

Weiterer Beitrag zur Kenntnis der Hallervorden-Spatzschen Krankheit*

F. GALLYAS und ST. KÖRNYEY

Neurologisch-Psychiatrische Universitätsklinik Pécs, Ungarn

Eingegangen am 15. August 1968

A Further Contribution to the Knowledge of Hallervorden-Spatz Disease

Summary. Clinical, chemical and histological findings are reported from another member of a family with Hallervorden-Spatz disease. Earlier investigations of this family were previously published. The clinical and neuropathological findings from a brother are of particular relevance.

Renewed analysis corroborated the finding of moderate cupriuria. Histologically, florid fatty decomposition was found in the globus pallidus. Also in agreement with earlier findings from the deceased brother, chemical analysis of the brain showed increased iron content in the pallidum and substantia nigra. In spite of this high iron content, only small amounts of iron and chalk could be demonstrated histochemically. Examination in vivo by means of ^{59}Fe showed that the iron storage in the affected areas of the brain could not be influenced by the iron binding substance desferrioxamine B.

It seems justified to conclude that in Hallervorden-Spatz disease the iron in the affected areas is tightly bound to substances of high molecular weight.

Key-Words: Hallervorden-Spatz Disease — Basal Ganglia — Iron Metabolism — Axonal Swelling.

Zusammenfassung. Bericht über klinische Untersuchungen mit chemischen Ergebnissen und histopathologischem Befund bei einem zweiten Mitglied einer in der Literatur bereits bekannten Familie mit Hallervorden-Spatzscher Krankheit. Die Prüfung der Kupferausscheidung im Urin hat das frühere Resultat bestätigt, nach dem eine mäßige Cupriurie bestand. Die chemische Untersuchung des Gehirns ergab ebenfalls in Übereinstimmung mit dem Befund des früher verstorbenen Bruders eine Erhöhung des Eisengehaltes in Globus pallidus und Pars reticularis der Substantia nigra. Trotz des hohen Eisengehaltes sind beim zweiten Kranken Eisen und Kalk in histochemisch nachweisbarer Form nur in geringer Menge vorhanden. Hieraus, sowie aus der in vivo-Untersuchung des Eisenstoffwechsels mit ^{59}Fe und aus der Unbeeinflussbarkeit der Eisenspeicherung in den erkrankten Gebieten durch einen Eisenkomplexbildner läßt sich schließen, daß das Eisen bei der Hallervorden-Spatzschen Krankheit in diesen fest an makromolekulare Substanzen gebunden ist.

Schlüsselwörter: Hallervorden-Spatzsche Krankheit — Stammganglien — Eisenstoffwechsel — Achsencylinderauftreibung.

In einer früheren Arbeit (KÖRNYEY) wurde über eine Familie berichtet, in der bei drei Brüdern das klinische Bild und die Stoffwechselbefunde

* Herrn Professor Dr. HUGO SPATZ zum 80. Geburtstag gewidmet.

einheitlich waren: extrapyramidales Syndrom und geistiger Verfall, erhöhte Kupferausscheidung mit dem Urin bei normalem Kupfer- und Coeruloplasmingehalt des Serums, nichtgesteigerte Ausscheidung von Aminosäuren im Urin, Fehlen des Kayser-Fleischerschen Ringes, normaler Ausfall der Leberfunktionsproben. Der anatomische Befund eines der Kranken entsprach in jeder Hinsicht dem der Hallervorden-Spatzschen Krankheit. Später wurde bei zweien der Kranken der Eisenstoffwechsel mit Hilfe von ^{59}Fe untersucht; eine allgemeine Störung des Eisenstoffwechsels konnte ausgeschlossen werden (SZÁNTÓ u. GALLYAS). Dieses Resultat gab eine Stütze der ursprünglichen Auffassung von HALLERVORDEN und SPATZ, daß es sich bei der nach ihnen benannten Krankheit um eine lokale Störung des Eisenstoffwechsels handelt.

Seit diesen Veröffentlichungen ist der jüngste der Brüder, A.Zs., im Alter von nicht ganz 14 Jahren gestorben. Im nachfolgenden berichten wir über seinen anatomischen Befund sowie über einzelne Untersuchungen, die noch bei ihm nach Abschluß der erwähnten Arbeiten ausgeführt wurden.

Seine früher bis Sommer 1963 mitgeteilte Krankengeschichte sei mit folgendem ergänzt.

Es fiel immer mehr auf, daß er mit seinen Füßen geschickter hantierte als mit seinen Händen. Der Finger-Nasenspitzenversuch war infolge der Tonusanomalie und Hyperkinese gestört, dagegen zeigte sich beim Knie-Hackenversuch nur mäßige Unsicherheit. Er konnte mit seinen Zehen Schokolade aus der Packung herauswickeln oder eine Semmel mit dem re. Fuß zu seinem Mund führen und davon Stücke abbeißen. Dabei kam ihm die Muskelhypotonie zugute.

Um die Jahreswende 1963/1964 hielt er seinen Mund stets offen und konnte ihn nur mit Hilfe seiner Hand schließen. Um den reichlich abgesonderten Speichel zurückzuhalten, saugte er ihn beim Einatmen zurück. Die Masseteren schienen zu atrophieren; die Kau- und Zungenbewegungen wurden eingeschränkt. Er konnte aber die kaum gekauten, nur im Mund herumbewegten Speisen schlucken. Die Sprache wurde zunehmend dysarthrisch. Der Gang war breitbeinig, unsicher.

