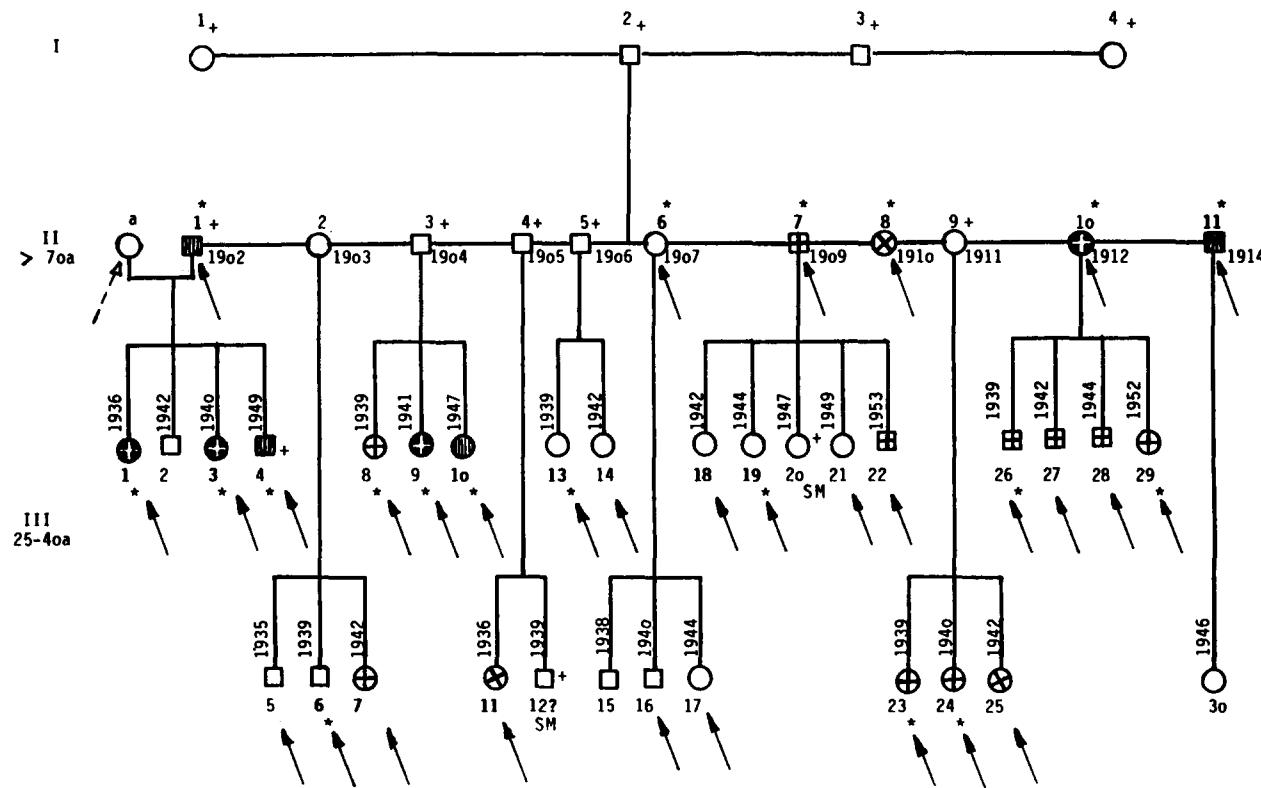


Abb.1. Stammbaum der genannten Sippe: → = untersuchte Probanden, Geburtsjahr, II/a mituntersuchte Mutter des Familienzweiges II/1 bzw. III/1–4. Schwarze Zeichen = CT-Positiv (III/4, Verdachtsfall). Fettgedruckte Ziffern bezeichnen Probanden mit deutlichen Symptomen nach Art affektiver Erkrankungen (III/12 durch SM verstorben). *= Probanden mit gleichzeitigen (zum Teil diskreten) psychopathologischen, neurologischen, testpsychologischen und EEG-Veränderungen. † = verstorben, III/20 SM ohne deutliche Hinweise auf „affektive Symptome“. PH-, PPH- Fälle mit nachweisbarer Parathormonstoffwechselstörung: + = PH; × = Verdacht auf PPH; gleiche Symbole auf schwarzem Grund bei CT-positiven Fällen. Schraffur: CT-positive Fälle ohne durchgeführte PTH-Stoffwechseldiagnostik oder ohne Befund (II/11, III/10).

