

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max-Planck-Institut, München (Direktor: Prof. Dr. W. SCHOLZ) und der Nervenklinik der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. H. SCHELLER)

Über die metachromatischen Leukodystrophien (Typ Scholz)*

Von
JÜRGEN PEIFFER

Mit 6 Textabbildungen, davon 1 farbigen

(Eingegangen am 1. Mai 1959)

Einleitung

In jüngster Zeit erschienen ausführliche Arbeiten über die diffuse Sklerose: HALLERVORDEN sowie POSER u. VAN BOGAERT berücksichtigten in ihren Arbeiten die bisherige Literatur und versuchten, die Fallbeschreibungen in neue Klassifikationsschemata einzugliedern. Wir können daher darauf verzichten, näher auf die früheren Arbeiten einzugehen.

Die Kerngruppe der diffusen Sklerosen wird durch die *degenerativen Formen* gebildet. SCHOLZ (1925) gab die erste Beschreibung, die nicht nur das klinische Bild und die genealogischen Verhältnisse umfaßte, sondern an Hand des morphologischen Befundes auch bereits die wesentlichen pathogenetischen Fragen aufwarf. SCHOLZ beantwortete sie mit der Vermutung, „daß die Umsetzung (der Markscheidenabbauprodukte) in den Gliazellen auf einer Zwischenstufe stehen bleibt“, „daß die Gliazellen in einer ihnen bestimmungsmäßig zufallenden Funktion versagen“ und zitiert SCHILDER, wonach das Gehirn hierbei unter Umständen nur Erfolgsorgan einer vererbten Anomalie des Stoffwechsels sein könnte. Mit seiner Annahme einer „Anomalie der den Stoffwechsel der Gliazellen regulierenden Faktoren“ nahm SCHOLZ vorweg, was z. B. DIEZEL jetzt als „Encymopathie“ bezeichnet.

Ausgehend von dem Scholzschen Gedanken der Gliainsuffizienz prägten BIELSCHOWSKY u. HENNEBERG 1928 den Begriff der *Leukodystrophie*, wobei sie der Störung der Lipoidassimilation beim Markscheidenaufbau besonders Augenmerk zollten. Sie ordneten die Leukodystrophien folgerichtig in die Störungen des cerebralen Lipoidstoffwechsels ein. Der Begriff der Leukodystrophie bezeichnet in glücklicher Weise die Lokalisation des Prozesses und die Art der Funktionsstörung. Mit zunehmender Zahl der Fallbeschreibungen zeigt sich nun, daß es notwendig ist, nicht

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

nur von einer degenerativen Form der diffusen Sklerose zu sprechen, sondern daß auch die *Leukodystrophie in mehrere Gruppen aufgegliedert* werden muß. EINARSON u. NEEL unterschieden 1938 die *sporadisch* auftretenden degenerativen Formen a) mit metachromatischen Prälipoiden, b) mit normalem Fettabbau kombiniert mit metachromatischen Abbaustoffen, von den *familiären*, heredodegenerativen Formen. Die letzteren unterteilten sie in a) den akuten infantilen Typ Krabbe, b) den subakuten Typ Scholz, c) den adulten Typ Ferraro und den chronischen Typ Pelizaeus-Merzbacher. Die Gültigkeit dieses Einteilungsversuches, der teils von klinischen, teils von morphologischen Gesichtspunkten ausging, wurde eingeschränkt durch Beobachtungen familiärer Leukodystrophien mit metachromatischen Abbauprodukten. Als Sonderform zeichnete sich der Typ Krabbe ab, der charakteristische mehrkernige Zellen (Globoidzellen) zeigte, die den übrigen Formen fehlten. GREENFIELD vereinfachte daher 1952 die Klassifikation durch die noch heute gültige Einteilung in 1. Formen mit einem „normalen“ Lipoideabbau, wie wir ihn von Erweichungen oder der multiplen Sklerose kennen, 2. in die Gruppe mit metachromatisch reagierenden Abbauprodukten und 3. in die Fälle mit Globoidzellen. Diese Klassifikation baute GREENFIELD also auf rein morphologischen Kriterien auf, wobei ihn Färbeergebnisse am histologischen Schnitt leiteten, die mit Methoden erreicht wurden, welche als Schritte auf dem Wege zur histochemischen Differenzierung bezeichnet werden müssen. Die jüngsten Gliederungsversuche stammen von BLACKWOOD, HALLERVORDEN, DIEZEL, POSER u. VAN BOGAERT. Sie decken sich in den wesentlichen Punkten und haben gemein, daß sie von morphologischen Gesichtspunkten ausgehen. Dies verwundert nicht, da die *klinische Differenzierung der Krankheiten* kaum möglich ist. Das klinische Syndrom ist unspezifisch, wenn wohl auch altersabhängig und entspricht einer progressiven, allgemeinen Encephalopathie mit spastisch-ataktischen Zeichen, zunehmender Verblödung, progressivem Ausfall der Sinnesfunktionen, Krämpfen und Amaurose. Es wird durch die unterschiedliche Lokalisation des Prozesses variiert. Gewisse Unterschiede bestehen zwischen der metachromatischen Form Scholz und dem Globoidzell-Typ Krabbe. Der Typ Krabbe befällt vorwiegend das 1. und 2. Lebensjahr und dauert im allgemeinen nur ein halbes bis ein Jahr, der metachromatische Typ bevorzugt das 2. bis 10. Jahr und dauert ein bis fünf Jahre lang (POSER u. VAN BOGAERT). Die *Familiarität* der metachromatischen Form des Types Scholz und — seltener — des Types Krabbe unterscheidet möglicherweise beide von der „einfachen degenerativen diffusen Sklerose“ mit normalem Lipoidabbau.

Wir gliedern nach dem jetzigen Wissensstand morphologisch in Leukodystrophien mit Markscheidenabbau

1. orthochromatisch zu sudanophilen Stoffen

- a) einfache Form mit diffuser Entmarkung (neutral fat leucodystrophy)
- b) mit Erhaltenbleiben von Markinseln (Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit)
- 2. orthochromatisch mit pigment- und eisenhaltigen Gliazellen (Altersform) (Typ van Bogaert-Nyssen)
- 3. metachromatisch mit Speicherung metachromatischer Stoffe in Nervenzellen (Typ Scholz) (leucodystrophy with glial insufficiency)
- 4. orthochromatisch mit Bildung von Globoidzellen (Typ Krabbe)
- 5. orthochromatisch mit Beziehung zum Hirnödem (Typ Canavan).

Über die Zugehörigkeit des letzten Types zu den Leukodystrophien scheint mir das letzte Wort noch nicht gesprochen zu sein. Auf die Schwierigkeiten, die sich bei der Eingliederung der 1. und 2. Form ergeben, werden wir in einer späteren Arbeit eingehen. Am häufigsten kommen die 3. und 4. Form der Leukodystrophie vor. Sie sind es auch, bei denen sich die Frage erhob, ob man sie nicht zu den Lipoidosen zählen sollte, da sich die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei ihnen nicht auf das Gehirn beschränken.

Die Diskussion rankte sich in den letzten Jahren vor allem um den 3. Typ und das Phänomen der *Metachromasie*, also des Farbumschlages basischer Anilinfarben bei bestimmter, jeweils anzugebender Färbe-methode. Schon NISSL u. ALZHEIMER hatten 1910 erwähnt, daß sich bei diffuser Hirnsklerose im Marklager große Mengen von Abräumzellen finden, die bei Fettfärbung nur eine matte Färbung gewinnen, dagegen bei Thionin- bzw. Toluidinblau-Färbung nicht den gewöhnlichen blauen, sondern einen rostfarbenen bzw. grünen Ton annehmen, sofern man die Differenzierung mit Alkohol abkürzt. Die Verschiedenheit der angewandten Fixierungs-, Einbettungs- und Differenzierungsmethoden brachte es mit sich, daß das differentialdiagnostische Kriterium der Metachromasie nur von wenigen Autoren berücksichtigt wurde. Dies erschwert den Versuch, ältere Literatur-Fälle nachträglich einzuordnen, sofern es nicht gelingt, wie EDGAR, DIEZEL, v. HIRSCH u. PEIFFER (jeweils 1955) alte Fälle nachzu untersuchen. ALZHEIMER nahm 1910 bereits an, daß es sich bei den metachromatisch reagierenden Stoffen chemisch um Protagon handelt, also um eine Lipoidfraktion, die — wie wir heute wissen — aus Cerebrosiden, Gangliosiden und Sphingomyelin bestehen. Seine Annahme konnte durch jüngste histochemische und chemisch-analytische Arbeiten (BLACKWOOD u. CUMINGS, KLENK, BRANTE, DIEZEL, EDGAR, v. HIRSCH u. PEIFFER, JATZKEWITZ) bestätigt werden. Die chemische Konstitutionsaufklärung der metachromatischen Stoffe ist allerdings bis jetzt noch nicht geglückt.

Die meisten der neueren Autoren stützen sich in ihren Arbeiten auf ältere, nachbearbeitete Fälle. Es scheint daher berechtigt, neue Beobachtungen mitzuteilen, die mit Hilfe der modernen Methoden untersucht

werden konnten. Wir verfügen über 5 unpublizierte pathologisch-anatomisch untersuchte Fälle, zu denen noch 5 nicht morphologisch untersuchte Fälle (Geschwistererkrankungen) kommen. Außerdem stellten wir histopathologische Nachuntersuchungen an 8 Literatur-Fällen an.

Eigene Fälle metachromatischer Leukodystrophien (Typ Scholz)

A. Klinik

I. *Infantile und juvenile Formen*

1. Familie Me. Keine Nerven- oder Geisteskrankheiten in der Verwandtschaft bekannt. Mutterschwester und Kind anderer Mutterschwester schielen.

Erstes Kind. Wolfgang ($2\frac{1}{4}$ Jahr). Zehn Tage zu früh geboren. Geburtsdauer 47 Std, Nabelschnur zweimal um den Hals. Bläuliches Aussehen. Geburtsgewicht 2900 g. Etwas schwächlich. Gut getrunken. Ab neunter Woche häufig grundloses heftiges Aufschreien. Verfolgt Gegenstände. Schlält fast nie. Nach dem Essen angeblich halbseitige Rötung des Gesichtes und Schädels. Mit 5 Monaten Aufstützen in Bauchlage, Halten des Kopfes, Greifen nach Gegenständen. Sehr geräuschempfindlich. Mit 13 Monaten Maserin. In den folgenden Monaten gewandtes Krabbeln. Sinn für komische Situationen. Kaum Fortschritte beim Sprechen. Mit 16 Monaten erste freie Schritte. Mit anderthalb Jahren häufiges nächtliches Aufschreien. Anschließend an kurze fieberhafte Erkrankung Einwärtsschielen auf linkem Auge. Schielen bleibt 3 Monate lang in wechselnder Stärke, nimmt bei Müdigkeit zu. Sonst aufgeweckt, erkennt z.B. Verwandte auf Photos. Mit $1\frac{3}{4}$ Jahren Sturz vom Stuhl auf re. Kopfseite, schreit, erblickt. Innerhalb der nächsten 3 Monate verlernt das Kind das Laufen und freie Stehen. Mit 2 Jahren Krämpfe, zum Teil mehrere hintereinander, durch Fieber um $39,5^{\circ}\text{C}$ begünstigt. Neben generalisierten Krämpfen plötzliches Vorbeugen und Zusammenfallen, der Beschreibung nach im Sinne eines Propulsiv-Petit Mal. Wechselnd auf dem li. und re. Auge schielend, schlält nachts kaum. Häufig Kissenbohren, Nabelkoliken? Konnte schließlich nicht mehr stehen und auch die Arme nicht mehr richtig gebrauchen.

