

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

## Über die nichtmetachromatischen Leukodystrophien\*

Von

JÜRGEN PEIFFER

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Mai 1959)

In den vorangehenden Arbeiten haben wir den Typ Scholz und den Typ Krabbe der Leukodystrophien behandelt. Der letztere bevorzugt das Kleinkindesalter und zeigt morphologisch die charakteristischen mehrkernigen Globoidzellen, während eine Metachromasie der Markscheidenabbauprodukte und eine Anreicherung der metachromatischen Lipoidkomplexe in den Nervenzellen und einigen Körperorganen fehlen. Diese wiederum charakterisieren den Typ Scholz, der — in der Regel familiär auftretend — das Kindes- und Jugendalter bevorzugt, aber auch im Erwachsenen-Alter vorkommt. Zu den Leukodystrophien sind außerdem die Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit, die einfache orthochromatische Form (neutral fat leucodystrophy bei POSER u. VAN BOGAERT) und die orthochromatische Erwachsenen-Form zu zählen, bei der in den Abräumzellen eisenhaltige Granula auftreten, die als Eigenpigment anzusprechen sind (VAN BOGAERT u. NYSSEN). POSER u. VAN BOGAERT fügten in ihrer Übersichtarbeit als letzte Art noch die „leucodystrophy with spongy degeneration of the neuraxis“ an, die von J. E. MEYER als Ödemkrankheit des frühen Kindesalters bezeichnet und insofern auch genetisch anders gedeutet wurde. Den Leukodystrophien ist gemeinsam, daß ihnen eine endogene Störung im Auf-, Um- oder Abbau der Markscheiden zugrunde liegt, soweit man dies nach dem gegenwärtigen Wissensstand beurteilen kann. Wir wollen in dieser Arbeit die „einfache“ und die adulte pigmenthaltige orthochromatische Form behandeln.

### A. Die einfache orthochromatische (neutral fat) Leukodystrophie

Die Diagnose dieser Form ist eigentlich nur per exclusionem zu stellen: Sie betrifft diejenigen diffusen Entmarkungskrankheiten, die weder Globoidzellen noch metachromatische Abbauprodukte, weder eine

\* Unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

abnorme Stoffspeicherung in den Nervenzellen noch entzündliche Infiltrationen aufweisen, die über das Resorptiv-Reaktive hinausgehen. Verständlicherweise können gerade bei der Beurteilung der entzündlichen Reaktionen Differenzen darüber auftauchen, ob man einen Fall zur orthochromatischen Leukodystrophie oder zu der Schilderschen Krankheit zählen soll. Morphologisch kann das Bild dem der intervallären Verlaufform der CO-Vergiftung ähneln, von der sich der klinische Verlauf aber deutlich unterscheidet. Das Kennzeichen des leukodystrophischen Prozesses liegt in dem stark verzögerten Lipoidabbau, der hier allerdings schwerer zu beweisen ist als bei den übrigen Leukodystrophie-Formen. Insofern erscheint es auch möglich, daß das letzte Wort über diese „einfache“ orthochromatische Markkrankheit als Sonderform der Leukodystrophie noch nicht gesprochen ist.

Die Ahnherren dieser Leukodystrophie zu nennen, fällt schwer, da ihre Differenzierung von den metachromatischen Formen in der älteren Literatur schwer möglich ist. HALLERVORDEN nennt als frühesten Beschreiber SCHALTENBRAND (1927). HALLERVORDEN bespricht auch die Schwierigkeiten, diese Form als „degenerativ“ von der Schilderschen Krankheit und der multiplen Sklerose abzugrenzen. Möglicherweise gehören nach HALLERVORDEN hierher Fälle von GAGEL (1927) sowie GLOBUS u. STRAUSS (1928). POSER u. VAN BOGAERT nennen die Fälle von EINARSON, NEEL u. STRÖMGREN (Fall XIV), TANS, JERVIS sowie EDGAR u. VAN MIERTS. Wir fügen folgende Beobachtung hinzu:

**Fall Günther Mo** (FA Nr. 209/54)<sup>1</sup>. Vatervater Sonderling. Der Vater zeigt akromegale Züge. Erstes Kind: 9 Jahre alter gesunder Bub. Zweites Kind: Günther (s. u.!). Drittes und vierstes Kind: Zwillinge. Der männliche Zwilling starb kurz nach der Geburt; der weibliche, jetzt 7 Jahre alt, leidet unter pavor nocturnus.

