

Aus dem Neurologischen Institut der Universität Wien (Vorsteher: Prof. Dr. H. HOFF) und aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik Wien (Vorsteher: Prof. Dr. H. HOFF)

## Spätautistische amaurotische Idiotie

Von

**F. SEITELBERGER, G. VOGEL und H. STEPAN**

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 23. Mai 1957)

### I. Teil: Klinisch-anatomische Befunde von zwei Geschwistern (mit Übersicht der Literatur)

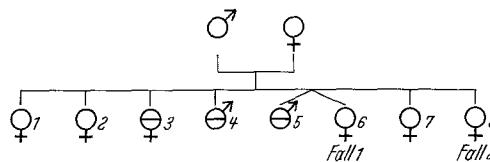
In der vorliegenden Untersuchung sollen 2 neue familiäre Fälle von spätautistischer amaurotischer Idiotie (sp. a. I.) in ihren klinischen, pathologisch-anatomischen und histochemischen Besonderheiten (2. Mitteilung) zur Darstellung gebracht werden. Insbesondere wird auf die histochemische Definition des cellulären Einschlußmaterials eingegangen werden. Die Stellung der sp. a. I. innerhalb der anderen Formen von a. I. soll von diesen Gesichtspunkten aus präzisiert werden, wobei auch die Beziehungen zwischen a. I. und dem Gargoylismus, der Pfaundler-Hurlerschen Erkrankung, Berücksichtigung finden werden.

Die erste Beobachtung von sp. a. I. beschrieb JANSKÝ (1910). Auf BIELSCHOWSKY (1914) geht die Charakterisierung der sp. a. I. als eigene Erkrankungsform innerhalb der nosologischen Einheit der a. I. und die heute gebräuchliche Bezeichnung zurück. Die uns in der zugänglichen Literatur bisher vorliegenden verifizierten Beobachtungen von sp. a. I. sind in der folgenden Tabelle mit den wichtigsten klinischen und anatomischen Befunden zusammengestellt. Den Einteilungskriterien der a. I. entsprechend wurde auch der von M. VOGT (1929) sowie der von SCHOLZ (1922) in anderem Zusammenhang beschriebene Fall Lechner und der Fall 2 von LEINER u. GOODHART (1927) aufgenommen; der Fall von SCHLESINGER, GREENFIELD u. STERN scheint nicht auf, da er unseres Erachtens der infantilen Form zugehört.

Die beiden eigenen Beobachtungen fügen sich, wie bereits aus der Tabelle ersehen werden kann, zwangslässig in das allgemeine klinisch-pathologische Bild der sp. a. I. ein. Die eingehende Fallschilderung wird nur auf die bemerkenswerten, eine Erörterung beanspruchenden Befunde eingehen.

### Befundberichte

**Krankengeschichten.** Bei den eigenen Fällen handelt es sich um 2 Kinder der Familie F. aus Z. im österreichischen Bundesland Burgenland. Die Familienanamnese der arischen Sippe ist unauffällig, insbesondere lagen keine Verwandtenen vor. Die Eltern wurden wegen einer im Jahre 1949 festgestellten positiven Serum-Wa.R. einer spezifischen Behandlung unterzogen. Davon abgesehen, sind die Eltern und 3 ihrer insgesamt 8 Kinder (Mädchen) gesund und vom psychiatrisch-neurologischen und ophthalmologischen Standpunkt unauffällig. — Die ersten



1 Hansi (geb. 2. 6. 1928); 5 Johann (geb. 20. 5. 1937, gest. 22. 5. 1937);  
 2 Steffi (geb. 11. 12. 1929); 6 Anna II (geb. 20. 5. 1937, gest. 10. 1. 1942);  
 3 Anna I (geb. 24. 4. 1933, gest. 19. 2. 1934); 7 Maria (geb. 8. 9. 1938);  
 4 Mathias (geb. 1. 5. 1934, gest. 9. 2. 1935); 8 Erna (geb. 3. 3. 1941, gest. 10. 4. 1950)

beiden Kinder aus dieser Ehe leben und sind gesund. Das dritte Kind starb mit 11 Monaten im Elternhaus angeblich an einer Lungenentzündung. Das vierte Kind starb mit 8 Monaten im Krankenhaus Baden bei Wien. Es wurde dort 10 Tage vor dem Exitus eingeliefert. Aus der Krankengeschichte ist zu entnehmen, daß das Kind sehr unterentwickelt war, rachitische Symptome zeigte und ein harter Milztumor neben universellen Drüsenschwellungen aufgefallen waren. Der Tod trat in einem hoch fieberhaften Zustand ein, eine Obduktion wurde nicht vorgenommen. Das fünfte Kind, ein Knabe, ist Zwilling unseres Falles 1. Er starb am 2. Tage nach der Geburt aus unbekannter Ursache. Das sechste und achte Kind sind unsere Fälle 1 und 2. Das siebente Kind lebt und ist gesund.

**Fall 1 (Prot.-Nr. 57/53).** Anna II F. Die Geburt des Kindes war normal, die erste Entwicklung unauffällig. Im zweiten Lebensjahr fiel den Eltern auf, daß sich das Kind psychisch veränderte, ängstlich und leicht schreckbar wurde. Beim Gehen begann es zu stolpern und Krampfanfälle traten auf. Aus diesen Gründen erfolgte am 8. 12. 1941 die Aufnahme in die Heil- und Pflegeanstalt „Am Steinhof“. Der somatische Untersuchungsbefund ergab einen herabgesetzten Ernährungs- und Allgemeinzustand, die Haut war blaß-gelblich, der Schädel etwas makrocephal, die Stirne sehr steil mit deutlich vorspringenden Stirnhöckern.

**Neurologischer Befund.** Das Kind liegt ständig in Rückenlage im Bett und kann sich aus dieser Lage nicht selbstständig erheben, führt ununterbrochene Unruhebewegungen aus, wobei sich Kopf und Oberkörper hin und her wälzen. Die Hände zeigen ein athetoid anmutendes Bewegungsspiel. Die Hirnnerven sind — bis auf eine unausgiebige Lichtreaktion der Pupillen — frei. Der Augenhintergrund wurde nicht untersucht. Alle Sehnenreflexe sind sehr lebhaft, die Bauchdeckenreflexe fehlen. Pyramidenzeichen sind an der re. unteren Extremität auslösbar. Spastische Tonuserhöhung beider Beine, re. mehr als li., mit Spitzfußstellung re. Das Kind ist völlig steh- und gehunfähig. **Psychisch.** Tiefstehende Idiotie mit absoluter Kontaktunfähigkeit. Nur gelegentlich greift das Kind nach vorgehaltenen Gegenständen. Keine sprachähnlichen Äußerungen. **Verlauf.** Es wurden wiederholt Anfälle beobachtet, bei denen im re. Arm Krämpfe auftraten und das Kind die Augen nach oben verdrehte. Daneben kommt es häufig zum Zusammenzucken des ganzen

Tabelle 1. *Klinisch-anatomische Übersicht der publizierten Beobachtungen von*

Autor	Anzahl u. Geschlecht der verif. Fälle	Heredität Familiarität	Klinische Merkmale				
			Manifestations- alter	Krankheits- dauer	Initial- symptom	Besonderheiten	Ophthalmologischer Befund
JANSKÝ (1910) . . .	1 m	3 Geschw. fraglich a. I.	4	1½	Krämpfe	Spast. Diplegie	Pupillenstarre
SCHOB (1912) . . .	1 m	3 Geschw. fraglich a. I.	5	3	Intell.- Absinken		
BIELSCHOWSKY (1914). . . . .	2 m w	1 Schwester a. I. (1921) Eltern Epil.	4	3 4	Krämpfe	Cerebellare Ataxie	Path. Pup.-Reaktion Opt.- und Retina- Atrophie
BRODMANN (1914) .	1 m	Eltern verwandt 2 Geschw. krank	4	9	Intell.- Absinken	Ataxie	Opticus-Atrophie
WOLFSON u. OLIVER (1915). . . . .	1 w	—	3½	3½	„		Cherry red spot Opticus-Atrophie
JANSKÝ u. MYSLÍ- VEČEK (1918). . .	1 m	Familienanamnese suspekt		5	Krämpfe		Path. Pup.-Reaktion Opt.- u. Retina- Atrophie
BIELSCHOWSKY (1921). . . . .	1 w	2 Geschw. a. I., (1918) Famil. Epil.	4	3½	„	Ataxie	Path. Pup.-Reaktion Opt.- u. Retina- Atrophie
SCHOLZ (1922) . . .	1	—	3	1	„	Schreianfälle Zwangslächen	Pupillen und Papillen o. B.
FRETS u. OVERBOSCH (1923). . . . .	3	Epil. u. Imbez. in der Familie	3	3	„		Retinitis pigment. (1 Fall)
MARINESOO (1925) .	1 m	Famil. Epil.	4	2	„		
HASSIN (1926) . . .	1 w	(Zwilling gesund!)	3½	3½	Sprach- störung	decerebrate rigidity	Path. Pup.-Reaktion Opticus-Atrophie
CORBERI (1926) . .	2 w m		5	4 8	Sprach- störung	Meningitis tbc., Panop hthalmie	Negativ
LIEBERS (1927) . .	1 m	1 Geschw. krank Famil. Epil.				Myoclonien	Negativ
LEINER u. GOODHART (Fall 2) (1927) . .	1 w	—	1½	3½	progr. mot.- Schwäche	Muskel- zuckungen	Cherry red spot Opticus-Atrophie
HASSIN u. PARMELEE (1928). . . . .	1	Eltern Juden, verwandt	2½	3½	Intell.- Absink.		Kein cherry red spot

## Spätautonische Idiotie (einschließlich der beiden eigenen Fälle)

## Pathologisch-anatomische Kennzeichen

Verteilung und Intensität der Zellerkrankung					Besonderheiten der Zellerkrankung	Systematische Degeneration	Nebenbefunde
Cortex	Stammganglien	Hirnstamm	Kleinhirn	Rückenmark			
			Atrophie u. Sklerose	+	nur i. KH deutliche Zfs-Speicherung	Quere Pons-Faserung	Hydroceph. ext.
Frontal +++	Thalamus u. Stammggl. +++		Keine Atrophie		Speicherung in Purkinje-Zfs.		Hydroceph. ext.
Occipital +++	Thalamus u. Stammggl. +++	Haubenkerne ++	Atrophie u. Skler. Kerndegeneration	+	Zfs-Auftriebungen nur an Purkinjez.	Affer. u. effer. KH-Systeme	Spongiöser Rinden schwund
			Atrophie u. Skler.		Zfs-Auftriebungen nur an Purkinjez.	Hirnstamm- u. RM-Strangdegen.	Marknekrose
Frontal u. präzentral +++			Speicherung in Purk. Z. u. N. dent.	VH GZ			
Inselrinde +++	Thalamus u. Striatum +++	Haubenkerne ++ Sklerose d. Pons	wenig Veränderungen	+	selten Speicherung in Zfs.	RM-Strangdegen.	Entwicklungs störungen Hydrocephalus, Heterotopien
Calcarina- rinde +++	Thalamus ++ Pall., Striat. ±	Medulla obl. ++	Atrophie u. Sklerose	+	Zfs-Auftriebungen nur an Purkinjez.	KH-Systeme	Hirnatrophie
							Gliarosetten in unteren Oliven, N. dentatus u. Kleinhirnrinde nebst Strauchwerken
			Atrophie u. Sklerose		selten Speicherung in Zfs.		
Occipital +++ Fasc. dent. frei	Thalamus ++		Atrophie u. Sklerose	+	Zfs-Auftriebungen		Hirnatrophie
Frontoparietal +++	Thalamus S. nigr., N. ruber ++		Atrophie u. Sklerose	+	Zfs-Auftriebungen nur an Purkinjez.		Hirnatrophie
Occipital +++ Inselrinde ++		Haubenkerne ++	o. B.	+	selten Speicherung in Zfs.		
Ammonshorn mitbetroffen	Stammggl., S. nigr., N. ruber ++	Haubenkerne ++	At. u. Skler., Einschlüsse i. N. dent.	+	selten Spch. i. Zfs. Intraplasmat. Einschl.	KH-Systeme	Hirnatrophie Stat. spongiosus
			Atrophie u. Sklerose		Zfs-Auftrieb., nur a. Purkinjez		(Faser)gliese occipital
Occipital +++	Thalamus +++		Atrophie u. Sklerose		Zfs-Auftrieb, nur a. Purkinjez		Hirnatrophie

(keine detaillierten Angaben)

Tabelle 1

Autor	Anzahl u. Geschlecht der verif. Fälle	Heredität Familiarität	Klinische Merkmale				
			Manifestations- alter	Krankheits- dauer	Initial- symptom	Besonderheiten	Ophthalmologischer Befund
M. VOGT (1929) . . .	1			4			
GREENFIELD u. NEVIN (1933) . . .	1 w		2	1	Intell.- Absink.		Cherry red spot Opticus-Atrophie
RICHTER u. PAR- MELE (1935) . . .	1 m		1 <sup>1</sup> / <sub>4</sub>	5	Intell.- Absink.	decerebrate rigidity	Path. Pup.-Reaktion, Retinitis pigment. Opticus-Atrophie
MAJLUF u. CHIOK (1950) . . . . .	1 w		3	2	Krämpfe		Retinitis pigment.
HADDENBROCK (1950) . . . . .	1 m		3	3	„	Myoclonien, Ataxie	Path. Pup.-Reaktion
GREENFIELD (1951) .	1 w		2	2	„	Cerebellare Ataxie	Papillen-Ablassung
KUFS (1952) . . . .	1		1	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>		(keine detaillierte Fallbeschreibung)	
JERVIS (1953) . . .	1		5				
ANTUNES u. SANTOS (1953) . . . . .	1 w		3	7	Sprach- störung	Taubheit, keine Sehstörung!	
LEMIEUX (1954) . . .	2 m m	1-eiige Zwillinge	4	5	Motil.- störungen		Path. Pup.-Reaktion Opticus-Atrophie
HADDENBROCK (1954) . . . . .	1			1		(von DIEZEL histochemisch bearbeitet)	
D'ANGELO u. GIOR- DANO (1956) . . .	1 m		5	2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	Sprach- störung	Ataxie	
SEITELBERGER, VOGEL, STEPAN (1957) . . . . .	2 w w	Geschwister	2	3 7	Intell.- Absinken	1 Fall Serum- Wa.R. pos.	Path. Pup.-Reaktion Opticus-Atrophie

(Fortsetzung)

Pathologisch-anatomische Kennzeichen							
Verteilung und Intensität der Zellerkrankung					Besonderheiten der Zellerkrankung	Systematische Degeneration	Nebenbefunde
Cortex	Stammganglien	Hirnstamm	Kleinhirn	Rückenmark			
Ar.striata + + + Sommer, Sekt. frei							
	Thalamus, Pall. + +, Striat., Nigr. ±	Haubenkerne + +	Keine Atrophie	+	selten Speicherung in Zfs.		Hirnatrophie
	Gliose d. Thal. u. d. Stammggl.	Haubenkerne + +	Atrophie u. Sklerose		Zfs. nie betroffen	Pedunculi cer.	Hirnatrophie diff. Marklichtung
					selten Speicherung in Zfs.		Hirnatrophie
Endblatt, Stiel u. med. Dorsalband + + +	Alle Stammggl. + + S. nigr. depigment.	Haubenkerne + +	Atrophie u. Sklerose		Intraplasmat. Einschluß-Körper	Bindarme	Hirnatrophie
					Ggl. Zellen nur gering vergrößert		
							Kombination mit Niemann-Pick
(keine pathologisch-anatomischen Angaben)							
	Thalamus + +						
Frontal + + +	Alle Stammggl. u. Hypothal. + +	Haubenkerne + +	Atrophie	+	Zfs.-Aufreibungen nur an Purkinjez.		Gefäßwand-Fibrose
Calcarina (Zellausf.), Frontal + + + Sommerscher Sektor frei	Thal., Corp. gen. lat. Clastr. + + +, Linsenkern ± S. nigra + +	Haubenkerne + + +	nur geringe Zellschäden, Purkinjez. intakt. Keine Atrophie	+	Zfs.-Speicher. nur in Calcarina u. RM. Degenerative Axonveränderungen im Lumbalmark	Gesamtes optisches System	Speicherungsneuronopathien in Calcarina u. RM

Körpers. — Am 7. 1. 1942 trat ein hochfieberhafter Zustand auf, der 3 Tage später letal endete (4 Jahre, 8 Monate).