Tabelle 1. Calcium, Phosphor und Magnesium im Serum, Parathormon- und cAMP-response der Probanden, (Verdachts-)Diagnosen nach Calcium-, PTH-Spiegel und cAMP-response. Ein Hypoparathyreoidismus durch Magnesiummangel konnte ausgeschlossen werden

Patient Nr.	Ca-S.	P-S.	Mg	PTH	cAMP	(Verdachts-(Diagnosen))
II/1	2,22	0,87	2,7	0,53	—	—
II/6	2,27	1,00	2,5	0,22	> 10	—
II/7	2,32	1,06	2,2	0,31	< 10	PH
II/8	2,17	0,93	2,3	0,83	> 10	PPH?
II/10	2,27	1,00	3,8	0,34	< 10	PH
II/11	2,27	0,74	2,5	0,30	> 10	—
III/1	2,25	0,94	2,4	0,57	< 10	PH
III/3	2,25	1,23	2,3	0,56	< 10	PH
III/6	2,34	1,13	2,2	0,74	—	—
III/7	2,34	1,10	2,4	0,68	< 10	PH
III/8	2,54	1,58	2,0	0,31	< 10	PH
III/9	2,05	0,97	3,2	0,33	< 10	PH
III/10	2,54	1,13	2,0	0,61	> 10	—
III/11	2,14	0,74	2,2	3,45	> 10	PPH?
III/13	2,27	1,23	2,5	0,17	—	—
III/14	2,22	0,90	2,0	0,35	—	—
III/17	2,29	1,19	2,7	0,36	> 10	—
III/18	2,22	1,13	2,4	0,32	—	—
III/19	2,22	1,13	2,3	0,29	> 10	—
III/22	2,34	1,03	2,3	0,45	< 10	PH
III/23	2,22	1,13	2,3	0,48	< 10	PH
III/24	2,22	1,23	2,4	0,86	< 10	PH
III/25	2,09	1,16	2,2	0,70	> 10	PPH?
III/26	2,24	0,97	2,8	0,32	< 10	PH
III/27	2,34	1,16	2,1	0,25	< 10	PH
III/28	2,34	0,94	2,9	0,40	< 10	PH
III/29	2,22	1,03	2,5	0,35	< 10	PH
Norm (mmol)	2,25–2,70/l	0,81–1,55	1,8–2,7 mg/dl	–0,5 µg/l	≥ 10fach	

17 von 30 untersuchten Probanden, nämlich bei 14 Hinweise auf PH, bei 3 weiteren ein gewisser Verdacht auf PPH. Zehn Patienten wiesen keine eindeutigen pathologischen Veränderungen auf. Bei 2 weiteren (I/4, III/4) ergibt sich anamnestisch ein Verdacht auf eine Calcium-Phosphor-Stoffwechselstörung.

Bei 19 von 31 untersuchten Probanden fanden sich gleichzeitig testpsychologische, psychopathologische, neurologische und im EEG nachweisbare Abweichungen vom Normbefund.

Im Stammbaum sind die Probanden mit deutlich affektiver Symptomatik eingezzeichnet.

Das gesamte Probandenkollektiv beider untersuchten Generationen, Männer wie Frauen, war kleinwüchsig, wies eine Rundgesichtigkeit und verkürzte Mittel- und Endphalangen auf; I/4 wird als Zwergin beschrieben. Bei 5 von 6 Probanden der 2. Generation fanden sich Hinweise auf erhöhte intracerebrale Verkalkungsneigung (z.B. Falxverkalkungen). Bei 10 von 24 untersuchten Probanden der Kindergeneration ebenfalls!

Diskussion

Durch die breit gefächerte Diagnostik versuchten wir bei den Probanden intracerebrale Verkalkungen auszuschließen, die durch andere Nebenschilddrüsenstörungen bzw. Parathormondysfunktionen hervorgerufen werden (Barwick und Wenden-

burg 1973; Löwenthal und Bruyn 1968; Muenter und Wishnant 1968; Voigt et al. 1978). Aufgrund von CT-Untersuchungen konnten (Gefäß-)Mißbildungen, Tumoren und parasitäre Ursachen weitgehend ausgeschlossen werden. Lipid- und Glucosestoffwechsel schienen entsprechend unseren Befunden bei den Probanden nicht verändert. Bestrahlungen, Zytostatika- oder Vitamin-D-Therapien lagen anamnestisch bzw. um den Untersuchungszeitpunkt nicht vor. BSG, Leuko, Elektrophorese, Körpertemperatur und internistischer Status ergaben keine Hinweise auf das Vorliegen entzündlicher Prozesse. Dysfunktionen von Schilddrüse und Nebennieren sind nach den erhobenen Befunden unwahrscheinlich. Für das in der Literatur öfters zitierte Syndrom: Hypoparathyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz, Moniliasis, Steatorrhoe, Hashimoto-Thyroiditis und Hepatitis (Bronskey et al. 1958; Bruyn et al. 1964) fanden sich in keinem Fall klinische oder laborchemische Hinweise.

