

Aus der Neurologisch-Psychiatrischen Universitätsklinik (Vorstand: Prof. Dr. St. KÖRNYEY) und dem Pathologisch-Anatomischen Universitätsinstitut (Vorstand: Prof. Dr. G. ROMHÁNYI), Pécs, Ungarn

## Zur Histopathologie und Histochemie der Hurler-Pfaunderschen Krankheit (Gargoylismus)

Von

A. MÁTTYUS und C. JOBST

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. August 1958)

Für die Histochemie der Hurler-Pfaunderschen Krankheit dürften die im folgenden Fall vorgenommenen Untersuchungen schon deswegen eine Bedeutung haben, da die Obduktion bereits in der 2. Std nach dem Tode ausgeführt wurde.

M. B., Zigeunerknabe. Mit 16 Jahren wurde er am 12. 12. 1951 in die Neurologisch-Psychiatrische Universitätsklinik Pécs aufgenommen.

*Vorgeschichte.* Eltern, 5 Geschwister gesund; 10 Geschwister seien im Säuglingsalter gestorben. Seine Cousine K. B. — die Väter sind Brüder — wurde mit derselben Krankheit in der Klinik beobachtet<sup>1</sup>. Pat. stammt aus der 16. Schwangerschaft. Geburt, Entwicklung während des ersten Lebensjahres normal. Hat mit 1½ Jahren zu sprechen, erst mit 5 Jahren zu gehen angefangen. Seit Beginn des 2. Lebensjahres langsame Zunahme seines Bauchumfanges. War nie arbeitsfähig, spielte immer mit viel jüngeren Kindern.

*Aufnahmebefund.* Körperlänge 125 cm, Gewicht 29,45 kg, Kopfumfang 52,8 cm, Rücken, Schulter, Außenseite der Oberarme mit Lanugo bedeckt. Gewölbte Stirn. Nasenwurzel eingesunken, Nase breit, dicke Lippen (Abb.1). Die abstehenden Ohren sitzen tief. Brustumfang in der Höhe der Brustwarzen 74,5 cm. Größter Bauchumfang 78,2 cm. Die derbe Leber ist 2, die Milz 2—3 Querfinger unter dem Rippenbogen zu tasten. Hoden beiderseits im Canalis inguinalis. Hals kurz. Thorakale Kyphose. Lange Extremitäten. In beiden Ellbogen leichte Gelenkkontraktur, deretwegen totale Streckung unmöglich. Beiderseits Coxa valga, Genu valgum, Pes planus. *Neurologisch* o. B. Gang schwerfällig, watschelnd. Verbringt die Zeit größtenteils sitzend. *Psychisch.* Versteht nur rumänisch. Gibt auf Anfrage seinen Namen als „Marko“ an; er wohne „zu Hause“, kann einfachere Gegenstände (Schlüssel, Löffel, Glas) benennen. Blickt lebhaft umher, greift nach Objekten in seiner Nähe, lacht zeitweise auf. Ist unrein. *Röntgenaufnahme.* Wirbel keilförmig oder bikonkav, Zwischenwirbelscheiben hoch. Röhrenknochen dünn. Anämie geringen Grades. Qualitatives Blutbild o. B. Serum-Cholesterin 280 mg-%. Leberfunktionsproben negativ, mit Ausnahme von Thymol: 7,9 E. Liquoruntersuchung o. B. Wa.R auch im Blut negativ. *Ophthalmologischer Befund.* Trachom; Hornhäute klar (Spaltlampe).

<sup>1</sup> Über die klinische Beobachtung beider Kranken einschließlich des Biopsiebefundes der Leber wurde bereits berichtet. Orvosi Hetilap **96**, 190 (1955) ungarisch.

*Verlauf.* Körperlänge und Gewicht nehmen zu, der Bauchumfang vermindert sich (Cirrhose?). Das Trachom heilt. Die Hoden gelangen ins Scrotum, die äußeren Geschlechtsorgane wachsen. 20. 11. 1952. Thymol 9,2 E, andere Leberfunktionsproben negativ. 1. 9. 1953. *Lumbale Encephalographie.* Kammern und Subarachnoidalräume wenig erweitert, diese hauptsächlich frontal. EEG (Dr. KAJTOR, 21. 10. 1953): keine verwertbare Veränderungen.



Abb. 1. Der Kranke M. B. im Alter von 18 Jahren

Pat. steht seit Ende 1953 nicht mehr auf, sitzt mit gekreuzten Beinen im Bett, singt meistens und schlägt mit der Hand den Takt dazu. In den unteren Extremitäten bildet sich eine Flexionskontraktur aus. — 13. 4. 1954. Hohes Fieber, am 15. 4. 1954 Exitus.

*Obduktionsbefund.* Gewicht des Gehirns 1025 g, der Hypophyse 60 cg. Das Herz wiegt 150 g, die rechte Kammer bildet die Spitze, sonst o. B. — Die Lungen wiegen 900 g. Die Pleura und die Schnittflächen der Lungen sind grünlich-braun, in den unteren Lappen Bronchopneumonie. — Die Schilddrüse ist an der Schnittfläche hyalinisiert, kolloidarm. — Nebenschilddrüsen o. B. — Die Leber wiegt 1300 g, ihre Schnittfläche ist okkergelb und fettglänzend. Die Läppchen sind durch vermehrtes Bindegewebe getrennt. — Milz von 370 g Gewicht, Schnittfläche gelblichbraun, fettglänzend. — Die linke Nebenniere wiegt 16, die rechte 18 g. Die Rindensubstanz ist reichlich mit Lipoidstoffen beladen, das Mark grünlich-braun, fettglänzend. — Die Nieren sind makroskopisch o. B. — Das Sigma ist ektatisch, seine Schleimhaut atrophisch. — Die Lymphknoten der Pleura- und Bauchhöhle sind bohnen- bis haselnußgroß, okkergelb, mit fettglänzenden Schnittflächen. Die Kompakta der langen Röhrenknochen, der Rippen und Wirbel ist verdünnt, läßt sich mit dem Messer leicht schneiden. Markhöhlen der Röhrenknochen weit, von grünlich-braunem Fettmark gefüllt. Dicke, unregelmäßige Epiphysenlinien. Rechtes Femur (Abb. 2) und Humerus sind schwer deformiert. An der Diaphyse des ersteren pathologische Fraktur.

In nativen Ausstrichpräparaten von Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark lassen sich polarisationsmikroskopisch große Mengen einer doppelbrechenden Substanz nachweisen.