Bei der Aufnahme in der Universitäts-Kinderklinik München¹ war das Kind unruhig und weinerlich. Es konnte weder stehen noch gehen. Horizontalnystagmus. Keine Muskelatrophien. Schläffe Tetraparese. Rumpfataxie. Intentionstremor und Ruhetremor der oberen Extremitäten. Fehlen der Bauchhautreflexe. Etwas vergrößerte Leber. Im Liquor keine Zellvermehrung, Gesamteiweiß 2,2 bzw. 2,8, Quotient 0,29; linksgelagerte, mittelstarke Mastixzacke. Innerhalb von 8 Wochen Übergang in spastische Paresen der Beine, geringer auch der Arme. Ataxie und Nytagmus verstärken sich. Zunehmende Nackensteifigkeit. Keine Stauungspapille. Bei Luftencephalographie mäßige Erweiterung der Ventrikel ohne Seitendifferenz. In den letzten Tagen tonisch-klonische Krämpfe, Cheyne-Stokessche Atmung. Tod an peripherem Kreislaufversagen im Alter von 2 Jahren und 4 Monaten. Sektionsbericht: siehe unten

Zweites Kind. (9jähriges Mädchen) und *drittes Kind.* (8jähriges Mädchen) gesund. *Viertes Kind.* Rupert ($6\frac{1}{2}$ Jahre alt). Normale Geburt, lange Vorwehen. Mit 2 Jahren Beginn einer choreiformen Unruhe. Häufiges nächtliches Aufschreien, schlug dabei um sich, aber nicht in Form eines generalisierten Anfalles. Mit $2\frac{1}{2}$ Jahren

¹ Ich danke Herrn Professor Dr. WISKOTT und Herrn Professor Dr. PACHE für die freundliche Überlassung der klinischen Daten der Fälle Me. und Vo., Herrn Professor Dr. BÜNGELER für die Genehmigung, den Sektionsbefund des Pathologischen Institutes der Universität München mitverwenden zu dürfen.

plötzlich Schielen. Mit $3\frac{1}{4}$ Jahren leichter Intentionstremor, Schielen und leichte Ataxie (Prof. BECKER). Nach einem halben Jahr Verschlechterung während eines Keuch hustens. Häufige Zornausbrüche. Bei Aufregungen rasche, abgehackte und etwas verwaschene Sprache. Geistig gut entwickelt. Bei einer Nachuntersuchung mit $4\frac{1}{4}$ Jahren Schielstellung nur noch bei Ermüdung. Leichte Unsicherheit beim Finger-Nasen-Versuch, Knie-Hacken-Versuch und Seiltänzergang. In den beiden letzten Jahren geistig gute Fortentwicklung, völlig altersentsprechend. Ungewöhnlich ist aber nach wie vor die starke motorische Unruhe und die Überlebhaftigkeit des Kindes. Es zeichnet viel, ist in seiner Strichführung aber durch eine leichte choreiforme Unruhe gestört. Diese Unruhe macht sich besonders bemerkbar, wenn man die Hände des Kindes ruhig in seiner Hand hält. Man spürt dabei das Einschießen leichter, ungeordneter Impulse, die im allgemeinen nicht zu nennenswerten Bewegungsausschlägen führen. Es ist dem Kind nicht möglich, gefüllte Gläser oder Suppenteller ohne Überschütten zu tragen. Bei *Nachuntersuchung* im Alter von $6\frac{1}{2}$ Jahren beiderseits unvollständiger Augenschluß, bei dem ein etwa 2 mm breiter Sklerenhalbmond unbedeckt bleibt. Leichter Strabismus convergens li. Hirnnerven normal, insbesondere keine Zeichen einer Facialislähmung. Der Tonus der Extremitäten ist normal, abgesehen von den ständigen ganz leichten Impulsen, die regellos die verschiedensten Muskelgruppen erreichen, am deutlichsten aber an den Armen sind. Keine Paresen. Die Eigenreflexe sind seitengleich in normaler Stärke auslösbar, nur der li. PSR ist ein wenig lebhafter. Pyramidenbahnenzeichen fehlen. Beim Finger-Nasen-Versuch keine Intentionsunsicherheit, aber angedeutete Unterbrechungen des Bewegungsflusses durch die choreiforme Unruhe. Beim Knie-Hacken-Versuch tritt diese während des Herabstrechens an der Tibia-kante hervor. Kein Ruhetremor. Gang und Stand normal.

Eine reguläre psychische Untersuchung war aus äußeren Gründen nicht möglich. Das Kind besitzt aber, soweit dies aus seinen Erzählungen und seiner Anteilnahme geschlossen werden kann, eine dem Altersüblichen entsprechende Intelligenz. Es besteht eine hyperthyme Temperamentslage mit einer die Norm überschreitenden Lebhaftigkeit und Aggressivität. Nach Aussage der Mutter macht sich das Kind viel Gedanken wegen der Krankheit seiner Brüder. Es befürchtet, selbst auch gelähmt zu werden und träumt nachts von diesen Sorgen. Die Mutter möchte aus diesen Gründen auch jede Untersuchung vermeiden, die das Kind darauf hinweisen könnte, daß es nicht ganz gesund ist. Deswegen kein EEG.

Fünftes Kind. Helmut (5 Jahre alt). Verzögerter Geburtsverlauf. Fünfstündige Austreibungszeit. Einen halben Tag lang cyanotisch. Als Säugling von Anfang an weniger lebhaft als die übrigen Kinder. In den ersten 5 Monaten normal entwickelt, konnte den Kopf aber nicht halten. Mit 9 Monaten begann er zu sitzen. Mit 18 Monaten plötzlich einsetzendes Schielen. Neurologische Untersuchung im Alter von 2 Jahren (Prof. BECKER): Einwärtschielen, Ptosis li., auffallende Hypotonie der Muskulatur vor allem an den Beinen, Eigenreflexe seitengleich schwach vorhanden, BHR fehlend. Das Kind kann nur mit Unterstützung stehen und nicht laufen. Es spricht nicht. Noch unsauber. Nach Angaben der Mutter bei Aufregung starke motorische Unruhe, wobei es krampfhaft den Rumpf streckt, den Kopf zurückwirft und schreit. Mit $2\frac{1}{2}$ Jahren Beginn eines feinen Nystagmus li. Das Kind spricht kleine Sätze. Gehen noch immer schlecht mit Umfallen meist nach re. Kann auch im Sitzen schlecht das Gleichgewicht halten. Greift daneben. Nachts meist schlaflos mit häufigen Schreiausbrüchen ohne rechte Motivierung. Dabei steife Körperhaltung mit Hochstrecken der Großzehen. Bei einer Nachuntersuchung mit $2\frac{3}{4}$ Jahren erhebliche Hypotonie der Beinmuskulatur, setzt Füße beim Gehversuch nicht auf, sondern läßt sie schleifen, kann nicht sitzen. Hypotones Kopfwackeln.

Rucknystagmus li., Reflexe unverändert. Psychisch weiterentwickelt. Spricht einige Worte, versteht Wünsche verständlich zum Ausdruck zu bringen und zeigt auf Gegenstände, die ihm genannt werden. Schreiparoxysmen eher noch häufiger. Bald nach dem Auftreten des Nystagmus erster generalisierter Anfall, daneben auch Anfälle, in denen das Kind plötzlich wie ein Taschenmesser zusammenklappt, dabei die Beine beugend. Derartige Anfälle können mehrfach hintereinander auftreten. Gegen Ende des 2. Lebensjahres wesentliche Verschlechterung. Schießen vorübergehend aufgehört, dafür flüchtige zentrale Facialisparesen. Bei Nachuntersuchung mit 3 Jahren unfähig zu sitzen. Bringt nur noch wenige unklare Worte heraus, verschluckt sich beim Essen. Zusammenzucken bei jeder Berührung. Deutlicher Nystagmus li., Hör- und Sehvermögen offenbar intakt. Arme gebeugt, Beine gestreckt gehalten. Hände in den Handgelenken gestreckt, in den Fingergelenken gebeugt. Spitzfußstellung. Entwicklung von Kontrakturen. Eigenreflexe nicht mehr sicher erhältlich. Doppelseitiges Babinskisches Zeichen (Prof. Dr. BECKER). In den letzten beiden Jahren Zunahme der Kontrakturen. Starke Abmagerung. Häufige Anfälle, jetzt statt tonisch-klonischer immer häufiger als Streckkrämpfe. Auslösung durch Geräusche, Umbetten, Baden und sonstige Berührungen. Schluckstörungen wechselnder Intensität, sodaß lange Zeit nur Sondernahrung, vorübergehend auch nur rectale Ernährung möglich war. Keinerlei sprachliche oder mimische Äußerungen mehr, lediglich eine gewisse Beruhigung auf vorsichtiges Kopfstreichen und sanftes Zureden. Im letzten Vierteljahr glaubt die Mutter den völligen Verlust des Seh- und Hörvermögens bemerkt zu haben.

Jetziger Befund. Extrem abgemagert, angebeugte Arme und durchgestreckte Beine mit ausgeprägtem genu recurvatum. Tetraspastik. Langsamer, linksgerichteter Horizontalnystagmus. Kein Palmomentalreflex. Speichelfluß. Spontan Babinski-Stellung. Starke Muskelkontraktionen. Eingehende Untersuchung nicht zumutbar.

Das sechste Kind, wieder ein Junge, ist einige Monate alt und entwickelt sich normal.

Gemeinsam mit Doz. Dr. JATZKEWITZ¹ untersuchten wir bei den 5 noch lebenden Kindern der Familie Me. den Urin nach der 1. Methode von AUSTIN (Metachromasie-Färbung des Sedimentes). Die Untersuchung ergab kein stichhaltiges Ergebnis. Trotz des fortgeschrittenen Stadiums beim Kinde Helmut fand sich nur eine einzige Zelle mit zwei braunen Granula, so daß wir — obwohl das Sediment der übrigen Kinder diese metachromatischen Granula vermissen ließ — diesen Befund nicht als positiv bewerteten. Im übrigen ist die Sedimentierungsmethode unserer Erfahrung nach dadurch belastet, daß trotz sauberer Arbeitens allzu viel störende Schmutzstoffe die Beurteilung beeinflussen. Wir baten daher H. JATZKEWITZ, den Urin in Anlehnung an die 2. Austinsche Methode chromatographisch aufzuarbeiten. H. JATZKEWITZ hat dazu seine Methode zur Aufarbeitung und Reindarstellung der Speicherstoffe auf die Harnsedimente der 5 jüngsten Geschwister der Familie Me. und auf 3 gesunde Kontrollkinder übertragen. Dabei zeigte sich, daß der Tüpfelfleck auf Filterpapier von der Sphingolipoid-Fraktion aus dem Harnsediment des kranken Kindes Helmut im Gegensatz zur entsprechenden Gehirnfraction an gleicher Krankheit Verstorbener mit Kresylviolett nicht metachromatisch angefärbt wurde. Auch die feinere papierchromatographische Differenzierung der 8 Urinsediment-Extrakte ergab kein eindeutiges Bild. Zwar konnten die Papierchromatogramm-Muster des kranken Kindes von dem seiner gesunden Geschwister und der fremden Kinder auch in mehrfachen Blindversuchen unterschieden werden, doch war die Differenzierung nicht eindeutig genug, um eine Diagnose aus dem Harn während des Lebens, wie sie AUSTIN angibt, stellen zu können.

¹ Leiter der Biochemischen Abtg. d. Deutsch. Forschungsanstalt f. Psychiatrie, Max-Planck-Institut.

2. Familie Vo. Vater (Zimmermann im Bayerischen Wald) einziges Kind. Mutter hatte totgeborene Zwillingsgeschwister, 3 Geschwister haben 9 gesunde Kinder. In der Verwandschaft keine Nerven- oder Geisteskrankheiten bekannt.

Erstes Kind. Rainer¹ (FA Nr. 175/50) Leichte Geburt. Mit 1 Jahr, 8 Monaten, 2 Tage lang Fieber. Seitdem zunehmend Gangverschlechterung und allmähliche Gehunfähigkeit. Zittern beim Zugreifen, sehr unruhiger Schlaf. Tagsüber und nachts häufiges Krampfen. Beine dabei in Streckstellung, anschließend 15–20 min unansprechbar. Freie Intervalle. Sprache seit dem 23. Monat wortärmer.

Befund. Im Alter von 2 Jahren, 5 Monaten (Städtische Kinderklinik Regensburg): Körperliche Entwicklung dem Alter entsprechend. Stimme etwas heiser, leicht stridoröse Atmung. Einzelne Worte werden langsam und verwaschen gesprochen. Auffallend großer Kopf, der nicht mehr frei gehalten werden kann. Augenbefund normal bis auf Strabismus convergens. Sitzen nur mit Mühe bei vornübergebeugter Haltung. Geringe Steifigkeit in den Armen, greift unsicher, ataktisch und zitternd nach Gegenständen. Überwindbare Spasmen in den unteren Extremitäten mit Spitzfußstellung und Adduktionsneigung. Genua valga. Pedes valgi. Kann nicht stehen, beim Aufstellen extreme Spitzfußstellung. Arm- und Beinreflexe kaum auslösbar. Kleine Kloni. Babinskiisches und Rossolimosches Zeichen beiderseits positiv. Cremaster- und Bauchhautreflexe fehlen. Auftreten generalisierter Krämpfe, später tonischer Streckkrämpfe. Temperaturen um 39°C, auf 42°C ansteigend. Sehr dösig. Tod am nächsten Tag im Alter von 2 Jahren und 5 Monaten. Sektionsbefund siehe unten.

Zweites Kind. Heidemarie. Normale Geburt. Mit 1 Jahr, 10 Monaten lernte das Kind innerhalb weniger Wochen zu laufen, mit 2 Jahren zu sitzen und zu spielen. Es entwickelt sich eine spastische Paraparese mit Spitzfußstellung der Beine. Tonische und klonische Krämpfe. Terminal Hyperpyrexie. Tod im Alter von 2 $\frac{3}{4}$ Jahren.

Drittes Kind. Christa. Im 2. Lebensjahr unter den gleichen Symptomen wie seine Geschwister erkrankt. Mit 2 Jahren, 3 Monaten gestorben. Die Sektion der beiden letzten Kinder wurde verweigert.

3. Familie Moos². Die Eltern sind Bauern. Das Kind einer Schwester (des Vaters oder der Mutter?) ist schwachsinnig.

Erstes Kind. Johann. (FA Nr. 212/41). Normale Geburt und Säuglingsentwicklung. Lernte normal sitzen und laufen. Mit 2 $\frac{1}{2}$ Jahren angeblich Hirnhautentzündung (kein Arztbericht erhältlich). Seit dieser Zeit Rückgang der Entwicklung mit zunehmender Verblödung. Speichelfluß, Unsauberkeit, Verlust des Geh-, Steh- und Sitzvermögens. Spastische Paraparese mit beiderseitigem Babinski schem Zeichen, Tod im Alter von 5 Jahren. Sektionsbefund siehe unten.

Zweites Kind. Magdalena. Ebenfalls normale Geburt und Säuglingsentwicklung. Lernte laufen und sprechen. Im Alter von 2 Jahren begann ein geistiger und körperlicher Rückgang wie bei dem Bruder, Unsauberkeit, Speichelfluß, zunehmende Demenz. Das Kind starb im Alter von 2 $\frac{1}{2}$ Jahren. Keine Sektion.

Drittes Kind. Therese und *Viertes Kind.* Joseph blieben gesund.