Seine Stimmung war meist euphorisch. Er hat sich mit seinen Mitkranken unterhalten und gespielt, war dabei oft ausgelassen. Mitunter ärgerte er seine Mitkranken und weinte, wenn sie ihn verjagten. Er kannte die kleinen und großen Schrift- und Druckbuchstaben und konnte auch fehlerfrei lesen. Den gelesenen Text verstand er seinem Intelligenzalter (zurückgeblieben um etwa $2\frac{1}{2}$ Jahre) entsprechend. Konnte einfache Additions- und Subtraktionsaufgaben lösen, Addition auch von dreistelligen Zahlen bis 200. Einfache Divisionsaufgaben gelangen ihm ebenfalls. Im Sommer 1964 ergab der Binet-Bobertag-Test ein weiteres Sinken des Intelligenzalters auf 7 Jahre. Er wurde zeitweilig weinerlich und unruhig. Sein Appetit wurde auffallend gut. Im September 1964 konnte er immer noch ohne Hilfe das Bett verlassen, sich herumbewegen und auf der Bank sitzen. Ende Oktober waren seine Antworten noch adäquat, obgleich seine Sprache durch die einschließenden Tonussteigerungen sehr gestört war. Im November konnte er nur dann sprechen, wenn er im Sitzen sein herabfallendes Kinn mit seinem Knie hielt und fixierte.

Wiederholt hatte er Haut- und subcutane Eiterungen.

Am 18. 8. 1965 wurde sein Atem plötzlich durch profuse Schleimbildung behindert und bald danach trat der Tod ein.

Die *Obduktion* (Path.-Anat. Universitätsinstitut, Prof. ROMHÁNYI) hat eine eitrige Tracheobronchitis, Schleimaspiration mit interstitiellem Emphysem und Atelektasien festgestellt.

Organgewichte: Herz 160, Lungen 500, Milz 120, Nieren 200, Leber 1050 g.

Das *Gehirn* wiegt 1410 g. Die Furchen sind etwas zusammengedrängt. An Schnittflächen fällt die gleiche starke braune Verfärbung im Globus pallidus und in der retikulären Nigrazone ins Auge, wie sie beim Bruder J.Zs. beschrieben wurde. Ein auf der Schnittfläche etwa bohnen großer Bezirk des lateralen bzw. mittleren Pallidumgliedes erscheint homogen weiß, wachsartig.

Diese Veränderungen sind in beiden Hemisphären symmetrisch.

Für die histologische Bearbeitung wurde vorwiegend die li. Hemisphäre verwendet, da für die chemische Untersuchung ausgedehnte Teile der uns interessierenden Gebilde notwendig waren, die wir aus der re. entnommen haben.

In den pigmentierten Gebieten sieht man in ungefärbten *Gefrierschnitten* verstreut feinen *Staub* oder etwas größere runde *Körner*, die eine gelbe bis braune Farbe besitzen. Ihre Anzahl ist allerdings unter der Erwartung, die die Betrachtung der makroskopischen Schnittfläche erweckt hatte; sie ist etwa die gleiche im mit Gelatina und im mit Canadabalsam gedeckten Präparat. Im alkohol-xylol-behandelten Schnitt treten sie sogar stärker hervor, wahrscheinlich infolge der Auslösung von Fettsubstanzen; auch Nervenzellen werden durch ihre Pigmentkörnelung erkennbar. Scharf konturierte runde oder elliptische Gebilde entsprechen wahrscheinlich den später zu beschreibenden „Aufreibungen“; ein Teil von ihnen hat körnige Struktur.

Die Körner, die eine Eigenfarbe haben, behalten diese in den Gallocyenin-, Sudanschwarz- und PAS-, ja zu einem erheblichen Teil, auch in den Eisenpräparaten. Im Scharlach-Hämatoxylin-Präparat sind sie blau tingiert. Bei der Spielmeier-Färbung tritt ihre Eigenfarbe nur bei stärkerer Differenzierung hervor, bei schwächerer behalten sie das Hämatoxylin. Sie widerstehen selbst starken Säuren, da ihre Eigenfarbe durch die Bial- und die Schulzke Reaktion nicht beeinträchtigt wird. Bei Kombination der PAS- und Alcianblaufärbung bewahrt ein Teil der Körnchen seine Eigenfarbe bzw. wird leuchtend braun. Die Mehrzahl aber färben sich in den besser erhalten gebliebenen Pallidumteilen meist rot, im stark ergriffenen Teil aber durchwegs blau.

Dem makroskopischen Befund kommt von den Färbemethoden nur das *Berlinerblau* einigermaßen nahe. Der erkrankte Abschnitt des Globus pallidus und die retikuläre Nigrazone fallen durch ihre Eisenpositivität bereits bei Betrachtung der Schnitte mit dem freien Auge auf. Im Mikroskop finden wir die Konkreme, die bei J.Zs. in verschiedenen Nuancen des Blau erschienen, nur in geringer Zahl. Dagegen sind zahlreiche, stellenweise alle Nervenzellen mit wechselnder Menge mehr oder weniger stark eisenpositiver Körnchen bestreut. Gliazellen — wahrscheinlich Mikroglia — speichern meistens kleine Körnchen, öfters in der Nähe von Gefäßen. Leicht blau gekörnelt sind auch die meisten „Axonaufreibungen“.

Die bereits makroskopisch starke Tinktion, die dem Globus pallidus des älteren Bruders im Nissl-Bild vor allem die mehr oder weniger intensive Färbung in immenser Zahl vorhandener *amorpher Ablagerungen* verliehen hat, fehlt im *Thioninpräparat* des A.Zs. fast vollkommen. Bei ihm finden wir die freien unregelmäßig geformten Konkreme, aber auch die grün oder blau tingierten feinen, teils anscheinend frei verstreuten, teils um Gliakerne gruppierten Körnchen in verhältnismäßig geringer Anzahl.