## Mikroskopische Untersuchung

### I. Material und Methoden

Das Zentralnervensystem und die inneren Organe wurden teils in 10%igem Formol, teils in absolutem und 96%igem Alkohol fixiert. Gefrier-, Colloidin- und Paraffinschnitte wurden hergestellt.

a) **Färbe- und histochemische Verfahren.** Celloidinschnitte vom Gehirn und Rückenmark wurden nach NISSEL, Paraffinschnitte nach HOLZER, mit Hämatoxylin-Eosin und dem Bestschen Carmin gefärbt. Weigert-Wolters-Präparate wurden

nach Chromierung und Celloidineinbettung angefertigt. *Paraffinschnitte* der inneren Organe wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Methylgrün-Pyronin, Resorcin-Fuchsin, Best-Carmin und nach VAN GIESON gefärbt.

*Gefrierschnitte* des Nervensystems und der inneren Organe wurden untersucht.

Auf Neutralfette: Sudan III, Scharlach R.

Auf Phospholipide und Fettsäuren: SPIELMEYER, Sudanschwarz, Nilblausulphat, Plasmal.

Auf Cholesterin und seine Ester: Schultzsche Reaktion.

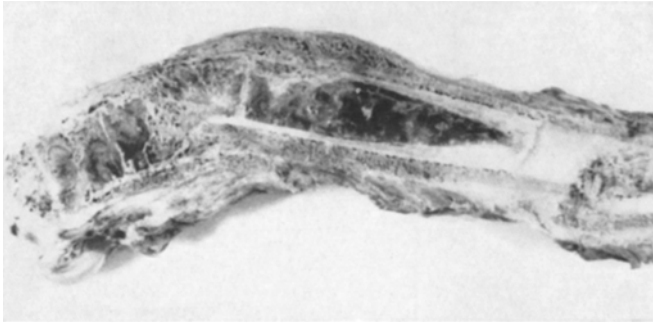


Abb. 2. Rechter Femur. Schwere Deformität, Spontanfraktur

Auf Mukopolysaccharide bzw. Phospholipide: Feyrterisches Weinsteinsäurethionin, Toluidinblau bei  $pH$  2,8.

Auf Polysaccharide und Glykolverbindungen: Perjodsäure-Schiff (PAS)- und Hale-Reaktion.

Auf ungesättigte Verbindungen: Perameisensäure Schiff-Reaktion.

Außerdem haben wir für den Nachweis ceroidähnlicher Substanzen die Ziehl-Neelsensche Färbung, der Neuraminsäure die Bialsche Orcin-Salzsäure-Ferrichlorid-Reaktion, des Sphingomyelins UEDAS Verfahren und zur Darstellung der an Lipoid gebundenen Eiweiße die Tetrazoniumreaktion verwendet. Das Nervensystem untersuchten wir außerdem mit verschiedenen Imprägnationsmethoden sowie mit der Kossaschen und Turnbullschen Reaktion.

**b) Polarisationsuntersuchung.** Zum Nachweis doppelbrechender Lipide und zur Kontrolle der Lösungsergebnisse.

**c) Untersuchung der Lösungsverhältnisse.** Gefrierschnitte wurden für 1 bzw. 24 Std in kalten,  $56^{\circ}C$  warmen und heißen Alkohol, Aceton, Äther, Xylol, Chloroform, Methanol-Chloroform und Pyridin gelegt.

**d) Verdauung.** Mit Hyaluronidase in Veronal-Puffer bei  $pH$  6,5, mit Trypsin in Borat-Puffer bei  $pH$  8,0 bei  $37^{\circ}C$  12–24 Std lang.

## II. Ergebnisse

**a) Nervensystem.** Wir fanden im Zentralnervensystem verschiedene Lipidablagerungen. Diese konnten nach ihren morphologischen Eigenschaften und nach der Lokalisation in zwei Typen eingeteilt werden: 1. intragangliocelluläre, 2. extragangliocelluläre (in Glia- und Gefäßadventitialzellen, ein kleiner Teil extracellulär). Ihre topographische Verteilung werden wir später schildern.

ad 1. Die intragangliocellulären Ablagerungen ließen sich nur in Gefrierschnitten oder an nach vorangegangener Beizung eingebettetem Material mit Lackfärbungen darstellen. In ungefärbten Präparaten sind sie farblos, zeigen keine Doppelbrechung.

Nach Spielmeyer-Färbung erscheinen sie als schwarze Körnchen. Der Plasmaleib der Zellen ist oft gänzlich durch diese — mit Neutralfettfarben unfärbbaren — Stoffe ausgefüllt (Abb.3). Nilblau-Sulphat färbt die Körner blau, mit FEYRTERS Verfahren bieten sie eine rote Metachromasie, mit der Perjodsäure-Schiff-(PAS)-Reaktion ist ihre Tinktion rot. Mit der Perameisensäure-Schiff-Reaktion sind nur die um den Kern liegenden Körnchen tingiert, ähnlich in den Weigert-Wolters-Präparaten. Die Einlagerungen sind in Wasser unlöslich. Dagegen werden sie in sämtlichen oben genannten Fettlösemitteln auch bei kalter Temperatur in einigen Stunden gelöst.

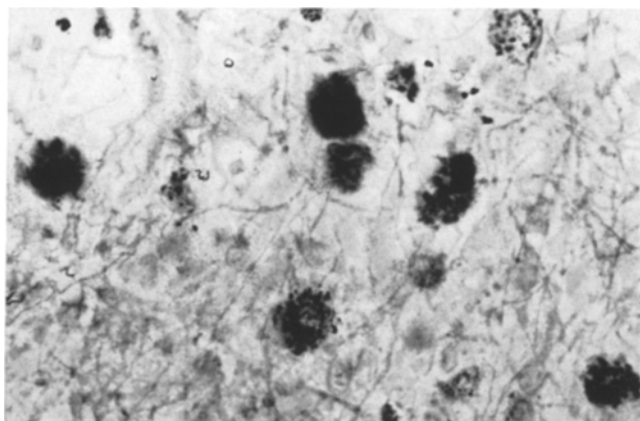


Abb.3. Rechtsseitige Inselrinde. Speicherung in Nervenzellen. SPIELMEYER, 550 ×

ad 2. Die extragangliocellulären Ablagerungen sind weder in Wasser noch in Lipidlösemitteln löslich. Deshalb sind sie sowohl in Gefrierschnitten als auch nach Paraffin- oder Celloidineinbettung zu beobachten. An ungefärbten Präparaten finden wir sie gelblich oder gelblich-braun und stark glänzend<sup>1</sup>. Sie zeigen keine Doppelbrechung. Sie bieten teilweise die färberischen Eigenschaften der intragangliocellulären Substanz, lassen sich jedoch nicht mit Sudan-schwarz färben und zeigen bei FEYRTERS Färbung keine Metachromasie, sie geben positive Tetrazonium und Ziehl-Neelson-Reaktion.