4. Familie Ki. Familienanamnese³. Ein Vaterbruder starb mit 7 Wochen an Krämpfen. Die 18jährige Tochter eines Vateronkels ist geistig unterentwickelt,

¹ Ich danke den Kollegen Herrn Dr. SCHAUDIG (Städt. Kinderklinik Regensburg) und Herrn Dr. KELTICKA (Hausarzt) für ihre wertvollen Angaben über Krankheitsverlauf und familiäre Belastung.

² Ich danke Herrn Dr. STEINBACHER, Schönbrunn und dem Leiter des Staatl. Gesundheitsamtes Dachau für ihre bereitwillige Unterstützung.

³ Ich danke Herrn Dr. SCHERZER, Säuglings-Krankenhaus Passau für die bereitwillige Überlassung der klinischen und anamnestischen Daten.

war nicht schulfähig (angeblich nach Masern oder Keuchhusten). Von den Geschwistern der Vatermutter starben zwei im Kleinkindesalter an Krämpfen. In der Mutterfamilie auffallend hohe Kindersterblichkeit.

Erstes Kind. Karoline (FA Nr. 154/57). Normale Geburt. Von Anfang an etwas schlaffer und bewegungsärmer als andere Kinder. Rechtzeitig sitzen und stehen. Mit 15 Monaten begann Augenflimmern. Zunehmende Schlaffheit der Muskulatur, Verlust des Geh- und schließlich auch des Sitzvermögens. Geistige Entwicklung bis dahin normal. Übergang der Muskelschlaffheit in spastische Starre. Dabei zunehmend auch Störungen beim Sprechen und Schlucken. Ab $2\frac{1}{2}$ Jahren tonische Krämpfe, die an Häufigkeit und Intensität zunahmen. Im Alter von 3 Jahren und 3 Monaten Aufnahme im Säuglingskrankenhaus Passau wegen hohen Fiebers und Krämpfen.

Nach Angabe der Mutter sehe das Kind seit 3 Wochen nichts mehr, reagiere auch kaum mehr auf Anruf.

Aufnahmefund. Das Kind ist nicht ansprechbar. Fontanellen und Schädelnähte geschlossen. Rechte Pupille weiter. Keine Lichtreaktion. Geringer Strabismus divergens. Streckstarre aller Gliedmaßen. Im Laufe der Nacht auf über 42°C ansteigende Temperaturen. Tod in den Morgenstunden.

Klinische Diagnose. Hirnsklerose. Sektionsbericht siehe unten.

Das zweite Kind. Albert ist 20 Monate alt und gesund. Eine Untersuchung der Urinsedimente nach AUSTIN zum Nachweis metachromatischer Abbaustoffe ergab im 9. Monat einen negativen Befund.

II. Erwachsenen-Fall

Fall Seif. Flüchtling aus der DDR. Eine jetzt 39jährige Schwester ist seit 7 Jahren unter der Diagnose eines schlechenden schizophrenen Verblödungszustandes im Psychiatrischen Krankenhaus Altscherbitz bei Leipzig. Sie hat einen 18jährigen Sohn, der nach der 6. Volksschulkasse die Schule verlassen mußte und als bequem, leicht beeinflußbar, jähzornig und stur geschildert wird. Zwei jüngere Schwestern des Patienten sind gesund, ebenso deren 2 Kinder. Der Patient hat eine 13jährige Tochter, die schwach gebaut, intelligenzgemindert und schwerfällig sein soll¹. 4 Tage vor der Aufnahme war S. bewußtlos neben einem gestohlenen Fahrrad aufgefunden worden. Wegen Commotio cerebri, Schürfwunden und Orbita haematom Einlieferung in die Chirurgische Abteilung des Würzburger Juliusspitales, von dort zu uns. Aus den Papieren, die S. bei sich führte, war zu ersehen, daß seine Ehe 2 Jahre zuvor geschieden worden war, nachdem er mit dem Messer auf seine Ehefrau losgegangen war, um einen ehelichen Verkehr zu erzwingen. Seit einigen Monaten trieb er sich — als arbeitsunwillig verkannt — ohne Unterstützung in Südwestdeutschland herum. Sein letzter Hauswirt sagte aus, S. habe sich oft tagelang damit beschäftigt, mit Kindern zu spielen, sei dann wieder garnicht recht ansprechbar gewesen und habe antriebslos herumgesessen. Sein durch Gelehrtenarbeiten verdientes Geld habe er in Wirtschaften verbraucht, wo er andere Gäste zum Trinken einlud, oder er habe es an Kinder verschenkt.

Bei der Aufnahme in die Würzburger Universitäts-Nervenklinik war der 34jährige Patient völlig verwahrlost und verdreckt. Er lag teilnahmslos im Bett und reagierte auf Ansprache nur mit etwas stupidem Lächeln. Er wandte sich meist nicht zu oder ließ seinen Blick nach kurzem Aufblicken wieder ruhelos durch den Raum wandern. Erst nach einem Stimulieren gelang es, ihn zu Antworten zu bewegen. Diese bestanden meist aus einer sehr simplen Gegenfrage oder abweisend

¹ Ich verdanke diese Angaben der Freundlichkeit von Herrn Dr. WELKE, Krankenhaus für Psychiatrie Altscherbitz bei Leipzig.

schnippischen Bemerkungen, oft in einem stereotypen „O.K.“. Ein wirklicher Kontakt war nicht herstellbar. Es blieb zweifelhaft, ob der Patient überhaupt noch ausreichendes Sprachverständnis hatte. Nur sehr selten antwortete er selbst auf einfache Fragen sinngemäß. Offensichtlich zeitlich und örtlich desorientiert. Stimmlage albern-euphorisch. Deutliche Antriebsstörung. Unwillkürlicher Stuhlgang und Urinabgang. Neurologisch fand sich eine Unfähigkeit zu convergieren. Beiderseits bestand ein Palmonentalreflex und ein deutliches Zwangsgreifen. Sehr ausgeprägt war auch ein optisch auslösbares Zwangsschnappen und eine Schnutenbildung bei Berührung der Lippen. Rechts inkonstant ein Babinskisches Zeichen. Puls 48—56/min. Im *EEG* deutliche Allgemeinveränderung mit Herdveränderungen über der li. Hemisphäre, besonders temporal. Das *Luftencephalogramm* ergab eine deutliche Erweiterung der inneren Hirnkammern. Im *Liquor* betrug das Gesamteiweiß nach KAFKA 1,8 bei einem Albumin-Globulin-Quotienten von 0,13. Leichte Linkszacke in der Normomastix-Kurve.

Unter dem *Verdacht auf einen hirnatrophen Prozeß* wurde S. in die Heil- und Pflegeanstalt Lohr¹ verlegt. Dort blieb er unter dem Bilde einer schweren organischen Demenz bis zu seinem Tode mit $35\frac{1}{2}$ Jahren. Im letzten Lebensjahr lag er antriebslos im Bett, nestelte und kaute ständig an seinem Bettzeug herum oder führte unverständliche Selbstgespräche. In den letzten Monaten schlaflos.

B. Pathologische Anatomie

Da die Befunde an den Gehirnen unserer Fälle sich im wesentlichen decken, läßt es sich verantworten, über das morphologische Bild zusammenfassend zu berichten:

Eine *Allgemeinsektion* wurde nur bei Vo ausgeführt. Sie ergab keine für die Pathogenese bedeutungsvollen Befunde. Eine spezielle histologische Untersuchung auf Speicherung metachromatischer Lipoidkomplexe wurde nicht vorgenommen. Bei der Beurteilung der *Hirnveränderungen* muß auf Krankheitsdauer und Todesalter Rücksicht genommen werden:

- Fall Moos: nach $2\frac{1}{2}$ jähriger Krankheit Tod mit $3\frac{3}{12}$ J.
- Fall Ki: nach 2 jähriger Krankheit Tod mit $4\frac{6}{12}$ J.
- Fall Me: nach $1\frac{1}{4}$ jähriger Krankheit Tod mit $2\frac{4}{12}$ J.
- Fall Vo: nach $\frac{3}{4}$ jähriger Krankheit Tod mit $2\frac{5}{12}$ J.
- Fall Seif: nach mind. 4 jähr. Krankheit Tod mit $35\frac{6}{12}$ J.

Der verschiedenen Verlaufsdauer entsprechen gewisse Unterschiede in dem Grad der Entmarkung und der Ausprägung der braunen Metachromasie. Je länger der Krankheitsverlauf, desto intensiver die Veränderungen. Der *äußere Aspekt* ergibt in allen Fällen eine Verschmälerung der Windungen mit wechselnder Verbreiterung der Furchen. Die Rinde ist offenbar gegenüber artifiziellen Verletzungen besonders empfindlich und ledert leicht ab, wobei das derb verhärtete Mark zutage tritt. Auf Frontalschnitten bietet sich bei den Fällen Ki, Me und Vo eine deutliche Konsistenzerhöhung („Sklerose“) des Markes. Die weiße Substanz ist

¹ Wir danken Herrn Medizinaldirektor Dr. Dr. SCHULZ für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte.

gummi- oder speckartig oder wie Schweizer Käse derb, und zwar auch schon am frischen unfixierten Gehirn. In den Fällen Moos und Seif, die die längste Verlaufsdauer zeigten, ist das verhärtete und leicht gelblich-bräunliche Mark zentral schwammartig aufgelockert und weich, dabei aber doch sehr zäh (Abb. 1). Die Fälle ähneln darin unseren Erwachsenen-Fällen Hä und Schm. Allgemein heben sich die U-Fasern gut ab. Die Stammganglien sind mitunter verwaschen gezeichnet.

Die *Sklerosierung* ist bei Me und Moos parietal und occipital, bei Vo außerdem temporal und in den basalen Hirnabschnitten akzentuiert, bei

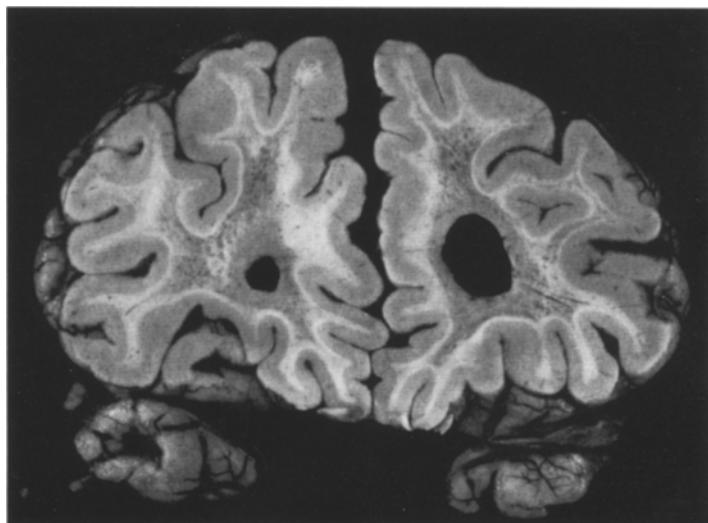


Abb. 1. Fall Seif. Frontalschnitt durch das Stirnhirn. Starke Entmarkung mit schwammiger Auflockerung der weißen Substanz

Ki frontal. Bei Seif sind die frontalen Marklager betroffen, außerdem die Schläfenlappen sowie die basalen und lateralen Anteile der Occipitallappen. Der Balken ist hochgradig verschmälert. Eine isolierte Erweichung liegt bei Vo im Claustrum-Bereich, in der Capsula externa und extrema (einen ähnlichen Befund erwähnten SCHALTENBRAND, FRANK sowie WOHLWILL, der FRANKLIN zitiert). Stets besteht eine mäßige Erweiterung der inneren Liquorräume, bei Me außerdem ein mandel großes cavum septi pellucidi. Bei Moos liegt eine Pachymeningosis haemorrhagica interna vor.