Nur vereinzelte Konkreme färben sich auch mit Gallocyenin und geben eine positive *Kossa-Reaktion*. Die verstreuten eigenfärbigen Körnchen behalten in Kossa-Präparaten ihre Farbe, höchstens minimal werden sie dunkler. Die Körnchen

in den Nervenzellen und Auftreibungen werden teilweise gräulich, ebenso die faserigen Bestandteile von Gefäßwänden.

Für das verschiedene Verhalten bei den Kalkreaktionen seien als Extreme der ursprüngliche Fall von HALLERVORDEN und SPATZ mit negativem Resultat und der ältere der von uns untersuchten Brüder mit ausgedehntem positivem Ausfall der Kossaschen Imprägnation erwähnt.

In *Markscheidenpräparaten* am Gefrierschnitt bleiben die Konkremeunte ungefärbt. Da sie nur in geringerer Anzahl vorhanden sind, fehlt die wabige Gewebedurchlöcherung, die bei J.Zs. so augenfällig war, beinahe gänzlich.

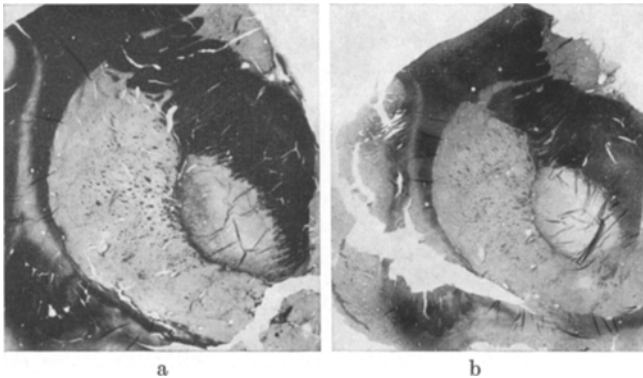


Abb. 1 a und b. Aufeinanderfolgende Frontalschnitte. Markfaserausfall im oralsten Teil des lateralen Pallidumgliedes. Gefrierschnitte: a Markscheiden; b PAS-Färbung. $\times 1,6$

Vereinzelte amorphe Ablagerungen fallen im PAS-Alcianblau-Präparat durch ihre rote Färbung auf.

Der schwerstbetroffene Abschnitt des Globus pallidus ist stark gliotisch. Viele Gliakerne sind ziemlich groß, hell, manche erinnern an die Alzheimerschen großen „nackten“ Kerne. *Starker Ausfall von Markscheiden* (Abb. 1), *so gut wie vollständiger der Nervenzellen* ist hier vorhanden. Sonst ist der Bestand an Nervenzellen meist selbst in den Pallidumteilen gewahrt, in denen Pigment und „Axonschollen“ in großer Zahl vorhanden sind. Die erhaltengebliebenen Nervenzellen haben z.T. ziemlich gute Nissl-Struktur, oft aber ist ihr Plasma frei von Tigroidschollen und ihr Kern pyknotisch, so daß sie an die ischämische Ganglienzellveränderung erinnern. Besonders in den Berlinerblau-Präparaten, in denen sie sich, wie erwähnt, durch blaugefärbte Körnchen auszeichnen, fällt es auf, wie stark sehr viele Nervenzellen geschwollen sind. Ein Teil von ihnen enthält in ziemlicher Anzahl PAS-positive Körnchen, die wohl dem Lipofuscin entsprechen; manche färben sich mit Alcianblau.

Abbau spielt sich hauptsächlich am Rand zur inneren Kapsel ab, in die stellenweise in Streifen angeordnete Körnchenzellen hineinragen, ferner an der Grenze zwischen dem schwer betroffenen und den besser erhaltenen Bezirken. Der Inhalt der Körnchenzellen färbt sich mit Scharlach R hell- bis tieforange, mit Sudan-schwarz schwärzlich-dunkelgrün und mit dem Spielmeyer-Hämatoxylin oft grau. Ein geringer Teil nimmt bei der Berlinerblau-Reaktion eine hellblaue Farbe an; ein Teil ist PAS-, ein anderer Alcianblau-positiv.

In Imprägnationspräparaten nach GALLYAS erweist sich die *Mikroglia* als stark hypertroph-hyperplastisch, und es läßt sich ihre Umwandlung in Körnchenzellen verfolgen (Abb. 2). Aktiviert ist die Mikroglia und fasciculäre Oligodendroglia in zahlreichen Markfaserbündeln des Putamen.

Im schwererkrankten Pallidumgebiet ist die Wand zahlreicher Arterien fibrotisch verdickt. Manche Gefäßadventitien enthalten in mäßiger Anzahl runde Kerne, die zu Körnchenzellen, Histiocyten und möglicherweise Lymphocyten gehören.

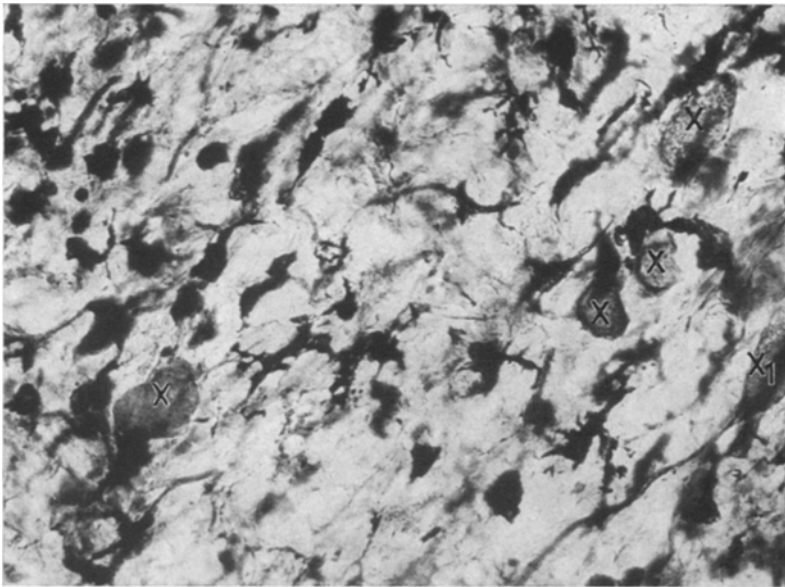


Abb. 2. Hypertrophie-Hyperplasie der Mikroglia mit Körnchenzellbildung im schwer befallenen Gebiet des Globus pallidus. Heller als die Mikro- und Oligodendroglia sind Auftreibungen imprägniert (x—x, x₁). x₁ spindelförmiges Gebilde, das mit einem langen Fortsatz in Verbindung ist. — Mikrogliaimprägnation nach GALLYAS. — $\times 380$