**Fall 2 (Prot.-Nr. 70/50).** Erna F. Geburt und erste Entwicklung waren auch bei diesem Kind normal. Es lernte mit 12 Monaten gehen, mit 2 Jahren sprechen. Dann fiel den Eltern auf, daß das Kind zu stolpern anfing, immer teilnahmsloser wurde und offenbar auch schlechter zu sehen begann. Wegen dieser Auffälligkeiten wurde es am 28. 2. 1950 in die Heil- und Pflegeanstalt Gugging aufgenommen. Sein Allgemeinzustand war stark reduziert, das Hautkolorit blaß, die Körpergröße unter der Norm.

**Neurologischer Befund.** Pat. liegt dauernd in Rückenlage, zeigt ständig Unruhebewegungen der Extremitäten und führt athetoiden Bewegungen mit den Händen aus. Der Kopf ist meist überstreckt. Die Bulbi befinden sich pausenlos in schneller, koordinierter Unruhebewegung. Die Pupillen reagieren träge und unausgiebig auf Licht. An den Fundi erkennt man die Zeichen einer höhergradigen Myopie, die Papillen sind abgeblaßt und von einer circum papillären Aderhautatrophie umgeben. Der Augenhintergrund sonst ohne Besonderheiten. An den Extremitäten findet man eine spastische Tonuserhöhung und linksseitige Pyramidenzeichen. Liquorbefund: Wa.R., Mastix, M.B.R. negativ, normale Eiweißwerte, keine Zellen. Serum-Wa.R.: komplett positiv. **Psychisch.** Das Kind ist völlig kontaktunfähig, zeigt eine tiefstehende Idiotie. Manchmal lacht es unmotiviert auf. Bei akustischen Reizen erfolgt Lidschlag. Trotz antibiotischer Therapie kommt das Kind in einem fiebigen Zustand ad exitum (9 Jahre, 1 Monat alt).

### Pathologisch-anatomische Befunde

**Fall 1 (57/53).** Bei der Untersuchung der *Körperorgane* wurde als Todesursache eine toxische Diphtherie und Lobulärpneumonie festgestellt. Daneben fand sich eine parenchymatöse Degeneration der Leber. An Frontalschnitten durch *Gehirn und Rückenmark* ist eine deutliche Verkleinerung und Verhärtung der Thalami zu erkennen. Das der Calcarina anliegende Mark und die Strata sagittalia sind grau verfärbt. Die Tractus und Nn. optici sind verdünnt und derb.

**Histologischer Befund.** Untersucht wurden formolfixierte Paraffin- und Gefrierschnitte. **Markscheidenpräparate** (Heidenhain) zeigen entsprechend dem Makrobefund eine Entmarkung der optischen Systeme: Tractus opticus, Stratum sagittale externum und subcorticales Mark der Sehrinde. Die Marklager, der Balken, die Capsula interna, die Pyramiden- und Brückenfasern im Hirnstamm sowie das Hinterseitenstrangareal im Rückenmark sind diffus aufgehellt. Mikroskopisch liegt in den Strata sagittalia externa ein körniger Markscheidenzerfall vor; die diffuse Marklagerlichtung ist vorwiegend ödembedingt. Im **Neurofibrillenpräparat** (Bodian) findet sich ein Faserverlust in den Tractus optici; in den Strata sagittalia sind bröckelige und staubförmige Zerfallsprodukte vorhanden. Der Markfaserausfall ist durch eine starke kernarme Fasergliose gedeckt. Im gesamten Marklager besteht daneben eine zarte isomorphe Gliafaservermehrung. Stark sklerosiert ist der geschrumpfte Nucleus medialis dorsalis des Thalamus (siehe die KANZLER-ARENDE Präparate Abb. 1 und 2 des Falles 2).

Im ganzen Hirnstamm und Rückenmark besteht eine beträchtliche Randgliose.

Außerdem ist eine deutliche Faservermehrung im Bereich der Haubenkerne und der Rückenmarks vorderhörner vorhanden.

In den **Zellpräparaten** (Kresylviolett) zeigen die Ganglienzellen aller grauen Regionen die sogenannte „amaurotische“ Veränderung (Schaffer-Spielmeierscher Prozeß). Die Zellen sind durch Einlagerung pathologischer Mengen von Stoffen, die zum Teil auch in Paraffinschnitten als lichtbrechende Granula von schwach gelblicher Eigenfarbe (in größerer Dichte) vorhanden sind, abgerundet und mehr oder

minder vergrößert. Maximal geblähte „ballonierte“ Exemplare sind in der Minderzahl vorhanden. Durchschnittlich ist ein mäßiger Grad von Zellaufreibung zu beobachten. Verschieden ist die Intensität der Veränderungen in den einzelnen Regionen, auch sind nicht alle Ganglienzellarten gleich stark betroffen. Eine Abhängigkeit von der originären Zellgröße besteht dabei nicht. Zeichen regressiver Veränderungen an den Zellkernen sind selten. Manifeste Zellverluste trifft man nur in

bestimmten Regionen an. Aufreibungen der Dendriten und der Axone durch pathologische Stoffeinlagerung werden bis auf wenige Ausnahmen vermißt.

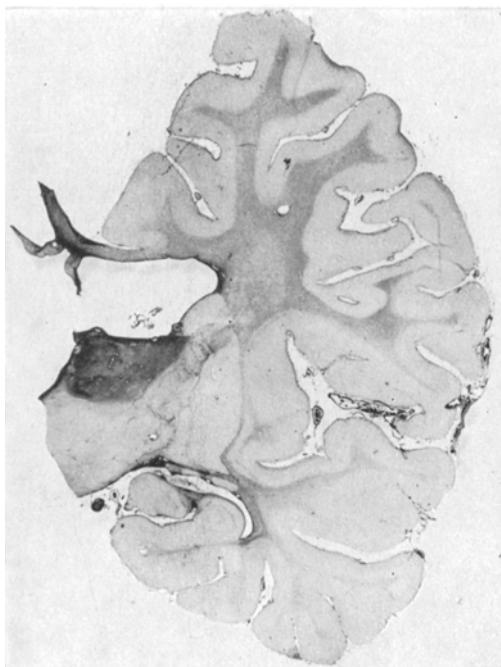


Abb. 1



Abb. 2

Abb. 1. Fall 2. Hemisphäre im Frontalschnitt. Paraffin. HOLZER. Leichte diffuse Marksclerose. Atrophie und Sklerose des Thalamus. Verschmälerung und Fasergliose des Balkens und der Sehstrahlung

Abb. 2. Fall 2. Occipitalappen im Frontalschnitt. Paraffin. KANZLER-ARENTH. Diffuse Markgliose. Fasersclerose der Sehstrahlung

In der *Großhirnrinde* zeigen bei einer diffusen aber nicht ubiquitären Ausbreitung des Prozesses die großen Zellen der 3. und 5. Schicht die deutlichsten Veränderungen. Die Zelldichte erscheint diffus verringert, vereinzelt sind Neuronophagien zu sehen. Die arealen Unterschiede sind im allgemeinen nicht signifikant. In der *Calcarina* besteht jedoch eine generelle starke Beteiligung an dem Speicherungsprozeß. Insbesondere in den tieferen Schichten trifft man zahlreiche degenerierende Zellen und neuronophagische Reaktionen, sowie manifeste Zellausfälle an. Auch kommen nur hier Axonspeicherungen neben Dendritenaufreibungen zur Beobachtung. Im *Ammonshorn* ist in auffälliger Weise der Sommersche Sektor  $h_2$  und die *Fascia dentata* vom Zellprozeß so gut wie verschont (Abb. 3). In den übrigen Abschnitten sind die Ganglienzellen generell gebläht, Zellausfälle treten jedoch nicht manifest hervor. Im *Pyramidenzellband* trifft man vereinzelt hyperchromatische und geschrumpfte Zellen an.

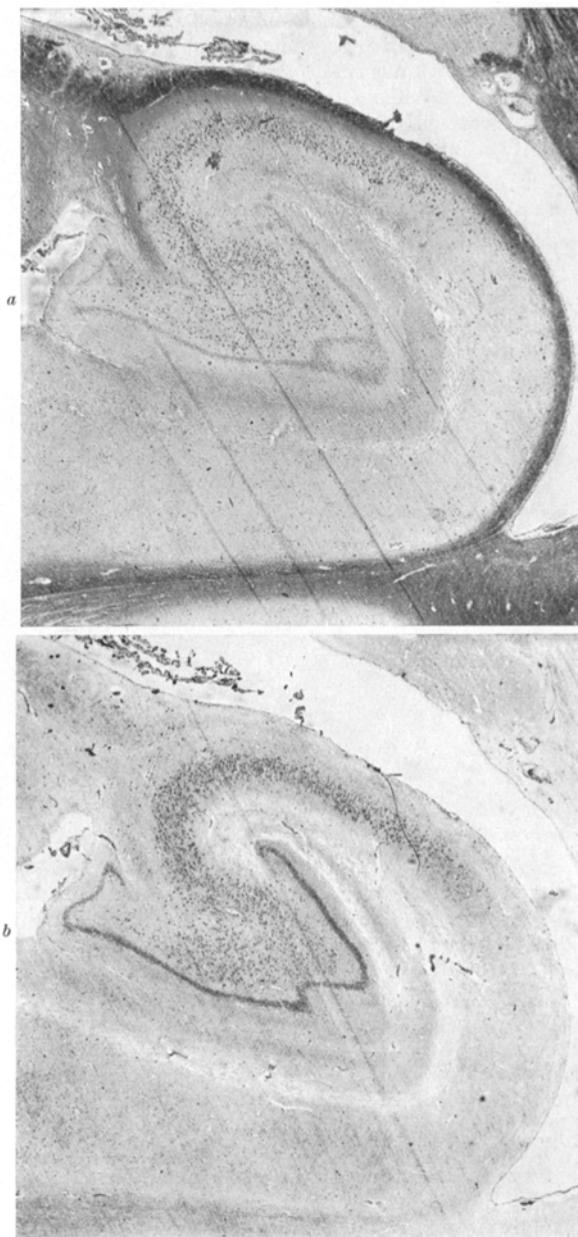


Abb. 3. Fall 2. Ammonshorn. Paraffin. *a* Sudanschwarz-B.  $10\times$ . Infoige Fehlens von positiv reagierendem Speicherungsmaterial in den Ganglienzellen erscheint der Sommersche Sektor hell. Die Fascia dentata ist ebenfalls frei von Speicherungsmaterial. *b* PAS.  $10\times$ . Kein positiv reagierendes Speicherungsmaterial in den Zellen des Sommerschen Sektors. Die Fascia dentata tritt nur durch die Kernfärbung hervor

Deutliche regionäre Unterschiede hinsichtlich der Zellveränderungen bestehen in den subcorticalen *grauen Kernen*. Im Thalamus sind beiderseits der makroskopisch atrophische N. dorsalis medialis und N. anterior völlig verödet. Im übrigen Thalamus sind die Ganglienzellen durchwegs maximal gebläht, „balloniert“. Im Corpus geniculatum laterale sind nur noch wenige Ganglienzellen vorhanden, die sämtlich starke Speicherung und erhebliche regressive Veränderungen erkennen lassen. Im Striatum und Pallidum sind dagegen nur vereinzelt speichernde Ganglienzellen zu sehen; die meisten bieten ein normales Aussehen. Dasselbe gilt für die Corpora mamillaria. Im vorderen Hypothalamus, im basalen Riechhirngrau und im Nucleus amygdalae sind die Zellvergrößerungen beträchtlich. Im *Mittelhirn* ist die Zona compacta der Substantia nigra deutlich betroffen: es gibt unveränderte Ganglienzellen mit normalem Melanin-Pigmentgehalt; der Inhalt von speichernden Zellen ist je nach der Masse des Einlagerungsmaterials bräunlich bis gelblich und weist gegenüber affizierten Zellen von Melanin-freien Grisea immer eine Farbtönung (im Kresylviolett- und H. E.-Schnitt sichtbar) auf. Daraus ist zu erschließen, daß das Melaninpigment am intracellulären Speicherungsgeschehen nicht beteiligt ist und nicht etwa primär zerstört wird, sondern bloß bei der Blähung der Zelle im ganzen Plasmavolumen fein verteilt wird, wodurch sich die Farbdichte verringert. Neuronophagien sind nicht vorhanden. Der Nucleus ruber ist praktisch frei von Veränderungen. Die Kerne der Haube des Pons und der *Medulla oblongata* zeigen durchwegs hochgradig geblähte Zellen. Das *Kleinhirn* weist sehr geringfügige Veränderungen auf. Zellausfälle sind nirgends nachweisbar. Am Speicherungsprozeß nehmen nur die Neurone der Molekularschicht und die Golgi II-Zellen der Körnerschicht teil. Auch der Nucleus dentatus weist ein weitgehend normales Aussehen auf; gebläht finden sich nur einzelne Zellen des N. fastigii und kleine Zellhaufen an der Wand des 4. Ventrikels. Im *Rückenmark* findet man sehr starke Grade von Zellauftriebung in den Vorderhörnern und in der Clarkeschen Säule, weniger starke in den Hinterhörnern. Im Lumbal- und Sakralmark, wo groteske Blähformen sowie auch Dendritenspeicherungen auftreten, sind deutliche Zellausfälle und zahlreiche Neuronophagien vorhanden.

Das *intracelluläre Speicherungsmaterial* erscheint in Sudan III-Gefrierschnitten als gelborange gefärbt und in größtenteils körniger Form. In den Paraffinschnitten ist es nur zum Teil in den Zellen erhalten und mit Kresylviolett, wie erwähnt, sowie mit H. E. nicht färbar. Mit Heidenhain zeigt sich ein körniger Anteil der Speicherung teils schwarz, teils grau gefärbt. Ein anderer mehr homogen erscheinender Teil des Zellinhaltes wird gleichmäßig hellgrau tingiert. In den „Ballonierten“ sind im allgemeinen keine dunklen Granula vorhanden. In den mäßig vergrößerten Zellen überwiegt dagegen der granuläre schwarze Anteil bei weitem. Auf die bereits daraus zu entnehmende Uneinheitlichkeit des Speicherungsmaterials wird speziell im 2. Teil dieser Arbeit eingegangen werden.

Auf einige *histologische Besonderheiten* sei kurz hingewiesen. In den exzessiv ballonierten Zellen (insbesondere in den Vorderhörnern der Lumbalanschwellung) finden sich vielfach einzeln oder zu mehreren große optisch leere Vacuolen. In derselben Region treten an den zellnahen Axonabschnitten im Bodianpräparat homogene, braun-rötlich gefärbte, rundliche, spindelige oder bandförmige Auftriebungen auf, die nicht durch Anhäufung von pathologischem Material gebildet sind, sondern einer unspezifischen axonalen Veränderung entsprechen, die infolge der Erkrankung der zugehörigen Zelle auftritt (Abb. 4). Bei der infantilen a. I. hat MARBURG gleichartige Bildungen beschrieben.