Bei der *histologischen Untersuchung* kann die alleinige Beurteilung nach der Markscheiden-Färbung (SCHRÖDER bzw. SPIELMEYER) irreführen. Bei Ki und Vo bietet sich hierbei zunächst nur eine gewisse Abblässung mit leichter Faserlichtung. Es finden sich Markballen- und Knopfbildungen. Nur in den am stärksten betroffenen Gebieten (occipital bei Ki,

claustrumnahe bei Vo) ist der *Markzerfall* deutlich. Eine fast vollständige Entmarkung, lediglich unter gewisser Verschonung der U-Fasern, zeigt Moos, der am längsten dauernde infantile Fall. Bei dem Erwachsenen-Fall sind die Markveränderungen ebenfalls sehr ausgeprägt. Selbst in der Kleinhirn-Körnerschicht und innerhalb des Striatums und Pallidums findet

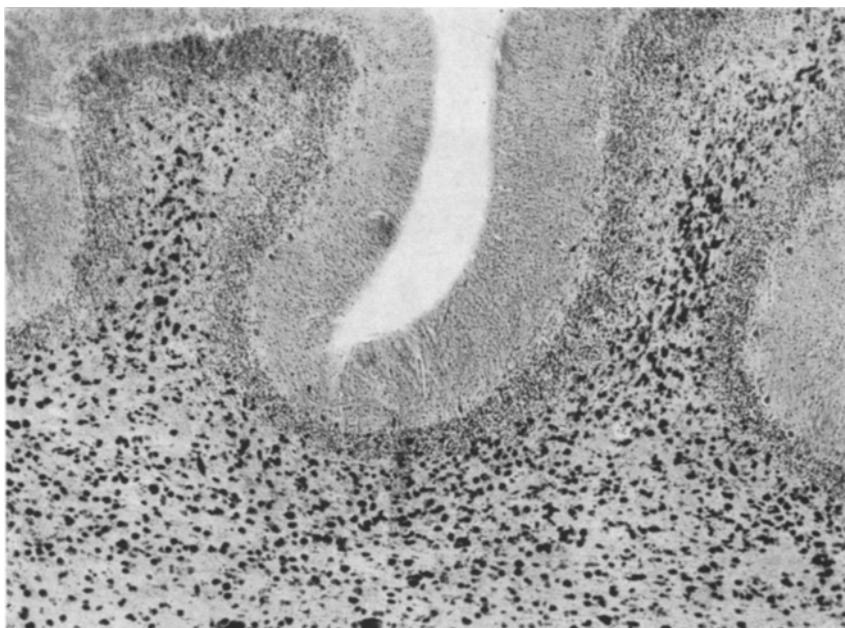


Abb. 2. Fall Moos. Markzerfall im Kleinhirn (Spielmeyersche Markscheidenfärbung)

sich ein Markscheidenzerfall¹. Die Abräumzellen färben sich bei Markscheiden-Färbung nur in geringer Zahl schwach rauchgrau an. Die Sehstrahlung ist in allen Fällen gut erhalten. Zahreichere Abbauprodukte zeigt die Spielmeyer-Färbung nur bei Moos im Kleinhirnmark (Abb. 2), bei Seif im tiefen Marklager der Hemisphären. Einen besseren Gradmesser für die Markschädigung bietet die Holzer-Färbung, die stets eine dichte *Fasergliose* aufdeckt, auch in den bei Markscheidenfärbung nur abgebläßten Partien. Je länger der Prozeß dauert, desto seltener finden sich im Holzer-Bild große Faserbildner (nur bei Seif noch in größerer Zahl), doch lassen sich mit der gekoppelten Tetrazonium-Reaktion stets zahlreiche faserbildende Astrocyten darstellen. Die Gliafasern lagern sich

¹ Diese Fälle entsprechen dem von SCHOLZ hervorgehobenen Zerfallstyp, bei dem nahezu alle Markscheiden vom Abbauprozess ergriffen sind (Literatur-Fälle von VAN BOGAERT und SCHOLZ, JACOBI, FRANK), während bei den anderen Fällen die Veränderungen in der Ventrikellumgebung akzentuiert sind.

häufig korbartig um wabige Hohlräume herum, die mit zahlreichen Abräumzellen angefüllt sind. Der Gehalt an Achsenzylin dern ist regelmäßig vermindert; sie sind frakturiert und häufig unter Bildung von Kolben und Axonkugeln beträchtlich aufgequollen, die Endofibrillen nach Art der Alzheimer'schen Fibrillenveränderungen verknäult.

Bei *Fettfärbung* mit Sudan-Rot finden sich nur vereinzelt unmittelbar an Gefäße angelagerte sudanophile Fettkörnchenzellen. Ihr Inhalt gibt bei Polarisation zum Teile die Doppelbrechung in Form des Malteserkreuzes. Nur bei Moos sind zahlreiche sudanophile Fettkörnchenzellen auch im

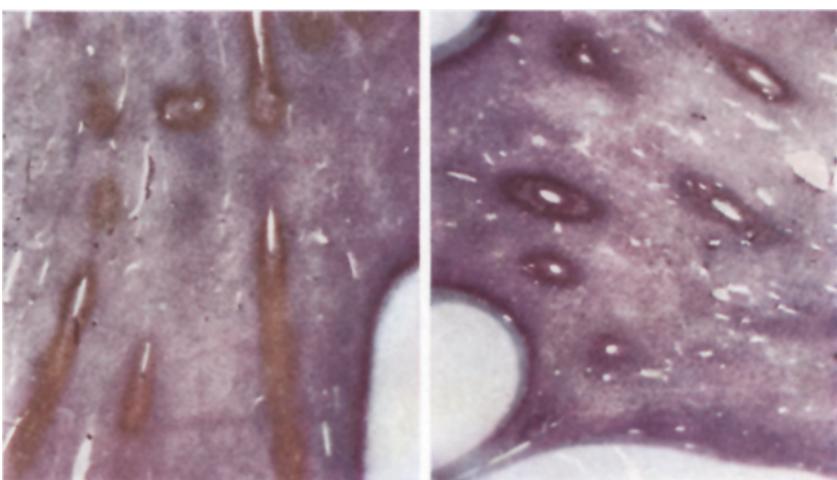


Abb. 3. Fall Ki. Braune Metachromasie der Abbauprodukte in der Umgebung der Markgefäß(e) (essigsaurer Kresylviolettfärbung nach v. HIRSCH u. PEIFFER)

Endblatt und Zellband des Ammonshornes zu sehen, denen der Untergang einer größeren Zahl von Nervenzellen zugrunde liegt. Im allgemeinen sind die in den Marklagern sichtbaren, sehr zahlreichen Abräumzellen nur matt gelb-orange und nicht leuchtend rot gefärbt („prälipoid“). Diese Zellengeben bei Polarisation nur eine ganz schwache, flimmerige Doppelbrechung. Der Erwachsenen-Fall Seif besitzt sudanophile Fettkörnchenzellen auch in noch etwas weiterer Umgebung von Gefäßen, wenn auch deutlich auf diese zentriert.

Über die Ausdehnung des Markzerfalls orientiert die *PAS-Reaktion*, die bei allen Fällen im ganzen Mark ziemlich dicht beieinanderliegende PAS-positive Gliazellen aufdeckt. Diese Zellen verdichten sich im allgemeinen nicht um die Gefäße, sondern bleiben, was am deutlichsten bei Moos zu sehen ist, in der ursprünglichen Ausrichtung entsprechend dem Markfaserverlauf liegen.

Es handelt sich um geblähte, abgerundete Zelleiber, die mit zahllosen Körnchen so angefüllt sind, daß diese den Kern oft überdecken. Bei

Färbung mit *essigsaurer Kresylviolett-Lösung* (v. HIRSCH u. PEIFFER) erscheinen diese Zellen ebenso kräftig. Bei Moos, dem Fall mit intensivster Entmarkung, sind sie nahezu alle fahlbraun gefärbt, etwas geringer, aber auch sehr weitgehend bei Seif; bei den übrigen Fällen parallel dem Entmarkungsgrad braun oder wie die noch erhaltenen Markscheiden in normaler Weise burgunderfarben. Bei Ki sieht man, daß die großen Markvenen von einem breiten, braunmetachromatischen Saum umgeben sind

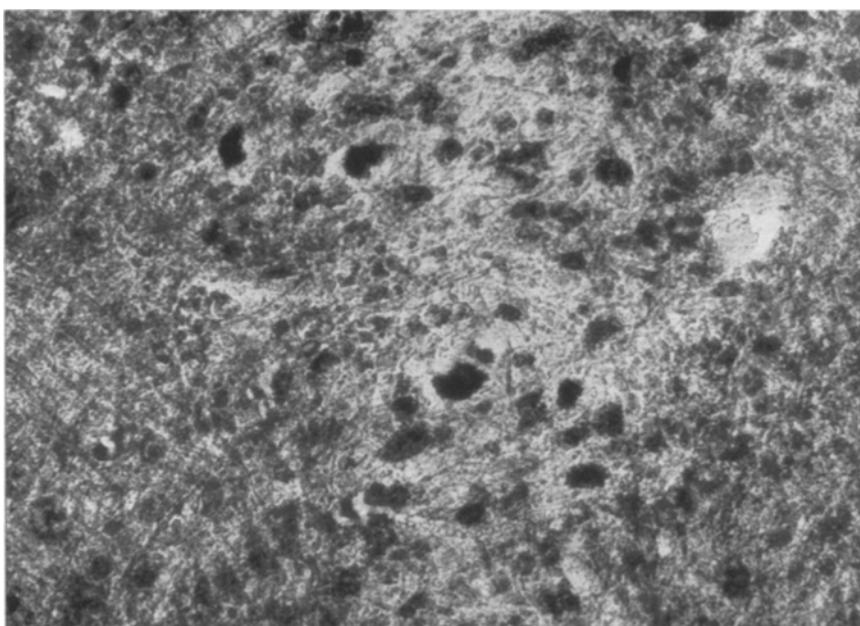


Abb. 4. Fall Ki. Einlagerung metachromatischer Granula in die Nervenzellen des Nucleus dentatus (essigsaurer Kresylviolettlösung nach v. HIRSCH u. PEIFFER)

(Abb. 3). Hierbei ist der engste Hof um die Gefäße oft auffallend zellarm und nur von extracellulären braunen Körnchen bestäubt. In geringerem Maße zeigen den Farbumschlag in Gefäßnähe auch die Fälle Seif, Me und Vo. Beim letzten ist die Braunmetachromasie am seltensten. Die Abräumzellen in der Nähe der U-Fasern sind im allgemeinen entsprechend derer relativer Verschonung burgunderfarben. Bei den Fällen Moos und Ki sind die Hirnschenkel und Pyramidenbahnen von braunen Körnchenzellen übersät.

Das *Nissl-Bild* des Markes bestätigt den großen Gliazellreichtum. Neben gemästeten Astrocyten, die gelegentlich zweikernig sind, handelt es sich in erster Linie um Mikrogliazellen. Deren Zelleiber bilden Schlauch- und Birnenformen, die Kerne sind öfters in zahllose kleinste Chromatin-

bröckchen zersprengt, ohne daß man aber den Eindruck hat, daß es sich hierbei um atypische Mitosen handelt. Entzündliche Veränderungen fehlen oder beschränken sich auf spärliche perivasculär gelagerte Lymphozyten im Sinne einer resorptiven Entzündung. Auf den mit Thionin gefärbten Schnitten aus celloidineingebettetem Material (lange Alkoholreihe!) sieht man gelegentlich schwach grünlich gefärbte, sich also metachromatisch verhaltende Körnchen. Bei starker Abblendung stellen sich durch die etwas andere Lichtbrechung auch die übrigen Granula der Gliazellen dar, die bei der Nissl-Färbung farblos bleiben. Die metachromatisch zartgrünen Körnchen entsprechen den genannten PAS-positiven und oft braun-metachromatischen Körnchen. Sie sind nicht zu verwechseln mit einzelnen in unmittelbarer Gefäßnähe gelegenen kräftig schwarz-grünen Körnchen, die keine Eigenfarbe besitzen, im allgemeinen keine Eisenreaktion geben und mit großer Wahrscheinlichkeit mit den sudanophilen Fettkörnchenzellen identisch sind (Doppelbrechung, Lokalisation).

Die Nervenzellen der Rinde zeigen, von vereinzelten Kernpyknosen und ischämischen Veränderungen (Ki) und dem Ammonshornausfall (Moos) abgesehen, keine Formabweichungen. Nur bei Seif trifft man ab und zu auf aufgeblähte Nervenzellen vom Typ der akuten Schwellung. In ausgedehntem Maße sind dagegen die Nervenzellen bestimmter Stammganglien- und Hirnstamm-Kerngebiete betroffen: Man findet die Nervenzellen hier in ähnlicher Weise verändert wie bei der amaurotischen Idiotie: Das Plasma des ballonförmig geblähten Zelleibes zeigt eine wabenförmige Struktur, die Kerne sind ab und zu pyknotisch. Bei PAS-Färbung erkennt man, daß diese Waben offensichtlich Körnchen gleicher Art enthalten wie die Gliazellen des Markes. Mit essigsaurer Kresylviolett-Lösung geben sie gelegentlich den Burgunderton der Markscheiden, meist aber eine braune Metachromasie. Auffallenderweise finden sich diese metachromatischen Einlagerungen auch in Gebieten, in denen das umgebende Mark völlig intakt ist (Dentatum-Zellband bei Me). Auf die histochemischen Eigenschaften dieser Einlagerungen sind wir bereits früher eingegangen (v. HIRSCH u. PEIFFER 1955). Über die Prädispositionen der Nervenzellblähungen gibt die Übersicht auf S. 401 Auskunft.

An erster Stelle stehen also die Nervenzellen des Nucl. dentatus (Abb. 4); ihr folgen die Nervenzellen in den Hirnnerven- und Rückenmarkskerngebieten (Abb. 5), Thalamus und Pallidum. Von den normalen Lipopigmenten der Thalamusnervenzellen unterscheiden sich die metachromatischen Einlagerungen deutlich, wie z. B. der Fall Seif zeigt, bei dem sich die normalen Lipopigmente mit der essigsauren Kresylviolett-Färbung blau-schwarz darstellen.