Wir sind uns bewußt, daß diverse biochemische Untersuchungen, weil sie unter ambulanten Bedingungen vorgenommen werden mußten, nur bedingt verwertbar sind. Es war andererseits nicht möglich, diese große Gruppe freiwilliger Probanden über längere Zeit stationär aufzunehmen und unter kontrollierten Bedingungen (z.B. Diät) zu halten. Da aber in der verfügbaren Literatur eine so große Sippe mit dem Auftreten bilateral symmetrischer Stammganglienverkalkungen bisher nicht aufscheint, halten wir die Vorstellung der von uns erhobenen Befunde trotz möglicher Fehlerquellen für gerechtfertigt.

Tabelle 2. Kupfer- und Coeruloplasminwerte der untersuchten Probanden

Patient Nr.	Cu m: 70–140 mg/dl f: 85–155 mg/dl	Coeruloplasmin 36–74 mg/dl
II/6	109	56
II/7	70	34
II/8	90	45
II/10	81	40
II/11	89	44
III/1	96	67
III/3	233	63
III/6	83	41
III/7	92	46
III/8	96	40
III/9	111	55
III/10	113	38
III/11	93	47
III/13	80	35
III/14	126	48
III/17	195	79
III/18	81	40
III/19	143	76
III/22	64	30
III/23	95	48
III/24	85	41
III/25	81	40
III/26	81	40
III/27	81	40
III/28	82	41
III/29	135	72

HP und PH unterscheiden sich durch ein erniedrigtes bzw. normales (evtl. erhöhtes) Parathormon, beide jedoch zeigen herabgesetzte Serumcalcium- und erhöhte Serumphosphorwerte, der PPH weist meist ein normales, selten ein erhöhtes Parathormon, bei jedoch normalen Calcium- und Phosphorwerten im Serum auf. Erhöhte Serumphosphorwerte sind nur beschränkt diagnostisch verwertbar, eine verminderte oder normale Phosphatiurese ist nicht verwertbar. Eine Differenzierung des PH und PPH ist über die cAMP-Ausscheidung im Harn nach Parathormonstimulation möglich. Beim PPH, ebenso beim HP steigt das cAMP im Harn an, beim PH ist die cAMP-Ausscheidung vermindert (Barwick 1976). Dieser Nachweis wird für zuverlässiger als der Ellsworth-Howard-Test angesehen.

Schon in der Großelterneneration unseres Kollektivs scheint ein Hinweis (I/4) auf eine Albrightsche Osteodystrophie auf. Zudem spricht der bei allen Probanden vorhandene Minderwuchs, die Rundgesichtigkeit und die Fingerverkürzung (Schwarz 1964) für eine, in dieser Familie generalisiert auftretende Veränderung in dem von Albright et al. (1942, 1952) beschriebenen Sinn.

In der untersuchten Sippe finden wir nach unseren Befunden Hinweise auf Störungen mit Parathormonresistenz, da die Diagnose eines PH, nach zuverlässiger Bestimmung des immunreaktiven Parathormons im Serum und der cAMP-Ausscheidung im Harn nach Verabreichung von aktivem Parathormon, als ausreichend gesichert gilt.

In der Literatur (Barwick 1976; Schwarz 1964) werden Übergangsformen zwischen dem PH und PPH diskutiert. So

postuliert Schwarz eine gemeinsame genetische Grundlage und nosologische Einheit für PH und PPH aufgrund des gemeinsamen familiären Vorkommens. Nachdem in unserem Probandenkollektiv die Calciumspiegel relativ gering erniedrigt sind, mag dies ein Hinweis auf eine sogenannte „latente Tetanie“ (Simpson 1952) sein. Tetanieformen Krämpfe oder ein Chvosteksches Zeichen konnten bei keinem unserer Probanden gefunden werden. Sowohl das Chvosteksche wie auch das Troussausche Zeichen sind aber nicht selten falsch negativ oder falsch positiv (Kirstein und Kugelberg, zit. bei Robinson et al. 1954; Simpson 1952).