Normale Geburt. Lernte rechtzeitig zu laufen und zu sprechen und schien geistig rege zu sein. Mit 1 Jahr Masern. Mit  $2\frac{3}{4}$  Jahren stieß sich der Junge zweimal an der rechten Stirnseite (offenbar keine Commotio cerebri). Seit dieser Zeit nicht mehr so folgsam. Zunehmend tolpatschig, besonders mit den Händen. Mit  $3\frac{1}{2}$  Jahren ziemlich plötzlich erregter, sehr nervös und unruhig, schlief schlecht und phantasierte viel. 4 Wochen später soll der Gang unbeholfen geworden sein. Nachschleppen des linken Beines, öfters Hinfallen. Keine Krämpfe. Hin und wieder Erregungsstände, in denen er viele seiner Spielsachen mutwillig zerstörte. Ließ wieder Stuhl und Urin unter sich.

Aufnahme im Krankenhaus Kronach mit  $3\frac{3}{4}$  Jahren. *Befund:* Spastische Parese beider Beine, Fußklonus und Babinskisches Zeichen beiderseits. Das Kind konnte nicht mehr allein gehen, sich schlecht aufsetzen und taumelte beim Gehversuch auffallend unter Nachziehen des rechten Beines. Es schrie bei körperlicher Berührung auf, sprach nur einzelne, meist unverständliche Worte oder antwortete mit Schimpfworten. Das Kind blieb in den folgenden Wochen völlig apathisch. Die

<sup>1</sup> Wir danken Herrn Prof. Dr. GRÜNING, Chefarzt am Kreiskrankenhaus Kronach, Herrn Dr. ELBEL, Kronach und Herrn Obermedizinalrat Dozent Dr. BAUMER, dem Direktor der Städtischen Nervenklinik Bamberg für die Überlassung der Krankengeschichte.

Pyramidenbahnzeichen verstärkten sich und hinzu traten Störungen der Koordination. Am li. Arm entwickelte sich ein Rigor und ein Intentionstremor. Da das Kind nicht zurückzuckte, wenn man plötzlich mit der Hand auf sein Gesicht zufuhr, konnte man auf Erblindung schließen. Der Augenhintergrund ließ li. eine leichte temporale Abblässung mit verschwommenen Papillengrenzen erkennen. Leichte Ptosis und Horizontalnystagmus. Zeitweise Schnauzkrämpfe sowie Zuckungen der Gesichtsmuskulatur wie bei einer Chorea.

Im *EEG* bestand eine hochgradige Verlangsamung des Grundrhythmus mit Krampfspitzen, die am stärksten fronto-präzentral rechts lokalisiert waren. Im *Luftencephalogramm* leichte Abrundung und Hochziehung der Ventrikelen, wenige Wochen später bereits eine symmetrische Erweiterung der Seitenventrikel einschließlich der Unterhörner, während der 3. und 4. Ventrikel weniger stark erweitert waren. Die äußeren Liquorräume erschienen normal. Auf der Schädelübersichtsaufnahme sah man lediglich eine auffallende Dehiszenz der Schädelnähte. Bei der *Liquoruntersuchung* wechselte die Zellzahl zwischen 12 und 30/3 Zellen. Der Gesamteiweißwert stieg von 1,3 über 3,4 auf 8,0 bei einem Quotienten von 0,7—0,8. In den Mastixkurven bestand eine tiefe Linkszacke. Die Wassermann- und Meinicke-Reaktionen waren im Liquor bei der ersten Punktions negativ, bei einer späteren — wahrscheinlich unspezifisch — zweifach positiv, die Cardiolipin-Reaktion negativ. Im Blutserum waren die Reaktionen negativ. Sabin-Feldmann-Titer nicht erhöht, KBR auf Toxoplasmose negativ.

*Verlauf.* Eine Woche nach der Aufnahme in die Bamberger Nerven-Klinik hatten sich bei zunehmender Verschlechterung des Zustandes choreo-athetotische Hyperkinesen im li., seltener im re. Arm eingestellt. Das Bewußtsein war getrübt. In den letzten 8 Lebenswochen traten Schluckbeschwerden auf. Die Temperatur erhöhte sich unbeeinflußbar auf über 42° C. Das Kind starb mit 4 Jahren nach wenigstens halbjährigem Krankheitsverlauf.

*Eine Allgemeinsektion* wurde nicht vorgenommen.