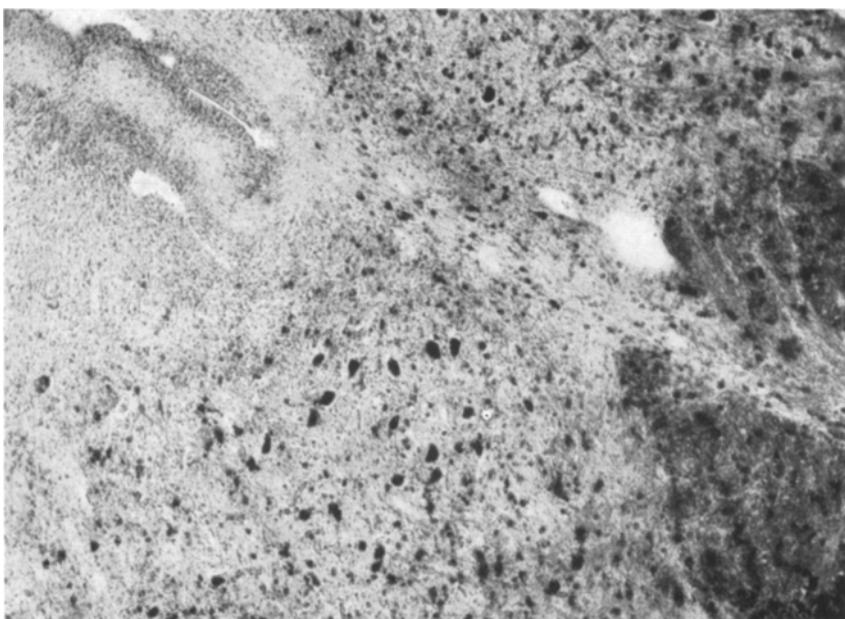


Abb. 5. Fall Ki. Einlagerung metachromatischer Granula in die Nervenzellen der Hirnnervenkernegebiete.
(essigsaurer Kresylviolettfärbung nach v. HIRSCH u. PEIFFER)



Abb. 6. Fall Moos. Kleinhirnrindenatrophie vorwiegend vom Körner-Typ (Nissl-Färbung)

	Fall Me	Fall Vo	Fall Moos	Fall Ki	Fall Seif
Nucl. dentatus	+++	+++	+++	+++	+++
Hirnnervenkerne	++	++	++	++	++
Vorder- oder Hinterhornzellen	+	+	-	+	-
Brückenkerne	+	+	++	++	++
Pallidum	++	++	++	++	+
Thalamus	++	++	++	++	Ø
Hypothalam. Kerne	+	Ø	+	Ø	++
Striatum	Ø	Ø	Ø	+	Ø
Ammonshorn	Ø	Ø	+	Ø	Ø
Nucl. ruber	Ø	Ø	+	Ø	Ø
Großhirnrinde	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Kleinhirnrinde	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Untere Oliven	Ø	Ø	(+)	Ø	Ø
Subst. nigra	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Locus coeruleus	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Eine Besonderheit findet sich in Form einer *Kleinhirnatrophie* bei dem Fall Moos. Die Atrophie betrifft in erster Linie die Körnerzellen der Rinde (Abb. 6) und bevorzugt die neocerebellaren Regionen beider Hemisphären unter Verschonung der mittelliniennahen Partien. Die Purkinje-Zellen sind bis auf wenige Ausnahmen gut erhalten. Man erkennt lediglich als Ausdruck einer gewissen Reaktion auch der Purkinje-Zellneuronen Axonaufreibungen, Kugel- und Kolbenbildungen innerhalb der Körnerschicht. Weder in den Purkinje- noch in den Körnerzellen oder anderen Nervenzellen der Kleinhirnrinde ist eine Speicherung der metachromatischen Produkte zu erkennen. Durch dieses Verschontbleiben der Rinde von der Lipoid-Stoffwechselstörung unterscheidet sich die Atrophie von der amaurotischen Idiotie, der sie sonst dem Verteilungstyp nach ähnelt. Zellausfälle im Sinne einer retrograden Degeneration sehen wir — dem „Körnerzell-Typ“ der Atrophie entsprechend — weder im Zahnkern noch im Nucl. ruber oder den unteren Oliven. Im Gegensatz zu der Rinde ist der Zahnkern aber wie in den anderen Fällen in hohem Maße von dem Speicherungsprozeß der metachromatischen Lipoidkomplexe befallen (Abb. 4). Wie im Fall von POSEB, DEWULF u. VAN BOGAERT ist das ganze Kleinhirnmarklager entmarkt; die Zerfallsstoffe sind metachromatisch braun. Unser Fall unterscheidet sich von dem zitierten durch das weitgehende Verschontbleiben der Purkinje-Zellen.

Nachuntersuchung an Literatur-Fällen

Außer diesen noch unpublizierten Beobachtungen metachromatischer Leukodystrophie konnten wir noch Material einiger bereits von anderen Autoren publizierter Fälle histochemisch nachuntersuchen. Hierzu gehören folgende Literatur-Fälle.

I. Kindliche und jugendliche Fälle

SCHOLZ (1925)	Fall Gern (Sammig. Prof. SCHOLZ)
VAN BOGAERT und SCHOLZ (1932)	Fall Nat. Ros (FA 276/31)
VAN BOGAERT und SCHOLZ sowie	
VAN BOGAERT und BERTRAND (1933)	Fall de Rand. (FA 307/32)
VAN BOGAERT und BERTRAND (1933)	Fall Paulette (FA 68/32)
FRANK (1947)	Fall Wö (FA 169/39).

Alle Fälle sind *familiär* (Geschwistererkrankungen) mit Ausnahme des Falles Wö (FRANK). Dieses Kind wurde außerehelich geboren. Der Vater war Trinker. Seine erste Ehe blieb kinderlos, aus seiner zweiten entstammen zwei gesunde Kinder. Seine Familienverhältnisse blieben unbekannt. Die Mutter hat aus einer späteren Ehe zwei gesunde Kinder (diese Angaben verdanke ich den freundlichen Bemühungen von Frau Dr. EDITH ZERBIN-RÜDIN, Genealog. Abtg. d. Deutsch. Forschungsanstalt f. Psychiatrie).

Die 5 nachuntersuchten Fälle ließen eine *Metachromasie* der Abräumzellen im geschädigten Mark erkennen. Im Falle von FRANK lag nur noch celloidineingebettetes Material vor. Die Nilblausulfat-Methode, die auch EDGAR im Falle Paulette erwähnt, gab hier die gleiche lebhafte Anfärbung der Abbaustoffe wie in den frisch untersuchten, gesicherten Fällen, die mit essigsaurer Kresylviolettlösung die charakteristische braune Metachromasie aufwiesen. Der Frage der *Stoffspeicherung in den Nervenzellen* konnten wir noch bei den Fällen Wö und Ros nachgehen, da von den übrigen Schnitten nur Rindenstücke vorhanden waren, die von der Speicherung nicht betroffen werden. Die Speicherung metachromatischer Granula entsprach völlig unseren oben geschilderten Fällen. Beim Fall Ros fand sie sich im Nucl. dentatus, in einzelnen Nervenzellen des Thalamus, des Nucl. mamillo-thalamicus, in den Medulla-Hirnnervenkernen und in einigen Hintersäulenzellen des Rückenmarks.

II. Adolescenten- und Erwachsenen-Fälle

Hierzu gehören 1 Fall von NISSL und 2 von WICKE. Den Fall Treiber (gestorben 1905) fand ich in der „Nissl-Sammlung“ (Nr. 430) der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie. Wahrscheinlich handelt es sich um den von NISSL 1910 erwähnten Fall mit dem klinisch paralyseähnlichen Bild. Auf den Thionin-gefärbbten Schnitten waren die Abräumzellen des Markes grün-metachromatisch gefärbt. Bei einer Nachfärbung an bereits gefärbten, aber stark abgeblaßten Schnitten gaben die Abräumzellen einen leicht purpurnen Farbton bei Anwendung essigsaurer Kresylviolettlösung. Schnitte der Prädilektionsgebiete für Nervenzell-Stoffwechselstörungen waren nicht vorhanden.

Ausführlicher konnten die beiden letzten der 3 Wickeschen Fälle untersucht werden:

1. Familie Schm. a) Elise (FA Nr. 24/35). WICKE beschreibt bereits die klinische Symptomatologie. Das Studium der Krankengeschichte¹ läßt aber noch deutlicher, als dies bei WICKE herauskommt, das rein psychotische Bild erkennen. Die klinische Diagnose Schizophrenie stützt sich auf die mit 18—19 Jahren einsetzende Verhaltensänderung mit Schlaflosigkeit, wirren und zusammenhanglosen Äußerungen: Sie sei ein Mann, sei in der Hoffnung, in der Zeitung stehe, sie habe Selbstmord begangen, der Vater sei ein Geist, sei der Tod und ähnliches. Sie schrie, sang und pfiff, verweigerte die Nahrungsaufnahme und bot ein katatonisches Bild mit Grimassieren und absonderlichen Gesten. Sprache in Satzfragmenten, häufig ganz gesperrt. Offenbar Geruchshalluzinationen und Stimmenhören. Völlig zerfahrene Gedanken-gänge. Die Patientin wurde nach 3 Monaten ungebessert in das Elternhaus zurückgenommen und nach 4 Jahren wieder gebracht, ohne daß sich in der Zwischenzeit das Bild wesentlich geändert hatte. Sie sei in den letzten 2 Jahren stumpf herumgesessen, habe den ganzen Tag nicht gesprochen. Sie grimassiert. Urin- und Stuhlinkontinenz. Zunehmender Marasmus, hohe Temperaturen. Tod nach 5jähriger Krankheit im Alter von 24 Jahren. Klinische Diagnose: Schizophrenie². Sektionsbefund siehe unten.

- b) Eine 2 Jahre jüngere Schwester lebt noch und ist gesund.
- c) Der 5 Jahre jüngere Bruder Joseph wurde mit 28 Jahren in die Heil- und Pflegeanstalt Regensburg aufgenommen. Seit — wahrscheinlich 9 — Jahren Schizophrenie, deswegen 1939 sterilisiert. Neurologisch normaler Befund. Psychisch stumpf. Bild einer Defektschizophrenie. Polyphagie, Unsauberkeit, profuse Durchfälle, Marasmus. Tod nach wahrscheinlich 12jähriger Krankheit im Alter von 30 Jahren. Klinische Diagnose: Schizophrenie.

Bei einer bis dahin von Geisteskrankheiten offenbar freien Familie erkrankten also 2 von 3 Geschwistern gegen Ende des 2. Lebensjahrzehntes an einer nach 5 bis 12 Jahren zum Tode führenden, als Schizophrenie diagnostizierten Psychose. Beide Fälle endeten in monatelangem Siechtum und völligem körperlichem Verfall.

Das Gehirn der zuerst erkrankten Schwester Elise wurde seziert, die Leiche des Bruders wohl infolge der äußeren Umstände (1945!) nicht. Über den *Gehirnbefund von Elise Schm.* gab WICKE einen genauen makroskopischen und histologischen Bericht. In dem letzteren geht er auch näher auf die häufigen Nervenzellschwelungen ein, die ihn dazu veranlaßten, die Bilder mit denen der amaurotischen Idiotie in Beziehung zu setzen. Wir verweisen auf die Orginalarbeit und führen nur das Ergebnis unserer zusätzlichen histologischen Untersuchungen an:

Bereits WICKE erwähnt ein „grünliches Pigment“ in den Abräumzellen des Markes. Es handelt sich um die uns schon bekannte, noch auf Celloidinschnitten bei Thioninfärbung nachweisbare und auch von HALLERVORDEN beobachtete Metachromasie. Auf Gehirnschnitten, die nach unserer Methodik mit essigsaurer Kresylviolettlösung gefärbt wurden, stellen sich die im Mark der Zentralregion- vor allem in Rindennähe — noch nicht völlig zugrundegegangenen Markscheiden ebenso wie

¹ Herrn Medizinaldirektor Dr. BISCHOF und Herrn Obermedizinalrat Dr. Frhr. von GODIN gebührt mein Dank für ihre freundliche Unterstützung.

² Auf das interessante Problem der symptomatischen Schizophrenie kann hier nicht eingegangen werden. Wir begnügten uns daher mit der Kurzfassung der Krankengeschichte.

ein großer Teil der Markscheiden-Abbauprodukte purpur- bis rosafarben dar. Die Abräumzellen gewinnen eine bräunliche Tönung und zwar umso häufiger, je dünner das Netz der noch erhaltenen Markscheiden wird. In dem Mark der Schläfen-, Scheitel- und Hinterhauptlappen liegen die braun gefärbten Abräumzellen mit Ausnahme der verschonten Sehstrahlung wesentlich dichter als in den übrigen Markregionen. Sie sammeln sich öfters um Gefäße mittlerer Größe. An den Gefäßwänden sieht man außerdem bei Kresylviolettfärbung nicht selten Adventitial-, an Capillaren auch Endothelzellen, die in ihrem Plasmaleib schwärzlich-grünliche Granula verschiedenster Größe besitzen. Körnchen gleicher Beschaffenheit weisen — entsprechend dem normalen Lipopigment wie z.B. im Fall Seif — auch einige Nervenzellen des Thalamus und Pallidums auf.

Dieser Befund ist von Bedeutung wegen der Auffassung von DIEZEL, daß die metachromatischen Leukodystrophien in die nicht metachromatischen Altersformen übergehen können, bei denen man in den Abräumzellen ein zwischen schwarz, grün und gelb spielendes Eigenpigment liegen sehen kann. Eine genaue Vergleichsuntersuchung zeigte, daß in unserem Fall die Gliazellen mit dunklen Granula identisch sind mit sudanophilen Abräumzellen und daß sich die Granula bei Sudanrot-Färbung rot darstellen. Sie besitzen, wie ungefärbte Schnitte zeigen, nicht den Charakter eines Eigenpigments, geben im übrigen auch keine Eisenreaktion (allerdings jahrelange Formollagerung). In den Nervenzellen entsprechen die schwarzgrünen Körnchen dem normalen Lipopigment. Im Thalamus und Pallidum sieht man sie sogar ab und zu an derselben Nervenzelle neben purpur- bis braun metachromatischen Einlagerungen.

An der Zugehörigkeit zu den metachromatischen Leukodystrophien mit ihrer Nervenzellbeteiligung kann also auch bei diesem Fall kein Zweifel bestehen. Aus der Kenntnis anderer Fälle heraus muß man mit der Möglichkeit rechnen, daß der Bruder der Patientin an der gleichen Krankheit litt und das schizophrene Bild in Wirklichkeit keiner endogenen, sondern einer symptomatischen Psychose zugehörte. Dafür sprechen gleiche Symptomatologie, gleiches Erkrankungsalter und die Krankheitsprognosie in beiden Fällen.