Die *Glia* nimmt an den Speicherungsgeschehen primär nicht teil und bietet in ihrem durch den Zellprozeß und seine Folgen bedingten Verhalten keine auffälligen Abweichungen. Erwähnenswert ist das gliöse Reaktionsbild an den Orten, wo mit

Speicherungsstoffen beladene Ganglienzellen zerfallen, also in der Calcarina und besonders im Lumbalmark. Die Mikrogliazellen, die eine degenerierende Zelle umringen, beladen sich beim Eintritt des Zelltodes mit dem freiwerdenden Material, werden zu kugeligen Gitterzellen mittlerer Größe und nehmen, in einem dichten Zellhaufen gelagert, den Platz der einstigen Zelle ein. Da im Kresylviolett Schnitt die Speicherungsstoffe ungefärbt sind, treten diese substitutiven Gliazellhaufen nicht sehr deutlich hervor. In der Heidenhainfärbung ist der Gitterzellinhalt in diesem

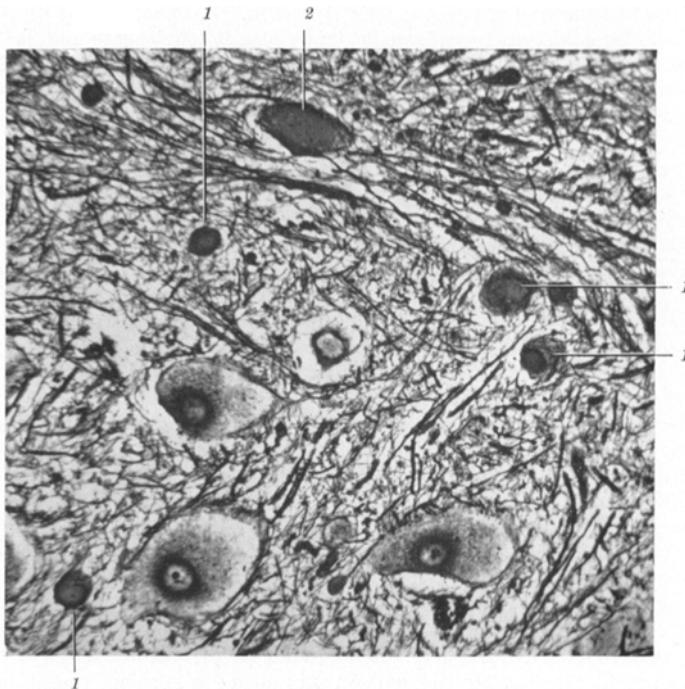


Abb. 4. Fall 2. Lumbalmark, Vorderhorn. Paraffin. BODIAN. 180×. Kugelige (1) und spindelige (2) homogen braun gefärbte Axonverdickungen

Stadium rauchgrau. Es ist eindeutig, daß bei diesem Vorgang zunächst die gliösen Elemente das freigewordene neuronale Speicherungsmaterial unverändert aufnehmen. Auf diese Phase folgen in den Phagenzellen stoffliche und formale Veränderungen, auf die wir im 2. Teil näher eingehen werden. Wegen ihrer Besonderheiten möchten wir diese Art von Neuronophagie als „Speicherungsneuronophagie“ bezeichnen. Ausdrücklich ist festzuhalten, daß in dieser Reaktion keine insuffiziente Funktionsweise der Glia zu erkennen ist. Die Eigenart der Speicherungsneuronophagie erscheint uns vielmehr durch die Natur der zu bewältigenden (abnormalen) Stoffe bestimmt (siehe auch G. FRIEDRICH, 1938).

*Fall 2 (70/50).* Über die *Körpersektion* sind keine Aufzeichnungen vorhanden.

*Gehirn und Rückenmark, makroskopisch und histologisch.* Die Befunde geben eine so weitgehende Übereinstimmung mit unserem Fall 1, daß wir nur auf die geringen Unterschiede hinweisen möchten, die sich zwangsläufig auf die längere Erkrankungsdauer zurückführen lassen. Die Erweiterung der Seitenventrikel ist etwas stärker ausgebildet, der Balken ist verschmälert und zeigt eine stärkere Entmarkung und

Gliose als bei Fall 1. Auch in den übrigen Markbereichen scheint die Gliose stärker entwickelt. Die Zellbilder vermitteln den Eindruck, daß durchschnittlich mehr Zellen von dem Speicherungsprozeß ergriffen sind. Die Zellausfälle sind etwas beträchtlicher als bei Fall 1, jedoch auf die gleichen Regionen beschränkt.

### Diskussion

Deutliche regionäre Intensitätsunterschiede des Krankheitsprozesses werden von fast sämtlichen Autoren als Charakteristikum der sp. a. I. hervorgehoben. Dabei handelt es sich in erster Linie um schwere Veränderungen am Kleinhirn, die zu einer hochgradigen Atrophie und Sklerose des Organs führen. BIELSCHOWSKY sprach auf Grund dieses Befundes in seiner Veröffentlichung aus dem Jahre 1914 die Vermutung aus, daß es sich bei der sp. a. I. um eine Kombination des Schaffer-Spielmeierschen Zellprozesses mit einer heredodegenerativen Systemerkrankung handle. Später (1921) modifiziert BIELSCHOWSKY jedoch seine Meinung, indem er die Kleinhirnveränderungen als Folge eines besonders frühzeitigen Einsetzens des amaurotischen Prozesses in der Körnerschicht auffaßt. Es gelingt in dieser Weise zwanglos, die Kleinhirnatrophie ohne die Annahme einer zweiten Grundkrankheit zu erklären. Viele spätere Beschreibungen weisen auf die hohe Konstanz der Kleinhirnatrophie hin, und HASSIN stellt diese geradezu als pathognomonisch für die sp. a. I. dar. In der Zwischenzeit sind jedoch auch sp.-Fälle beobachtet worden, bei denen am Kleinhirn keinerlei Befunde erhoben werden konnten, die über den Rahmen des generellen Zellprozesses hinausgingen. Bei Fall 2 von CORBERI war das Kleinhirn (und Rückenmark) völlig frei von pathologischen Veränderungen, bei dem Fall von JANSKÝ (1918) und dem von GREENFIELD u. NEVIN bestand ebenfalls keine Atrophie und Sklerose des Organs. Unsere Fälle vermehren diese Befunde. ULE nimmt den cerebello-petalen Degenerationstyp BIELSCHOWSKYS in die Gruppe der „Kleinhirnatrophien vom Körnertyp“ auf und sieht in ihm den Ausdruck einer anlagemäßigen Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Noxen, z. B. der Lipoidstoffwechselstörung der a. I. Demnach erscheint die sklerosierende Kleinhirnatrophie für die Diagnose der sp. a. I. von geringerer pathognomonischer Bedeutung, als bisher angenommen wurde. Der familiär-konstitutionelle Faktor dieser Prädisposition findet in unserer familiären Beobachtung eine negative Bestätigung darin, daß bei keinem der beiden Geschwister eine Kleinhirnbeteiligung bestand.

Was die *Ammonshornformation* angeht, so decken sich unsere Befunde in ihrer Verteilungsart vollkommen mit dem von SCHERER bei der juvenilen a. I. gefundenen Verhalten: die Veränderungen beschränken sich auf mediale Teile des dorsalen Bandes, Stiel und Endblatt. Analog sind die an spätautonilen Fällen erhobenen Befunde von M. VOGT und von HADDENBROCK; dieser fand eine völlige Verödung des „resistenten“ Teiles bei relativ intaktem Sommerschem Sektor. In unseren Fällen waren

die genannten Teile allein von der Zellerkrankung betroffen, ohne daß diese zu nennenswerten Zellverlusten führte. Es ist bemerkenswert, daß somit auch der sp. a. I. diese lokalisatorische Prädisposition zukommt, die bei den Untersuchungen bisher leider zu wenig Beachtung fand. Ohne auf das komplizierte Problem ihrer Pathogenese näher einzugehen, sei festgehalten, daß unser histologischer Befund sicher gegen eine einfache vasozirkulatorische Ursache spricht und daß uns eine multifaktorielle Bedingtheit durch exogene und endogene Momente (Überschneidung der Wirkungen von Kreislaufstörungen, topistischen Konstanten und lokalen cytochemischen Eigenheiten nach Art der physiologischen Lipophilie) angesichts der auffälligen Regelmäßigkeit der Befunde nicht wahrscheinlich dünkt. Das Ortsmoment, das im Ammonshornschaeden der a. I. zum Ausdruck kommt, ist unseres Erachtens als Ergebnis der Interferenz zwischen den Stoffwechselbedingungen des Zellprozesses und bestimmten individuellen Stoffwechselfähigkeiten des betroffenen Zellverbandes zu bewerten<sup>1</sup>. Der näheren Kennzeichnung der maßgebenden Momente ist freilich durch die Unkenntnis der verantwortlichen cytochemischen Abläufe vorläufig eine Schranke gesetzt.

Große Aufmerksamkeit wird seit jeher den Störungen des *optischen* Systems bei der a. I. zugewendet. Unsere Fälle zeigen hier insofern eine noch nicht bekannte Besonderheit, als sie eine Degeneration im Bereich des *gesamten* zentralen optischen Systems — von den Nn. optici bis zur Area striata — aufweisen. Bei der sp. a. I. sind systematische Degenerationen bisher nur im Zusammenhang mit dem Kleinhirn beschrieben worden (BIELSCHOWSKY, LIEBERS, HADDENBROCK u. a.). Die von einigen Autoren erwähnten Aufhellungen anderer Rückenmarksstränge kann man unseres Erachtens nicht als systemgebundene Läsionen auffassen. In der bisherigen Literatur beschrieb lediglich BIELSCHOWSKY eine geringe Aufhellung und Verschmälerung des Strat. sagittale ext. und faßte diese als retrograde Degeneration auf, da bei seinen Fällen von allen corticalen Regionen die Calcarinarinde die schwersten Veränderungen aufwies. Bei unseren Fällen ist die Frage nach dem Zustandekommen der Degeneration in der *Gesamtheit* des zentralen optischen Systems zu diskutieren. Da der Parenchymprozeß in der optischen Rinde sehr hochgradig ausgeprägt ist und auch sehr starke Zellausfälle vorhanden sind, könnte man die Läsion im Bereich des Strat. sagittale ext. als retrograd-transneuronale Degeneration erklären. Es ist aber nicht anzunehmen, daß die Läsion der übrigen optischen Neurone — zumal unter den gegebenen zeitlichen Bedingungen — auf retrogradem Wege zustande gekommen sein kann. Hinsichtlich der Läsion des Strat.

<sup>1</sup> In diesem Zusammenhang sind die Befunde von MASKE erwähnenswert, der im Ammonshorn verschiedener Säuger isoliert einen hohen Gehalt an Zink nachweisen konnte (Naturwissenschaften 42, 424, 1955).

sagittale ext. dürfte vor allem die absteigende (Wallersche) Degeneration vom Corpus geniculatum laterale (C. g. l.) in Betracht kommen. Das C. g. l. ist in der gleichen schweren Weise erkrankt wie die Area striata, doch sind die Zellausfälle relativ noch höher. Es besteht eine weitgehende Verödung, und nur wenige „amaurotisch“ veränderte Ganglienzellen sind noch vorhanden. Möglicherweise ist dieser auffällige Grad des Parenchymverlustes durch die Mitwirkung der antegrad-transneuronalen Degeneration ausgehend von den Neuronen der Retina zustandegekommen.

Man muß also für das Gesamtbild der am optischen System erhobenen Befunde mindestens 2 Bedingungen verantwortlich machen: 1. den „systembezogenen“ akzentuierten Zellprozeß der a. I., der in den Ganglienzellen der Retina (siehe Opticus- und Tractusatrophie), im C. g. l. und in der Calcarina aus Gründen, wie sie oben hinsichtlich der Ammonshornläsion angedeutet wurden, starke Parenchymverluste hervorgerufen hat, und 2. die Folgen der dadurch in Gang gesetzten transneuronalen Degenerationsvorgänge, denen gegenüber die optischen Bahnen besonders anfällig sind. Prinzipiell liegen die gleichen Verhältnisse vor, wie bei den Kleinhirnaffektionen der a. I., nur sind die Folgen, da es sich um ein eingleisiges Projektionssystem handelt, hier leichter überblickbar.

Noch ein Wort zu den Veränderungen im Thalamus. Die Atrophie und Sklerose des dorsomedialen Kerngebietes entspricht ihrer Form und Ausdehnung nach dem Läsonstyp bei Rindenschädigungen und scheint in Abhängigkeit von den diffusen Zellverlusten insbesondere der Frontalrinde zu stehen (siehe auch BIELSCHOWSKY, LEMIEUX). Primär „amaurotisch“ erkrankte Zellen werden in diesem Kerngebiet zusätzlich von den Wirkungen der retrograd-transneuronalen Degeneration als Konsekutivschaden der „amaurotischen“ Erkrankung der corticalen Neurone betroffen. Dieselbe Thalamusläsion kann bei allen cerebralen Lipoidosen, die einen nicht allzu akuten Verlauf nehmen, als konstanter Befund beobachtet werden, wie unter anderem eigene Beobachtungen am Gargoylismus bestätigen. Für die Genese des Thalamusschadens der a. I. dürfte dem Ortsmoment oder vasalen Faktoren keine entscheidende Bedeutung zukommen.

Das neuropathologische Syndrom der Systemdegeneration ist hier jedenfalls nicht als selbständiges Krankheitsgeschehen aufzufassen, sondern als systembezogenes Symptom des generellen neuronalen Prozesses der a. I. Die bei unseren Fällen beobachtete, auf das optische System beschränkte neuronale Läsion stellt weiters — neben den bekannten häufigen Schäden im cerebellaren Bereich — eine neue, selbständige Variante von Systemdegeneration bei sp. a. I. dar. Die Frage nach der Entstehung einer systematischen Degeneration als Symptom einer generalisierten Zellerkrankung kann vorläufig nur mit

der Annahme einer erhöhten Anfälligkeit der betroffenen Strukturen dem Krankheitsprozeß gegenüber beantwortet werden. Das Vorliegen iden-tischer Befunde bei Geschwistern in unseren Beobachtungen unterstreicht, daß es sich bei dieser „Anfälligkeit“ um einen im Wesen gen-abhängigen, konstitutionell-familiären Faktor handelt. In dem Phänomen der systematischen Degeneration ist demnach der „morphologische Ausdruck des erblichen Momentes“ im Sinne SPIELMEYERS mit ein-geschlossen.

### Zusammenfassung

Nach einer tabellarischen Zusammenstellung der bisher veröffentlichten Fälle von sp. a. I. mit ihren wesentlichen klinischen und anatomenischen Kennzeichen werden 2 eigene Fälle beschrieben.

Es handelt sich um nicht-jüdische Schwestern, die gegen Ende des 2. Lebensjahres mit psychischen Veränderungen erkrankten, wonach sich allmählich das typische Syndrom der sp. a. I. (Idiotie, Motilitätsstörungen, Sehverschlechterung) entwickelte. Bei einem der Kinder wurde eine Opticusatrophie nachgewiesen. An intercurrenten Krankheiten starben sie im 5. bzw. im 10. Lebensjahr.

Histologisch finden sich am ZNS übereinstimmende Befunde: der amaurotische Zellprozeß liegt in ubiquitärer Verteilung vor, doch bestehen deutliche regionäre Unterschiede bezüglich der relativen Anzahl der betroffenen Zellen und individuelle Schwankungen des Grades der Zellvergrößerung. An den Zellfortsätzen sind nur ganz vereinzelt Aufreibungen zu finden. Die Ganglienzellen der Rückenmarks-Vorderhörner, der Area striata, des C. g. l. und der Thalamus weisen die schwersten Veränderungen auf. In diesen Strukturen sind auch deutliche Parenchymausfälle vorhanden. Die beim Zellzerfall auftretende gliöse Reaktion wird als „Speicherungsneuronophagie“ charakterisiert. Der Sommersche Sektor des Ammonshornes und der Fascia dentata sind von der Zellerkrankung verschont. Das Kleinhirn weist nur geringe qualitative Veränderungen einzelner Zellarten auf. Dagegen ist das gesamte optische System — von den Nn. optici bis zur Area striata — schwerstens degeneriert. Bei den mitgeteilten Fällen liegt demnach eine neuartige systematische Variante der sp. a. I. vor, nämlich eine, die das optische Neuronensystem in seiner Gesamtheit betrifft.