*Hirnsektion.* 1140 g schweres formolfixiertes Gehirn. Die Windungen erscheinen vor allem im Bereich der Occipitallappen auffallend schmal und reichlich gefältelt, doch liegt keine stärkere Verbreiterung der Windungsfurchen vor. Die Meningen sind über der frontalen Konvexität milchig getrübt und vor allem über den Furchen leicht verdickt. Der basale Gefäßring ist zartwandig und normal konfiguriert. Die pialen Gefäße sind über den Occipitallappen bis in die feinsten Ästchen injiziert. Nur angedeutet erweitertes Ventrikelsystem. Marklager in Groß- und Kleinhirn prall elastisch und derber als gewöhnlich. Im parietal und occipitalen Marklager starkes Hervortreten gestauter, erweiterter Gefäße. Die Schnittfläche des Markes fühlt sich an wie eine schlecht rasierte Haut. Im ganzen zeigt das Mark eine etwas graue Tönung, Rinde, U-Fasern und Stammganglien zeichnen sich aber gut ab. Medulla oblongata etwas schmal, doch wohl proportioniert und ohne deutliche Atrophie der Pyramidenbahnen.

*Histologischer Befund.* Auf dem Markscheidenschnitt durch die Großhirnmarklager findet sich nur eine angedeutete Abblässung der Markscheiden. Diese zeigen häufig ösenartige Aufreibungen, jedoch keine Markballen oder sichere Zerfallsvorgänge. Man ist angesichts dieses Befundes überrascht, bei der Fettfärbung zahlreiche über das ganze Marklager verstreute, frontal am dichtesten liegende sudanophile Fettkörnchenzellen zu sehen. Es handelt sich um Fetttropfen, die in den Zelleib der ortständigen Glia eingelagert sind. Man vermißt eine Verdichtung von Fettkörnchenzellen um die Gefäße. Prälipide Stoffe kommen nicht vor. Dementsprechend fehlen auch metachromatische Anfärbungen der Markscheiden-Abbauprodukte. Keine eisenpositiven Granula. Auf dem Nissl-Bild

erkennt man vermehrt — meist gemästete — Astrocyten, außerdem spärliche Gefäßwandinfiltrate aus Plasmazellen und eingestreuten Lymphocyten. Im Thalamus liegt ein lockeres Gliahäufchen. Die Nervenzellen sind in Rinde und Stammganglien gut erhalten. Im Marklager finden sich auffallend viel Nervenzellen. Die Achsenzylinder sind relativ gut erhalten und zeigen eine nur leichte Lichtung mit Frakturierungen. Die Gefäße im Mark treten stark hervor und sind prall gefüllt, jedoch nicht thrombosiert. Häufig sind sie von einem exsudaterfüllten Hof umgeben. Auf dem Holzer-Präparat sieht man eine deutliche Vermehrung der Gliafasern im ganzen Großhirnmark mit eingestreuten, nicht sehr dichtliegenden großen Faserbildnern. Die Ammonshörner sind gut erhalten, Fettkörnchen fehlen, die Gliafasern sind nicht verdichtet. Die Nervenzellen des Nucl. dentatus und der Kleinhirnrinde sind ungeschädigt. Auf den Schnitten durch die schmale Medulla oblongata vermißt man Veränderungen an den Pyramidenbahnen. Es finden sich in ihrem Bereich lediglich zwei lockere Gliahäufchen, sonst wie in der übrigen Medulla kein krankhafter Befund.

Ein 4 Jahre alter Knabe starb nach einer mindestens 6 Monate dauernden Krankheit, die mit Koordinationsstörungen und möglicherweise Absencen begann, denen sich eine Paraparese anschloß, die innerhalb von Monaten in eine Tetraspastik überging. Horizontalnystagmus, Ptosis und Amaurose, zuletzt choreo-athetotische Hyperkinesen. Es bot sich also das relativ unspezifische Bild einer diffusen Markerkrankung, das sich durch das Fehlen der charakteristischen EEG-Veränderungen lediglich von der van Bogaertschen subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis abgrenzen ließ. Pathologisch-anatomisch fällt die Divergenz zwischen dem geringen Markscheidenzerfall und der Häufigkeit der im allgemeinen noch nicht zu den Gefäßen abgewanderten sudanophilen Abbauprodukte auf. Auch die Achsenzylinder sind relativ wenig alteriert, während die Fasergliose im Mark recht deutlich ist. Derartige Befunde sind von der van Bogaertschen subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis (LESS) her bekannt. In unserem Fall fehlen aber die dort sehr ausgeprägten entzündlichen Veränderungen, ebenso fehlen die bei der LESS allerdings auch nur fakultativen Einschlußkörperchen. Einige Gefäße zeigen zwar Lymphocyten- und Plasmazell-Infiltrate, ja auf dem Thalamusschnitt und in der Medulla finden sich sogar drei lockere Gliahäufchen, — dennoch sind die entzündlichen Veränderungen allgemein so gering, daß eine primär entzündliche Erkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Das Parenchym ist vom Krankheitsprozeß nicht betroffen. Die Häufigkeit der Nervenzellen innerhalb der weißen Substanz deutet auf eine gewisse Migrationshemmung. Die Gefäßstauung in den hinteren Hirnabschnitten ist nicht Folge einer Sinusthrombose. Sie ist so gering, daß die Markveränderungen nicht mit ihr in Verbindung gebracht werden können. Hinsichtlich der Orthochromasie und des Fehlens primär entzündlicher Veränderungen entspricht dieser infantile Fall völlig den folgenden adulten Fällen. Als Unterscheidungsmerkmal tritt bei den