Die bei III/3 aufgetretenen tonisch-klonischen Krämpfe waren anamnestisch wie auch in der klinischen Beobachtung und dem EEG eindeutig Anfällen aus dem epileptischen Formenkreis zuordenbar (Grand-mal-Typ). EEG-Veränderungen bei bilateral symmetrischen Stammganglienverkalkungen werden seit breiter Anwendung dieser Technik von vielen verschiedenen Autoren beschrieben (Löwenthal und Bruyn 1968). Auch über Anfälle aus dem epileptischen Formenkreis wird berichtet (Bronskey et al. 1958), wobei nach einer Zusammenstellung von Hubener et al. (1982) bei hormonellen Veränderungen die EEG-Veränderungen deutlicher zu sein scheinen als bei anderen Ursachen der bilateralen Stammganglienverkalkung.

Diese EEG-Veränderungen scheinen am ehesten durch Veränderungen zentraler Hirnregionen, bedingt durch das Auftreten von Pseudokalk bzw. Kalzifizierung, hervorgerufen zu sein. Pathogenetisch liegt also ein anderer Mechanismus vor als bei EEG-Veränderungen, wie sie bei Hypocalzämie bzw. hypocalzämischer Tetanie vorhanden sind und von welchen sie differentialdiagnostisch abzugrenzen wären.

In jenen Fällen, bei welchen im CT Stammganglienverkalkungen aufschienen, liegt ein Verdacht auf Calcium- und Phosphorstoffwechselstörung vor. Der positive CT-Befund bedeutet, daß die lokale Verkalkung ein Ausmaß angenommen hat, die sie im CT sichtbar macht (etwa ab 70 CT-Einheiten (Goldscheider et al. 1980)). Dies bedeutet jedoch nicht, daß andere unserer Fälle mit Calcium- und Phosphorstoffwechselstörung bei CT-negativem Befund noch keine hirnlokalen pathologischen Veränderungen aufweisen (z. B. Pseudokalk (Spatz 1922; Erbslöh und Bochnik 1958; Jellinger und Summer 1960; Löwenthal und Bruyn 1968; Smyers-Verbeke et al. 1975)), die nur aufgrund der noch ungenügenden Dichteänderung den CT-Schwellenwert nicht erreichen und daher mit dieser Technik nicht diagnostiziert werden können. Nach der Zusammenstellung von Bronsky et al. (1958) kann als untere Grenze der Dauer bis zur manifesten Entwicklung von Stammganglienverkalkungen ein Zeitraum von mehreren Monaten bis etwa 1½ Jahren angenommen werden.

Tabelle 3. EEG-Veränderungen bei Fällen mit nachgewiesener Stammganglienverkalkung. Eigene Fälle aus vorliegender Untersuchung (*) bzw. andere, hier nicht publizierte parathyreoprive Patienten nach Strumektomie

Autor	Anzahl	Abnormes EEG	Abnorme CT
HP und PH*, PPH* Patienten			
Hubener	7	5	5
Eigene*	17*	8*	7*
Parathyreoprive Patienten (nach Strumektomie)			
Hubener	20	2	4
Eigene	4	3	3

Andererseits können auch Jahre bis Jahrzehnte (König und Haller 1983b) bis zum Auftreten einer manifesten Symptomatik vergehen, die nach Stammganglienverkalkungen fahnend läßt.

Die sogenannten „Hirnsteine“ wurden unter Zugrundlegung moderner Techniken von Smyers-Verbeke et al. (1975) untersucht, nachdem schon früher zahlreiche Untersuchungen dieser Frage nachgegangen waren (Barwich 1976; Bronsky et al. 1958; Erbslöh und Bochnik 1958; Constantiniidis et al. 1978; Fahr 1930; Guseo et al. 1975; Jellinger und Summer 1960; Kucsko und Seitelberger 1952; Löwenthal und Bruyn 1968; Voigt et al. 1978; Volland 1940). Außer Calcium und Phosphor fanden die erstgenannten Autoren einen großen Magnesium- und Kupferanteil (abgesehen von anderen Elementen). Die für uns am leichtesten zu untersuchenden Substanzen, Magnesium und Kupfer (dazu Coeruloplasmin) zeigt Tabelle 3 (s.d. auch Nyland und Skre 1977).