Gemeinsame Merkmale der beiden Substanzen sind die negative Plasmal-, Best-Carmin- und Bial-Reaktion.

Weitere morphologische Einzelheiten zeigen Nissl-Präparate: In den weichen Hirnhäuten, die über der Konvexität stellenweise verdickt sind, enthalten Bindegewebszellen grünlich-schwarze Körnchen. Auch extracellulär kommen sie in

<sup>1</sup> *Anmerkung bei der Korrektur.* Die Monographie von P. B. DIEZEL „Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipoide“ (Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957/Monogr. Gesamtgeb. Neurol. u. Psychiatr. 80) ist uns erst nach Einsendung dieser Arbeit bekanntgeworden. Nach DIEZEL sei die grüne Metachromasie bei der Thioninfärbung „für phenolische OH Gruppen charakteristisch“. Dabei könnte man bei den extragangliocellulären Ablagerungen unseres Falles auf melaninartige Bausteine schließen. Da jedoch die Ablagerungen eine gelbliche Eigenfarbe besitzen, dürften sie bei Überfärbung mit einem blauen Farbstoff allein durch Mischung der Originalfarben grünlich werden.

geringer Menge vor; ihre Größe kann die eines Gliakerns erreichen. Die *Rindenarchitektonik* ist im wesentlichen bewahrt. Im allgemeinen ist in der Großhirnrinde der Plasmaleib der Ganglienzellen wabenartig. Die Tigroidsubstanz ist nur in den großen Riesenpyramidenzellen erhalten geblieben. Verstreut finden sich, meistens in der III. und V. Schicht, mehr oder weniger geblähte Ganglienzellen, manchmal sind Reste des Tigroids um den Kern oder peripher anzutreffen. Einige große *Striatum*zellen, ferner die meisten *Pallidum*zellen sind ähnlich wie in der Rinde verändert. Im *Thalamus* gibt es, hauptsächlich im medialen Kern des linksseitigen, zahlreiche geschwollene Nervenzellen, deren Durchmesser gelegentlich 100–150  $\mu$  erreicht. Ihr Plasmaleib ist mitunter vakuolisiert (Abb. 4).

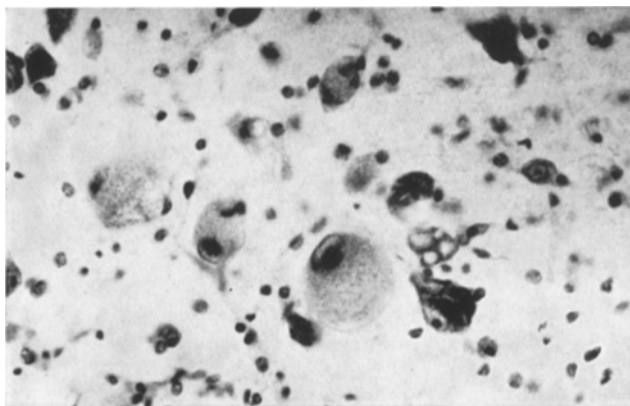
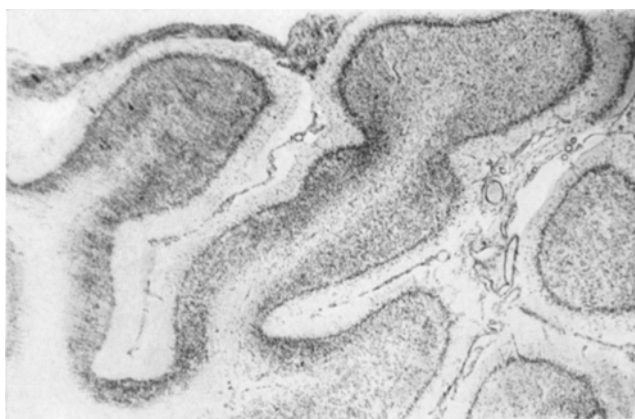


Abb. 4. Linksseitiger Thalamus. Stark geblähte, vakuolisierte Nervenzellen, die gespeicherte Substanz ist ausgelöst. NISSL, 380  $\times$

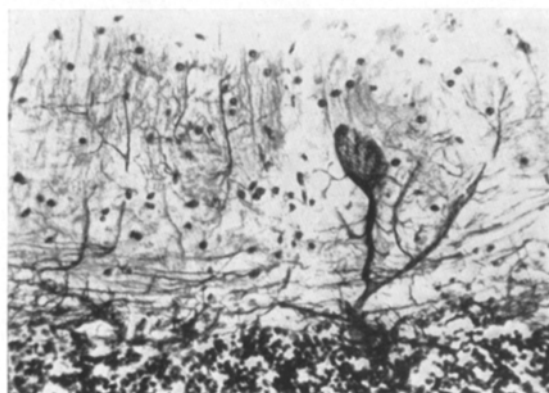
Die meisten Nervenzellen im *Nucleus supraopticus* und *paraventricularis* sind in höherem Grade, etwa die Hälfte der Zellen der *Corpora mamillaria* in mäßigem Grade gebläht. Im *Dentatum* sind zahlreiche Nervenzellen gebläht. In der *Mittelhirn-* und *Brückenhaube* sind zahlreiche, in den *ventralen Brückenkernen* wenige Nervenzellen in der geschilderten Art erkrankt. Sehr viele derart veränderte Nervenzellen finden wir im *verlängerten Mark*, besonders in der *Formatio reticularis lateralis*. Verschont ist der XII. Kern. In den unteren Oliven sind die Nervenzellen — entgegen der allgemeinen Blähung — geschrumpft. Im *Rückenmark* sind hauptsächlich kleine Nervenzellen des Hinterhorns gebläht, doch sind auch viele Vorderhornzellen verändert, hauptsächlich in den medialen Kernsäulen.