Die Pathogenese der Prädilektionen und der häufigen Systematik im Läsionsspektrum der a. I. wird in der Diskussion auf 2 Hauptfaktoren zurückgeführt: 1. die verstärkte Intensität des pathologischen Zellprozesses der a. I. in gewissen Systemen als Folge einer Interferenz zwischen der generellen Stoffwechselstörung und besonderen Stoffwechseleigenschaften dieser Neuronensysteme selbst (entsprechend einer „konstitutionellen Anfälligkeit“), 2. die Überlagerung der primären Zellerkrankung durch die Folgen von antegradien und retrograden

Degenerationen, die gemäß 1. in Gang gesetzt werden. Diesen Faktoren kommt in verschiedenen Neuronengruppen ein verschiedener effektiver Anteil an der Formalgenese der Parenchymenschäden zu.

## II. Teil: Histochemische Befunde

(nebst Erörterung der Differentialdiagnose der a. I.-Formen mit Beschreibung eines Falles von juveniler a. I.)

Schon die ersten Beschreiber der a. I. erkannten, daß die chemische Zusammensetzung des als Lipoidgemisch befindenen Einschlußmaterials von großer Bedeutung für das Verständnis der Pathogenese dieser Erkrankung ist. Es wurde auch bald versucht, zum Zwecke der Unterscheidung der einzelnen Krankheitsformen der a. I. chemisch bedingte Verschiedenheiten der jeweiligen Speicherungsstoffe heranzuziehen. In dieser Richtung liegen zahlreiche Beobachtungen vor. Es ist hier nicht beabsichtigt, im einzelnen auf die berichteten Befunde und auf die nosologische Problemwicklung einzugehen, da aus letzter Zeit umfassende Darstellungen dieses Gebietes vorliegen (FRIEDRICH, SCHETTLER). Der Morphologie der cerebralen Lipoidosen überhaupt eröffneten sich erst kürzlich aussichtsreiche Wege zu neuen Einsichten durch die Entwicklung einer methodisch fundierten Histochemie. Damit wurde es möglich, die chemisch-analytisch gewonnenen Befunde (KLENK u. Mitarb.) im mikroskopischen Schnittpräparat zu kontrollieren und vor allem zu ergänzen.

Mit den heute zur Verfügung stehenden histochemischen Methoden kann man die Gewebslipoide in gewissen Grenzen qualitativ erfassen und sie gleichzeitig innerhalb der morphologischen Strukturen lokalisieren, also eine *Histotopochemie* der Lipoide bewerkstelligen. Erstmals wandte GREENFIELD (1951) bei Untersuchungen an a. I. eine spezielle histochemische Methode an: es gelang ihm, mit der PAS-Reaktion nach McMANUS, LILLIE u. HOTCHKISS die äußeren Segmente der Stäbchen- und Zapfenzellen sowie das Einschlußmaterial von Ganglienzellen der Retina anzufärben und damit ihren Kohlenhydratgehalt nachzuweisen. Wenig später wandten wir selbst unabhängig davon in nicht publizierten Untersuchungen die PAS-Reaktion bei a. I. an und konnten die Glykolipoidnatur des Speichermaterials bestätigen. DIEZEL (1954a) isolierte mittels der Behrenschen Methode der Gewebstrennung in flüssigen Medien die Ganglienzellen seiner a. I.-Fälle, prüfte ihren Inhalt mit der Bialschen Reaktion<sup>1</sup> und erhielt durchwegs positive Resultate. Der gleiche Autor (1954b) untersuchte infantile, spätfantile<sup>2</sup> und juvenile

<sup>1</sup> Der positive Ausfall dieser Probe wurde von KLENK u. LANGERBEINS (1941) als spezifisch für die Neuraminsäure — und somit auch für Gangliosid — angegeben.

<sup>2</sup> Unter diesen die beiden Fälle der vorliegenden Publikation, von denen wir Untersuchungsmaterial DIEZEL zur Verfügung gestellt hatten.

a. I.-Fälle unter anderem auch mit der PAS-Reaktion und nimmt auf Grund des positiven Ergebnisses an, daß es sich bei der angefärbten

Substanz um das von KLENK zuerst bei der infantilen a. I. gefundene Gangliosid handelt. CUMINGS (1953) konnte in einer chemisch-analytischen Untersuchung mittels der Bialschen Reaktion eine signifikante Neuraminsäure- bzw. Gangliosidvermehrung im Cortex und in den Stammganglien von 5 verschiedenen, darunter 2 adulten a. I.-Fällen nachweisen. Damit erscheinen die Befunde von DIEZEL endgültig bestätigt, wonach die Gangliosid-Speicherung das kennzeichnende Merkmal aller Formen von a. I. ist.

Von uns wurden die im 1. Teil beschriebenen Fälle von sp. a. I. histochemisch getestet und die erhaltenen Resultate den bei den anderen Formen sowie beim Gargoylismus, der Pfaundler-Hurlerschen Krankheit, erhobenen Befunden gegenübergestellt. Es sollte die chemische Natur der cellular gespeicherten Lipoide untersucht und weiters geprüft werden, ob die histochemischen Verschiedenheiten der Spei-

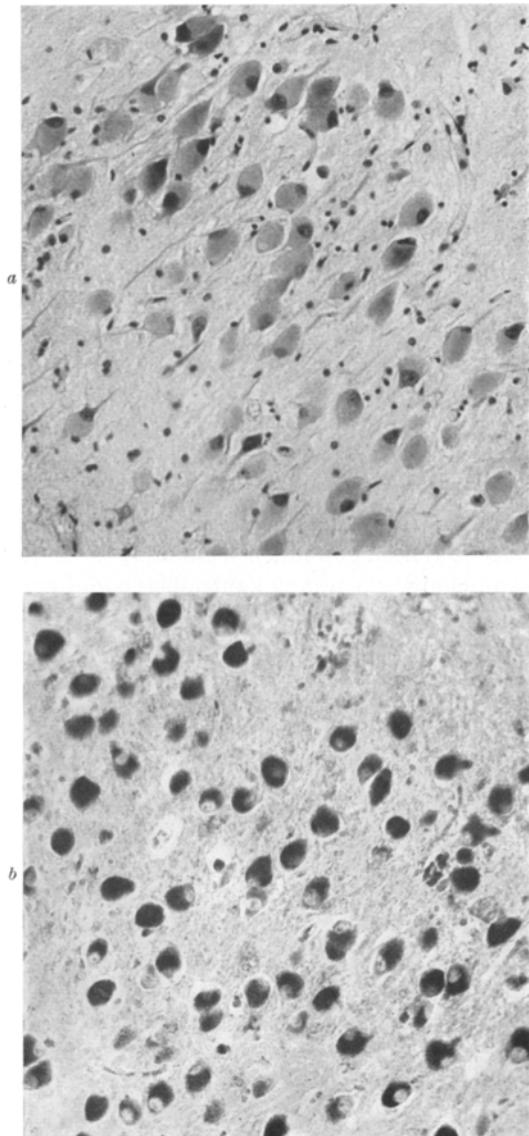


Abb. 5. Juvenile amaurotische Idiotie. P. Nr. 47/55. Ammonium-horn, Sektor h1. a Paraffin. Kresyl-violett. 135×. Allgemeine mittelstarke Zellbläbung durch ein blaßgrau tingiertes Material. b Paraffin. Sudan schwarz B. 135×. Das cellular Speicherungsmaterial reagiert durchweg und gleichmäßig stark positiv

cherstoffe eine Differentialdiagnose zwischen den einzelnen Formen von a.I. zulassen. Zum Vergleich dienen uns die Angaben von DIEZEL (1954 b) über die infantile Form sowie die Befunde der histochemischen Analysen eines eigenen Falles von juveniler a. I. und von Gargoylismus-Fällen. Die Berücksichtigung der letztgenannten Krankheit erscheint uns wegen der bekannten Beziehungen zur a. I. hinsichtlich der Veränderungen im Zentralnervensystem von Bedeutung.

**Eigene Fälle:** *Fall 1 und 2* (Sp. a. I., Prot. Nr. 57/53 und 70/50): Im 1. Teil dieser Arbeit klinisch und histologisch beschrieben.

**Fall 3** (Juvenile a. I., Prot. Nr. 47/55): Die Erkrankung begann im 10. Lebensjahr mit epileptiformen Krampfanfällen. Im weiteren Verlauf kamen Myoclonien hinzu; es entwickelte sich allmählich: Sehverschlechterung, extrapyramidal Versteifung und hochgradige Demenz. Der Exitus letalis erfolgte im 16. Lebensjahr an Pneumonie in einem Status epilepticus. (Eingehende klinische Beschreibung bei WEINGARTEN.)

**Körpersektion.** Hypostatische Pneumonie und trübe Schwellung der parenchymatösen Organe. Sonst keine Besonderheiten.

**Gehirnsektion.** Außer den Zeichen eines höhergradigen Hirnödems mit Einklemmung der Kleinhirntonsillen keine groben makroskopischen Veränderungen.

**Histologischer Befund.** In den untersuchten Gehirnteilen (occipitale Rinde, Hippocampus) allgemeine Ganglienzellvergrößerung mit Einlagerung von lipoidem Material (Schaffer-Spielmeierscher Zellprozeß). Die Speichersubstanz ist schwer löslich (im Paraffinschnitt erhalten), und färbt sich im HEIDENHAIN-Präparat dunkelgrau bis schwarz an. Die Zellfortsätze sind von der Speicherung nirgends mitbetroffen. Keine auffälligen Gliareaktionen (Abb. 5 a, b).

**Material.** Bei Fall 3 standen nur Teile aus den Occipital- und Temporallappen zur Verfügung. Von den anderen Fällen gelangten formolfixierte Paraffin- und Gefrierschnitte aus allen wichtigen Regionen von Gehirn und Rückenmark zur Bearbeitung.

### Methoden<sup>1</sup>

1. *Sudan III.* Neutralfettfärbung am Gefrierschnitt.
2. *Sudanschwarz B.* Lipoidfärbung am Paraffinschnitt.
3. *Methasol fast Blue.* Spezifische Färbemethode für cholinhältige Phosphatide (PEARSE, 1955).
4. *Perjodsäure Schiff-Reaktion (PAS).* Wäßrige Methode zur Darstellung von Polysacchariden, Glykoproteiden, usw.
- 4a. PAS-Färbung nach  $1/2$  stündiger Vorbehandlung in Pyridin bei  $18^{\circ}$  C.
- 4b. *Acetylierungstest* zur PAS-Reaktion, zum Ausschluß positiv reagierender Äthylengruppen (Modifikation für leicht lösliche Lipoide nach DIEZEL, 1954 b).
5. *Perameisensäure Schiff-Reaktion (PfAS).* Zur Darstellung von Äthylengruppen.
6. *Basophilie.* Bestimmung des isoelektrischen Bereiches.
7. *Toluidinblau-Standard.* Metachromasie-Prüfung.
- 7a. *Toluidinblau-Standard* nach 1 stündiger Vorbehandlung in 10%iger Chromsäure zur Verstärkung der Metachromasie (KRAMER u. WINDRUM).

<sup>1</sup> Die Reaktionen wurden nach den in der Monographie von PEARSE niedergelegten Vorschriften durchgeführt. Falls besondere Modifikationen oder bei PEARSE nicht verzeichnete Methoden verwendet wurden, sind die Namen der Autoren besonders angeführt.

8. *Essigsäures Kresylviolett*. Metachromasie-Prüfung. Modifikation der Originalmethode nach v. HIRSCH u. PEIFFER: 1%iges Kresylviolett in 1%iger Essigsäure; Färbedauer 3 min; Einbettung in Cornsirup.

8a. Essigsäures Kresylviolett nach  $\frac{1}{2}$  stündiger Vorbehandlung in Pyridin bei 18° C.

9. *Orcin-Salzsäure-Reaktion*. Nachweis der Neuraminsäure am Schnitt. (Modifikation nach DIEZEL, 1955.)

10. *Eisenbindungsreaktion*. Nachweis saurer Mucopolysaccharide. In Anlehnung an die von RINEHART u. ABU'L HAJ angegebene Technik führen wir die Reaktion in der folgenden, *eigenen Modifikation* durch:

a) Gefrierschnitte kommen aus destilliertem Wasser schwimmend oder auf dem Objektträger angetrocknet — Paraffinschnitte aus der Alkoholreihe — für 3 min in 50%igen Alkohol.

b) 10 min in filtrierter Scharlachrot-Lösung färben: Aceton 50,0, 70%iger Alkohol 50,0, Scharlachrot 0,3.

c) Kurz in 70%igen Alkohol bringen.

d) Zweimal je 2 min in Aqua dest. waschen.

e) 2 min in kolloidaler Dialyse-Eisenlösung behandeln. Herstellung der Lösung: 8 Teile des Dialyse-Eisen-Komplexes werden mit 90 Teilen destillierten Wassers und 2 Teilen Eisessig gemischt.

f) Auswaschen der Schnitte in 5—6 mal gewechseltem Aqua dest., bis diese farblos erscheinen.

g) Schnitte 10 min in salzaure Ferro-Cyankalium-Lösung einbringen: 1 Teil wäßrige 2%ige Kalium-Ferro-Cyanid-Lösung, 2 Teile 1%ige Salzsäure.

h) Auswaschen der Schnitte in 2 mal gewechseltem Aqua dest.

i) Schnitte 10 min in Ammonalaun-Lösung fixieren: Ammonium-Aluminium-Sulfat 26,0, Aqua dest. 450,0, Ammoniak, 28%ig 5,0.

k) Waschen der Schnitte in destilliertem Wasser.

l) Trocknen, in Glycerin-Gelatine einbetten; bald betrachten, da die Haltbarkeit der Färbung begrenzt ist.

11. *Alcianblau-Färbung* (LISON). Nachweis saurer Mucopolysaccharide.

12. *Millon-Reaktion*. Eiweiß-Färbung.

13. *Gekoppelte Tetrazonium-Reaktion* (DANIELLI). Nachweis aromatischer Aminosäuren (Eiweiß-Färbung).

14. *Amidoschwarz 10 B*. Quantitative Eiweiß-Färbung. Der bisher nur zur colorimetrischen Eiweißbestimmung in Körperflüssigkeiten und Geweben (BÖHLE u. FISCHER, HINZ, PUÇAR), zur quantitativen Bestimmung von Milch-Proteinen (SCHOBER u. HETZEL) und in der Papierelektrophorese (GRASSMANN u. HANNING) gebrauchte Farbstoff *Amidoschwarz 10 B*<sup>1</sup> (Synonyma: Naphthalene Black 10 B, Naphtholblauschwarz; Colour Index Nr. 246/Schultz/1914) wurde bei den in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen erstmalig histochemisch angewandt<sup>2</sup> und zwar an formolfixierten Gefrier- und Paraffinschnitten von Gehirn und Rücken-

<sup>1</sup> Der Fa. G. T. Gurr, London, danken wir an dieser Stelle für die Überlassung von Versuchsmengen.

<sup>2</sup> Herrn Dr. H. HARMS (Leverkusen-Bayerwerk) danken wir besonders für wertvolle Hinweise und die freundliche Mitteilung der nachstehenden Strukturformel:



mark. Die im folgenden angegebene Färbetechnik erwies sich bei unseren Versuchen als die günstigste Methode:

- a) Die Schnitte werden aus destilliertem Wasser in eine  $1\frac{1}{2}\%$ ige wäßrige Lösung von Amidoschwarz 10B eingebracht und Gefrierschnitte 5 min, Paraffinschnitte 10—15 min darin gefärbt.
- b) Der überschüssige Farbstoff wird in einer 3 mal zu wechselnden Lösung von 9 Teilen konz. Methanol, 1 Teil Eisessig ausgewaschen, bis keine Farbwolken mehr aufsteigen.
- c) Übertragen der Schnitte in eine Lösung, die sich folgendermaßen zusammensetzt: 1 Teil der unter b) angegebenen Lösung, 1 Teil Aqua dest. (etwa 1 min).
- d) Die Schnitte werden kurz (mikroskopische Kontrolle!) in etwa 30° C warmem destilliertem Wasser differenziert.
- e) Fixieren in 5% igem wäßrigen Ammonmolybdat, 10 min.
- f) Waschen in Aqua dest.
- g) Gegenfärbung mit Kernechtrot, 10—15 min.
- h) Aqua dest.
- i) Einbetten in Glycerin-Gelatine.