2. Die andere Beschreibung WICKES (Fall 3) gilt dem Gehirn der Patientin **Maria Hä** (FA Nr. 98/36).

Das klinische Bild der mit 16 Jahren nach 5–6jähriger Krankheit verstorbenen Patientin wurde ebenso wie der pathologisch-anatomische Befund von WICKE geschildert. Wir konnten über die Genealogie und das klinische Bild — eine progrediente Demenz mit zunehmender Abasie — keine neuen Daten gewinnen.

Bei den *histologischen Ergänzungsuntersuchungen* ergibt sich bei auch hier gut erhaltener Sehstrahlung ein Markzerfall in beiden Großhirnhemisphären, der allerdings nicht so weit fortgeschritten ist wie im vorangegangenen Fall Schm. Die Abräumzellen sind bei Färbung mit essigsaurer Kresylviolettlösung viel öfter nur im gleichen Rosa bis Purpur gefärbt wie die noch erhaltenen Markscheiden. Der Farbumschlag zum Brauen ist seltener und tritt nur an den stark mitgenommenen Markpartien, z.B. frontal, in den Vordergrund. Hier ist das zentrale Mark allerdings durch ein loses Gliafaser-Maschenwerk ersetzt, in dem die Abräumzellen nur einzeln oder in kleinen Gruppen liegen. Sammelstellen bilden die Gefäße, um die sich die rot-braunen Abräumzellen etwas dichter lagern.

Das noch vorhandene Formolmaterial erlaubte eine Reihe von Kerngebieten, Rinde und Stammganglien mit der essigsäuren Kresylviolettlösung zu färben. Hierbei ergab sich eine erhebliche Anreicherung purpur bis braun metachromatischer Stoffe in den Nervenzellen von Pallidum, Corpus Luysi, Nucl. dentatus, Nucl. supraopticus, paraventricularis und in den Hirnnervenkernegebieten (wo Veränderungen in den umgebenden Markfasern fehlten). Die Nervenzellen vom Thalamus, Striatum, unteren Oliven und Kleinhirnrinde, der Substantia nigra und des locus coeruleus zeigten normale Verhältnisse. Einige große Nervenzellen des Thalamus enthielten spärliche grau-grüne, nach GOMORY eisennegative Granula, die ebensowenig Eigenfarbe besaßen wie die Abräumzellen im Mark. Die grüne Metachromasie der Körnchenzellen bei Nissl-Färbung und die Blähung der Nervenzellen waren schon WICKE aufgefallen.

Überblicken wir diese drei nachbearbeiteten Fälle des Adolescenten- und Erwachsenenalters, so ergibt sich, daß auch sie eine braune Metachromasie der Markscheiden-Zerfallsstoffe aufweisen, daß Nervenzellen sich an dem Prozeß durch Anreicherung metachromatischer Stoffe beteiligen und daß sich katamnestisch in einem Fall eine Geschwistererkrankung wahrscheinlich gleicher Art nachweisen ließ. Die Adolescenten- und Erwachsenenfälle unterscheiden sich also nur klinisch von der Gruppe kindlicher und jugendlicher Kranker, nicht aber in der Familiarität und im morphologischen Befund.

Besprechung

A. Zur Klinik

Der übereinstimmende pathologisch-anatomische Befund, der vom Morphologischen her auf eine Krankheitseinheit schließen läßt, steht im Widerspruch zu der recht unterschiedlichen *klinischen Symptomatologie*. Bei aller Verschiedenheit der Krankheitssymptome lassen sich aber doch gewisse stets wiederkehrende Syndrome herausschälen, sofern man eine Einteilung nach Altersgruppen vornimmt. So verlieren — wie auch die Literatur-Fälle zeigen — die *Kleinkinder* sehr bald die kaum gewonnenen differenzierteren motorischen Fähigkeiten, erleiden — zusätzlich schädigende — Krämpfe und erblinden nicht selten unter rasch fortschreitender Demenz. Augenmuskelstörungen und Nystagmus sind häufig Frühsymptome; eine ausgeprägte Muskelhypotonie wird meist von spastisch-ataktischen Zeichen gefolgt. Der Krankheitsverlauf ist bei den infantilen Formen relativ kurz und überschreitet 1 bis 2 Jahre im allgemeinen wenig. Er verlängert sich bei den *juvenilen Formen*. Die Diagnose einer Leukodystrophie rein vom Klinischen her zu stellen, dürfte bei Kindern und Jugendlichen schwer sein, sofern nicht Familiarität oder Liquorbefunde einen Hinweis erlauben. Sichere Möglichkeiten der Diagnose der metachromatischen Fälle intra vitam geben lediglich Hirnpunkttate (Gelatine-Einbettung!) oder die Austinsche Methode der Urinsedimentuntersuchung. Die letztere gelingt allerdings erst bei fortgeschrittenen Krankheitsprozessen und — wie eigene Nachprüfungen ergaben — selbst

da nicht konstant. Die *EEG-Veränderungen* sind im Gegensatz zur subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis VAN BOGAERTS uncharakteristisch (Allgemein- und Herdveränderungen mit Delta-Wellen wie auch bei JEFFERSON). Im *Liquor* kommen Erhöhungen des Gesamteiweißes um das 2- bis 3fache der Norm und mäßige Linkszacken in der Mastixkurve vor. Man wird bei Kindern hiermit immerhin im allgemeinen die Gruppendiagnose einer chronisch progressiven Leukoencephalopathie stellen können. Dies gelingt bei den *Erwachsenen-Fällen* keineswegs. Überblicken wir z.B. unsere Fälle, so begegnen wir bei den Geschwistern Schm. einem schizophrenen Bild, bei Seif, Hä und Tr einer fortschreitenden Demenz, bei Tr paralyseähnlich. Auch bei den Literaturfällen erwachsener Leukodystrophiekranker liest man immer wieder die Diagnose Schizophrenie bzw. trifft auf schizophrene Symptome (EINARSON 1954, CARDONA, FERRARO, BARONTINI, MAERKER, BACK) oder paralyseähnliche Bilder (ALZHEIMER, NISSL, KALTENBACH, WITTE, BOSCH u. ORLANDO, CIAMPI, FOZ u. CID, CARILLO, VAN BOGAERT U. DEWULF, EINARSON u. NEEL). Die Unterschiede hängen zweifellos unter anderen mit der Lokalisation des Prozesses zusammen. Eine Prädisposition der Entmarkung im Stirnhirn wird paralytische Bilder begünstigen. Schizophrenieähnliche Erscheinungen kennen wir als Zeichen eines organischen Krankheitsprozesses bei bestimmten Formen der Temporallappen-Epilepsie, sodaß man daran denken kann, daß auch bei den Leukodystrophien eine Schädigung der temporo-occipitalen Region psychotische Bilder hervorrufen kann. Gesellen sich wie bei unserer Familie Schm im Verlaufe der Krankheit keine neurologischen Krankheitszeichen hinzu, so kann die Differentialdiagnose gegenüber einer Schizophrenie unmöglich sein. Bei frontal betonter Leukodystrophie kann, wie die Fälle von SIMMA, BOSCH u. ORLANDO sowie unser orthochromatischer Fall Be zeigen, die Abgrenzung von einer Pick-schen Krankheit selbst bei Zuhilfenahme der Luftencephalographie und subtiler psychiatrischer Diagnostik mißlingen. Wie für das Kindesalter so gilt auch hier, daß derartige psychotische Bilder keine Krankheitsspezifität besitzen. Dies beweist auch das Vorkommen schizophrener Bilder beim cerebralen Morbus Buerger, bei der Spätform der amaurotischen Idiotie (FRIEDRICH, DENZLER, DERWORT u. NOETZEL) oder der Schilderschen Krankheit (FROWEIN u. KRÜCKE, eigene Beobachtungen), am deutlichsten vielleicht bei dem psychiatrisch sehr genau untersuchten klassischen Fall von RÖDER-KUTSCH u. SCHOLZ-WOELFING (cerebraler Defektzustand nach CO-Vergiftung). Man wird damit rechnen müssen, daß bei diesen Fällen neben der Lokalisation des Krankheitsprozesses doch auch konstitutionelle Faktoren mitspielen. Im Gegensatz zu den kindlichen und jugendlichen Fällen verläuft die Krankheit bei den Erwachsenen wesentlich langsamer, im Extrem sogar 17 (VAN BOGAERT u. DEWULF), 22 (EINARSON u. NEEL 1938) oder 29 Jahre lang (DE MORSIER u. FELDMANN). Wir

halten es mit JATZKEWITZ für möglich, daß die Verschiedenheit der Krankheitsdauer bei Kindern und Erwachsenen mit den Stoffwechsel-eigentümlichkeiten der Markscheide zusammenhängen, vor allem mit dem altersdifferenten „*turnover*“ der Cerebroside.

Die Häufigkeit von *Geschwistererkrankungen* bei der metachromatischen Leukodystrophie ist auffallend. Nicht bei allen Beschreibungen tritt sie so deutlich hervor wie bei unseren kindlichen Fällen, doch liegt dies teilweise wohl daran, daß es sich um Einzel- bzw. Erstkinder handelte. Wir sind überzeugt, daß sorgfältige Katamnesen in letzterem Fall weitere Geschwistererkrankungen aufdecken könnten. Die Erwachsenen-Fälle unterscheiden sich hierin nicht grundsätzlich von den kindlichen Formen, wenn auch bei den letzteren die Geschwistererkrankungen regelmäßiger und häufiger zu sein scheinen. Die Erkrankungen beschränken sich nun nicht auf die Geschwisterreihen, sondern können auch im 2. und 3. Glied auftreten. Die Leukodystrophie-Familien scheinen zum mindesten — wenn hierüber auch statistisch signifikante Untersuchungen fehlen — in höherem Maße außerdem mit sonstigen Nervenleiden befallen zu sein:

Die familiäre *Koincidenz von Leukodystrophie und spastischer Spinalparalyse* ließ sich bereits an den klassischen Familien von SCHOLZ (nachuntersucht von WALTHARD u. PFISTER) sowie BIELSCHOWSKY u. HENNEBERG (nachuntersucht von CURTIUS) demonstrieren. Auf die enge Verknüpfung der Leukodystrophie mit anderen heredodegenerativen Krankheiten wiesen erst jüngst POSER, DEWULF u. VAN BOGAERT hin. Sie nehmen eine Beobachtung von Leukodystrophie mit *Kleinhirnatrophie* zum Anlaß, an den alten Jendrassikschen Begriff des *Status abiotrophicus familiare* zu erinnern. Bei den verschiedenen Kleinhirnatrophien, die unter den Syndromen der Friedreichschen Ataxie, der Pierre Marieschen Krankheit und der olivopontocerebellaren Atrophie ihre Akzente erfahren, hat man sich schon länger damit abgefunden, immer wieder neuen Symptomkombinationen zu begegnen. Eher differenzierbar sind die Lipoidosen, wenngleich auch sie zu Übergangsformen untereinander neigen, und zwar nicht nur hinsichtlich ihres morphologischen Befundes, sondern auch in ihrer chemischen Zusammensetzung. Die Entmarkungen, die bei der amaurotischen Idiotie vorkommen (BIELSCHOWSKY u. OSTERTAG, EINARSON 1951, Fall Sammlung Prof. SCHOLZ) bilden ebenso eine Brücke zu den Leukodystrophien wie bei letzteren die Anreicherungen lipoider Stoffe in Nerven- und Körperorganzellen. Wie bei der amaurotischen Idiotie kommen nun Kleinhirnatrophien auch bei den Leukodystrophien vor (BOUMAN, POSER, DEWULF u. VAN BOGAERT, TANS sowie EDGAR u. VAN MIERTS). Eine weitere Beobachtung hierfür stellt unser Fall Moos dar. Die familiäre Koincidenz mit anderen Nervenleiden, die wir bei unserer Familie Ki antrafen, stützt die Annahme, daß auch die Leukodystrophien zu den hereditär verankerten Krankheiten gehören.

Wenn sie nur in der gleichen Geschwisterreihe vorkämen, müßte man allerdings auch daran denken, daß hierfür z.B. eine Rh-Unverträglichkeit verantwortlich wäre, denn daß dabei sogar Lipoidosen auftreten können, ist von CROME (1956) demonstriert worden. Man wird aber wohl trotzdem daran festhalten können, daß die genetischen Faktoren bei diesen Stoffwechselstörungen die wesentliche Rolle spielen.

