

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster/Westf.
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. H. SIEGMUND) und dem
Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie
Max Planck-Institut München (Direktor: Prof. Dr. W. SCHOLZ).

Histologische Untersuchungsbefunde des Gehirns bei einem Fall von Cystinspeicherkrankheit.

Von
NIKOLAUS WOLF.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. April 1952.)

Kürzlich berichtete SCHÜMMELFEDER über pathologisch-anatomische Befunde eines Falles von Cystinspeicherkrankheit. In Ergänzung dazu werden die histologischen Untersuchungsbefunde des Gehirns des gleichen Falles mitgeteilt.

Aus der *Vorgeschichte* ist erwähnenswert, daß es sich um ein 2¼ Jahre altes Mädchen handelt, bei dem sich seit dem Ende des ersten Lebensjahres Wachstumsstillstand bzw. -verzögerung bemerkbar machte. Gleichzeitig entwickelten sich die klinischen Symptome einer Schrumpfniere. In den letzten Lebensmonaten bestand bei dem Kind eine ausgesprochene Lichtscheu. Mittels Spaltlampenuntersuchung konnten in der Cornea eine große Anzahl von Kristallen festgestellt werden. In einer Probeexcision aus der Conjunctiva wurden gleichzeitig Kristalle nachgewiesen, die von SCHÜMMELFEDER auf Grund physikalischer und chemischer Untersuchungen als Cystinkristalle verifiziert wurden. Damit war die Diagnose Cystinspeicherkrankheit intra vitam gestellt, die später durch die Obduktion bestätigt wurde.

Makroskopischer Gehirnbefund.

Die weichen Hirnhäute sind graurötlich und etwas derber als gewöhnlich. Die Konfiguration des Groß- und Kleinhirns zeigt keinen gegenüber der Norm abweichenden Befund. Die Schnittflächen des Groß- und Kleinhirns sind feucht und glänzend. Es besteht ein geringgradiger Hydrocephalus internus. Gehirngewicht 950 g.

Methodik.

Die eine Hälfte des Groß- und Kleinhirns wurde in Formalin, die andere in Alkohol fixiert. Histologisch wurden verschiedene Stellen der einzelnen Rindenabschnitte des Groß- und Kleinhirns, das Marklager, die subcorticalen Kerngebiete von Groß- und Kleinhirn, die Medulla oblongata, das Rückenmark und die Epiphyse mit den üblichen Färbemethoden untersucht. Gleichzeitig wurden von denselben Gewebstücken ungefärbte Schnitte polarisationsoptisch untersucht.

Histologische Untersuchungsbefunde.

Da der *Plexus chorioideus* (Pl. chor.) und die *Epiphyse* die wesentlichen pathologisch-anatomischen Befunde bieten, seien diese zuerst beschrieben.

In allen Teilen des untersuchten Pl. chor. und in der Epiphyse konnten in den *ungefärbten alkoholfixierten* Präparaten sowohl licht- als auch polarisationsoptisch Kristalle nachgewiesen werden, die auf Grund der Untersuchungen SCHÜMMELFEDERS an den übrigen Organen als Cystinkristalle anzusprechen sind. Abb. 1 vermittelt einen Eindruck der teilweise sehr dichten Kristallablagerungen im Pl. chor. bei polarisiertem Licht. In den *ungefärbten formalinfixierten* Präparaten sind Kristalle nicht nachweisbar. In den *gefärbten alkoholfixierten* Präparaten sieht man licht- und polarisationsoptisch in den HOLZER- und Cresylviolettpräparaten Cystinkristalle, während in den Azanpräparaten weder licht- noch polarisationsoptisch