Im Gegensatz zu früheren Annahmen scheint sich für die zu diskutierende Untergruppe der Stammganglienverkalkungen die Calcium- und Phosphorstoffwechselstörung aufgrund einer Nebenschilddrüsenunterfunktion bzw. Parathormonresistenz als pathognomonisch herauszustellen. Unseres Erachtens kann daher nicht nach einer Vererblichkeit des Symptoms „Stammganglienverkalkung“ gesucht werden, sondern es ist die Vererblichkeit der Grundstörung zu überlegen: in der Kindergeneration unserer Sippe mit den meisten (noch lebenden) Probanden finden sich von 17 untersuchten Frauen 13 mit Verdacht auf Calcium-Phosphorstoffwechselstörung, von 9 untersuchten Männern weisen 6 diesen Verdacht auf. Dies korreliert auffällig mit der von Löwenthal und Bruyn (1968) angeführten Relation der Geschlechter von 2:1 (weiblich:männlich) für den PH. Bei den in seiner Zusammenstellung angeführten 50 Fällen von HP findet sich eine Geschlechterrelation von 24 männlich:26 weiblich, bei den 40 Fällen von PH eine Relation von 15 männlich:25 weiblich (Bronsky et al. 1964). Löwenthal und Bruyn (1968) nehmen einen X-chromosomal Erbgang an. Die Arbeiten, die sich mit gene-

tischen Fragen auseinandersetzen, kommen zu durchaus unterschiedlichen Schlußfolgerungen.

Bis auf die cAMP-Stimulation konnte II/1 relativ genau untersucht werden, er bietet überdies einen CT-positiven Befund, die ebenfalls untersuchte Gattin war klinisch und in den erhobenen biochemischen Parametern unauffällig. Bei III/4 (s. Falldarstellung) glauben wir (wie auch Fanconi A, mündliche Mitteilung, St. Gallen, Schweiz), aufgrund der Hypocalcämie², Hyperphosphatämie¹, Idiotie, extrapyramidalen Bewegungsstörungen sowie des Minderwuchses den Verdacht auf eine bilateral symmetrische Stammganglienverkalkung aussprechen zu können. Damit ergäbe sich ein Hinweis auf einen autosomal dominanten Erbgang (wechselseitige Penetranz).

Weiterhin unklar bleiben jedoch die Ursachen der Entstehung bilateral symmetrischer Stammganglienverkalkungen und auch der Zeitpunkt ihres Auftretens. Sowohl aus unseren Beobachtungen wie auch aus der Literatur (Bronsky et al. 1958) scheinen Verkalkungen dieser Art angeboren (III/4), um das 3. Lebensjahrzehnt (III/1, III/3, III/9, III/10) und mit beginnendem Senium klinisch auftreten zu können (II/1, II/10, II/11). Bei dieser Vereinfachung zu bedenken ist jedoch die offenbar unterschiedliche Latenz bis zum Vorliegen manifester Symptome bzw. einer nachweisbaren Stammganglienverkalkung, die auch für parathyreoprive Fälle beschrieben wurde (Schafroth 1958; König und Haller 1983b).

In unserer Sippe finden sich außer den im CT nachgewiesenen Stammganglienverkalkungen bei 15 Probanden Zeichen für eine gesteigerte intracraniale Verkalkungsbereitschaft (Falkverkalkungen, Hyperostosen, Verkalkungen der Glandula pinealis oder Plexus choroideus). Dies steht im Einklang mit sonst publizierten Daten über die relative Häufigkeit des Vorkommens derartiger Veränderungen (Friedmann und Thun 1978). Bei den Untersuchungen und anamnestisch fanden sich keine Hinweise auf extracraniale Verkalkungen (z.B. subcutan in 34 bis 44% der Fälle (Barwich 1976)), wie auch bei den von uns durchgeföhrten Augenhintergrunduntersuchungen sich keine Hinweise auf Katarakte ergaben (Spaltlampenuntersuchungen wurden nicht durchgeführt).