Die Nervenzellen enthalten in den alkoholfixierten und celloidineingebetteten Präparaten keine *eingelagerte Substanz*. Dagegen finden wir in Zellen der 3 Gliaarten, in Gefäßadventitialzellen und seltener extracellulär Haufen von Körnchen. Die kleinsten sind blaßgrün, die größeren bilden dunkelgrüne Konglomerate, deren größte die Maße einer Nervenzelle erreichen. In der Großhirnrinde sind sie in der II. Schicht und in geringer Zahl in jeder Schicht zu finden. Manchmal ist es möglich, in einem Depothaufen einen Gliakern zu erkennen (Abb. 5). Sehr zahlreich sind die Ablagerungen in der I. und II. Schicht der linken fronto-polaren Region. Reichlich finden sie sich im Pallidum, in der roten Zone der Subst. nigra, im Corpus Luys, in der Purkinjeschicht des Kleinhirns und im Zahnkern. Wenige Körner enthält die Wand der Venen im Centrum semiovale, in der weißen Substanz zwischen den Stammganglien, im Striatum, Thalamus und Hypothalamus beider Seiten.

Im *Kleinhirn* besteht eine umfangreiche Schädigung insbesondere in den lateralen Abschnitten der Hemisphären, auf der ventralen Oberfläche ausgedehnter als auf der dorsalen. Die Purkinjezellen fehlen gänzlich, oder bis auf vereinzelte übrig gebliebene, auf weiten Strecken. Auch die Körnerschicht ist gelichtet (Abb. 5a) und zwar meistens in den Lappchenwölbungen stärker als in den Windungstiefen.



a



b

Abb. 5a u. b. *Kleinhirnbefunde.* a Ausgedehnter Untergang von Purkinjezellen und der Körnerschicht, NISSL, 20 $\times$ ; b starke ballonartige Dendritenblähung einer Purkinjezelle.

CAJALS Silbernitrat Hydrochinonverfahren, 180 $\times$

Die Golgizellen sind im allgemeinen erkennbar. Diese und die wenigen erhalten gebliebenen Purkinjezellen haben geschwollenen Plasmaleib, der ebenso wie der Kern mit den basischen Farben sich nur hell tingiert. Die Bergmannglia ist gewuchert. Nach CAJALS Silbernitrat-Hydrochinon-Verfahren sind die Dendriten einiger Purkinjezellen ballonartig gebläht (Abb. 5b) und es lassen sich viele leere Körbe erkennen. Dagegen gibt es „nackte“ Purkinjezellen nicht. In Bielschowsky-Präparaten haben die erkrankten Zellen die gleiche wabige Plasmastruktur wie im Nissl-Bild. Einige Körnchen innerhalb der Nervenzellen und mehrere der extragangliocellulären sind schwarz imprägniert.

Der *Markscheidengehalt* (SPIELMEYER, zum Teil WEIGERT-WOLTERS) ist in der Marksubstanz des Großhirns nicht reduziert. Der Globus medialis des Pallidums beider Seiten färbt sich auffallend blaß. Aufgehellt ist ferner die Markkapsel des Nucleus dentatus. In den Kleinhirnläppchen sind die Markfasern etwa entsprechend der sonstigen Gewebsschädigung rarefiziert. Im Cervikalmark sind die Gollischen Stränge hell tingiert<sup>1</sup>.

*Neutralfett* (Sudan III) ist nur in der Adventitialschicht einzelner Gefäße zu finden. In *Perdrau*-Präparaten sieht man, daß die Adventitialschicht einiger Gefäße, am meisten im Palladium, aufgelockert und ein wenig verdickt ist. Auch die Media dieser Gefäße ist in geringem Grade verdickt. Die Imprägnation der freien Körner im Pallidum ist sehr reich. In *Holzer*-Schnitten sieht man eine leichte subpiale und subependymale Gliose, die am Boden des IV. Ventrikels akzentuiert ist. Die Gliafaserbildung ist sehr stark entsprechend der Markaufhellung des Mantels und dem Hilus des Zahnkerns, und durchsetzt auch sein Zellband. Im Kleinhirnmantel und in der Körnerschicht besteht eine mäßige Gliafaservermehrung, die in der Molekularzone sehr stark wird. Sehr ausgeprägt ist die faserige Gliose in und um den Oliven. In der weißen Substanz des Rückenmarkes ist in einzelnen Flecken, in der grauen Substanz besonders in den Vorderhörnern diffuse Faservermehrung vorhanden. Die *Kossasche Reaktion* auf Kalk fällt negativ aus. Die *Turnbullsche Reaktion* ist nur an kleinen extragangliocellulären Körnern positiv. Der positiv reagierende Pseudokalk ist an seiner muschelartigen Struktur leicht erkennbar.

Von den peripheren Nerven haben wir den *N. medianus* untersucht, ohne in ihm krankhafte Veränderungen finden zu können.

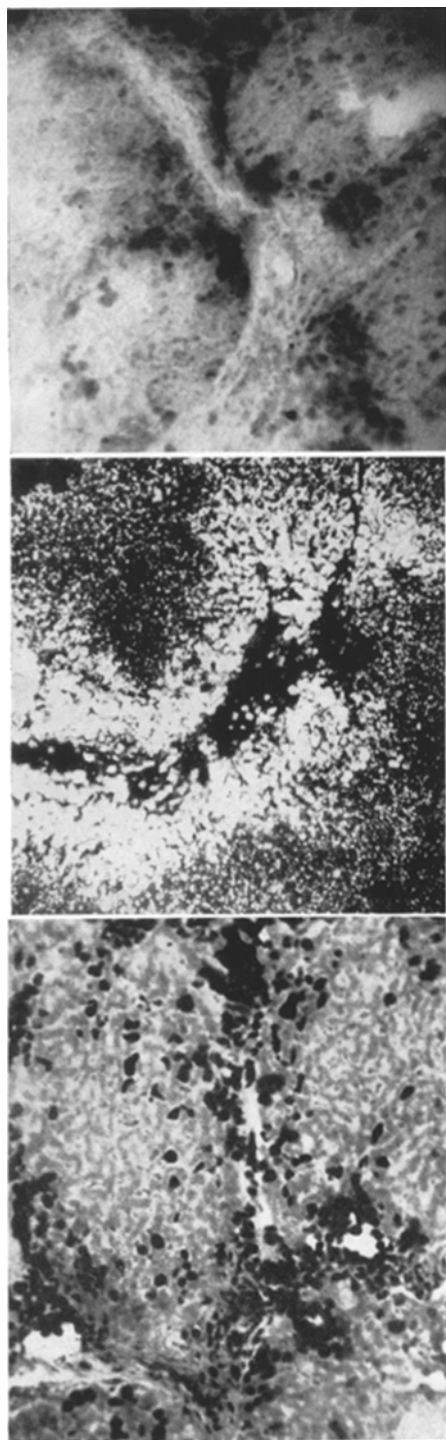
**b) Innere Organe.** In den meisten untersuchten Organen konnte man große Mengen von *Lipoidablagerungen* finden. Wir möchten nur einige Organe eingehender beschreiben, da die Depots überall denselben histochemischen Charakter aufweisen.