### Histochemische Befunde

Es erscheint uns zweckmäßig, der detaillierten Beschreibung der histochemischen Befunde einige Bemerkungen vorauszuschicken, die zum besseren Verständnis derselben beitragen sollen:

Schon im 1. Teil dieser Arbeit wurde erwähnt, daß es sich bei dem im Cytoplasma der Ganglienzelle angehäuften Speicherungsmaterial um ein inhomogenes Stoffgemisch handelt. Die Zusammensetzung dieses Einschlußmaterials weit möglichst aufzuklären, ist das Ziel unserer Untersuchungen. Für diese Unternehmung erwiesen sich die „ballonierten“ Zellen als die am besten geeigneten Untersuchungsobjekte, da sich in ihnen die relativ größten Mengen von Speicherungsmaterial finden und die einzelnen Komponenten des Lipoidgemisches am klarsten zu unterscheiden sind. Unsere Befunde beziehen sich also vor allem auf diese Zellexemplare. Da bei den zahlenmäßig vorherrschenden, geringer geblähten Ganglienzellen etwas andere Verhältnisse vorliegen, werden diese gesondert behandelt.

In einleitenden Untersuchungen wurde die Löslichkeit des in Frage stehenden Materials mit verschiedenen organischen Lösungsmitteln geprüft. Dabei wurde so vorgegangen, daß je ein unbehandelter Gefrierschnitt, ein in dem betreffenden Lösungsmittel vorbehandelter Gefrierschnitt und ein Paraffinschnitt den histochemischen Reaktionen unter gleichen Bedingungen unterzogen und die Ergebnisse mikroskopisch verglichen wurden. Auf Grund der damit erhaltenen Ergebnisse erwies es sich als notwendig, im wesentlichen 3 verschiedene Fraktionen des Speicherungsmaterials zu unterscheiden: *Fraktion A* ist eine homogene, im ganzen Zelleib gleichmäßig verteilte, leicht lösliche Substanz, die im Paraffinschnitt und auch im Pyridin-vorbehandelten Gefrierschnitt nicht mehr nachweisbar ist. Im nicht vorbehandelten Gefrierschnitt gibt diese Substanz eine deutliche Metachromasie, einen hochpositiven Ausfall der PAS-Reaktion und eine Anfärbung mit den Fettfarbstoffen. Die Eiweißreaktionen fallen negativ aus. Die im Paraffinschnitt und nach Pyridin-Behandlung auch im Gefrierschnitt noch verbleibende, im Speicherungsmaterial enthaltene schwer lösliche *Fraktion C* ist von körnigem Aussehen, PAS-negativ, nicht metachromatisch, läßt sich mit den Fettfarbstoffen anfärbten, bei den Eiweißfärbungen verhält sie sich negativ. Bei einigen „Ballonierten“ erkennt man am Rand der Zelle und in der unmittelbaren Umgebung des Kernes zusätzlich eine homogen-wolkige Substanz — *Fraktion B* — die in ihren chemischen Eigenschaften der leicht löslichen Fraktion A ähnelt, mit dem Unterschied, daß sie

positive Eiweißreaktionen gibt. Die Fraktion B ist also in der vom Speicherungsprozeß befallenen Ganglienzelle in dem Reservatgebiet der genuinen Zellproteine, wo auch die Reste der Nissl-Schollen und Neurofibrillen zu finden sind, lokalisiert; sie besteht aus dem an zelleigene Proteine gebundenen Anteil des pathologischen Lipoidgemisches.

Wir können die 3 Fraktionen kurz folgendermaßen charakterisieren:

Fraktion A: Sudan III — gelborange, homogen, gleichmäßige Verteilung, leicht löslich, PAS-positiv, Eiweiß-negativ.

Fraktion B: Sudan III — gelborange, homogen-wolkig, perinuclear und randständig, schwer löslich, PAS-positiv, Eiweiß-positiv.

Fraktion C: Sudan III — gelborange, körnig, perinuclear und randständig, schwer löslich, PAS-negativ, Eiweiß-negativ.

Eine Zusammenstellung über das histochemische Verhalten der einzelnen Fraktionen bei sämtlichen durchgeföhrten Reaktionen wird in der folgenden Tab. 2 wiedergegeben.

### Diskussion

Es soll zunächst versucht werden, mit Hilfe der erhobenen Befunde die Chemie des leichtlöslichen Materials (Fraktion A) klarzustellen. Da — wie schon erwähnt — bei unseren Fällen ein komplexes Gemisch aus leicht- und schwerlöslichen Lipoiden vorliegt, lassen die Lipoidfärbungen hier keine exakte Differenzierung zu. Wir gehen daher bei unseren Überlegungen von dem eindrucksvollen Unterschied der PAS-Färbung im Gefrier- und Paraffinschnitt aus. Der Ausfall dieser Reaktion beweist, daß im Gefrierschnitt eine jener Substanzen enthalten sein muß, für die ein PAS-positives Verhalten kennzeichnend ist (Abb. 6a). Da die fragliche Substanz reversibel acetylierbar ist und die PfAS-Reaktion negativ ausfällt, darf man Neutralfette mit ungesättigten Fettsäuren ausschließen. Auch die gelborange Anfärbung mit Sudan III entspricht nicht dem Verhalten von Neutralfetten. Wegen der stark sauren Reaktion (starke Rot-( $\gamma$ )-Metachromasie, pH 2,0), kann man die Gruppen der Polysaccharide, der neutralen Mucopolysaccharide und der Phospholipoide ebenfalls außer Betracht lassen. Der negative Ausfall sämtlicher Eiweißreaktionen beweist weiter, daß kein Proteid vorliegt. Es bleiben die Gruppen der sauren Mucopolysaccharide und der Glykolipoide als in Frage kommende Substanzen übrig. Der negative Ausfall der Alcianblau- und der Eisenbindungsreaktion im gegenständlichen Falle spricht zusammen mit der Anfärbung durch Sudan III verläßlich gegen die Anwesenheit von sauren Mucopolysacchariden. Nach den bisherigen Befunden ist demnach mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß es sich bei dem leichtlöslichen Material in den großen Ganglienzellen unserer Fälle um Glykolipoide handelt. Innerhalb dieser Stoffgruppe kommen praktisch nur die Cerebroside und Ganglioside in Frage. Die Leichtlöslichkeit und das sehr stark saure pH weisen auf Ganglioside hin. Zum Gangliosidnachweis wandten wir die von DIEZEL für histochemische Zwecke ausgearbeitete Modifikation der Orcin-Salzsäure-Reaktion

Tabelle 2. *Histochemisches Verhalten des Speicherungsmaterials der Ganglienzellen bei spätinfantiler amaurotischer Idiotie*

Reaktion	Gefrierschnitt			Paraffinschnitt	
	Fraktionen			B	C
	A	B	C		
Sudan III . . . . .		gelborange (keine Differenzierung möglich)			
Sudanschwarz B . . . . .		grau (keine Differenzierung möglich)		grau-schwarz	hellgrau
Sudanschwarz B nach Pyridinvorbehandlung . . . . .	0	+	+		
Methasol fast Blue . . . . .	—	—	+	—	+
PAS . . . . . . . . .	+	nicht differenzierbar		+	—
PAS nach Pyridinvorbehandlung . . . . .	0	+	—		
PAS nach Acetylierung . . . . .	—	—	—	—	—
PAS nach Acetylierung und Re-Alkalisierung . . . . .	+	nicht differenzierbar		+	—
PfAS . . . . . . . . .	— <sup>1</sup>	—	—	—	—
Basophilie . . . . . . . . .	pH ~ 2,0	pH ~ 4,0	pH ~ 6,0	pH ~ 4,0	pH ~ 6,0
Toluidinblau-Standard . . . . .	schwach rosa	nicht differenzierbar			
Toluidinblau-Standard nach Chromsäure-Vorbehandlung . . . . .	rosa	nicht differenzierbar			
Essigsäures Kresylviolett . . . . .	rot	nicht differenzierbar			
Essigsäures Kresylviolett nach Pyridinvorbehandlung . . . . .	0	rot-violett	—		
Orcin-HCl (Neuraminsäure-Reaktion) . . . . .	+	nicht bewertbar		+	—
Eisenbindung . . . . .	—	—	—	—	—
Alcianblau . . . . .	—	+	—	+	—
Millon-Reaktion . . . . .	—	+	—	+	—
Gekoppelte Tetrazonium-Reaktion . . . . .	—	+	—	+	—
Amidoschwarz 10B . . . . .	—	+	—	+	—

<sup>1</sup> Nur wenige Zellen blaßrosa angefärbt.

(Rote Bialsche Probe) an. Mittels dieser Reaktion wird nach KLENK u. LANGERBEINS die im Gangliosid enthaltene Neuraminsäure quantitativ angefärbt. Da aber bei dieser Methode die Feinstrukturen des Schnitt-

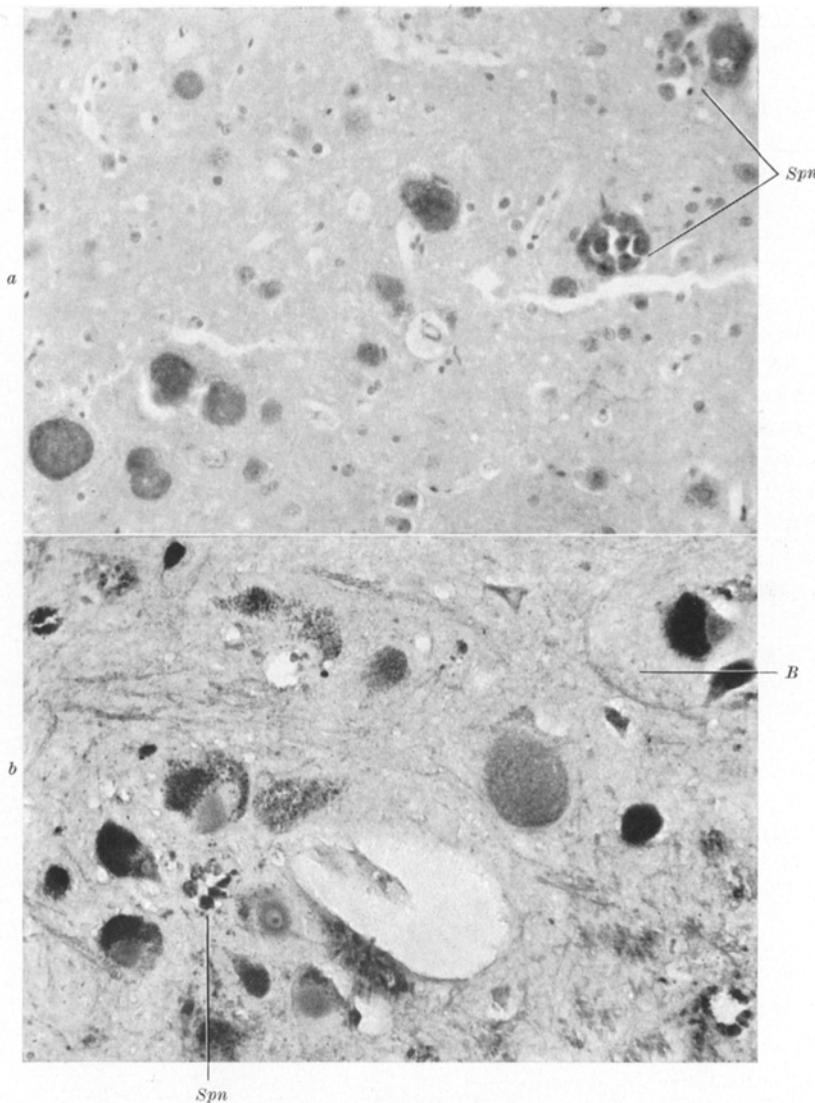


Abb. 6. Fall 2. *a* Großhirnrinde. Gefrier. PAS. 200 $\times$ . Positive Reaktion (dunkelgrau) des intracellularen Speicherungsmaterials und des Inhaltes der phagozytierenden Mikroglia in den Speicherungsneurophagen (*Spn*). *b* Lumbalmark, Vorderhorn. Gefrier. Methasol. 150 $\times$ . Ein körniger Anteil des Speicherungsmaterials, insbesondere in den geringer geblähten Zellen reagiert positiv, der leichtlösliche Anteil in den Ballonierten negativ (*B*). Positive Reaktion in den Körnchenzellen einer älteren Speicherungsneuronophagie (*Spn*)

präparates zum Teil zerstört und leichtlösliche Gewebsanteile eluiert werden können, ist unseres Erachtens eine genaue Distinktion und Lokalisation der positiv reagierenden Strukturen nicht möglich. Soweit aus der Farbintensität geschlossen werden darf, ist in den „ballonierten“ Zellen unserer Fälle die Reaktion am Gefrierschnitt deutlich, am Paraffinschnitt sehr schwach positiv. Im Gefrierschnitt scheint die Fraktion A, im Paraffinschnitt vermutlich die homogene, schwerlösliche Fraktion B für das positive Reaktionsergebnis verantwortlich zu sein. Zusammenfassend stellen wir fest, daß es sich bei der leicht löslichen Komponente des in unseren Fällen gespeicherten Lipoidgemisches um ein *Gangliosid* handelt. Das auch im Paraffinschnitt noch vorhandene, schwer lösliche Material der „ballonierten“ Zellen besteht aus 2 Anteilen, die wir als Fraktion B und C bezeichnen. Auf Grund ihrer verschiedenartigen histologischen Struktur und histochemischen Reaktionsweise ist eine klare Unterscheidung der beiden Anteile möglich.

Fraktion B hat eine homogen-wolkige Struktur und ist in den „Ballonierten“ vor allem perinuklear und randständig lokalisiert. Die histochemischen Reaktionen sind nur am Paraffin- und am pyridinvorbehandelten Gefrierschnitt sicher zu beurteilen, während sie am unbehandelten Gefrierschnitt völlig von den Reaktionen der Fraktion A „überdeckt“ werden. Bei den meisten Proben zeigt sich ein ähnliches Verhalten, wie es die leicht lösliche Fraktion A am Gefrierschnitt aufweist: In Übereinstimmung mit dieser färbt sich Fraktion B mit Sudan III gelborange, mit Sudanschwarz B grauschwarz an, sie ist metachromatisch, PAS-positiv, PfAS-negativ und gibt auch eine positive Orcin-Salzsäure-Reaktion. Als wichtigster Unterschied zur Fraktion A erscheint der positive Ausfall der gekoppelten Tetrazonium-Reaktion, wodurch bewiesen wird, daß die untersuchte Substanz einen Eiweißanteil enthält. In dieser Konstellation ist der positive Ausfall der Alcianblau-Färbung als Hinweis auf vorhandene saure Gruppen zu bewerten. Der im Bereich um pH 4,0 gelegene isoelektrische Punkt ergänzt diese Befunde, die zusammenfassend darauf schließen lassen, daß es sich bei der Fraktion B um einen *Glykolipid-Proteinkomplex* handelt, dessen Lipoidanteil aus Gangliosid besteht oder Gangliosid neben einem anderen Glykolipid, eventuell Cerebrosid, enthält.

Der zweite Anteil des schwer löslichen Materials, die granuläre, im Zelleib ähnlich wie die Fraktion B verteilte Fraktion C unterscheidet sich bei den meisten histochemischen Proben deutlich von den Fraktionen A und B. Lediglich der Ausfall der Lipoidfärbungen ist der gleiche. Mit der PAS-Reaktion ist die Substanz nicht darstellbar, sie ist nicht metachromatisch, und ihr isoelektrischer Punkt liegt bei pH 7,0. Die Eiweißfärbungen und die Neuraminsäurereaktion fallen negativ aus, ebenso die Alcianblau- und Eisenbindungsreaktion. Mit dem von PEARSE zur

spezifischen Darstellung cholinhältiger Phosphatide angegebenen Farbstoff „Methasol fast Blue“ wird Fraktion C angefärbt (Abb. 6b). Da eine Speicherung von Glycerophosphatiden bei der a. I. unbekannt ist und eine solche auch auf Grund der Ergebnisse der Löslichkeitsuntersuchungen nicht in Betracht kommt, handelt es sich nach dem vorliegenden Testspektrum mit größter Wahrscheinlichkeit um *Sphingomyelin*.