Wie schon festgestellt, bedarf die klinische Symptomatik in den einzelnen Facetten der Erkrankung bestimmter Schwellenwerte des pathologischen Substrates, um manifest zu werden. Dies gilt z.B. für die Hypocalcämie, aber auch z.B. für die neurologische oder psychiatrische Symptomatik. So beschreiben Bruyn et al. (1964) epileptische Anfälle in etwa 50% der Fälle (bei uns 1 Fall (III/3)). Löwenthal und Bruyn schreiben von etwa 30% der Fälle mit extrapyramidalen Symptomen, Levin (1961) von etwa 20%. In der von Boller et al. (1977) gegebenen Zusammenfassung werden in 6 von 10 zitierten Arbeiten extrapyramidal Symptome festgestellt. Bei unserem Probandengut finden wir in der Elterngeneration, die allerdings ein hohes Lebensalter aufweist, bei allen CT-positiven Probanden extrapyramidal Symptome; zusätzlich bei allen CT-positiven Probanden der Kindergeneration und bei III/6. Die von uns in den Falldarstellungen beschriebenen extrapyramidalen Symptome reichen von geringer bis starker Intensität und weichen nicht von den in der Literatur gemachten Beobachtungen ab (Boller et al. 1977; Löwenthal und Bruyn 1968). Auch choreatische Unruhebewegungen wurden beobachtet (III/6), dazu auch König und Haller (1983A, b).

2 (Bei soweit ausgeglichener Ernährung)

Tabelle 4. Vererbungslehrgang nach Beobachtungen verschiedener Autoren (? = eindeutige Zuordnung der Syndrome nicht immer möglich)

Autor	Autosomal dominant	Autosomal recessiv	X-linked
Babbit et al. (1969)	×		
Barwich (1976)	×		
Boller et al. (1977)(?)	×		
Bruyn et al. (1964) (?)		×	
Constantinidis et al. (1978)	×		
Foley (1951) (?)	×		
Fritzsche (1935) (?)		×	
Greenberg et al. (1972)			×
Löwenthal und Bruyn (1968)			× (dom.)
Matthews (1957) (?)		×	
Moskowitz (1971) (?)	×		
Nyland und Skre (1977)		×	
Palubinskas und Davies (1959) (?)	×		
Roberts (1959)	×		
Sala und Savoldi (1959) (?)		×	
Schafroth (1958) (?)	×		
Schwarz (1964)			× (dom.)
König und Haller (1984)	×		

Auch die psychopathologischen Symptome entsprechen ähnlichen, in der Literatur beschriebenen Fällen. Von diesen chronischen Verläufen müssen metabolische Psychosen (Webb und Gehi 1981) z.B. aufgrund akuter Hypocalcämie abgegrenzt werden. Den Beobachtungen, wonach Schwachsinnssformen mit einer überzufälligen Häufigkeit auftreten (bis zu 60%), können wir nicht folgen, wir finden in unserem Kollektiv einen schweren Schwachsinnfall bei sonst durchschnittlich begabten Probanden. Die psychopathologischen Veränderungen sind vermutlich auf ein sich zunehmend entwickelndes hirnorganisches Psychosyndrom (Bleuler 1969) zurückführbar, dürften anfangs jedoch Dekompensations- und Kompressionsphasen der Hirnleistung aufweisen. Dekompensationsphasen bieten ein buntes psychopathologisches Bild (Constantinidis et al. 1978; Löwenthal und Bruyn 1968; Nyland und Skre 1977; Roberts 1959), wobei jedoch mit einer besonderen Häufung Zustände, die affektive Psychosen vortäuschen können, auftreten dürften. Ansonsten werden Zwangsmechanismen beschrieben, wie auch agitiert-zerfahrene Zustände mit Wahn und Halluzinationen. Gesamthaft finden sich bei 33 gezählten Fällen 14 Personen mit affektiven (vor allem depressiven) Symptomen und 2 Selbstmörder. Zusätzlich zu der umrissenen Symptomatik liegen jeweils (deutliche) Zeichen der Hirnleistungsverminderung vor, so daß die genannten psychopathologischen Veränderungen nosologisch den hirnorganisch begründbaren Psychosen zuzuordnen wären.

Bei den von uns beschriebenen Fällen, insbesondere bei jenen mit manifester Stammganglienverkalkung, nehmen wir nicht an, daß eine mögliche Parathormon- und somit Calcium- und Phosphorstoffwechselstörung eine direkte Ursache für die oben genannten Auffälligkeiten darstellt. Wir gehen eher von der Annahme aus, daß zum Teil CT-nachweisbare hirnorganische Veränderungen, zum Teil solche, die noch unter der Nachweisgrenze liegen, als Kausalfaktor anzusehen sind.