B. Zur pathologischen Anatomie

1951 schrieb LUMSDEN, es sei auffallend, daß die Brücke zwischen den alten Prälipoid-Fällen von SCHOLZ u. VAN BOGAERT und den neuen metachromatischen Formen der Leukodystrophie fehle. Diese Brücke konnte inzwischen durch die Nachuntersuchungen geschlagen werden, über die zur gleichen Zeit DIEZEL, EDGAR sowie v. HIRSCH u. PEIFFER auf dem von Prof. VAN BOGAERT 1955 in Antwerpen einberufenen Symposium berichteten. Unsere hier geschilderten Fälle verstärken das Fundament für die Annahme, daß es sich bei den metachromatischen und den alten „prälipoiden“ Fällen um identische Prozesse handelt¹. Es fragt sich, welche Kriterien für die morphologische Diagnose dieser Form der Entmarkungskrankheiten aufgestellt werden können. DIEZEL bezeichnete die braune *Metachromasie* als charakteristisch. Wir glauben auch, in ihr — gleiche Methodik vorausgesetzt — eine spezifische Eigenschaft der Lipoidkomplexe vor uns zu haben, denen wir im Entmarkungsgebiet und in bestimmten Nervenzellgebieten begegnen. Das Fehlen dieser braunen Metachromasie spricht aber nicht unbedingt gegen das Vorhandensein dieses Krankheitstypes, da ihr Auftreten offenbar von dem Erreichen eines gewissen Abbaustadiums abhängig ist. Bei weitem nicht bei jedem Fall ist sie so deutlich wie bei unserem Fall Moos, bei dem nahezu alle Markscheiden untergegangen sind (ähnlich wie in den Fällen von VAN BOGAERT u. SCHOLZ, JACOBI u. FRANK sowie — in geringerem Maße — bei unserem Fall Seif). Bei einigen Fällen sahen wir nur an relativ kleinen Bezirken — meist in Gefäßnähe — den Farbumschlag von purpur zu braun. Sofern dieser Farbumschlag noch nicht erfolgt ist, die Markscheiden und ihre Zerfallsprodukte also den rosa bis purpurroten Farnton besitzen, den sie normalerweise bei Färbung mit essigsaurer Kresylviolettlösung annehmen, hilft diese Färbmethode nicht weiter. Sie wird hier wertvoll ergänzt durch die PAS-Scharlach-Färbung in Kombination mit der Polarisation (v. HIRSCH u. PEIFFER). Die noch erhaltenen

¹ Nach der Drucklegung unserer Arbeit erschien ein Beitrag „Über die sogenannte metachromatische Leukodystrophie“ von S. TARISKA [Psychiat. et Neurol. (Basel) 137, 65—90 (1959)], in dem er Zweifel äußert, ob es sich bei unseren Fällen wirklich um metachromatische Leukodystrophien handelt. Wir glauben, durch unsere Darstellung diese Zweifel beseitigen zu können, zumal einer der von DIEZEL publizierten und von TARISKA als metachromatisch anerkannten Fälle (Kinateder) mit unserem Fall Ki identisch ist.

Markscheiden geben bei Polarisation die normale Doppelkonturierung, die Abbauprodukte, soweit sie sich nicht sudanophil verhalten und doppelt brechen, sondern „Prälimoide“ darstellen, dagegen die PAS-Reaktion. Sie unterscheiden sich hierin von den nicht metachromatischen einfachen Leukodystrophien, deren Abbauprodukte sudanophil sind und bei Polarisation das typische Malteserkreuz geben. Offenbar darf man sich aber selbst auf die PAS-Reaktion nicht allzu sehr stützen, denn POSER, DE-WULF u. VAN BOGAERT fanden in ihrem Fall von Leukodystrophie mit Kleinhirnatrophie prälimoide Abbauprodukte, die weder eine PAS-Reaktion noch eine Anfärbung mit Nilblausulfat ergaben und sich auch bei den üblichen Markscheidenfärbungen nicht darstellten. In diesen bei einer histochemischen Analyse gewissermaßen refraktären Fällen weisen die Veränderungen der Nervenzellen den Weg.

Die sich metachromatisch färbenden Substanzen sind, wie wir 1955 zeigen konnten, alkohollöslich. Wir konnten es daher schwer erklären, wieso es *alkoholresistente Fälle* geben sollte, bei denen sich die Metachromasie auch am celloidineingebetteten Material noch nachweisen ließ. Herr Prof. Dr. HALLERVORDEN war seiner Zeit so freundlich, mir einen derartigen Fall zu zeigen, den er mit einigen anderen Literatur-Fällen als eigene Gruppe in seinem Handbuch-Artikel angeführt hat. Ich mußte mich inzwischen an einigen unserer eigenen Fälle davon überzeugen, daß doch gelegentlich die Alkoholreihe bei dem Einbettungsverfahren nicht in der Lage ist, die metachromatisch reagierenden Substanzen restlos zu entfernen. Dadurch findet sich bei Nissl-Färbung mit Thionin eine leichte grüne Färbung der „Prälimoide“, mit anderen basischen Anilinfarben der entsprechende farbspezifische Metachromasie-Effekt. Es handelt sich dabei um dieselben Fälle, bei denen wir mit unserer Methode die typische braune Metachromasie am Gefrierschnitt nachweisen konnten. Wir möchten daher annehmen, daß man die „alkoholresistenten“ Fälle *nicht abtrennen* sollte. Dem unterschiedlichen Verhalten gegenüber den Lipoidlösungsmitteln liegen wahrscheinlich verschiedengradige Proteinbindungen zugrunde, ähnlich wie DIEZEL dies bei der amaurotischen Idiotie nachweisen konnte.

Ist die Metachromasie offenbar stadienabhängig und daher nur bedingt spezifisch, so dürfte den *Anreicherungen der Lipoidsubstanzen in den Nervenzellen* ein höherer Grad von Spezifität zukommen. Diese Einlagerungen besitzen keine Eigenfarbe und sind im Gegensatz zu den physiologischen Lipofuscin-Einlagerungen leicht alkohollöslich und metachromatisch. Im allgemeinen sind die Körner auch größer und ungleicher als die Pigmente der lipophilen Nervenzellen. Im Nissl-Präparat und bei Bielschowsky-Färbung wird man durch die eigenartige Wabenstruktur und die Zellblähung auf das Vorliegen der Einlagerungen aufmerksam gemacht. Schon seit WITTE, KALTENBACH, SCHOLZ, BIELSCHOWSKY u. HENNEBERG sind diese Nervenzellblähungen bekannt und seit dieser Zeit

wird der *Zusammenhang* dieser Leukodystrophie-Art mit den *Lipoidosen* erörtert. Besonders die Tatsache, daß auch verschiedene Körperorgane (Milz, Niere, Leber, Hypophyse, Hoden) metachromatisch reagierende Lipoidsubstanzen anreichern, stützt die Ansicht, diese Form der Leukodystrophie zu den allgemeinen Lipoidstoffwechsel-Störungen zu zählen. Nach der von LETTERER vorgeschlagenen Definition müßte man diese Leukodystrophien (Typ Scholz) mit ihrer krankhaften Speicherung von — wahrscheinlich — Stoffwechsel-Zwischenprodukten als Pathothesaurosen bezeichnen.

Angesichts der Beobachtung, daß die „prälipoiden“ Markscheiden-Abbauprodukte im Gegensatz zu den normalen sudanophilen Fettkörnchenzellen nur äußerst verzögert in Richtung Gefäße abtransportiert werden und erst hier eine Tendenz zur Umwandlung in sudanophile Stoffe erkennen lassen, prägte SCHOLZ 1925 den Begriff der „*Gliainsuffizienz*“. Er nahm auch bereits an, daß „die in der Dissimilation zu beobachtende Insuffizienz der Glia auch im assimilatorischen Vorgang des gliösen Stoffwechsels vorhanden sein möchte und daß diese genotypische Stoffwechselstörung der Glia im Sinne einer nutritiven Dysfunktion die eigentliche Ursache des unsystematischen Nervenfaserzerfalls sei“. Bei der engen funktionellen Verknüpfung von Gliazelle und Markscheide auf der einen, von Nervenzelle, Achsenzylinder und Markscheide auf der anderen Seite nimmt es nicht wunder, daß eine Störung im intermediären Stoffwechsel alle diese Glieder in ihren assimilatorischen und dissimilatorischen Aufgaben beeinträchtigt. „The ‘metabolic abnormality’ which is commonly taken to be present is — wie LUMSDEN hierzu 1951 schreibt — not an abnormality of the lipid substrates but of the intracellular mechanisms — that is, enzymes — concerned in the utilization of these substrates for the immediate purposes of the cells and its processes“. Die Erkrankung wirkt sich zwar zweifellos an der Markscheide morphologisch am deutlichsten aus, es ist aber sehr schwer, aus der Morphologie darauf zu schließen, wo der pathogene Faktor lokalisiert ist. Die Tatsache, daß die Glia gegenüber ihrer Abräumfunktion insuffizient wird, besagt noch nicht unbedingt, daß auch die Enzym-Störung, die vorausgesetzt wird, in den Gliazellen lokalisiert ist. Rein hypothetisch kann auch angenommen werden, daß die Glia mit ihrem Enzym-Apparat funktionell nicht darauf eingerichtet ist, Lipoidkomplexe zu verarbeiten und abzutransportieren, wie sie ihr hier — infolge einer Fehlbildung in der Markscheide? — angeboten werden. Man wird die Insuffizienztheorie auch aufrecht erhalten dürfen, wenn man mit KLENK annimmt, daß das Neuron selbst mit trophischem Zentrum und Axon erkrankt und das Axon sich an der Markscheidenbildung beteiligt, da die Bedeutung der Gliazellen für die Markscheidenbildung unbestritten bleibt. Die Gliazelle hat bei der Markscheidenbildung assimilatorische Funktionen und ist wahrscheinlich auch

an dem dauernden „turnover“, dem Umbau im Erhaltungsstoffwechsel der funktionstüchtigen Markscheide beteiligt. Auf jeden Fall beteiligen sich an der Stoffwechselstörung auch die Markscheiden von Axonen, deren trophisches Zentrum nicht zu den Prädilektionsstellen der Nervenzell-Veränderungen gehört. Bei einzelnen Fällen sind nahezu alle Markscheiden zerfallen, obwohl nur wenige Nervenzellgebiete die Stoffspeicherung oder sonstige Zellschädigungen zeigen. Auf der anderen Seite konnten wir — wie FRIEDRICH bei amaurotischer Idiotie — beobachten, daß z.B. im Ammonshorn, wo ein Gewebsuntergang nicht als Folge der Leukodystrophie, sondern wahrscheinlich als Krampfschaden erfolgte, die Glia unmittelbar neben schmalen Markstreifen mit „insuffizienten“ Gliazellen in völlig normaler Weise die Zerfallsprodukte von Nervenzellen in sudanophilen Fettkörnchenzellen abräumte. Es kann sich also in diesen Fällen nicht um eine prinzipielle Unfähigkeit der Gliazellen handeln, anfallende Lipoidabbauprodukte zu verarbeiten. Man darf annehmen, daß auch diejenigen Markfasern, die infolge übergeordneter Schädigungen der sekundären Degeneration verfallen, in normaler Weise abgebaut werden. Als sekundäre Degeneration wurde von allen Autoren die sehr häufige *Degeneration der Pyramidenbahnen* aufgefaßt. Der Fettabbau erfolgt hier aber nicht wie z.B. bei den Ammonhornschäden über ein sudanophiles Stadium, sondern geht mit der Bildung von „Prälipoiden“ einher, oft mit sehr kräftiger brauner Metachromasie. Wir möchten daher noch offen lassen, ob es sich hierbei wirklich um eine sekundäre Degeneration handelt, oder ob sich hier die primäre Störung nicht auf den ganzen cortico-spinalen Verlauf des Axons auswirkt.

Die Krankheit hat zu verschiedenen Zeiten verschiedene Benennungen gehabt. Die Mehrzahl der Untersucher hat sich auf den von BIELSCHOWSKY u. HENNEBERG geprägten Namen Leukodystrophie geeinigt. Dabei ist es zweckmäßig, die hier behandelte Gruppe nach dem Erstbeschreiber mit *Leukodystrophie* (Typ Scholz) zu bezeichnen, wie man bei den Fällen mit Globoidzellen ja auch vom Typ Krabbe spricht. Eine Scheidung in eine infantile und eine juvenile Form läßt sich dabei nicht mehr aufrecht erhalten, da die den Prozeß des Types Scholz kennzeichnenden Stoffwechselverhältnisse bis in sehr frühe Kindheitsstufen hineinreichen. Der wesentliche Unterschied zwischen den Typen Scholz u. Krabbe liegt nicht im Erkrankungsalter, sondern in den prinzipiell verschiedenen morphologischen und pathogenetischen Eigentümlichkeiten (Globoidzellen, keine Metachromasie, keine Nervenzellblähungen beim Typ Krabbe). Die von POSER und VAN BOGAERT gewählte Bezeichnung „leucodystrophy with glial insufficiency“ erscheint uns deswegen nicht genügend treffend, weil auch beim Typ Krabbe die Glia nicht frei von Insuffizienzerscheinungen ist.

C. Zur Chemie und Histochemie der Markscheiden-Zerfallsprodukte

Chemisch-analytische Untersuchungen über die Natur derjenigen Stoffe, die wir bei den metachromatischen Leukodystrophien angereichert finden, sind erst in den letzten Jahren in Angriff genommen worden. Es handelt sich um Befunde von BRANTE (1952), CUMINGS (1953, 1955) und EDGAR (1955, 1956). Voraussetzung für die Untersuchungen dieser Autoren war die Kenntnis der chemischen Zusammensetzung des normalen Gehirngewebes, speziell der Hirnlipide. Die Aufklärung dieser Fragen ist an die Namen THIERFELDER, KLENK, FOLCH, SPERRY, FEULGEN, THANNHAUSER, JOHNSON, MACNABB u. ROSSITER und BRANTE geknüpft (Übersichten bei BRANTE 1952 u. EDGAR 1955). Von besonderem Interesse waren die Vergleichsuntersuchungen an Gehirnen verschiedenster Altersstufen, wie sie SCHUWIRTH, ROSSITER, ROBACK u. SCHERER, BRANTE sowie EDGAR vornahmen. Sie machten es wahrscheinlich, daß in der Entwicklung des menschlichen Gehirns zuerst Ganglioside erscheinen, gefolgt von Phosphosphingosiden, denen sich als letztes die Cerebroside anschließen (referiert nach EDGAR). Auf die Aufeinanderfolge der Lipide beim Markscheidezerfall sind wir früher eingegangen (v. HIRSCH u. PEIFFER 1955).