Nach diesen Feststellungen erscheint die Chemie des in den großen, „ballonierten“ Ganglienzellen enthaltenen Speicherungsmaterials — soweit es derzeit mit histochemischen Methoden möglich ist — aufgeklärt. Es setzt sich aus 3 lipoiden Komponenten zusammen, die sich histochemisch wie freies Gangliosid, eiweißgebundenes Gangliosid bzw. Cerebrosid und wie Sphingomyelin verhalten.

Die histochemische Analyse läßt aber noch einen bemerkenswerten *cytologischen* Befund hervortreten: Nach Entfernung der leicht löslichen Fraktion A (freies Gangliosid) bleibt im geblähten Zellbereich eine morphologische Struktur von körniger, mitunter auch netzartig erscheinender Beschaffenheit erhalten, die am besten im Paraffinschnitt untersucht werden kann. Sie ist mit allen Färbemethoden gleich indistinkt darstellbar, erscheint im Bodian hellgrau und gibt histochemisch getestet sehr schwach positive Reaktion sowohl auf Lipoide (Sudanschwarz B) als auch auf Kohlenhydrate (PAS) und auf Proteinbestandteile (gekoppelte Tetrazonium-Reaktion). Es handelt sich demnach nicht um eine definierbare (Speicherungs-)Substanz, sondern um pathologisch alterierte Zellbestandteile, welche die exzessive Volumsvergrößerung des speichernden Zelleibes maßgeblich mitbedingen und in deren Areal ein definierbarer Anteil des Speicherungsmaterials, nämlich die leicht lösliche Fraktion A hauptsächlich lokalisiert und in nativer Form wahrscheinlich mit Zellproteinen vernetzt vorliegt. Offenbar sind dies dieselben Zellbestandteile, in denen SCHAFFER gequollenes Hyaloplasma vermutete. Zutreffender ist wohl die Meinung MARINESCOS, daß die Körnelung aus einer Veränderung der Mitochondrien hervorgehe. Identische Strukturen sind auch in den Ganglienzellen von infantiler a. I. vorhanden, wie aus Präparaten ersichtlich ist, die wir selbst von BIELSCHOWSKYS Fall Hein. anfertigen konnten. Die im Verlauf der regressiven Zellveränderung im Plasma auftretenden Vacuolen kommen durch Verflüssigung der bezeichneten Formationen zustande. Die fälschliche Identifikation dieser residualen Plasmakörnelung mit dem eigentlichen Speichermaterial ist unseres Erachtens die Ursache einiger noch in der neuesten Literatur zu findenden Mißverständnisse.

In den meisten Bereichen des ZNS werden die beschriebenen Ballonzellen zahlenmäßig von *kleineren Speicherzellen* übertroffen. Diese zeigen am Paraffin- und Gefrierschnitt ein fast gleiches histochemisches Ver-

halten, wodurch die formale und qualitative Differenzierung der einzelnen Bestandteile des Speicherungsmaterials auf erhebliche Schwierigkeiten stößt. Wir stellen fest, daß sich dieses im allgemeinen wie die Fraktion B der „Ballonierten“ verhält: Mit Sudan III werden die Zellen gelborange angefärbt, mit Sudanschwarz B schwarz, in der PAS-Färbung zeigt sich im Gefrier- und Paraffinschnitt eine intensiv dunkelrote Tingierung (siehe Abb. 3), die Metachromasie ist zwar weniger deutlich, doch ebenfalls positiv, die Orcin-Salzsäure-Reaktion nicht sicher zu beurteilen, sämtliche Eiweißfärbungen ergeben ein positives Resultat. Auch mit Alcianblau färbt sich das in den wenig geblähten Ganglienzellen eingelagerte Material an. Außer den für die Fraktion B charakteristischen Reaktionen ergibt sich jedoch zusätzlich eine kräftige Anfärbung der kleinen Zellen mit Methanol fast Blue, was wiederum dafür spricht, daß auch sie Sphingomyelin (Fraktion C) enthalten (siehe Abb. 6b). Bei den meisten anderen Färbungen kommen die für Sphingomyelin typischen (negativen) Reaktionsergebnisse nicht zum Ausdruck, da sie von den Reaktionen des Glykolipoids überdeckt werden. — Nach den erhobenen Befunden enthalten also auch die kleinen Speicherzellen pathologische Mengen von Sphingomyelin und eines Glykolipoids, wahrscheinlich Gangliosid. Letzteres ist aber nur in einer schwerlöslichen, komplex an Eiweiß gebundenen Form nachweisbar (Fraktion B).

Neben den bisher beschriebenen Ballonierten und kleinen Speicherzellen fanden sich bei unseren sp. a. I.-Fällen in einzelnen, besonders stark alterierten Abschnitten des ZNS — wie z. B. im Lumbalmark — maximal aufgeblähte Balloniere, in deren Cytoplasma nur die Fraktion A (freies Gangliosid) und Spuren der Fraktion C (Sphingomyelin) nachweisbar waren. Diese Formen scheinen das Endstadium der Zellerkrankung zu repräsentieren, was seinen morphologischen Ausdruck auch darin findet, daß bei ihnen die großen, bei allen histochemischen Proben leer erscheinenden Vacuolen im Plasma auftreten, daß die Nissl-Schollen praktisch verschwunden und am Zellkern, wie auch an den Axonen Degenerationszeichen zu erkennen sind (siehe Abb. 4).

Im Umkreis von derart schwer veränderten Ganglienzellen sind auch die „Speicherungsneuronophagien“, von denen im 1. Teil die Rede war, vorzufinden. Diese bestehen aus einem umschriebenen Verband von zunächst epitheloid angeordneten Mikrogliazellen vom Typ der Körnchenzellen. In ihrem Cytoplasma ist zunächst eine Substanz zu erkennen, die sich histochemisch nicht wie Neutralfett, sondern ähnlich wie Fraktion A — also ein Lipoid — verhält (Abb. 7). Im weiteren Verlauf des Abräumprozesses kommt es zu morphologischen und histochemischen Veränderungen: Die Zellen verkleinern sich, nehmen eine polygonale Form an, die Kerne zeigen regressive Veränderungen,

die Struktur der Zellhaufen lockert sich auf und der Zellinhalt erleidet eine histochemisch nachweisbare Umwandlung: Die Lipoidfärbungen fallen intensiver aus (siehe Abb. 6a, b), die Eiweißproben werden deutlich positiv, und eine positive PAS-Reaktion ist auch am Paraffinschnitt zu erzielen. Das bei dem Zerfall der Ganglienzellen freiwerdende

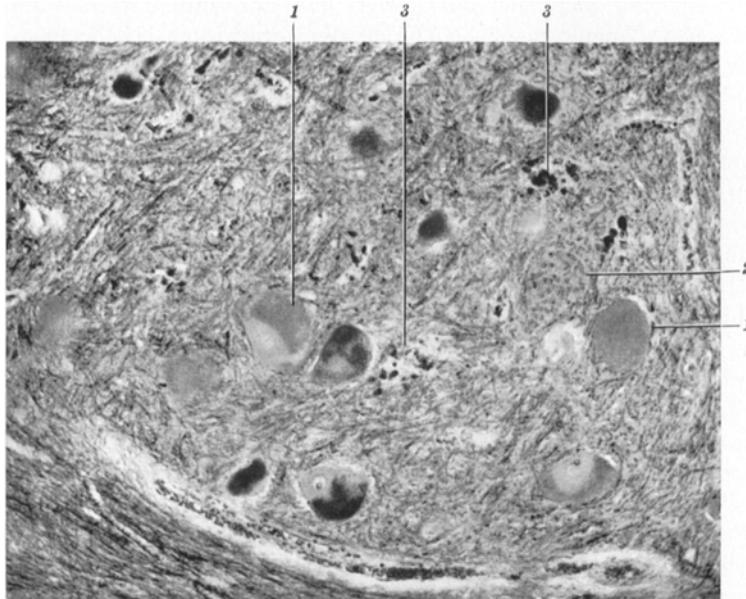


Abb. 7. Fall 1. Lumbalmark, Vorderhorn. Paraffin. Sudanschwarz B.  $100\times$ . Das Speicherungs-  
material reagiert nicht einheitlich positiv: in den stark geblähten Elementen schwächere Reaktion (1).  
Auch in den Speicherungsneuronophagien ist der Inhalt der Körnchenzellen — analog zur Basophilie  
(Kresylviolett) — teils ungefärbt (2), teils gefärbt (3)

Material wird somit nach seiner Aufnahme in den Gliazellen umgebaut und an Proteine gebunden. An den Gefäßwänden ist ebenfalls stellenweise lipoides Material zu erkennen. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß während des gesamten Abbauprozesses niemals und an keiner Stelle Neutralfett nachzuweisen ist.

Wir können die *Ergebnisse* unserer Untersuchungen wie folgt *zusammenfassen*: Der Zellprozeß bei der sp. a. I. ist *histochemisch* dadurch gekennzeichnet, daß ein Lipoidgemisch, und zwar Sphingomyelin und Glykolipoide — diese zum Teil in freier, zum Teil in eiweißgebundener Form — in den Ganglienzellen angehäuft wird. Der quantitative Grad der Speicherung ist unterschiedlich. Zahlenmäßig überwiegen gering vergrößerte Ganglienzellen, in denen neben Sphingomyelin ein schwerlösliches, eiweißgebundenes Glykolipoid (mit Gangliosidanteil) vorhanden ist. Die größeren, „ballonierten“ Zellformen enthalten Sphingomyelin,

sowie freies Glykolipoid (Gangliosid) und eiweißgebundenes Glykolipoid, während in den am stärksten aufgetriebenen, Degenerationszeichen aufweisenden und dem Zerfall nahen Exemplaren das eiweißgebundene Glykolipoid nicht mehr nachweisbar ist.

In Verbindung mit den histomorphologischen Befunden können wir das uneinheitliche Zellbild der sp. a. I. folgendermaßen interpretieren: Die kleineren, mit einem Glykolipoid-Protein-Komplex beladenen Zellen entsprechen einem geringeren Alterationsgrad und scheinen quasi ein Frühstadium der Speicherung zu repräsentieren. Im Verlauf des Prozesses nimmt die Menge des Einlagerungsmaterials und damit die Zellgröße langsam zu, dabei kommt es gleichzeitig zum vermehrten Auftreten einer leicht löslichen sauren Glykolipoidfraktion (Gangliosid). Das Endstadium der Zellerkrankung scheint dann erreicht zu sein, wenn nur noch freies Gangliosid in den Zellen vorhanden ist. In diesem Stadium treten zu den dystrophischen Veränderungen die Symptome der cellulären Degeneration. Mit dem Einsetzen der Karyolysis geht die Zelle zugrunde; ihre Zerfallsprodukte einschließlich des Speicherungsmaterials verfallen einem gliösen Umbau und Abbau.

Der Tod des erkrankten Individuum tritt bei der sp. a. I. zu einem Zeitpunkt ein, da sich noch zahlreiche Ganglienzellen in einem wenig fortgeschrittenem Stadium des Prozesses befinden, wodurch das ungleichmäßige morphologische und histochemische Bild der Erkrankung zustande kommt. Das soll aber nicht bedeuten, daß bei noch längerer Krankheitsdauer der gesamte Zellbestand das morphologische Endbild der Speicherung erreichen würde. Das durch die histologische und histochemische Untersuchung erfaßte Gesamtbild der Zellveränderungen entspricht vielmehr der allgemeinen — relativ geringen — Intensität des Krankheitsprozesses sowie seinem in verschiedenen Ganglienzellpopulationen unterschiedlich starkem Manifestationsvermögen.

#### Befunde zur histochemischen Differentialdiagnose der a. I.-Formen

Bevor wir die histochemisch erfaßbaren Unterschiede zwischen den einzelnen a. I.-Formen zur Darstellung bringen, möchten wir kurz auf die Schwierigkeiten eines solchen Vorhabens eingehen.

Es wurde von vielen früheren Autoren angenommen und in der letzten Zeit durch die Untersuchungen von CUMINGS, DIEZEL und schließlich durch unsere eigenen Befunde bestätigt, daß die den einzelnen Formen zugrundeliegende Zellstoffwechselstörung im wesentlichen immer die gleiche ist. Daher sind selbstverständlich auch keine prinzipiellen (histo)chemischen Verschiedenheiten zu erwarten. Das morphologische Bild läßt eher quantitative als qualitative Unterschiede vermuten. Die von uns histochemisch gefundenen qualitativen Unterschiede scheinen durch relative Verschiebungen in den Mengenverhältnissen der das Lipoidgemisch zusammensetzen Einzelkomponenten bedingt zu sein sowie durch das Ausmaß der Bindung einzelner Lipoide an Eiweißkörper. Soweit diese Unterschiede histochemisch signifikant zu erfassen sind, bilden sie die Grundlage der nachfolgenden Ausführungen. Es muß noch gesagt werden, daß unser Material für verbindliche

vergleichende Aussagen zu klein ist und daß wir für die infantile a. I. die Befunde anderer Untersucher heranziehen mußten. Leider stand uns kein Material einer „Spätform“ von a. I. (KUFS-HALLERVORDEN) zur Verfügung, so daß diese nicht berücksichtigt werden konnte. Nachdrücklich sei betont, daß sich die anzuführenden differentialdiagnostisch verwertbaren Unterschiede auf die Befunde beziehen, die der jeweils vorherrschenden Art von speichernden Ganglienzellen zukommen. Der durchschnittlich angetroffene Speicherungsgrad ist als Ausdruck der Intensität des Prozesses zu bewerten und ist insofern für die betreffende Form von a. I. kennzeichnend. In einzelnen — bei den verschiedenen Formen von a. I. verschieden häufigen — Zellen kann aber jeder Grad der Zellerkrankung, d. h. der Speicherung vorgefunden werden.

Wenn wir zuerst unsere *spätinfantilen* Fälle mit den *infantilen* von DIEZEL (1954b) vergleichen, so besteht der augenfälligste Unterschied in dem Ausfall der *PAS-Reaktion am Paraffinschnitt*, der bei der infantilen a. I. ein völlig negativer, bei der spätinfantilen dagegen nur bei den allergrößten „Ballonzellen“ negativ, sonst aber durchwegs positiv ist. Auch bei den am Paraffinschnitt durchgeführten *Lipoidfärbungen* zeigen sich bei dem Vergleich der beiden Formen deutliche Differenzen in der Farbintensität. Es ergibt sich daraus, daß im Gegensatz zu der infantilen a. I. bei der spätinfantilen auch am Paraffinschnitt in den meisten Zellen ein PAS-positives Lipoid enthalten ist. Bezuglich der *juvenilen* Fälle erwähnt DIEZEL, daß die PAS-Reaktion am Paraffinschnitt gering positiv ausfällt. Bei unserem juvenilen Fall sind am Paraffinschnitt große Mengen des Glykolipoides erhalten, so daß im Ausfall der PAS-Reaktion fast keine Intensitätsunterschiede zwischen Gefrier- und Paraffinschnitt festzustellen sind. Dasselbe gilt für die Lipoidreaktionen (siehe Abb. 5). Eine weitere Möglichkeit, die sp. a. I. von den anderen Formen abzugrenzen, ergibt sich auf Grund der *Metachromasie* von Anteilen des Einschlußmaterials. Während in den Speicherzellen der infantilen a. I. am Gefrierschnitt große Mengen einer stark metachromatischen, leicht löslichen Substanz nachweisbar sind, tritt diese bei den späteren Formen zunehmend in den Hintergrund. Immerhin sind bei der spätinfantilen Form noch leicht lösliche, metachromatische Substanzen zu erkennen, jedoch nur in den stark geblähten Zellen. Bei der juvenilen a. I. wird dieser Anteil nahezu vollständig vermißt.