Literatur

- Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W (1942) Pseudohypoparathyroidism, an example of Seabright-Bantam syndrome. Report of three cases. *Endocrinology* 30:922
- Albright F, Forbes AP, Henneman P (1952) Pseudopseudohypoparathyroidism. *Trans Assoc Am Phys* 65:337
- Aurbach GD (1971) Genetic disorders involving parathyroid hormone and calcitonin. In: Birth defects. Original article series VII:6
- Babbitt DP, Tang T, Dobbs F, Berk R (1969) Idiopathic familial cerebrovascular ferrocalcinosis (Fahr's disease) and review of differential diagnosis of intracranial calcification in children. *Am J Roentgenol, Radium Ther Nucl Med* 105:352-358
- Barwick D (1976) Symmetrische Stammganglienverkalkungen (Morbus Fahr) und ihr familiäres Vorkommen. *Nervenarzt* 47:253-257
- Barwick D, Wendenburg HH (1973) Symmetrische Stammganglienverkalkungen (Morbus Fahr) und ihre Differentialdiagnosen. *Fortschr Röntgenstr* 119:475-481
- Berner P (1977) Psychiatrische Systematik. (Unter Mitarbeit von K Kryspin-Exner) Huber, Bern Stuttgart Wien
- Bleuler E (1968) Lehrbuch der Psychiatrie, 11. Auflage (umgearbeitet von M Bleuler). Springer, Berlin Heidelberg New York
- Bochnik HJ (1953) Nekrosekalk und kalzifizierende Organisation im Gehirn. *Dtsch Z Nervenheilkd* 169:358-382
- Boller F, Boller M, Gilbert J (1977) Familial idiopathic calcification. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 40:280-285
- Bronsky D, Kushner DS, Dubin A, Snapper I (1958) Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 37:317-352
- Bruyn GW, Bots GThAM, Staal A (1964) Familial bilateral vascular calcification in the central nervous system. *Psychiatr Neuropathol Neuropathol (Amst)* 67:342-376
- Cohen J (1981) Das praemenstruelle Syndrom. *Ciba Revue*
- Constantinidis JC, Aubert MA, Tissot RT (1978) Contribution à l'étude des calcifications pallidodentelées. *Arch Suisses Neuropathol Neurochir Psychiatr* 122:237-251
- Erbslöh F, Bochnik HJ (1958) Symmetrische Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn. In: Lubarsch O, Henke F, Rössle R (Hrsg) Handbuch der Speziellen Pathologie, Anatomie und Histologie, Bd 13/II. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg, pp 1768-1809
- Fahr Th (1930) Idiopathische Verkalkungen der Hirngefäße. *Centralblatt Allgem Pathol Pathol Anat L* 4:129-133
- Foley J (1951) Calcification of the corpus striatum and dentate nuclei occurring in a family. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 14:253-261
- Friedmann G, Thun F (1978) Diagnose und Differentialdiagnose intracranialer Verkalkungen. *Röntgenblätter* 31
- Fritzsche R (1935) Eine familiär auftretende Form von Oligophrenie mit röntgenologisch nachweisbaren symmetrischen Kalkablagerungen im Gehirn, besonders in den Stammganglien. *Arch Neuropathol Psychiatr* 35:1-29
- Goldscheider HG, Lischewski R, Claus D, Streibl W, Waiblinger G (1980) Klinische, endokrinologische und computertomographische Untersuchungen zur symmetrischen Stammganglienverkalkung (M. Fahr). *Arch Psychiatr Nervenkr* 228:53-65
- Greenberg SR, Karabell S, Saade GA (1972) Pseudohypoparathyroidism. *Arch Int Med* 129:633-637
- Guseo A, Boldizsár F, Gellért M (1975) Elektronenoptische Untersuchungen bei „striato-dentaler Calcifikation“ (M. Fahr). *Acta Neuropathol* 31:305-313
- Haller R, König P (1981) Multidisziplinäre Diagnostik beim Fahr'schen Syndrom, einer familiär auftretenden Erkrankung. *Wien Klin Wochenschr* 93:486-489
- Hesch RD, McIntosh C, Lüderitz B, Hauswaldt C, Schuster R (1974) Schema zu einer Diagnostik bei primärem Hyperparathyreoidismus. *Dtsch Med Wochenschr* 99:2562-2570
- Hubener K, Schneider E, Becker H, Pflug L, Usadel KH, Kollmann F (1982) Neurologische, feinmotorische und elektroenzephalographische Befunde bei Kranken mit primärem und sekundärem Hypoparathyreoidismus sowie idiopathischen Stammganglienverkalkungen. *Nervenarzt* 53:308-317
- Jellinger K, Summer K (1960) Zusammentreffen von Neuromyelitis optica mit schweren progressiven symmetrischen Pseudokalk- und Kalkablagerungen im Gehirn. *Arch Neuropathol Neurochir Psychiatr* 86:82-100
- König P, Haller R (1982) Initial psychopathological alterations in Fahr's syndrome: A preliminary report. *Biol Psychiatr* 17:449-453
- König P, Haller R (1983a) Extrapiramidale Symptome als (Initial-) Symptomatik der bilateral symmetrischen Stammganglienverkalkung (Fahr'sches Syndrom). In: Gänshirt H (Hrsg) Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Parkinsonismus. Editiones Roche, Basel
- König P, Haller R (1983b) Das Fahr'sche Syndrom. *Chir Praxis* 31:209-212
- König P, Haller R, Feuerstein P (1980) Morbus Fahr — familiäres Auftreten. In: Lechner H (Hrsg) Diagnostik und Therapie cerebraler Abbauprozesse. Perimed, Wien
- Kucska L, Seitlberger F (1952) Zur Kenntnis der diffusen symmetrischen Kalkablagerungen im Gehirn. *Wien Z Nervenheilkd* V:228-251
- Levin FL, Kunin AS, Donaghy RMP, Hamilton WW, Maurer JJ (1961) Intracranial calcification and hypoparathyreoidism. *Neurology* 11:1076-1080
- Löwenthal A, Bruyn GW (1968) Calcification of the strio-pallido-dentate system. *Handbook of clinical neurology*. North Holland, Amsterdam, pp 703-725
- Matthews WB (1957) Familial calcification of the basal ganglia with response to parathormone. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 20:172-177
- Moskowitz MA, Winickoff RN, Heinz ER (1971) Familial calcification of the basal ganglia. *N Engl J Med* 285:72-77