Die als „*Axonauftreibungen*“ bekannten Gebilde sind im Toluidinblau-Präparat nur selten erkennbar, zutreffenden Falles dadurch, daß sie mit feinem dunkelblauem Staub besät sind. Dieser Staub nimmt im Scharlach-Hämatoxylin-Präparat ebenfalls blaue Farbe an. Galloxyanin tingiert die Auftreibungen ganz hell und meist homogen, in einigen sind dunkle Körnchen erkennbar. Richtigen Begriff von der Häufigkeit der Auftreibungen gibt die Bielschowskysche Imprägnation. Dort, wo der Parenchymausfall stark ist, sind sie selten; dagegen sieht man von ihnen in den Gebieten, in denen die Parenchymelemente noch erhalten geblieben sind, mitunter fünf bis acht in einem Gesichtsfeld bei 400facher Vergrößerung. Sie haben den Durchmesser von etwa 15—40 μ und enthalten silberaffine, teils feine, teils grobe Körner, und zwar meist in den Randteilen. Das PAS-Präparat läßt sie höchstens durch ihre Form und eine helle Färbung erkennen. Alcianblau tingiert ihren Inhalt hellblau. Bei der gekoppelten Tetrazonium-Reaktion fallen sie durch bräunliche Körnelung auf.

Aufschlußreich für das Studium der Auftreibungen sind auch Markscheidenmethoden an Gefrierschnitten. Allenthalben stellt die Spielmeyer-Färbung (Abb. 3)

im Pallidum varicöse Markscheiden dar. Umschriebene Schwellungen treten in um so stärkerer Anzahl und Größe auf, je schwerer der Markfaserverlust ist. Im stark betroffenen Gebiet färben sich viele Markscheiden nur schwach, wie sie auch bei der Silberimprägnation des Myelins sehr verschieden dunkel werden (Abb.4). Die

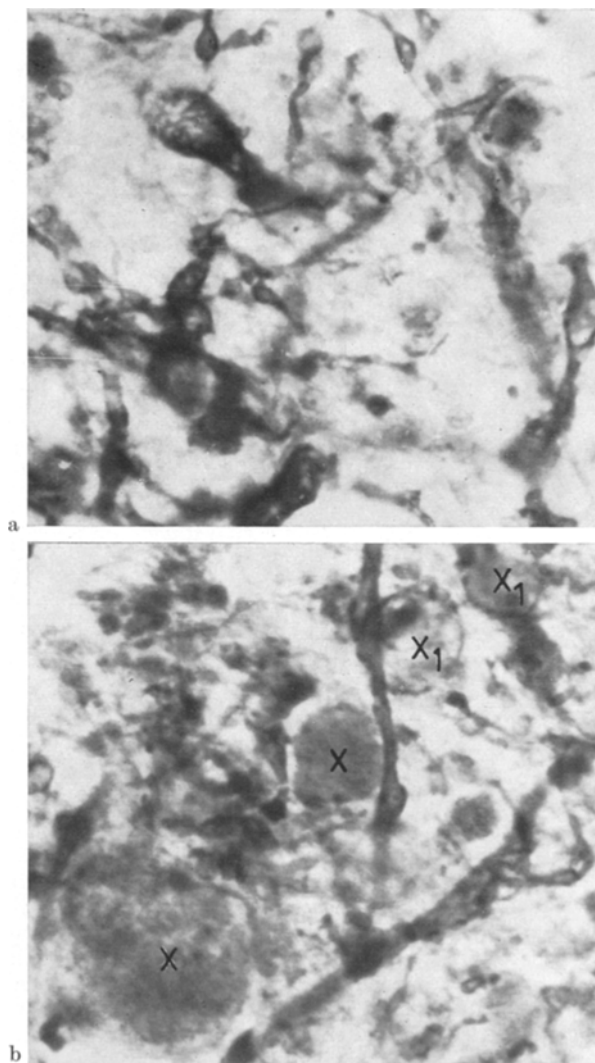


Abb. 3a und b. Aus Globus pallidus. Spindelige und runde Anschwellung zahlreicher Markscheiden verschiedensten Kalibers. In den quer oder schräg getroffenen wabige Struktur erkennbar. x—x große Auftreibungen, deren Inhalt teils homogen, teils gekörnelt ist und sich nur grau-gelblich gefärbt hat. x₁—x₁ runde Körper mit stark gefärbter dünner Grenzhaut. — Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. $\times 710$

großen Auftreibungen fallen im Spielmeyer-Präparat ebenfalls auf, obgleich sie nur eine angedeutete graue Farbe annehmen (Abb. 3, $x-x$). Wir sehen keine Möglichkeit zu entscheiden, ob sie von Nervenzellen oder von Neuriten herkommen. Ungemein interessant sind runde Körper, die von einer ganz feinen Hülle umgeben werden, welche mit der Intensität der Markscheiden tingiert ist (Abb. 3, x_1-x_1). Diese Gebilde dürfte man wohl als Axonaufreibungen ansehen, die ihre Markscheide noch in Form dieser dünnen Schicht bewahrt haben. Zugunsten dieser Deutung spricht, daß die Elektronenmikroskopie um die Axonschollen der E-Vitaminose einen Markscheidenrest nachgewiesen hat (LAMPERT u. Mitarb.).