Aus dem Ausfall der *gekoppelten Tetrazonium-Reaktion* geht hervor, daß mit zunehmendem Erkrankungsalter ein immer größerer Anteil der Lipide an Eiweißkörpern gebunden ist. Nach DIEZEL sind bei der *infantilen* a. I. nur einzelne positive (hellrote) Granula zu erkennen. Bei unseren *spätinfantilen* Fällen waren die mittelgroßen und kleinen, bei dem *juvenilen* Fall sämtliche Speicherzellen Tetrazonium-positiv. Die übrigen, in der nachfolgenden Tabelle angeführten Befunde, insbesondere die Ergebnisse der *pH*-Bestimmung und die *Alcianblaufärbung* stehen im Einklang mit unserer Annahme, daß sich bei den späteren a. I.-Formen die Relation zwischen den eiweißgebundenen und freien Glykolipoiden zugunsten der ersteren verschiebt. Bezuglich der *Basophilie* können wir die Feststellung machen, daß sich der isoelektrische Punkt des schwer löslichen, eiweißgebundenen Anteiles des Speicherungsmaterials bei höherem Erkrankungsalter aus dem sauren Bereich immer mehr zum Neutralpunkt hin verlagert.

Das bei unseren *spätinfantilen* Fällen gefundene *Sphingomyelin* (unsere Fraktion C) ist auch bei den infantilen in geringer Menge vorhanden. Bei unserem juvenilen Fall konnte es — übereinstimmend mit DIEZEL — ebenfalls nachgewiesen werden. Das Verhalten dieser Fraktion bietet also keine geeignete Möglichkeit zur Abgrenzung der einzelnen Formen der a. I.

Auch mit der *Orcin-Salzsäure-Reaktion* auf *Neuraminsäure* ergeben sich bei allen Verlaufsformen positive Resultate, die keine sichere Differenzierung zulassen.

Aus den Ergebnissen dieser Färbung geht jedoch hervor, daß die leicht lösliche Fraktion aus Gangliosid besteht und daß auch in den schwer löslichen Anteilen Gangliosid in gebundener Form enthalten sein dürfte.

Für den histochemischen Vergleich der a. I. mit dem *Gargoylismus* stehen uns die schon an anderer Stelle von SEITELBERGER berichteten Gargoylismusfälle zur Verfügung. Der Gargoylismus (Dysostosis multiplex, Pfaundler-Hurlersche Krankheit) nimmt unter den Thesaurismosen insofern eine Sonderstellung ein, als neben den parenchymatösen Organen (Leber, Milz, Niere) auch das *Mesenchym* an den Speicherungsvorgängen teilnimmt. Die in den meisten Fällen zugleich bestehenden Veränderungen des Gehirnparenchyms ähneln morphologisch weitgehend denen der a. I. Nach den vorliegenden Untersuchungen handelt es sich bei dem in den Körperorganen und Bindegeweben intracellulär eingelagerten Material um *leichtlösliche komplexe Glykolipide*. Auch beim Gargoylismus sind im Einschlußmaterial der Ganglienzellen Sphingomyeline und Ganglioside nachgewiesen worden (DIEZEL, SEITELBERGER u. NEUHOLD). Die Glykolipide liegen jedoch in einer noch schwerer in Alkohol löslichen Form vor, als dies bei der juvenilen a. I. der Fall ist. Das geht daraus hervor, daß sie im Paraffinschnitt vollständig erhalten und nur partiell durch mehrstündige Behandlung in Chloroform-Methanol extrahierbar sind. Es ist der Meinung DIEZELS beizupflichten, wonach dieses Verhalten auf eine starke Bindung an Zelleiweiß zurückzuführen ist. Dafür spricht auch der Ausfall der *gekoppelten Tetrazonium-Reaktion*, der generell noch stärker positiv als bei der juvenilen a. I. ist. Ein auffälliges Verhalten zeigt das Speicherungsmaterial des Gargoylismus bei der Haleschen Reaktion: im Gegensatz zu den a. I. findet sich ein sehr hohes *Eisenbindungsvermögen*. Auch die *Alcianblau*-Färbung ist konstant deutlich positiv, während sie bei den a. I. schwächer und nur an einem Teil des Speicherungsmaterials positiv ausfällt. Weitere histochemische Besonderheiten der Zelleinschlüsse beim Gargoylismus sind der fast im Neutralen liegende *isoelektrische Punkt* bei einer gleichzeitig vorhandenen deutlichen *Metachromasie*.

Diese Befunde legen die Annahme nahe, daß der in den Ganglienzellen beim Gargoylismus gespeicherte Lipoidkomplex anders als bei der a. I. zusammengesetzt ist: Es scheinen bei der a. I. nicht in Erscheinung tretende Gruppen hier zumindest in quantitativ relevanter Menge vorzuliegen. Die Frage, ob eine selbständige Substanz oder nur zusätzliche Molekülbestandteile die Träger der neuen Eigenschaften sind, ist rein histochemisch nicht zu entscheiden. Das histochemische Verhalten des beim Gargoylismus vorliegenden Lipoidkomplexes weicht von den bekannten, in Frage kommenden Lipoiden (Sphingomyelin, Cerebroside, Gangliosid), ebenso wie von den Mucopolysacchariden deutlich ab und spricht mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dafür, daß es sich um hochmolekulare polyhexosidhältige Glykolipide handelt. Solche wurden auch in den speichernden Zellen der Körperorgane von Gargoylismusfällen nachgewiesen (SEITELBERGER); sie scheinen im Gehirn in fester Bindung an Zellproteine vorzuliegen. Neuere Untersuchungen über die Konstitution der Glykolipide (KLENK, FAILLARD, WEYGAND u. SCHÖNE; SVENNERHOLM), welche die Existenz verschiedener Gangliosid-Arten beweisen, erscheinen uns geeignet, die genannten histochemischen Differenzen zu erklären. Nach den chemischen Befunden der Klenkschen Schule (KUTZIM) und von BRANTE ist auch beim Gargoylismus der Neuraminsäuregehalt der Hirnrinde pathologisch vermehrt.

*Zusammenfassend* ist nach den dargelegten differentialdiagnostischen histochemischen Befunden die sp. a. I. von den anderen Formen dadurch unterscheidbar, daß jene „ballonierten“ Speicherzellen in relativ großer Zahl vorhanden sind, die neben Sphingomyelin (Fraktion C) sowohl freie

(Fraktion A) als auch eiweißgebundene Glykolipoide (Fraktion B) enthalten. Dagegen beherrschen bei der infantilen a. I. die neben Sphingomyelin (Fraktion C) mit freien Gangliosiden (Fraktion A) beladenen „Ballonierten“ das Bild. Bei der juvenilen Form sind fast ausschließlich kleinere Speicherzellen zu finden, die neben Sphingomyelin

Tabelle 3. *Schematische Übersicht der histochemischen Unterschiede zwischen den einzelnen Formen der amaurotischen Idiotie und dem Gargoylismus*

Histo- chemische Reaktion	Krankheitsform	Infantile a. I. (DIEZEL)	Spätinfantile a. I.	Juvenile a. I.	Gargoylismus (SEITELBERGER)
PAS (Gefrierschnitt)	+	++	++	++	++
PAS (Paraffinschnitt)	—	Ballonierte Übrige	— +	++	++
Orcin-Salzsäure-Reakt. (auf Neuraminsäure) (Paraffinschnitt)	—	—	+	+	+
Metachromasie	—	++	Ballonierte Übrige	++ nur spurweise positives Material	+
Basophilie	—	pH ~ 1,2 (leicht- lösliche Fraktion)	leichtlösliche Fraktion: pH < 2,0 übriges Material pH ~ 4,0	pH = 5,0—6,0	pH > 6,0
Alcianblau	— <sup>1</sup>	—	partiell	partiell +	++
Eisenbindung	—	—	—	—	+
Gekoppelte Tetra- zoniumreaktion	—	—	partiell (Ballonierte —)	überwiegend +	++

<sup>1</sup> Nach einer persönlichen Mitteilung von DIEZEL wurde in einer neuen Beobachtung von infantiler a. I. ein positiver Ausfall der Alcianblau-Reaktion gefunden. Das gleiche geben FRANCESCHETTI, WILDI u. KLEIN an.

(Fraktion C) nur eiweißgebundenes Glykolipoid (Fraktion B) und kein freies Gangliosid (Fraktion A) enthalten. Im Gegensatz zu sämtlichen a. I.-Formen tritt im ganglionären Speicherungsmaterial des Gargoylismus eine zusätzliche Komponente hervor, die sich histochemisch wie ein hochmolekulares, polyhexosidhältiges Glykolipoid verhält. Von den übrigen histochemischen Reaktionen des Gargoylismus, die denen der juvenilen a. I. weitgehend ähneln, soll der besonders stark positive Ausfall der Tetrazonium-Reaktion nochmals hervorgehoben werden, der dafür spricht, daß das Einschlußmaterial in seiner Gesamtheit an Zelleiweiß gebunden ist.

Die Frage nach dem *Wesen des ursächlichen zelldystrophischen Prozesses* bei den a. I. Idioten ist — in Übereinstimmung mit KLENK — mit der Annahme einer genbedingten enzymatischen Störung zu beantworten: Infolge eines Fermentmangels innerhalb des intracellulären Glykolipoidstoffwechsels werden Reaktionsketten an einer bestimmten Stelle unterbrochen und Stoffwechselzwischenprodukte in pathologischen Mengen in der Ganglienzelle angehäuft — „gespeichert“. Sekundär und relativ spät kommt es zu degenerativen Zellveränderungen, die schließlich zum Zelltod führen. Das fehlende oder blockierte Enzym, und damit der Störungsort innerhalb des Stoffwechselgefüges scheint für jede Speicherkrankheit *different* und *spezifisch* zu sein. Dieser Umstand findet in der Zusammensetzung des Speicherungsgemisches seinen Ausdruck. Das Vorherrschen von Gangliosiden im Einschlußmaterial der a. I. weist darauf hin, daß die Störung im Bereich jener Umsatzketten eingreift, durch die Ganglioside in Cerebroside und schließlich in Sphingomyelin übergeführt werden. Das Auftreten mehrerer Substanzen im Speicherungsmaterial ist dadurch zu erklären, daß die Hemmung und Alteration *eines* Fermentationsschrittes in verschiedenen Stufen der nachgeordneten Reaktionen Störungen — eventuell verbunden mit Stoffanhäufung — hervorrufen kann, bzw. daß infolge der Verflechtung intracellulärer Reaktionsabläufe das Fehlen eines Fermentes eine Summe von Störungen innerhalb des komplexen Stoffwechselgefüges auslösen wird.

Das unterschiedliche morphologische und histochemische Bild der einzelnen a. I.-Formen darf keineswegs als Funktion des „Erkrankungsalters“ und der „Krankheitsdauer“ aufgefaßt werden, sondern ist unseres Erachtens vielmehr ein Ausdruck der Intensität, d. h. der Penetranz der zugrundeliegenden Genmutation, die — entsprechend ihres Letalitätsmomentes — den „Manifestationstermin“ und die Krankheitsdauer bestimmt. Vereinfacht kann man etwa sagen: Der celluläre Stoffwechsel *aller* Ganglienzellen ist bei der a. I. dadurch alteriert, daß ein bestimmter, enzymatisch gesteuerter Vorgang gehemmt ist. Handelt es sich dabei um eine quantitative Blockierung, so werden die Folgen generell und massiv hervortreten und binnen kurzem mit einem Weiterleben der Neurone nicht vereinbar sein; der Manifestationstermin der Störung wird im Rahmen der krankheitseigenen genetischen Konstellation der frühesten sein. — Handelt es sich aber um eine partielle Blockierung („Fermentengpaß“ nach ARNOLD), so werden trotz der Allgemeinheit der Störung Folgen besonders in jenen Zellpopulationen hervortreten, deren Eigenstoffwechsel im betreffenden Punkt anfällig ist. Die Folgen werden nicht so hochgradig und mit dem Leben der Zelle zumindest für einige Zeit vereinbar sein. Der Manifestationstermin wird entsprechend später liegen. Somit wären die

verschiedenen Formen der a. I. nicht als altersmäßige Varianten des gleichen Prozesses aufzufassen, sondern als Manifestationen eines jeweils in verschiedener Intensität auftretenden, qualitativ aber gleichartigen, genbedingten Störungsprozesses. Diese Annahme kommt in der Reaktionsweise der erkrankten Zelle deutlich zum Ausdruck, so z. B. in der bei den einzelnen Formen verschiedenen starken Bindung des Glykolipoides an Zelleiweiß. Diese steht in umgekehrtem Verhältnis zur Intensität des Prozesses. Die Tatsache, daß bei der juvenilen a. I. zugleich mit den geringsten degenerativen Zellveränderungen der höchste Grad der Eiweißbindung vorliegt, spricht dafür, daß es sich bei dieser um eine adäquate Reaktion der vitalen und relativ funktionstüchtigen Zelle auf die pathologischen Einlagerungen handelt.

Das gesamte histomorphologische Erscheinungsbild der a. I. ist also durch 2 Faktoren bedingt: 1. durch die unmittelbare Wirkung des Krankheitsprozesses, besonders in Form intracellulärer pathologischer Stoffablagerungen, und 2. durch die von der Intensität der zugrundeliegenden Störung abhängigen Reaktionsweise der Zelle.

### Zusammenfassung

Die histochemischen Untersuchungen an den beiden Fällen von sp. a. I. werden dargelegt und die Ergebnisse tabellarisch zusammengefaßt. Unter den angewandten Testmethoden ist eine eigene Modifikation der Haleschen-Eisenbindungsreaktion und eine neue quantitative Eiweißfärbung mit Amidoschwarz 10B. Es lassen sich 3 Fraktionen des intracellulären Speicherungsmaterials unterscheiden: a) ein stark saures leichtlösliches Glykolipoid (Gangliosid), b) ein schwer lösliches, an Eiweiß gebundenes Glykolipoid, das Gangliosid und/oder Cerebrosid enthält, c) ein Lipoid, das sich wie Sphingomyelin verhält. Die Beziehungen zwischen der anteilmäßigen Variation dieser Fraktionen und dem Grad der Speicherung bzw. der Qualität der Zellveränderungen werden erörtert. In den als „Speicherungsneuronophagien“ charakterisierten Gliareaktionen werden aus den zerfallenden Neuronen stammende Glykolipoide angetroffen, deren histochemisches Verhalten im Reaktionsablauf beschrieben wird.

Hinsichtlich der histochemischen Differentialdiagnose der einzelnen a. I.-Formen bestätigen die mitgeteilten Befunde die Annahme, daß allen eine im wesentlichen gleiche Zellstoffwechselstörung zugrunde liegt. Histochemisch unterscheiden sich die einzelnen Formen insbesondere durch das Verhältnis der leicht löslichen Lipoidfraktionen (Gangliosid) zu den eiweißgebundenen Anteilen des Speicherungsmaterials. Bei der infantilen a. I. überwiegt freies Gangliosid, bei der juvenilen Form ist dagegen fast alles Glykolipoid an Zelleiweiß gebunden. Die spätinfantile Form nimmt eine Sonderstellung ein, da man verschiedene zwischen

diesen beiden Extremen liegende Lipoidmischungen nebeneinander beobachten kann. Beim Gargoylismus, der mit den a. I. die Gleichgestaltigkeit der Veränderungen am Gehirnparenchym gemein hat, enthält der intracellulär gespeicherte Lipoidkomplex zusätzliche, bei den a. I. nicht in Erscheinung tretende Verbindungen, die sich histochemisch wie hochmolekulare polyhexosid-hältige Glykolipoide verhalten.

Ätiogenetisch wird bei der a. I. eine genbedingte intracelluläre Fermentstörung im Sphingolipoidstoffwechsel angenommen. Die zwischen den a. I.-Formen bestehenden Unterschiede sind nicht auf das jeweilige Erkrankungsalter zurückzuführen, sondern werden als Ausdruck der Penetranz des zugrundeliegenden genbedingten Prozesses interpretiert. Ganz allgemein erscheinen die differenten histologischen und histochemicalen Erscheinungsbilder von 2 Faktoren und deren Interaktionen bestimmt: durch den spezifischen zelldystrophischen Prozeß in seiner topisch verschieden starken Intensität und durch die von der Intensität des Prozesses abhängigen Reaktionsweise des betroffenen Zellindividuum.