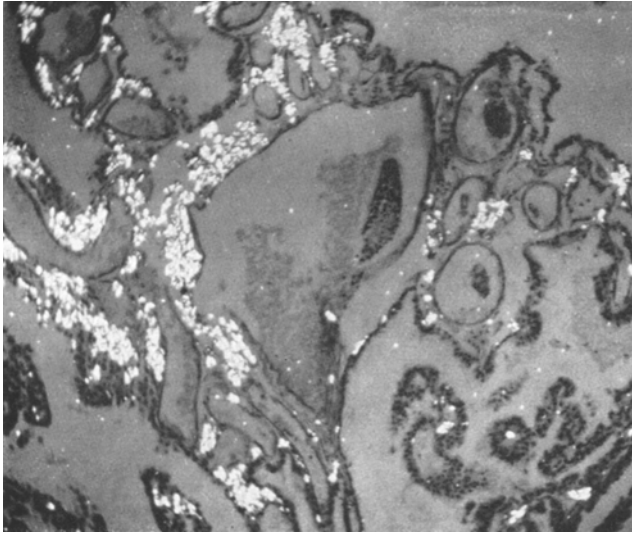


Abb. 1. Übersichtsaufnahme eines Teiles des Plexus chorioideus bei polarisiertem Licht.

Cystinkristalle nachweisbar sind. In den H. E.- und VAN GIESON-gefärbten Schnitten finden sich Kristalle entweder gar nicht oder nur in sehr verminderter Anzahl.

Das Epithel des Pl. chor. und der Epiphyse ist frei von Cystinkristallen oder doppelbrechenden Einschlüssen. Das Plexusepithel zeigt feine Vakuolenbildung oder sieht stellenweise wie gekörnt aus. Es ist kubisch bis zylindrisch und stellenweise mehrschichtig. Die Cystinkristalle liegen im Pl. chor. und in der Epiphyse vorwiegend intracellulär in sogenannten — von ROULET für andere Örtlichkeiten bei der Cystinspeicherkrankheit beschrieben — „Pseudoschaumzellen“ im Stroma des Plexus und im Stroma der Epiphyse. Die mit Cystinkristallen gespeicherten Pseudoschaumzellen liegen in den stromareicheren Teilen des Pl. chor. so dicht nebeneinander und übereinander, daß teilweise ihre Zellgrenzen nicht feststellbar sind. Zu eindeutigen Pseudoschaumzell-granulombildungen — wie sie SCHÜMMELFEDER in anderen Organen beschreibt — ist es hier jedoch nicht gekommen. Im Azanpräparat sind an diesen Stellen die Bindegewebsfasern des Stromas stark auseinandergedrängt und erscheinen zum Teil sogar vermindert. Eine nur gefäßnahe Anordnung der Pseudoschaumzellen und auch der extracellulär gelegenen Cystinkristalle ist nicht feststellbar. In den Endverzweigungen des Plexus, die stromaärmer sind, finden sich mehr extracellulär gelegene Cystinkristalle. Die extracellulären Cystinkristalle haben meist eine längliche, rechteckige,

tafelartige Form, die besser zu erkennen ist als bei den — in der Form ähnlichen — intracellulären, da bei diesen die Lagerung der Kristalle sehr dicht ist. Polarisationsoptisch leuchten sie in verschiedenen Ebenen auf. Die extracellulären Kristalle finden sich vielfach entlang der Gefäße, schieben sich aber auch bis zwischen die Plexusepithelzellen vor und liegen vereinzelt auch in den perivascular-adventitiellen Gefäßspalten. Neben diesen extracellulären Cystinkristallen finden sich andere, größere, mehr rhombische Kristalle, die im Gegensatz zu den übrigen extra- und intracellulären Kristallen keine Doppelbrechung geben. Auch SCHÜMMELFEDER fand derartige Kristalle z. B. in der Nebenniere. Stellenweise kommt es durch die