- Muenter MD, Wishnant JP (1968) Basal ganglia calcification, hypoparathyroidism and extrapyramidal motor manifestations. *Neurology* 18: 1075–1083
- Nyland H, Skre H (1977) Cerebral calcinosis with late onset encephalopathy; unusual type of pseudo-pseudohypoparathyroidism. *Acta Neurol Scand* 56: 309–325
- Palubinskas AJ, Davies H (1959) Calcification of the basal ganglia of the brain. *N Engl J Med* 285: 72–77
- Roberts PD (1959) Familial calcification of the cerebral basal ganglia and its relation of hypoparathyroidism. *Brain* LXXXII: 599–609
- Robinson PK, Carmichael AE, Cumings JN (1954) Idiopathic hypoparathyroidism. A study of three cases. *Q J Med* 23: 383–402
- Sala E, Savoldi F (1959) A contribution to the hereditary forms of M. Fahr. *Sist Nerv* 11: 46–73
- Schafroth JH (1958) Familiäre symmetrische Gehirnverkalkung. *Schweiz Med Wochenschr* 50: 1269–1273
- Schwarz G (1964) Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus. In: Hegglin R, Leuthardt F, Schoen R, Schwieg H, Zollinger HU (Hrsg) Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik, Bd 5. Springer, Berlin Göttingen Heidelberg New York
- Schwarz G, Bahner F (1963) Die Genetik des Pseudo- und des Pseudohypoparathyreoidismus. *Dtsch Med Wochenschr* 88: 240–245
- Simpson JA (1952) The neurological manifestation of idiopathic hypoparathyroidism. *Brain* 75: 76–90
- Smyers-Verbeke J, Michotte Y, Pelsmaekers J, Löwenthal A, Massart DL, Dekegel D, Karcher D (1975) The chemical composition of idiopathic nonarteriosclerotic cerebral calcifications. *Neurology* 25: 48–75
- Spatz H (1922) Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems. *Z Ges Neurol Psychiatr* 77: 261
- Voigt KV, Schumacher M, Ostertag C, Kraft B (1978) Röntgenologische Diagnose und Differentialdiagnose der Stammganglienverkalkungen. *Radiologe* 18: 113–128
- Volland W (1940) Über intracerebrale Gefäßverkalkungen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 111: 5–47
- Webb WL, Gehi M (1981) Electrolyte and fluid imbalance: neuro-psychiatric manifestations. *Psychosomatics* 22: 199–203

Eingegangen am 21. Juli 1984