*Nachtrag bei der Korrektur.* Da in der soeben erschienenen Schrift von DREZEL: „Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipoide“, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957, die Histochemie der a. I. abweichend von den früheren Darstellungen behandelt ist und zumal den Befunden DREZELS auch das hier publizierte Material zugrunde liegt, erscheint es uns angebracht, kurz auf einige Unterschiede in den Ergebnissen hinzuweisen, wobei wir uns auf die Zusammenfassung der Befunde auf S. 79 der Monographie beziehen.

ad 1. Nicht nur bei der infantilen a. I. ist ein gespeichertes *Lipoidgemisch* nachzuweisen, sondern auch bei der spätautonilen, juvenilen und adulten Form (neuer eigener Fall) finden wir histochemisch ein Lipoidgemisch, in dem neben eweißgebundenen Anteilen auch die leicht lösliche Fraktion vorhanden ist. Die mengenmäßige Verteilung der Fraktionen verschiebt sich — im Durchschnitt genommen — bei den späteren Formen zu ungünsten der leichtlöslichen Fraktion. Ferner nimmt die relative Anzahl der das Vollbild der Erkrankung zeigenden Ganglienzellen bei den späteren Formen ab. Die morphologischen und histochemicalen Befunde in einer „ballonierten“ Zelle sind aber bei allen Formen von a. I. identisch.

ad 2. Nach unseren Befunden entspricht die *obligate leichtlösliche Glykolipoidfraktion* des Speichermaterials (i. e. das vorherrschende Speichermaterial der infantilen Form) histochemisch einem *Gangliosid* und reagiert u. a. mit Alcianblau negativ sowie mit der (vorsichtig zu beurteilenden) BIAL-Reaktion am Gefrierschnitt positiv. Wir sehen in diesem Glykolipoid das Primärprodukt des Enzymfehlers im cellulären Sphingolipoidstoffwechsel und halten es für das originäre Speicherungsmaterial der a. I.

ad 3., 4. u. 6. Bei den späteren Formen respektiv im Frühstadium der Erkrankung eines Zellindividuum wird das anfallende Gangliosid durch eine adäquate Reaktion der vitalen Zelle größtenteils an Proteine gebunden. Mit dem Fortschreiten der Zellerkrankung und dem Erliegen der vegetativen Zellfunktionen verringert sich der *Gangliosid-Protein-Komplex*, bis zuletzt nur noch freies Gangliosid vorhanden ist. Nach dem Zelluntergang wird dieses in Mikrogliazellen aufgenommen und in diesen (sufficient funktionstüchtigen Elementen) wieder an Proteine gebunden (unsere „Speicherungsneuronophagie“).

ad 5. Die *differentialdiagnostischen Unterschiede* zwischen den einzelnen Formen von a. I. beziehen sich nicht auf die Qualität des Prozesses, sondern auf das jeweils anteilmäßig vorherrschende Bild der Zellerkrankung, in dessen Alterationsgrad sich die Intensität des Prozesses kundgibt.

ad 9. Die *chemisch-analytischen Befunde* bei a. I. stehen mit unseren Ergebnissen in Einklang. Die Annahme, daß die enorme Gangliosidvermehrung der infantilen Form durch eine Anreicherung BIAL-positiver Substanzen in den Mikrogliazellen und in der Grundsubstanz zustandekomme, gibt keine überzeugende Erklärung, zumal die Reaktion der Glykolipide mit Eiweißkörpern, die mit der Bildung BIAL-positiver Substanzen zu tun haben soll, gerade der Reaktionslage der späteren, d. h. weniger intensiven Erkrankungsformen entspricht. Der Feststellung, daß das primäre Speichermaterial ein neuraminsäurefreies saures Glykolipoid sei, das bei den späteren Formen nur in cellulären Reaktionsprodukten auftrete, können wir auf Grund unserer Resultate nicht beipflichten.

Bei kritischer Interpretation der histochemischen und chemischen Befunde muß daran festgehalten werden, daß die bei allen Formen von a. I. demonstrierbare *zelluläre Gangliosidspeicherung* den *Kardinalbefund für die nosologische Einheit der a. I.* darstellt.

### Literatur

- D'ANGELO, C., e A. GIORDANO: Contributo istopatologico ed istochimico alla conoscenza delle neurolipidosi e specialmente dell'idiocia amaurotica familiare. *Lav. neuropsichiatri.* (Roma) **18**, 119 (1956). — ANTUNES, L., y J. DOS SANTOS: Un cas anatomo-clinique de Idiotie amaurotique. *Rapp. du V<sup>e</sup> Congr. neur. intern.* Lissabon (1953); Vol. II, S. 91. — ARNOLD, O. H.: Zur Frage der multifaktoriellen Kausalität in der Psychiatrie. *Wien. Arch. f. Psychol.* **6**, 116 (1956). — BEHRENS, M.: Untersuchungen an isolierten Zell- und Gewebsbestandteilen. *Z. physiol. Chem.* **209**, 59 (1932). — BIELSCHOWSKY, M.: Über spätinfantile amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen (Verhandlungsbericht). *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **50**, 7 (1914). — Zur Histopathologie und Pathogenese der amaurotischen Idiotie mit besonderer Berücksichtigung der cerebellaren Veränderungen. *J. Psychol. u. Neur.* **26**, 123 (1921). — BÖHLE, E., u. H. FISCHER: Eine colorimetrische Routinemethode zur Bestimmung kleiner Eiweißmengen in Körperflüssigkeiten und Geweben. *Klin. Wschr.* **1953**, 798. — BRANTE, G.: Studies on lipids in the nervous system. *Acta physiol. scand. (Stockholm)* **18**, Suppl. 63 (1949). — Gargoylismus als Lipoidose. Fette u. Seifen **53**, 457 (1951). — Gargoylismus — a mucopolysaccharidosis. *Scand. J. Clin. & Labor. Invest.* **4**, 43 (1952). — BRODMANN, K.: Ein Fall familiärer Idiotie mit neuartigem anatomischem Befund. *Ref. Zbl. Neur.* **33**, 994 (1914). — CORBERI, G.: Sindromi di regressione mentale infanto-giovanile. *Riv. Pat. nerv.* **31**, 6 (1926). — CUMINGS, J. N.: The cerebral lipids in disseminated sclerosis and in amaurotic family idiocy. *Brain* **76**, 551 (1953). — DIEZEL, P. B.: (a) Histochemischer Nachweis des Gangliosids in Ganglien- und Gliazellen bei amaurotischer Idiotie und Isolierung der lipoidspeichernden Zellen nach der Methode von M. BEHRENS. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **171**, 344 (1954). (b) Histochemische Untersuchungen an primären Lipoidosen: Amaurotische Idiotie, Gargoylismus, Niemann-Picksche Krankheit, Gauchersche Krankheit, mit besonderer Berücksichtigung des Zentralnervensystems. *Virchow Arch.* **326**, 89 (1954). — Bestimmung der Neuraminsäure am histologischen Schnittpräparat. *Naturwissenschaften* **42**, 487 (1955). — Vergleichende histochemische Untersuchungen an rein dargestellten Lipoiden des ZNS und abgelagerten Sphingolipoiden bei primären Lipoidosen und degenerativen diffusen Hirnsklerosen. *Acta histochem.* **2**, 290 (1956). — FRANCESCHETTI, A. E. WILDI u. D. KLEIN: Examen anatomo-clinique d'un cas d'idiotie amaurotique

infantile (Tay-Sachs). *Act. genet. stat. med.* **5**, 343 (1955). — FRETS, G. P., u. I. F. A. OVERBOSCH: Amaurotic family idiocy. Ref.: *Zbl. Neur.* **40**, 824 (1925). — FRIEDRICH, G.: Untersuchungen über den Fett- und Lipoidabbau in anämischen Nekroseherden bei einem Spätfall von amaurotischer Idiotie. *Z. Neur.* **160**, 713 (1938). — Familiäre amaurotische Idiotie. *Hdb. d. spez. path. Anat. u. Hist.* XIII, 1, A. 540, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — GRASSMANN, W., u. K. HANNIG: Trennung von Stoffgemischen auf Filterpapier durch Ablenkung im elektrischen Feld. *Z. physiol. Chem.* **292**, 32 (1953). — GREENFIELD, J. G.: The Retina in cerebrospinal lipoidosis. *Proc. Roy. Soc. Med.* **44**, 686 (1951). — GREENFIELD, J. G., and S. NEVIN: Amaurotic family idiocy: Study of a late infantile case. *Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd.* **53**, 170 (1933). — HADDENBROCK, S.: Zur Pathogenese systematischer Bahndegenerationen bei amaurotischer Idiotie und zur Frage der Beziehungen dieses Leidens zur Myoclonus-Epilepsie. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* **185**, 129 (1950). — HASSIN, G. B.: A case of amaurotic family idiocy late infantile type (BIELSCHOWSKY) with clinical picture of decerebrate rigidity. *Arch. Neur. f. & Psych.* **16**, 708 (1926). — Amaurotic family idiocy. *Amer. J. Psychiatry* **8**, 969 (1929). — HASSIN, G. B., and A. H. PARMELEE: Amaurotic family idiocy (Tay-Sachs-Type). A case with a protracted course. *Amer. J. Dis. Childr.* **35**, 87 (1928). — HINZ, O. S.: Eine einfache colorimetrische Mikromethode zur Eiweißbestimmung in biochemischem Material. *Klin. Wschr.* **1956**, 1034. — HIRSCH, Th. v., u. J. PEIFFER: Über histologische Methoden in der Differentialdiagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen. *Arch. f. Psych. u. Z. Neur.* **194**, 88 (1955). — JANSKÝ, J.: Über einen noch nicht beschriebenen Fall der familiären amaurotischen Idiotie mit Hypoplasie des Kleinhirns. *Z. Erforsch. jgdl. Schwachs.* **3**, 86 (1910). — JANSKÝ, J., u. Z. MYSLIVEČEK: Beitrag zur familiären amaurotischen Idiotie. *Arch. f. Psychiatr.* **59**, 668 (1918). — JERVIS, G. A.: The amaurotic idiocies. *Rapp. du Ve Congr. Neur. intern. Lissabon* (1953); Vol. II. S. 91. — KLENK, E.: Beiträge zur Chemie der Lipoidosen: Niemann-Picksche Krankheit und amaurotische Idiotie. *Z. physiol. Chem.* **262**, 128 (1939). — Über die Ganglioside, eine neue Gruppe von zuckerhaltigen Gehirnlipoiden. *Z. physiol. Chem.* **273**, 76 (1942). — Über die Ganglioside des Gehirns bei infantiler amaurotischer Idiotie vom Typ TAY-SACHS. *Ber. dtsch. chem. Ges.* **75**, 1632 (1942). — Über die Verteilung der Neuraminsäure im Gehirn bei der familiären amaurotischen Idiotie und bei der Niemann-Pickschen Krankheit. *Z. physiol. Chem.* **282**, 84 (1947). — KLENK, E., H. FAILLARD, F. WEYGAND u. H. H. SCHÖNE: Untersuchungen über die Konstitution der Neuraminsäure. *Z. physiol. Chem.* **304**, 35 (1956). — KLENK, E., u. H. LANGERBEINS: Über die Verteilung der Neuraminsäure im Gehirn. *Z. physiol. Chem.* **270**, 185 (1941). — KRAMER, H., and G. M. WINDRUM: Sulphation techniques in histochemistry. *J. Histochem. Cytochem.* **2**, 196 (1954). — KURS, H.: Über die verschiedenen Formen der amaurotischen Idiotie und die Beziehungen zur Niemann-Pickschen Krankheit und über zwei neue Fälle dieser Krankheit (Verhandlungsbericht). Ref.: *Zbl. Neur.* **122**, 271 (1953). — KUTZIM, H.: Dissertation, Köln 1944. — LEINER, J. H., and S. PH. GOODHART: The infantile type of family amaurotic idiocy. Report of two cases. *Arch. of Neur.* **17**, 616 (1927). — LEMIEUX, L. H.: The thalamic pathology of amaurotic family idiocy. *J. of Neuropath.* **13**, 343 (1954). — LIEBERS, M.: Zur Histopathologie der amaurotischen Idiotie und Myoclonus-Epilepsie. *Z. ges. Neur. Psych.* **111**, 465 (1927). — LISON, L.: Histochemie et Cytochimie animales. Paris Gauthiers-Villars 1953. — MAJLUF, E., u. N. CHTOK: Idiotez amaurotica. Caso anatomo-clínico. Ref.: *Zbl. Neur.* **118**, 278 (1952). — MARBURG, O.: Inclusion bodies and late fate of ganglion cells in infantile amaurotic family idiocy. *Arch. Neur. & Psych.* **49**, 708 (1943). — MARINESCO, G.: Contribution à l'étude anatomo-clinique et à la pathogénie de la forme tardive de l'idiotie

amaurotique infantile. Bull. Soc. Scient. Acad. Roumaine **9**, 119 (1925). — PEARSE, A. G. E.: Histochemistry, theoretical and applied. London Churchill 1953. — Copper phthalocyanines as phospholipid stains. J. of Path. **70**, 554 (1955). — PUČAR, Z.: Über die Färbung der Papier-Elektropherogramme mit Amidoschwarz. Z. physiol. Chem. **296**, 62 (1954). — RICHTER, R., and A. H. PARMELEE: Late infantile amaurotic idiocy with marked cerebral atrophy. Amer. J. Dis. Childr. **50**, 111 (1935). — RINEHART, J. F., and S. K. ABUL HAJ: An improved method for histologic demonstration of acid mucopolysaccharids in tissues. Arch. of Path. **52**, 189 (1951). — SCHAFFER, K.: Zur Pathohistologie der Sachsschen amaurotischen Idiotie. Zbl. Neur. **24**, 386, 437 (1905). — SCHERER, H. J.: Die Ammonshornveränderungen bei der familiären amaurotischen Idiotie. Z. Neur. **138**, 481 (1932). — SCHETTLER, G.: Lipidosen. Hdb. d. inn. Med., VII/2, 609. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — SCHLESINGER, B., J. G. GREENFIELD and R. O. STERN: A case of late infantile amaurotic idiocy, with pathological report. Arch. Dis. Childr. **9**, 49 (1934). — SCHOB, F.: Zur pathologischen Anatomie der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie. Z. Neur. **10**, 303 (1912). — SCHÖBER, R., u. H. F. HETZEL: Über eine einfache colorimetrische Bestimmung von Milchproteinen. Milchwissenschaft **11**, 123 (1956). — SCHOLZ, W.: Über herdförmige protoplasmatische Gliawucherungen von syncytialem Charakter. Z. Neur. **79**, 114 (1922). — SEITELBERGER, F.: The position of gargoyleism amongst the sphingolipidoses on the basis of the histochemistry of cellular storage substances. Cerebral Lipidosis. A Symposium. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1957. — SEITELBERGER, F., u. R. NEUHOLD: Zur Histologie und Histochemie des Gargoyleismus (im Druck). — SPIELMEYER, W.: Familiäre amaurotische Idiotie. Zbl. ges. Ophthalm. Grenzg. **10**, 161 (1923). — SVENNERHOLM, L.: On the isolation and characterisation of N-acetylsialic Acid. Acta Soc. Med. Upsaliensis **61**, 75 (1956). — ULE, G.: Die systematischen Atrophien des Kleinhirns. Hdb. d. spez. path. Anat. u. Hist. XIII, 1, A, 934. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — VOGT, M.: Sur la destruction laminaire et aréale de l'écorce cérébrale dans un cas d'idiotie amaurotique. Encephale (Paris) **24**, 509 (1929). — WEINGARTEN, K.: Die myoklonischen Syndrome. Wr. Beitr. z. Neur. u. Psych. Maudrich 1957. — WOLFSOHN, J. M., and J. R. OLIVER: Amaurotic idiocy. General and historical considerations with report of a case. Arch. Int. Med. **16**, 257 (1915).

Dozent Dr. F. SEITELBERGER, Neurologisches Institut der Univ., Wien IX,  
Schwarzspanierstraße 17