In den *Leberzellen* finden wir in großer Menge Spielmeyer-, Sudanschwarz-, PAS- (Abb. 6a) und Hale-positive, doppelbrechende (Abb. 6b) Körnchen, welche nach FEYRTER größtenteils metachromatisch, ferner Plasmal-positiv sind. Diese lassen sich — entgegen dem negativen Verhalten der Ablagerungen des Nervensystems — auch mit den Neutralfettfarben tingieren. Daneben zeigen die nicht metachromatischen Depots kräftige Doppelbrechung und geben eine positive Cholesterin-Reaktion (Abb. 6c). Die Ablagerungen der Leberzellen ließen sich restlos extrahieren. Doch finden wir in den periportal Bindegewebssproliferationen zahlreiche Zellen mit gelben doppelbrechenden Körnchen gefüllt, welche auch gegen heiße Fettlösemittel resistent bleiben. Diese Einlagerungen bieten schwächere Lipoid- und Polysaccharidreaktionen als die Leberparenchymzellen, sind Plasmal-negativ, geben dagegen intensive Schiff-Reaktion nach Perameisensäure-Behandlung, ferner positive Ziehl-Neelsen- und Tetrazonium-Reaktion.

*Milz.* Die Reticulum- und Sinusendothelzellen der *Milz* und der Lymphknoten sind massenhaft mit lipoidartigen Stoffen beladen. Diese verhalten sich ähnlich wie die in den Leberzellen gefundenen. Einige Sinus sind extrem erweitert und mit geblähten Speicherzellen gefüllt. Nach Einbettung in Paraffin bleibt nur die wabige Zellstruktur zurück (Abb. 7a).

Das gespeicherte Material der Parenchymzellen der Leber und der Milz gab die auf Ganglioside charakteristische Neuraminsäure-Reaktion. UEDAS Verfahren auf Sphingomyelin fiel überall negativ aus. Große Plasmal-positive doppelbrechende Speicherzellen fanden wir außer in der Leber und Milz in großer Menge auch im

<sup>1</sup> MOSCHEL fand in einem Falle von Mischtyp juveniler und erwachsener amaurotischer Idiotie im Rückenmark . . . „leichte Aufhellung der Gollischen Stränge“. HALLERVORDEN beschrieb bei einem Spätfalle von amaurotischer Idiotie systematische Hinterstrangdegeneration.

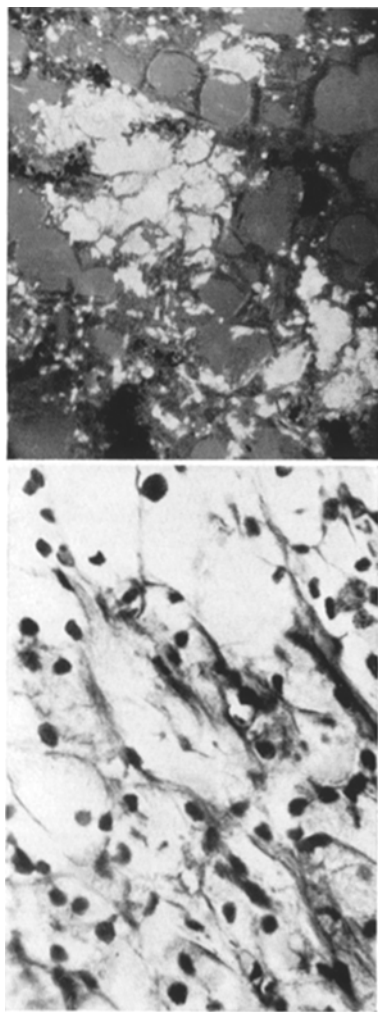


c

b

a

Abb. 6 a—c. *Leberbefunde*. a Speicherung in den periportalen Räumen und im Parenchym der Leber PAS-Reaktion, 80  $\times$ ; b starke Doppelbrechung im Parenchym teilweise auch im Bindegewebe zwischen den Leberläppchen. Polarisationaufnahme, 50  $\times$ ; c in den Leber-Parenchymzellen reichliches Cholesterin. Schulzsche Reaktion, 80  $\times$



a

b

Abb. 7 a u. b. *Milz- und Lungenbefunde*. a Milz Reticulumzellen mit wabigem Plasma. Hämatoxylin-Eosin, 300  $\times$ ; b *Lunge*, nativ. Polarisationaufnahme, 80  $\times$



interstitiellem und subpleuralen Bindegewebe der *Lungen* (Abb. 7b), im *subcutanen* Bindegewebe, im *Knochenmark*, im Interstitium von *Herz* und *Urogenitalapparat*. Die Depots lassen sich in Fettlösemittel leicht lösen. Außerdem sind in den *Lungenalveolen*, in den *Nierenkanälchen*, in den Schleimhautzellen des *Magen-Darmkanals*, in *Knorpel* und *Knochenzellen* Depots zu finden, welche sich den Ablagerungen des Leberbindegewebes ähnlich verhalten. Die Intima der Koronarien, Aorta, A. carotis und femoralis ist ausgesprochen verdickt. In Gefäßwandzellen ist die plasmapositive, gut lösbare Substanz gespeichert.

*Knochen- und Knorpelgewebe* (dekalcinert). Das Periost ist fibrotisch verdickt, die Bindegewebszellen sind gebläht und ihr Plasma fein gekörnelt. Die Epiphysenlinie ist unregelmäßig, die Knorpelzellsäulen werden durch fibrotisches Bindegewebe in kleinere Balken zerteilt, hier fehlt auch die Osteoblastaktivität. Man sieht aufgeblähte Knorpelzellen und Osteocyten, deren Körper mit Körnchen gefüllt ist, welche an Gefrierschnitten PAS- und Sudanschwarz-positiv sind. Ähnliche Zellen befinden sich auch im Knochenmark.