Bei den metachromatischen Leukodystrophien fand BRANTE einen Anstieg des Neuraminsäuregehaltes. EDGAR u. CUMINGS sahen unabhängig voneinander einen Anstieg des Hexosamins, das ebenso wie die Neuraminsäure als Bestandteil der Ganglioside gilt, deren genaue Konstitution noch nicht vorliegt, in Annäherung aber von KLENK bestimmt wurde.

CUMINGS war so freundlich, Material unseres Falles Moos zu untersuchen. Er verglich Stücke aus Rinde, entmarkter weißer Substanz und normal wirkendem Mark. Seine uns mitgeteilten Befunde lauten:

	White ? more normal	Demyelinated White	Cortex
Total Phospholipid . . .	0.9	0.9	1.43
Total Cholesterol . . .	0.75	0.84	0.83
Free	0.73	0.74	0.74
Cerebroside	3.26	3.91	1.2
Water	84.7	87.9	86.5
All in g/100 g. Fresh tissue			
Neuraminic Acid . . .			180
Hexosamine	845	657	751
In mg/100 g. dry tissue			

CUMINGS schreibt uns hierzu:

„One striking feature so far is the extremely low phospholipid level. These were so low that we found it impossible to estimate sphingomyelin, that is in view of the amount of tissue available. Another remarkable feature are the high figures obtained for hexosamine. These figures parallel those found in the metachromatic

types of diffuse sclerosis or leucodystrophy. It is interesting that the cerebroside levels are not abnormal, while the neuraminic acid is also normal. There is as you can see no esterified cholesterol present".

Auch CUMINGS konnte also die besonders von EDGAR betonte Erhöhung des Hexosamingehaltes bestätigen.

Von wesentlich geringerem Wert für die Bestimmung der angereicherten Substanz sind die histochemischen Methoden, zumal die Differenzierung der Lipoide am Schnitt nur unter großen Vorbehalten vorzunehmen ist (LISON). PEARSE hält es lediglich für möglich, mit Hilfe von verschiedenen Lipoidlösungsmitteln, der PAS-Reaktion und des Metachromasie-Effektes die beiden großen Gruppen der Phospholipide (Lecithin, Kephalin, Sphingomyelin) und der Glykolipide (Cerebroside, Ganglioside) zu trennen. Zu gleichen Ergebnissen kamen wir auf Grund unserer Untersuchungen (v. HIRSCH¹ u. PEIFFER). Unsere Schlüsse zogen wir aus folgenden Ergebnissen: Die bei den metachromatischen Leukodystrophien angereicherten Substanzen sind im Schnitt durch Äther und Aceton (bei Vermeidung von Wasser) nicht herauslösbar, das heißt, sie geben noch die PAS-Reaktion und haben ihre Metachromasie nicht eingebüßt. Diese Farbreaktionen waren nach Vorbehandlung mit Pyridin, Alkohol-Chloroform oder 75% bzw. 96% Alkohol nicht mehr zu erhalten, was dafür spricht, daß diese Mittel die Zerfallsprodukte herauslösen. Diese Lösungseigenschaften stimmen mit denen der Sphingomyeline, Cerebroside und Ganglioside überein. Eine histochemische Trennung der beiden letzten Stoffe schien uns nicht möglich. Gegen die von DIEZEL entwickelte Bialsche Reaktion am Schnitt zur Bestimmung der Ganglioside hatten sich SVENNERHOLM u. EDGAR kritisch gewandt. Eine gewisse Differenzierung schien uns jedoch zwischen den Glycosphingosiden (Cerebroside und Ganglioside) und den Sphingomyelen möglich, da die letzteren zwar PAS-positiv reagieren, aber nach BRANTE keine Metachromasie zeigen. Der Metachromasie-Effekt der basischen Anilinfarbstoffe, speziell des von uns wegen der Qualität und Haltbarkeit der Färbung bevorzugten Kresylvioletts hängt wahrscheinlich mit der Molekulargröße, der Micellarstruktur und bei den Markscheiden nach WISLOCKI u. SINGER sowie LISON von der Sulfatidgruppe der Cerebroside ab. Da wir mit essigsaurer Kresylviolettlösung eine verschiedene Metachromasie für normale Markscheiden (burgunderfarben), den Speicherstoff (Gangliosid) der amaurotischen Idiotie (blau-violett bis karmesinfarben) sowie die metachromatischen Leukodystrophien (burgunderfarben bis braun) fanden, nahmen wir an, daß wir es

¹ Herr Dr. TH. VON HIRSCH, seinerzeit wissenschaftlicher Mitarbeiter am Hirnpath. Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, hat die chemischen Aspekte der damaligen Arbeit und die histochemische Methodik mit unzähligen Vergleichsuntersuchungen erarbeitet. Ohne seine Vorarbeit wäre auch dieser Beitrag nicht möglich gewesen.

zwar mit stark sauren, in sich aber unterschiedlichen Estern von Glycosphingosiden zu tun haben, ohne die letzteren aber näher definieren zu wollen. Wir hielten es für möglich, daß neben ihnen und eventuell an sie gebunden noch andere Stoffe vorkommen, die auch noch nach Alkoholextrektion mit Sudanschwarz B und PAS reagieren.

DIEZEL nahm ursprünglich einen ähnlichen Standpunkt ein, schloß aber 1957 auf Grund weiterer Untersuchungen, daß es sich bei den angereicherten Stoffen um einen Glykolipoproteid-Komplex (ein andermal spricht er von einem Glycerin-Phosphatid) handele, der polyphenolhaltig sei und aus dem durch wechselnd starke Oxydation und Polymerisation Melanine entstehen könnten. DIEZEL nimmt an, daß das Lipofuscin, das physiologische Lipopigment des Pallidums und das Lipopigment in den Nervenzellen adulter orthochromatischer Leukodystrophie-Fälle miteinander verwandt sind und sich aus dem gleichen polyphenolhaltigen Lipoide ableiten lassen. Er postuliert, daß zwischen den Zerfallsprodukten des Markes der kindlichen Leukodystrophie und den eine Eigenfärbung zeigenden Lipochromen einiger Altersfälle Übergänge bestehen und folgert aus dieser Hypothese, daß die letzteren — nicht metachromatischen-Formen zu den Leukodystrophien zu zählen sind. DIEZELS Vorstellung vom Übergang polyphenolhaltiger Lipoide über Dopachinon-Verbindungen zu Melanin ist insofern interessant, als es einige Fallbeschreibungen von Leukodystrophien gibt, bei denen man eine Störung im Stoffwechsel der Nebennieren und des Adrenalins annehmen kann: WALTHERDS Fall Rudi Br. (ein Vetter des Falles von SCHOLZ 1925) zeigte eine braune Hautpigmentierung, ein Addisonbild ferner der Fall von SIEMERLING u. CREUTZFELDT 1923, außerdem Fälle von HAMPEL 1937, FOG 1937/38 u. WEBER 1940.

Wir glauben, daß es eine Überforderung der histochemischen Methoden bedeutet, wenn man mit ihrer Hilfe zu einer chemischen Differenzierung oder gar Bestimmung so komplizierter Gebilde wie der im Gehirn vorkommenden Lipoide und Proteolipide kommen will. Wie kritisch alle Methoden betrachtet werden müssen, bei denen — wie auch schon bei uns — Lipoidlösungsmittel am Schnitt verwandt werden, darauf haben schon 1925 KAUFMANN u. LEHMANN, jüngst wieder EDGAR u. DONKER hingewiesen. Sie fanden bei Vergleichsuntersuchungen zwischen histochemischen Methoden und chemischer Analyse am gleichen Block stark differierende Ergebnisse. Die von uns angegebene Methodik sollte vor allem dazu dienen, dem neuropathologischen „Praktiker“ ein differentialdiagnostisch verwertbares Mittel in die Hand zu geben. Es muß dabei aber nochmals darauf hingewiesen werden, daß der erstmal von ALZHEIMER 1910 beschriebene Farbumschlag des Kresylvioletts zu braun keineswegs in jedem Fall von metachromatischer Leukodystrophie so deutlich hervortritt, wie man es nach dem Studium der Monographie von DIEZEL

annehmen könnte. Es ist durchaus möglich, daß der Untersucher, falls er nur ein kleineres Gewebsstück zur Verfügung hat, nur die auch bei normalen Markscheiden erhältliche rosa bis purpurfarbene Metachromasie, nicht aber den Farbumschlag nach braun zu Gesicht bekommt. Wir haben versucht, diesen Branton dadurch zu „demaskieren“, daß wir bei einem pH zwischen 7 und 9 färbten, bei dem er stärker hervortritt. Bei gleicher Methodik — Voraussetzung aller Äquivalentbilder — konnten wir, wie schon früher erwähnt, eine braune Metachromasie bei Fällen mit „normalem“ Markscheidenzerfall zu Cholesterinestern (multiple Sklerose, Erweichungen) nur ganz selten in Einzelzellen nachweisen, offenbar als zufällig getroffenes Durchgangsstadium. Daß es sich bei dem braun metachromatischen Stoff um eine Substanz handelt, die bei der Markscheidenbildung und dem Zerfall der Markscheiden regelmäßig kurz auftritt, halten wir ebenso für möglich wie DIEZEL.

Durch chemische Analyse ist bis jetzt im Entmarkungsgebiet der metachromatischen Leukodystrophien durch EDGAR u. CUMINGS nur ein hoher Hexosamingehalt gesichert worden. EDGAR erwog daraufhin die Möglichkeit, daß es sich bei den angereicherten Stoffen um ein pathologisch aufgebautes Gangliosid handelt. JATZKEWITZ konnte an Hirngewebe unserer Fälle Moos und Ki kürzlich mit neuartigen biochemischen Trennungsverfahren feststellen, daß für die braune Metachromasie der schon bekannte Cerebrosidschwefelsäureester und möglicherweise ein noch unbekannter phosphorhaltiger Ester verantwortlich sind. Inwieweit es sich hierbei um komplizierter aufgebaute Verbindungen handelt, werden weitere Untersuchungen zu zeigen haben. Es ist auf jeden Fall interessant, die bisherigen Ergebnisse der chemischen Analyse mit einigen Daten über die Entwicklung der Markscheide zu vergleichen: MACARTHUR u. DOISY untersuchten den Gehalt der Markscheide an Cerebrosidsulfatid und stellten fest, daß der Sulfatidgehalt kurz nach der Geburt am höchsten ist. Möglicherweise nähert sich also die metachromatische Form der Leukodystrophie wenigstens hinsichtlich des Sulfatidgehaltes dem Lipoidspektrum der perinatalen Periode. Betrachtenswert ist auch die Zusammensetzung der Fettsäuren. Nach einer Zusammenfassung von EDGAR (1955) ändert sich diese im Verlaufe der Markscheidenentwicklung. Zunächst herrschen C18-haltige Fettsäuren vor, besonders zu den Gangliosiden gehörig. Später treten die den Cerebrosiden eigenen C24-Fettsäuren in den Vordergrund. Von einer näheren Betrachtung der Fettsäurearten kann weitere Aufklärung erwartet werden, nicht zuletzt auch, wenn man die cerebralen Lipoide mit den mittels der Austinschen Methode gewonnenen metachromatischen Lipoiden aus den Nierentubuli vergleicht. Daß die in der weißen Hirnsubstanz angereicherten Stoffe Eiweißverbindungen eingehen können, ist aus ihren histochemischen Reaktionen und den wechselnden Lösungseigenschaften zu schließen.

Ähnliche Varianten kennen wir von den Lipoidosen her (CUMINGS, DIEZEL). Es ist sogar durchaus wahrscheinlich, daß die chemischen Analysen bei verschiedenen Fällen derselben Leukodystrophie-Form unterschiedlich ausfallen, da gerade bei diesen wohl encymatisch bedingten Stoffwechselstörungen je nach Alter des Patienten und Länge des Verlaufes verschiedene Stadien vorliegen.

Zusammenfassung

Schilderung von 5 pathologisch-anatomisch untersuchten neuen Fällen von Leukodystrophie (Typ Scholz). Bei 3 Familien kamen Geschwistererkrankungen vor (weitere 5 allerdings nur klinisch skizzierte Fälle). Pathologisch-anatomisch ließ sich ebenso wie bei der Nachbearbeitung von 3 Erwachsenen- und 5 Kinder- und Jugendlichen-Fällen der Literatur regelmäßig eine früher nicht beobachtete Metachromasie der Markscheiden-Abbauprodukte nachweisen. Es fanden sich mit histochemischen Methoden Lipoidspeicherungen in den Nervenzellen bestimmter Gebiete, bevorzugt im Nucleus dentatus und in den Hirnnervenkernen. Ein Fall war mit einer Kleinhirnatrophie kombiniert. Die Erwachsenen-Fälle unterscheiden sich morphologisch nicht von den kindlichen Fällen, klinisch aber dadurch, daß bei wesentlich längerem Verlauf schizophrene- und paralyseähnliche Bilder auftreten können, während kindliche Fälle durch grobe neurologische Störungen (Spastik, Verlust der Sinnesfunktionen) ausgezeichnet zu sein pflegen. Der Krankheit liegt wahrscheinlich eine allgemeine encymatische Störung des Lipoidstoffwechsels zugrunde. Sie ist den Lipoidosen anzugehören.

Literatur folgt in der Arbeit über die nicht metachromatischen Leukodystrophien.

Dr. JÜRGEN PEIFFER, Univ.-Nervenklinik Würzburg, Füchleinstraße 15