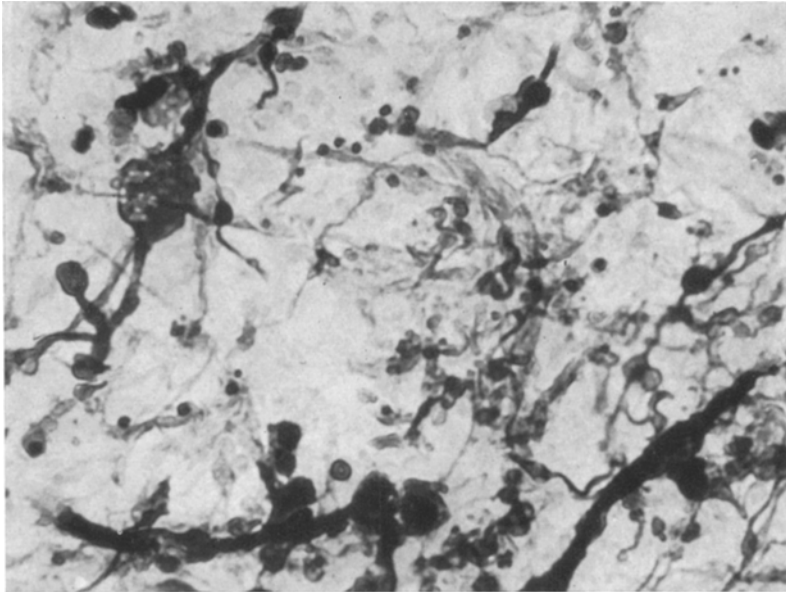


Abb. 4. Aus Globus pallidus. Verschieden stark imprägnierte Markscheiden verschiedensten Kalibers mit kleineren und größeren Anschwellungen. — Gefrierschnitt. Markscheidenimprägnation nach GALLYAS. — $\times 710$

Die Auftreibungen kommen auch bei der Mikrogliaimprägnation zur Darstellung. Hierbei treten ihre Konturen meist scharf hervor. Oft schmiegt sich ihrer Oberfläche eine ganz feine, aber stark imprägnierte Faser an. Diese dürfte einem Mikrogliafortsatz entsprechen; aber auch die Möglichkeit ist zu erwägen, daß sie zu der gliösen Substanz des erwähnten Markscheidenrestes gehört, d. h. von der fasciculären Oligodendroglia herkommt. Die Schwierigkeiten der Deutung illustriert übrigens das in Abb. 2a mit x_1 bezeichnete Gebilde: handelt es sich um die enorme Schwellung eines sonst gleichmäßig dünnen Neurits oder um eine spindelförmige Nervenzelle mit einem Fortsatz?

In den übrigen untersuchten Hirngebieten begegnen wir nur Veränderungen, die wir teils der Agone, teils einer ungenügenden Fixierung zuschreiben möchten: durchgehende Tigrolyse ohne für die ischämische Zellerkrankung charakteristischen Kernveränderungen, stellenweise Inkrustationen, Schwellung des Zelleibs von Oligodendroglia, Klamatodendrose der Makroglia. Axonaufreibungen haben wir nir-

gends mit Sicherheit finden können. Wenn wir im caudalen Oblongatagebiet umschriebenen bzw. rosenkranzartigen oder diffusen Axonschwellungen begegneten, wagten wir nicht, sie mit den charakteristischen Gebilden der Hallervorden-Spatzschen Krankheit bzw. der neuroaxonalen Dystrophie gleichzusetzen.

Der im obigen geschilderte Befund entspricht in allen wesentlichen Zügen dem früher bei J.Zs. erhobenen. Ein auffallender Unterschied besteht jedoch in der Intensität des Prozesses. Während die Gewebeschädigung bei den beiden Brüdern ungefähr gleichen Grad erreicht, bleiben die histochemischen Metallbefunde bei A.Zs. weit hinter denen des J.Zs.

Trotz des histochemisch nur in verhältnismäßig geringem Grade nachweisbaren Eisens erwies sich der Eisengehalt im Globus pallidus des A.Zs. bei der chemischen Untersuchung, wie aus Tab.1 hervorgeht, auf nahezu das 3fache des normalen Mittelwertes erhöht, während er in den sonstigen untersuchten Gebieten innerhalb der Norm bleibt. In dieser Hinsicht verhalten sich die beiden Brüder im wesentlichen gleich. Einen Unterschied konnten wir im Eisengehalt der Leber finden, da dieses Organ bei dem älteren Bruder (J.Zs.) sehr hohen Eisengehalt hatte, während sein Eisengehalt beim jüngeren (A.Zs.) normal ist.

LÖWENTHAL konnte bei der chemischen Untersuchung mehrerer Fälle der Hallervorden-Spatzschen Krankheit keinen vermehrten Eisengehalt im Gehirn feststellen. In einem der Fälle von ROZDILSKY u. Mitarb. „ergab die chemische Analyse nur einen geringen Anstieg des Eisengehaltes“ in den Stammganglien und im Pons, im anderen aber normale Werte. Abweichend davon sind unsere Befunde. Die in Tab.1 z.T. wiedergegebenen Werte beim älteren Bruder zeigten eine ausgesprochene Erhöhung des Eisengehaltes im Pallidum und in der Substantia nigra (KÖRNYEY). Die Ergebnisse beim jüngeren Bruder stehen hiermit im Einklang. Ein Vergleich der verschiedenen Angaben ist allerdings schon deshalb schwierig, weil ROZDILSKY u. Mitarb. ihre Werte summarisch auf die Stammganglien („basal ganglia“) beziehen. Bemerken möchten wir noch, daß die chemischen Bestimmungen bei J.Zs. nach etwa siebenwöchentlicher Formalinfixierung, bei A.Zs. dagegen am frischen Material vorgenommen wurden.