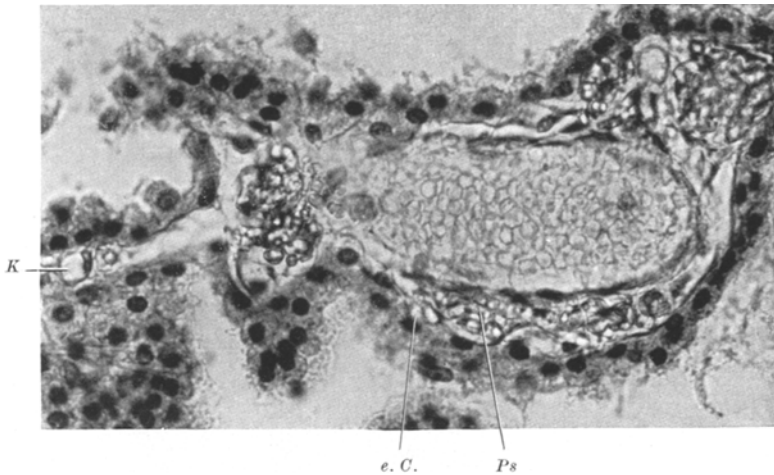


Abb. 2. Endverzweigung des Plexus chorioideus (lichtoptisch). (*Ps*) eine der zahlreichen in der Abb. sichtbaren Pseudoschaumzellen, die stellenweise das Plexusepithel vorwölben. Vereinzelte extracelluläre Cystinkristalle (*e. C.*). Der große rhombische Kristall (*K*) ist polarisationsoptisch nicht doppelbrechend.

Lagerung der Pseudoschaumzellen zur Abhebung bzw. Vorbuchtung des Plexusepithelverbandes (Abb. 2). Im H. E.- und Azanpräparat haben die Pseudoschaumzellen eine netzartige, maulbeerförmige Struktur und stellen sozusagen — wie es ROULET für andere Örtlichkeiten beschreibt — „das negative Bild der kristallinen Einschlüsse“ dar. Die Kerne der Pseudoschaumzellen sind klein und teilweise pyknotisch, das Protoplasma zeigt keine Eosinophilie. Riesenzellbildungen sind im Stroma des Pl. chor. und der Epiphyse nicht nachweisbar. Die Gefäßendothelien der Plexusgefäße sind teilweise geschwollen. Stellenweise sieht man perivascular eiweißhaltige Flüssigkeit. Die einzelnen Plexusabschnitte zeigen gewisse Unterschiede in ihrem Gehalt an Cystinkristallen.

In der *Epiphyse* (Abb. 3) findet sich gegenüber dem Pl. chor eine geringere Menge von Cystinkristallen, die gleichfalls ausschließlich im bindegewebigen Stroma gelegen sind. Hier scheinen extracelluläre, einzeln liegende Kristalle zahlreicher zu sein als im Stroma des Pl. chor. Sie haben ähnliche Formen wie im Plexus. Große, rhombische, nicht doppelbrechende Kristalle sind nur ausnahmsweise im Stroma der Epiphyse zu finden. Die extracellulären Kristalle schieben sich — ähnlich wie im Pl. chor. — bis zwischen die Epithelzellen vor, die keinen pathologischen Befund erkennen lassen. Im Stroma der Epiphyse zeigen die Kristalle keine bevorzugte gefäßnahe Lagerung. Das Epiphysengewebe ist sehr stromareich.

In einigen Plexusgefäßen, insbesondere des 4. Ventrikels, wie auch in einigen intracerebralen Gefäßen des Kleinhirnmarklagers und in meningealen Gefäßen im Bereich der Pons liegen inmitten zusammengesinterter Erythrocyten zum Teil recht beträchtliche Mengen von — mehr nadelförmigen — Einzelkristallen, die gleichfalls Doppelbrechung geben.

Die pathologisch-anatomischen Befunde im *Groß- und Kleinhirn* sind geringgradig und uncharakteristisch. Im Marklager ist ein mäßigstarkes herdförmiges Ödem nachweisbar. Die Endothelzellen der kleineren Gefäße in Rinde und Mark sind zum Teil in erheblichem Maße verfettet, teilweise besteht gleichzeitig eine Gefäßwandverfettung mäßigen Grades und stellenweise finden sich perivaskuläre Fettkörnchenzellen. Das Plasma in den Blutgefäßen ist stark sudanophil.

Die *Meningen* zeigen über dem Großhirn umschriebene, herdförmige ältere und frischere meningitische Reaktionen und vereinzelt finden sich nicht mehr ganz