Das *Schilddrüsenepithel* ist atrophisch, die Follikel sind klein, kolloidarm, fast leer. So gut wie sämtliche Epithelzellen sind mit feinen Scharlach-, Sudan- und PAS-positiven Körnchen gefüllt. Solche Zellen finden wir auch im hyalinisierten Bindegewebe zwischen den Läppchen, in den Gefäßintimazellen, unter der Kapsel der Nebenschilddrüse. Im *Hypophysenvorderlappen* sind die eosinophilen Zellen vermehrt, stellenweise bilden sie ausgedehnte Inseln. Die basophilen Zellen sind mäßig vermehrt; dagegen kommen nur wenige Hauptzellen vor. Im mittleren Lappen sind weite, mit Kolloid gefüllte Follikel zu beobachten. Viele Gliazellen des Hinterlappens sind geschwollen und im Hämatoxylin-Eosin-Präparat mit grau-gefärbten Körnern gefüllt. Im Hinterlappen haben wir eine Invasion von basophilen Zellen nicht gefunden.

### Besprechung der Ergebnisse

Nach den histochemischen und färberischen Eigenschaften war es möglich, zwei Ablagerungstypen zu unterscheiden, welche viele gemeinsame, aber auch voneinander abweichende Züge aufweisen.

Den *ersten Typ* repräsentieren die intragangliocellulären Körnchen, ferner die Plasmal-positiven Depots der inneren Organe, sie färben sich nach SPIELMEYER, mit Nilblausulfat und Sudanschwarz. Dieses Verhalten legt ihre Phospholipoidnatur nahe. Damit steht auch ihre starke Metachromasie mit weinsteinsaurem Thionin im Einklang. Letztere ist bekanntlich außer für die sauren Phospholipide auch für die sauren Mucopolysaccharide charakteristisch. Die ausgesprochene PAS-Reaktion läßt auf das gleichzeitige Vorhandensein von Kohlehydratbausteinen schließen. Die Resistenz gegen Hyaluronidase-Verdauung spricht dabei gegen die Anwesenheit von sauren Mucopolysacchariden. Daher kann man am wahrscheinlichsten einen *Phospholipoid-Kohlenhydratkomplex* (Glykolipoid) als wichtigsten Bestandteil dieser Ablagerungen annehmen. Als Glykolipide kommen Cerebroside und Ganglioside in erster Linie in Betracht. Tatsächlich war die für die Ganglioside charakteristische Neuraminsäure-Reaktion nach BIAL in den inneren Organen positiv. Dieser Befund steht im Einklang mit den Feststellungen von BRANTE, DIEZEL, UZMAN u. DELONG. Da in unserem Fall bei den Depots des

Zentralnervensystems diese Reaktion negativ ausfiel, war es nicht möglich zu entscheiden, welcher Natur die dort gespeicherten Glykolipoide seien. Die Nichtfärbbarkeit mit dem Bestschen Carmin spricht gegen eine Glykogenspeicherung. Sphingomyeline kommen ebenfalls nicht in Betracht, da sie bekanntlich PAS-negativ sind.

Den *zweiten Typ* der Ablagerungen repräsentieren die extragangliocellulären Depots im Gehirn und die plasmalnegativen Depots der inneren Organe, welche neben den für Glykolipoide charakteristischen Reaktionen auch eine starke Perameisensäure-Schiff- und die Ziehl-Neelsen-Reaktion geben. Die erste ist für ungesättigte Bindungen, die zweite für Ceroid charakteristisch. Letzteres ist nach LILLIE ein Polymerisat von Fettsäuren bzw. ungesättigten Lipoiden. Die positive Tetraconium-Reaktion der Ablagerungen deutet auf eine Verbindung mit Eiweiß. In diesem Sinne läßt sich auch ihre schlechte Löslichkeit verwerten (DIEZEL). Somit halten wir diese unlöslichen Ablagerungen für einen Glykolipoid-Proteinkomplex. Ihr Ceroidcharakter, d. h. der polymerisierte Zustand und die starke Bindung an Protein geben zu erwägen, daß diese Ablagerungen die ältesten sind und ursprünglich dem ersten Typ angehört haben, aus dem sie durch sekundäre chemische Transformationsprozesse entstanden sind. So wären eigentlich die Ablagerungen des ersten Typs die primären und charakteristischen Produkte der in ihrem Wesen näher unbekannten metabolischen Grundstörung. DIEZEL erwähnt auch, daß die Depots erst nach langem Bestehen an Eiweiß gebunden werden, wenn sie mit der Zeit eine Fremdkörperwirkung ausüben.

Die Bedingungen für das Entstehen der Depots scheinen örtlich verschieden zu sein; möglicherweise spielen dabei lokale Differenzen der Stoffwechselstörung eine Rolle, die vielleicht auch den bevorzugten Befall einiger Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems (Pallidum, Corpus Luys, Nucleus dentatus) erklären. Die Cholesterinspeicherung können wir als eine Begleiterscheinung der Stoffwechselstörung auffassen. Soweit uns bekannt, ist unser Fall der erste von Gargoylismus, in dem auch eine Cholesterinablagerung nachgewiesen worden ist.

Die Durchsicht des Schrifttums zeigt, daß TUTHILL extragangliocelluläre Depots an alkoholfixiertem Material in Adventitial- und Gliazellen sowie „um die Nerven- und Gliazellen“ fand. Im Fall von ASHBY, STEWART u. WATKIN waren in Celloidinschnitten die Ablagerungen im wesentlichen ähnlich verteilt wie in unserem. Auch diese Autoren stellten fest, daß die Ablagerung nicht mit den Ganglienzellveränderungen parallel geht, also nicht von zerfallenen Nervenzellen stammen. Aus ihrem Nachweis in Celloidinschnitten schlossen sie auf Mucoidstoffe, weil Alkoholbehandlung die Färbbarkeit des Mucins begünstigen soll. Das Material war in ihrem Falle doppelbrechend.