Um den Unterschied zu erklären, der in der Quantität der histochemisch darstellbaren Mineralien zwischen den Brüdern J. und A.Zs. besteht, dürfte man an drei Möglichkeiten denken: an die Verschiedenheit des Lebensalters z.Z. des Todes, an die verschiedene Krankheitsdauer und an die beim jüngeren Bruder angewandte Therapie.

J.Zs. ist im Alter von $17\frac{1}{2}$, A.Zs. im Alter von 14 Jahren gestorben. Vergleich der infantilen neuroaxonalen Dystrophie, der spätinfantilen, juvenilen und adulten Fälle der Hallervorden-Spatzschen Krankheit scheint dafür zu sprechen, daß die Pigment- und Mineralienablagerung

Tabelle 1. Kupfer- und Eisengehalt verschiedener Gehirnteile und der Leber der an Hallervorden-Spatz'scher Krankheit gestorbenen Brüder

	A.Zs. ^a		J.Zs.				Normale Werte von Cumings (1948). In Klammern die Mittelwerte				
	Trocken- substanz o/o	Fe mg-o/o trocken ^b	Cu mg-o/o trocken ^c	Trocken- substanz o/o		Fe mg-o/o trocken ^b		Cu mg-o/o trocken ^c			
				re.	li.	re.	li.	re.	li.		
Pallidum	27,9	324	15,9	23,8	23,3	278	256	9,9	8,9	73,5—172 (112,9)	10,5—18,8 (14,9)
Putamen	21,4	54,1	6,3		18,0		83,2		8,4	36,1—94,5 (79,3)	6,1—12,0 (9,3)
Centrum semiovale	35,3	30,6	5,0	29,9		24,9		4,7		26,9—50,7 (33,3)	1,1—8,2 (3,3)
Inselrinde	14,5	51,0	6,9		16,4		44,0		7,6	32,8—46,1 (38,8)	2,4—9,9 (6,2)
Thalamus	23,7	40,8	12,9	22,1	26,1	70,0	71,1	10,0	10,6	31,2—50 (41,4)	3,1—12,4 (5,9)
Substantia nigra	29,6	96,1	7,5	28,4		155					a
Dentatum	31,7	32,6		30,4	30,0	91,0	145	5,0	4,3		
N. amygdalae	18,4	46,4	9,3								
Corpus callosum	28,6	24,0	3,5	29,0		39,0		5,9			
Leber	26,6	111	9,0	25,8 26,6		258 242		17,8 16,7		25,0—180 (103)	3,7—17,2 (10,7)

^a Bei den symmetrischen Gebilden ist die Bestimmung stets in dem rechtsseitigen vorgenommen worden.^b Mit der Methode von BORTHWELL u. MALLETT [Biochem. J. 59, 599 (1955)], nach Zerstörung.^c Mit der Methode von GÜBLER u. Mitarb. [J. biol. Chem. 196, 209 (1952)], nach Zerstörung.^a Zum Vergleich sollen die Werte eines Wilson-Kranken dienen: Substantia nigra, re. Fe 87,6, Cu 29,9, li. Fe 90,4, Cu 23,5; Dentatum re. Fe 68,5, Cu 26,4.

in der frühen Kindheit fehlt und mit zunehmendem Alter sich steigert (SEITELBERGER u. Mitarb.). Auf diese Weise ließe sich der Unterschied im Befund der beiden Brüder erklären, wenn man nicht in einem Fall EICKES — nach den Abbildungen zu urteilen — etwa die gleiche Quantität von Ablagerungen gefunden hätte wie beim älteren der von uns untersuchten Kranken, obgleich EICKES Kranker bereits mit 15 Jahren starb.

Tabelle 2
Charakteristica des Eisenstoffwechsels vor und nach Behandlung mit Desferrioxamin B

	vor der Behandlung	nach	Normal- werte
Eisenausscheidung im Urin ($\mu\text{g}/\text{Tag}$)	34 bzw. 26 ^a	91 bzw. 64 ^b	0—60
Serumeisen ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)	100 bzw. 96 ^a	107 bzw. 99 ^b	80—140
Hämoglobin ($\text{g}\cdot\%$)	12,0	10,5	12
Erythrocyten (Mill.)	4,4	3,9	4,3
Plasma- ⁵⁹ Fe-Clearance (min)	99	71	70—120
Plasma- ⁵⁹ Fe-Turnover ($\text{mg}/\text{Tag}/\text{kg}$)	0,51	0,69	0,46—0,75
Erythrocyten- ⁵⁹ Fe-Turnover ($\text{mg}/\text{Tag}/\text{kg}$)	0,45	0,69	0,43—0,72
Radioaktivität der tiefen intracranialen Gebilde bezogen auf die Radioaktivität	der Leber ($\%$) 31 der Milz ($\%$) 36 des Kreuzbeins ($\%$) 75	33 39 62	15—25 20—30 25—45

^a Bestimmt an 2 aufeinanderfolgenden Tagen.

^b 5 bzw. 11 Tage nach Abschluß der Behandlung.