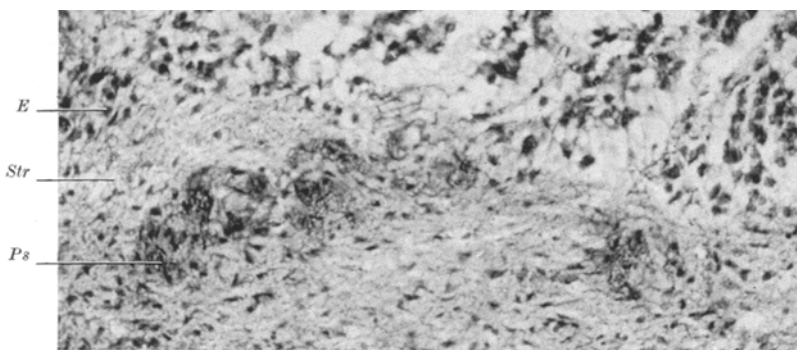


Abb. 3. Epiphyse mit Pseudoschaumzellen im Stroma (lichtoptisch). *Ps* Pseudoschaumzellen; *E* Epithel; *Str* Stroma.

frische umschriebene subarachnoidale Hämatomate. Die Meningealgefäße sind stellenweise stark erweitert. In einem umschriebenen Bezirk des Parieto-occipitalhirns ist das Bindegewebe der weichen Hirnhäute derb fibrös-hyalinisiert, und innerhalb dieses hyalinisierten Gewebes finden sich einzelne doppelbrechende Cystinkristalle.

Medulla oblongata, *Rückenmark* und die *Nervenaustrittsstellen* am Rückenmark zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Zusammenfassung.

Bei einem Fall von Cystinspeicherkrankheit sind in zum Teil sehr erheblichem Maße Ablagerungen von Cystinkristallen im Plexus choriodeus und in der Epiphyse nachweisbar. Sie liegen überwiegend in sogenannten Pseudoschaumzellen, und zwar ausschließlich in den mesenchymalen Gewebsanteilen dieser beiden Organe. Irgendwelche Zeichen reaktiver Prozesse (cellulärer oder bindegewebiger Art) gegenüber den intra- oder extracellulären Cystinkristallen fehlen vollkommen. SCHÜMMELFEDER weist bei den übrigen Organbefunden des gleichen Falles ebenfalls auf das völlige Fehlen reaktiver Prozesse (etwa im Sinne von Fremdkörpergranulomen) hin. Im Groß- und Kleinhirngewebe finden sich keine Cystinkristalle und keine erheblichen pathologisch-anatomischen Ver-

änderungen. Das völlige Freisein des Gehirngewebes von Cystinkristallen ist ein Beweis für die bereits von SCHÜMMELFEDER geäußerte Ansicht, daß es sich bei der Cystinspeicherkrankheit „nicht um eine allgemeine, alle Zellen des Organismus betreffende Stoffwechselstörung handelt“. Im meningealen Gewebe sind lediglich an einer einzigen Stelle Cystinkristalle nachweisbar.

Die in einzelnen intra- und extracerebralen Blutgefäßen vorhandenen doppelbrechenden Elemente unterscheiden sich in ihrer Form von den im Plexus chorioideus und der Epiphyse vorkommenden intra- und extracellulären Cystinkristallen. Es kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob diese intravasalen doppelbrechenden Elemente den Cystinkristallen gleichzusetzen sind, da an die Möglichkeit gedacht werden muß, daß es sich bei ihnen nur um fixationsbedingte Niederschlagsbildungen intravasalen Cystins bei bestehender Cystinaemie handelt.

Gegenüber dem ROULETSchen Fall (dem unseres Wissens einzigen, bei dem das Gehirn pathologisch-anatomisch untersucht wurde) unterscheidet sich dieser Fall durch die erheblichen Cystinkristallablagerungen im Plexus chorioideus und in der Epiphyse.

ROULET sah in seinem Fall „lediglich im Bereich der weichen Häute ganz spärlich“ Cystinkristalle, sie fehlten in der Epiphyse und im Zentralnervensystem. Am Gehirn konnte ROULET gleichfalls keinen besonderen pathologischen Befund erheben.

Nachtrag bei der Korrektur.

Der makroskopische Gehirnbefund und Abb. 1 stammen von SCHÜMMELFEDER, der in seiner Veröffentlichung den Nachweis von Cystinkristallen im Plexus chor. bereits kurz erwähnt.

Literatur.

ROULET, F.: Ann. paediat. **156**, 284 (1941). — SCHÜMMELFEDER, N.: Verh. dtsch. path. Ges. (34. Tagg.) 343 (1950).

Dr. N. WOLF, (13b) München 23, Kraepelinstr. 2.