Mäßiggradige extragangliocelluläre Depots sind auch bei anderen Gargoylismus-fällen bekannt. DIEZEL u. DELONG haben sie in Gliazellen auch in Paraffinmaterial gefunden. GREEN erwähnt den geblähten Körnchenzellen ähnliche Gliazellen, HENDERSON u. Mitarb. beschrieben perivaskuläre, mit Depots gefüllte Histiocyten

und extracelluläre Ablagerungen in der Gefäßadventitia der weißen Substanz. MOSCHEL fand bei amaurotischer Idiotie Ablagerungen in fast identischer topographischer Verteilung, wie in unserem Fall hauptsächlich in Makrogliazellen und in Gefäßendothelien. Auch ihre färberische Eigenschaften scheinen mit denen unseres Falles in mehreren Punkten übereinzustimmen. Damit rückt das histologische Bild des Gargoylismus jenem der amaurotischen Idiotie noch näher. Einen ähnlichen Fall beschrieb JERVIS, den er als Kombination von amaurotischer Idiotie und Hallervorden-Spatzchen Krankheit bezeichnete. Die von mehreren Autoren beschriebenen Adventitiawucherung der intracerebralen Gefäße (TUTHILL, LINDSAY u. Mitarb., Fall 2, 6, HENDERSON u. Mitarb., DIEZEL, NAIDOO) war in unserem Falle nur in mäßigem Grade und hauptsächlich im Pallidum zu finden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß in unserem Fall *mehrere Stoffe zur Ablagerung kamen*. Dies steht in Einklang mit den Angaben von DIEZEL und BRANTE. Der Gargoylismus weicht von den anderen Speicherkrankheiten hauptsächlich in der Hinsicht ab, daß bei ihm das Mesenchym am Krankheitsprozeß intensiv teilnimmt (MARIE u. Mitarb., LINDSAY u. Mitarb., NAIDOO und mehrere Autoren). Dies tut sich in der Störung der enchondralen Knochenentwicklung und in den Knochenveränderungen kund. McKUSICK faßt das abnorme Verhalten des Bindegewebes als primär auf; die weiteren Veränderungen seien nur sekundär durch die Thesauriose bedingt. Die Tatsache, daß in unserem Falle mehrere Stoffe zur Ablagerung kamen, läßt daran denken, daß die Anhäufung eines Stoffes den Stoffwechsel anderer Stoffe sekundär stört und es dadurch zur Stapelung mehrerer Substanzen kommt. Dabei möchten wir darauf hinweisen, daß im Einklang mit LIESSENS eine Speicherung in den motorischen Vorderhornzellen, auch wenn sie ihre Mehrzahl betrifft, Paresen und Veränderungen der Achsencylinder in den peripheren Nerven nicht mit sich bringt.

Bei der Frage, ob die Depots an ihrem Entstehungsort angehäuft oder in den Körpersäften zirkulierend sekundär gespeichert werden (LIESSENS, SEITELBERGER), deuten unsere Befunde darauf hin, daß sie größtenteils an ihrem Entstehungsort bleiben. Es ist uns aber sehr wahrscheinlich, daß sie auch transportiert werden; dafür sprechen die auffallend positive PAS- (Abb. 8), Plasmal- und Spielmeier-Reaktion sowie die Metachromasie des subcutanen Fettgewebes. Die Fettzellen sind nämlich unseres Wissens als typische speichernde Zellen aufzufassen.

Die ungewöhnlich schweren *Kleinhirnveränderungen* unseres Falles sind von mehreren Autoren nicht gefunden worden, MAGEE trennt sogar den Gargoylismus durch das Fehlen von Kleinhirnveränderungen von der amaurotischen Idiotie ab.

Doch erwähnt DE LANGE, daß die Kleinhirnveränderungen ausnahmsweise einen schweren Grad erreichen können. In beiden Fällen von ASHBY, STEWART u. WATKIN war die Körnerschicht gelichtet, während die Purkinjezellen ziemlich unversehrt geblieben waren. Im ersten Falle NAIDOOs wurden leichte Purkinjezellschwellungen und -ausfälle verzeichnet, im zweiten „geschädigte Purkinjezellen“.

GREEN fand die Körnerschicht mäßig vermindert, ein kleiner Teil der Purkinjezellen war gebläht. Im Falle von MARIE u. Mitarb. erwiesen sich alle Purkinjezellen als „krank“. In zwei unvollständigen Fällen von JERVIS sind die Purkinjezellveränderungen denen unseres Falls sehr ähnlich, die Körnerschicht ist dagegen frei. In den Fällen 1 und 2 DAWSONS sowie im Falle von FARTOVICH ist ein kleiner Teil der Purkinjezellen krankhaft „verändert“, ihre Dendriten sind gebläht.

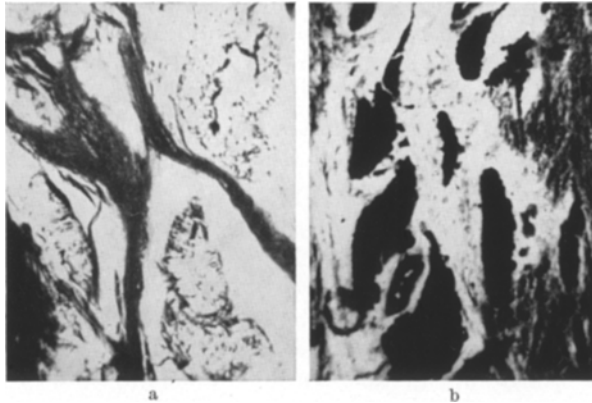


Abb. 8a u. b. *Subcutanes Fettgewebe*. PAS a negativ bei einem an einer anderen Krankheit Verstorbenen; b stark positiv in unserem Fall. Die schwach positive Reaktion des Bindegewebes ist physiologisch. 25 ×

In unserem Falle ist der Ausfall von Purkinje-Zellen besonders schwer, es sind Reihen von leeren Körben zu finden. Auch die Körnerschicht ist in hohem Grade betroffen. Die Kleinhirnatrophie zeigt also einen gemischten Typ, der jedoch durch die Erkrankung der Purkinjezellen beherrscht wird. Für die Kleinhirnschädigung muß die Möglichkeit von Anoxiewirkung in Betracht gezogen werden. Dagegen spricht u. a., daß der Zelluntergang an den Läppchenspitzen am schwersten ist. Eine anoxische Genese halten wir nicht für bewiesen. Doch möchten wir erwähnen, daß die Lungenventilation infolge der Hochdrängung des Zwerchfells wohl herabgesetzt war. Im Gegensatz zu den schweren Kleinhirnveränderungen steht das Fehlen cerebellarer Symptome.

Das in unserem Fall beobachtete Bild der Oliven ist beim Gargoylismus ungewöhnlich. Die meisten Autoren fanden die Oliven intakt, einige beschrieben ballonartige Zellen. Wir halten es für möglich, daß bei unserem Kranken die Olivenveränderung eine Folge der transneuronalen bzw. retrograden Degeneration war, die durch den Untergang der Kleinhirnrinde verursacht wurde.

### Zusammenfassung

Es wird über die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde eines 20jährigen Hurler-Pfaundler-Kranken berichtet, der bereits in der 2. Std nach dem Tode obduziert wurde.