Vor der Erörterung der Frage, ob die Therapie das histologische Bild beeinflusst hat, sei die allgemeine Wirkung des angewandten Mittels überblickt. Es war ein Eisenkomplexbildner, das Desferrioxamin B in Form des Methansulfonats¹; es wurde unserem Kranken i.m. in täglichen Dosen von 250 mg 6 Monate hindurch verabreicht. Die erwartete Steigerung der Eisenausscheidung mit dem Urin ist eingetreten; während der Kur enthielt der Tagesurin 310—920 μg Eisen. Es entstand auch eine allerdings unbedeutende Anämie mit Reduktion des Hämoglobingehaltes im Blut (Tab. 2). Der einleitend gegebene Bericht zeigt, daß der Krankheitsverlauf nicht günstig beeinflusst werden konnte. Wie früher mitgeteilt (SZÁNTÓ u. GALLYAS), erwies sich der allgemeine Eisenstoffwechsel des Kranken bei Untersuchung mit ⁵⁹Fe zu der Zeit, zu der er noch nicht behandelt wurde,

¹ Es wurde uns dankenswerterweise von der CIBA AG in Form des Präparats Desferal® zur Verfügung gestellt.

als normal. Das radioaktive Eisen wurde aber bald nach seiner Verabreichung in erhöhter Menge von den tiefen intracranialen Gebilden aufgenommen. Die Radioaktivität dieser Gebilde, bezogen auf die in der Leber, Milz und am Kreuzbein gemessene, überstieg die Norm und blieb während der Untersuchungsdauer von 30 Tagen ungefähr gleich. Hieraus folgt, daß in jenen Gebilden, offenbar in Pallidum und Nigra, eine anhaltende Speicherung vor sich gegangen war. Erneute Prüfung des Eisenstoffwechsels nach der Desferalbehandlung ergab gleiche Resultate (Tab. 2). Der Schluß ist mithin gerechtfertigt, daß die Behandlung an der Speicherung in den tiefen intracranialen Gebilden nichts geändert hatte.

In Anbetracht des analytisch nachgewiesenen hohen Eisengehaltes in diesen Gebilden, der durch einen Eisenkomplexbildner unbeeinflusst geblieben ist und mit der verhältnismäßig geringen Menge des histochemisch erfaßbaren Eisens in Kontrast steht, erscheint uns die Auffassung gerechtfertigt, daß die Speicherung in Form von fester Bindung an makromolekulare Substanzen vor sich geht und das Ergebnis gestörten Zellstoffwechsels ist. Wieweit die Stoffwechselstörung auch zur Ausfällung histochemisch nachweisbaren Eisens führt, muß also von sekundären, z.Z. unbekannten Faktoren abhängen. Man kann das histochemisch nachweisbare Eisen (und dies gilt auch für den Kalk) nicht als Gradmesser der Intensität der Störung ansehen. Die Unkenntnis der Faktoren, die an der Ausfällung beteiligt sind, macht aber jede Überlegung darüber, ob das Desferal an dem relativ geringen histochemischen Befund unseres Falles Teil hat, rein spekulativ.

Von sonstigen chemischen Untersuchungen sei erwähnt, daß der Kupfergehalt des Gehirns und der Leber beim jüngeren Bruder das normale Maximum ebensowenig überschreitet wie beim älteren, und zwar auch nicht in den Pigment- bzw. eisenspeichernden Gebilden. Dagegen erhielten wir seit der ersten Mitteilung bei A.Zs. in zweimaliger Untersuchung *Kupferwerte im Urin*, von denen der erste mit $87 \mu\text{g}/\text{Tag}$ möglicherweise als der höchstnormale, der andere mit $123 \mu\text{g}/\text{Tag}$ aber zweifellos als erhöht gilt. Im Blutserum ergab sich auch bei den erneuten Bestimmungen ein Kupfergehalt innerhalb der Norm mit 87 bzw. $79 \mu\text{g}\cdot\%$. Diese Resultate stimmen mit den früher mitgeteilten überein. Über normale Kupferbefunde im Urin haben neuerdings GRČEVIČ sowie ROZDILSKY u. Mitarb. in je einem Fall Hallervorden-Spatz'scher Krankheit berichtet.

Die Aminosäureausscheidung mit dem Urin erwies sich bei drei weiteren Bestimmungen als nicht gesteigert.

Von Einzelheiten des histologischen Bildes sei das — stellenweise massenhafte — Vorhandensein von *Fettkörnchenzellen im Pallidum* betont. Während im Falle von HALLERVORDEN u. SPATZ „kein pathologischer Fetttransport... in fixen noch in losgelösten Gliazellen“ nachweis-

bar war, fiel bereits bei der Untersuchung des J.Zs. „ein neutralfettiger Abbau... im oralen Pallidum-Abschnitt“ auf, und große Mengen von Fettkörnchenzellen fanden auch ROZDILSKY u. Mitarb. in jenem Abschnitt des Globus pallidus, der an die innere Kapsel grenzt. Der früher geäußerte Zweifel (KÖRNYEY) darüber, ob man das Markscheidenbild der Hallervorden-Spatzschens Krankheit mit Fug als *Status dysmyelinatus* bezeichnen kann, wird durch diese Befunde bekräftigt. Es handelt sich um einen *Prozeß*, der stellenweise florid, an anderen Stellen abgelaufen ist und keineswegs im ganzen einen Endzustand darstellt. Dafür, daß der prozeßartige Charakter des histologischen Bildes auch dann hervortreten kann, wenn im Pallidum selbst kein ausgeprägter Abbau vorgeht, bietet ein Fall EICKES das Beispiel, in dem die Substantia nigra eine Mischung von lebhaftem Abbau und Organisation aufweist.

Die als *Achsenylinderauftreibungen* bezeichneten Gebilde, die seit der Erstbeschreibung durch HALLERVORDEN und SPATZ großes Interesse erlangt haben, konnten bei unserem Brüderpaar mit Sicherheit nur im Pallidum nachgewiesen werden.

Ausgedehnt wurde diese Veränderung, die in der neueren Literatur unter verschiedenen Namen (Axonschollen, axonal bodies bzw. balloons, spheroids) geht, in Fällen mit Krankheitsbeginn in ungewöhnlich frühem Alter („spätinfantile Form der Hallervorden-Spatzschens Krankheit“, SEITELBERGER) gefunden. Sie beherrscht aber den Befund in Fällen, in denen die Pigment- und Eisenablagerung im Pallidum und im retikulären Abschnitt der Substantia nigra fehlt. Außer in den als selbständige neurale Erkrankung erscheinenden Fällen (infantile neuroaxonale Dystrophie, Seitelbergersche Krankheit) ist sie sehr verbreitet bei einem visceralen degenerativen Prozeß, der Mucoviscidosis (SUNG, 1964). Die so gut wie ubiquitäre Gegenwart von Schollen kann mit Markscheidenzerstörung, fettigem Abbau und starker Gliose vergesellschaftet sein, wie im Falle von KAMOSHITA u. Mitarb., oder mit starker „Ansammlung von Neutralfett in Globus pallidus und Corpus striatum“, wie im Falle TAKEIS. Schließlich hat es sich herausgestellt, daß solche Axonschollen in den Hinterstrangkernen des Menschen ein vom 20. Lebensjahr an zunehmendes Vorkommen darstellen (SUNG, 1964, 1966) und im Pallidum und der retikulären Nigrazone vom 5. Lebensjahrzehnt an als „die charakteristische Axonveränderung mit kleinen Auftreibungen wie auch mit den großen granulären Axonschollen“ (SEITELBERGER, 1966) zu finden sind.

Wie bereits in der Mitteilung KÖRNYEYS bemerkt, erweisen sich ähnliche Gebilde durch das Vorhandensein eines Kernes als Nervenzellen, während andere als abgeschnittene kernlose Teile des Plasmaleibs angesehen werden können. Bereits HALLERVORDEN u. SPATZ erschien es fraglich, „ob die Auftreibungen häufiger Achsenylinder oder Dendriten betreffen“. Auch die Entstehung von Schollen in Nervenzellen wurde

beschrieben (SEITELBERGER u. GROSS; TAKEI; SUNG, 1964). Danach kommt die Fähigkeit, diese Auftreibungen zu bilden, den plasmatischen Bestandteilen aller Anteile des Neurons zu.

Das reichliche Vorkommen der Axonaufreibungen bei der tiereexperimentellen E-Avitaminose (PENTSCHEW u. SCHWARZ; LAMBERT u. Mitarb.) läßt daran denken, daß bei dieser und der Hallervorden-Spatzschen Krankheit der Stoffwechsel an irgendeinem gemeinsamen Punkt gestört wird. Hallervorden-Spatzsche Krankheit, Altern, Mucoviscidosis und experimentelle E-Avitaminose haben zwei weitere gemeinsame histologische Züge, namentlich die Vermehrung des Lipofuscins bzw. die PAS-Positivität des Lipoidpigments (SUNG, 1964), sowie das Vorkommen großer „nackter“ Gliakerne, das seit HALLERVORDEN u. SPATZ mehreren Autoren aufgefallen ist.

Literatur

- EICKE, W.-J.: Neue Beobachtungen über die Hallervorden-Spatzsche Krankheit. Arch. Psychiat. Nervenkr. **111**, 514—546 (1940).
- GRČEVIČ, N.: Hallervorden-Spatz disease. Proc. of the Fifth Internat. Congr. of Neuropath. Zürich, 1965, pp. 170—172. Amsterdam-New York-London-Milan-Tokyo-Buenos Aires: Excerpta Med. 1966.
- KÖRNYEY, ST.: Die Stoffwechselstörungen bei der Hallervorden-Spatzschen Krankheit. Arch. Psychiat. Nervenkr. **205**, 178—191 (1964). — Dasselbst frühere Literatur.
- LAMPERT, P., J. M. BLUMBERG, and A. PENTSCHEW: An electron microscopic study of dystrophic axons in the gracile and cuneate nuclei of vitamin E-deficient rats. J. Neuropath. exp. Neurol. **23**, 60—77 (1964).
- LÖWENTHAL, A.: Composition du cerveau en certains éléments minéraux et essai sur leur signification en pathologie. Bruxelles: Les éditions „Acta Medica Belgica“ 1958.
- PENTSCHEW, A., and K. SCHWARZ: Systemic axonal dystrophy in vitamin E deficient adult rats. Acta neuropath. (Berl.) **1**, 313—334 (1962).
- ROZDILSKY, B., J. N. CUMINGS, and A. F. HUSTON: Hallervorden-Spatz disease. Acta neuropath. (Berl.) **10**, 1—16 (1968).
- SEITELBERGER, F., E. GOOTZ u. H. GROSS: Beitrag zur spätinfantilen Hallervorden-Spatzschen Krankheit. Acta neuropath. (Berl.) **3**, 16—28 (1963).
- SUNG, J. H.: Neuroaxonal dystrophy in Mucoviscidosis. J. Neuropath. exp. Neurol. **23**, 567—583 (1964).
- Neuroaxonal dystrophy in aging. Proc. of the Fifth Internat. Congr. of Neuropath. Zürich, 1965, pp. 478—480. Amsterdam-New York-London-Milan-Tokyo-Buenos Aires: Excerpta Med. 1966.
- SZÁNTÓ, J., and F. GALLYAS: A study of iron metabolism in neuropsychiatric patients. Arch. Neurol. (Chic.) **14**, 438—442 (1966).
- TAKEI, Y.: Infantile neuroaxonal dystrophy (Seitelberger's disease). Acta neuropath. (Berl.) **5**, 1—15 (1965).

Prof. Dr. ST. KÖRNYEY
Direktor der Neurologisch-Psychiatrischen
Universitätsklinik
Rét u. 2, Pécs/Ungarn