Die mikroskopische Untersuchung ließ sowohl im Gehirn als auch in den inneren Organen gewaltige Mengen lipoidartiger Ablagerungen finden, die nach ihren histochemischen und Lösungseigenschaften in 2 Typen eingereiht werden könnten. Der erste Ablagerungstyp ist von Glykolipoidnatur und ließ sich in den inneren Organen auf Grund der positiven Bialschen Probe als ein Gangliosid näher identifizieren. Der zweite Ablagerungstyp erwies sich als eine an Eiweiß gebundene ceroidartige Substanz (Glyko-lipo-protein).

Dem ersten Typ begegnet man in vielen Ganglienzellen des Gehirns und Rückenmarks, ferner in Leberparenchymzellen, in Reticulumzellen der Milz und Lymphknoten, im Interstitium der Lungen, Herz und Urogenitalapparat, im subcutanen Fettgewebe und im Knochenmark.

Der zweite Typ ist in Glia- und Gefäßadventitialzellen des Gehirns und auch extracellulär zu finden, besonders zahlreich in den extrapyramidalen Zentren. Auch in den Lungenalveolen, in den Nierenkanälchen, in Schleimhautzellen des Magen-Darmkanals, sowie in Knochen- und Knorpelzellen wurden solche Ablagerungen gefunden.

Nach histochemischen Befunden ist anzunehmen, daß die Ablagerungen des 2. Typs die älteren sind, und durch sekundäre chemische Transformationsprozesse von den Ablagerungen des ersten Typs entstanden sind.

Außer diesen beiden Substanzen wurde in den inneren Organen Neutralfett und in einem Teil der Leberparenchymzellen Cholesterin gefunden.

### Literatur

- ASHBY, W. R., R. M. STEWART and J. H. WATKIN: Chondro-osteo-dystrophy of the Hurler type. *Brain* **60**, 149 (1937). — BRANTE, G.: Gargoylismus als Lipoidose. *Fette u. Seifen* **53**, 457 (1951). — Chemical pathology of gargoylism. Cerebral lipidoses. A symposium. 164. Oxford: Blackwell 1957. — DAWSON, I. M. P.: The histology and histochemistry of gargoylismus. *J. Path. Bact.* **67**, 587 (1954). — DELONG: Gargoylismus. *Schweiz. Z. allg. Path.* **18**, 318 (1955). — DIEZEL, P. B.: Histochemische Untersuchungen an primären Lipoidosen. Amaurotische Idiotie, Gargoylismus, Niemann-Picksche-Krankheit, Gauchersche Krankheit mit besonderer Berücksichtigung des ZNS. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 89 (1954). — 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). — Histochemical study of primary lipidoses. Cerebral lipidoses. A symposium. 11. Oxford: Blackwell 1957. — FATTovich, G.: In di un caso di gargoilismo. *Rassegna a Studi psichiat.* **43**, 1139 (1954). — GREEN, M. A.: Gargoylism. Lipochoondrodystrophy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **7**, 399 (1948). — HALLERVORDEN, J.: Spätfälle von amaurotischer Idiotie. 103. *Verh. dtsch. path. Ges.* 1939. — HENDERSON, J. L., A. R. MACGREGOR, S. J. THANNHAUSER and R. HOLDEN: The pathology and biochemistry of gargoylisme. *Arch. Dis. Childh.* **27**, 230 (1952). — JERVIS, G. A.: Gargoylism (lipochoondrodystrophy). *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) **63**, 681 (1950). — Hallervorden-Spatz disease associated with atypical amaurotic idiocy. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **11**,

4 (1952). — LANGE, C. DE: Over dysostosis multiplex typus Hurler of Gargoylismus. Psychiat. neurol. Bl. (Amst.) 1—2, 2 (1942). — LIESSENS, P.: Neurologie, neuropathologie et diagnostic différentiel du gargoylisme. Acta paediat. belg. 8, 192 (1954). — LILLIE, R. D.: zit. PEARSE, A. G. E.: Histochemistry. London: Churchill 1954. — LINDSAY, S., W. A. REILLY, TH. J. GOTHAM and R. SKAHEN: Gargoylisme. II. Amer. J. Dis. Child. 76, 239 (1948). — MAGEE, K. R.: Leptomeningeal changes associated with lipochondrodystrophy (gargoylism). Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 63, 282 (1950). — MARIE, J., L. MARCHAND, J. BAREL, J. LAROCHE et J. F. FONCIN: Considérations anatomo-cliniques sur la polydystrophie de Hurler (Gargoylisme). Encéphale 44, 201 (1955). — McKUSICK, V. A.: Heritable disorders of connective tissue. VII. The Hurler syndrome. J. chron. Dis. 3, 360 (1956). — MOSCHEL, R.: Amaurotische Idiotie mit einer besonderen Form von Pigmentablagerung. Dtsch. Z. Nervenheilk. 172, 102 (1954). — NAIDOO, D.: Gargoylism (Hurlers disease): a neuropathological report. J. Ment. Sci. 99, 74 (1953). — PEARSE, A. G. E.: Histochemistry. London: Churchill 1954. — SEITELBERGER, F.: Histochemische Befunde bei Gargoylismus. Acta histochem. (Jena) 2, 286 (1955). — Zur Morphologie und Histochemie der degenerativen Axonveränderungen im Zentralnervensystem. III. Congrès Internat. de Neuropathologie. Bruxelles: Rapports et discussions. 1957. — The position of gargoylism amongst the sphingolipidoses on the basis of the histochemistry of cellular storage substances. Cerebral lipidoses. A symposium. 77. Oxford: Blackwell 1957. — TUTHILL, C. R.: Juvenile amaurotic idiocy. Marked adventitial growth associated with skeletal malformations and tuberculomas. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 32, 198 (1934). — UEDA, M.: Histochemical studies of lipids. I. Histochemical examination of Gauchers disease. Kôbe J. med. Sci. 1—2, 117—129 (1952). — ULE, G.: Kleinhirnrindenatrophie vom Körnertyp. Dtsch. Z. Nervenheilk. 168, 195 (1952). — Die systematischen Atrophien des Kleinhirns. Hdb. Path. Anat. 13/I. A. 934. Berlin: Springer 1957. — UZMAN, L. L.: Chemical nature of the storage substance in Gargoylism. Arch. Path. (Chicago) 60, 308 (1955).

Dr. med. A. MÁTTYUS, Psychiatr.-Neurolog. Univ.-Klinik  
Pécs/Ungarn, Rét-u. 2