letzteren lediglich ein Eigenpigment hinzu. Außerdem ist die Entmarkung viel stärker ausgeprägt und bestimmt das Bild so, daß an der Eingliederung als Leukodystrophie kein Zweifel erhoben werden kann.

#### B. Erwachsenenform mit orthochromatischen Markscheiden-Zerfallsprodukten von hellbrauner Eigenfarbe (van Bogaert und Nyssen)

DIEZEL hat einige schwer rubrizierbare Einzelbeobachtungen (VAN BOGAERT u. NYSSEN, SIMMA) mit zwei Fällen von RICHARDSON aus dem Bostoner General Hospital zu einer eigenen Gruppe zusammengefaßt. Sie ist dadurch gekennzeichnet, daß im Gegensatz zum Typ Scholz eine Metachromasie der Markscheiden-Abbauprodukte ebenso fehlt wie eine Blähung der Nervenzellen. Man findet den normalen Myelinabbau über sudanophile Körnchenzellen, wenn auch das offensichtlich lange Liegenbleiben der Abräumzellen für ein verzögertes Abbautempo spricht. Im Gegensatz zu der sich hierin gleich verhaltenden Gruppe der einfachen nichtmetachromatischen Leukodystrophie sieht man im Mark aber in lockerer Anordnung Körnchenzellen, die Granula enthalten und eine gelbbraune Eigenfarbe besitzen. Sie färben sich bei Nissl- und Kresyl-violett-Färbung grünlich-schwarz, sind zum mindesten zum Teil sudanophil und geben eine positive Eisenreaktion. Bei den bisher beschriebenen Fällen handelt es sich um Erwachsene im mittleren und höheren Lebensalter. VAN BOGAERT u. NYSSEN beschrieben eine familiäre Erkrankung. Einen weiteren Fall aus dem Institut von Herrn Prof. SCHOLZ konnten wir DIEZEL dort demonstrieren. Er erwähnt ihn bereits als „Fall Becker“ in seiner Monographie. Diese Krankheitsgruppe ist deswegen von großem theoretischen Interesse, weil DIEZEL der Meinung ist, daß es kontinuierliche Übergänge von den metachromatischen Leukodystrophien (Typ Scholz) zu diesen Fällen gibt. Das Eigenpigment in den Körnchenzellen wird von DIEZEL als Melanin aufgefaßt, entstanden aus dem metachromatischen Stoff, den er für einen Glycerinphosphatid-Polyphenolkomplex hält. DIEZEL verficht die Hypothese, daß aus diesen Stoffen über eine Dopa-Chinon-Verbindung Melanin entstünde. Wir möchten uns dazu an Hand zweier eigener Fälle äußern. Der erste ist in einer Dissertation von R. WAHREN (Würzburg) verwendet worden.

**Fall E. Beck** (FA Nr. 112/53). Eine Schwester im Alter von 5 Monaten an Krämpfen gestorben, sonst keine Nerven- oder Geisteskrankheiten in der Familie bekannt. Zwei gesunde Töchter.

Bis 1945 Prokurist, danach noch etwas selbständig kaufmännisch tätig. Seit dieser Zeit auffälliges Nachlassen der Leistungsfähigkeit. Die Ehefrau bemerkte vor Kriegsende einen zunehmenden Initiativeverlust, der später vorübergehend an eine gehemmte Depression denken ließ. Wegen der sich verstärkenden Aspontaneität und Stumpfheit mußte man aber eine organische Hirnerkrankung für wahrscheinlicher halten. B. war affektiv nicht mehr ansprechbar. Schon 1950 erlosch seine

Anteilnahme an der Familie. Außer kurzen Grußworten sprach er in den letzten Jahren spontan fast nichts mehr. Seit 1951 Einnässen. Aufnahme in die Universitäts-Nervenklinik München im Februar 1952, wo außer nicht ideal runden Pupillen neurologisch kein sicher krankhafter Befund erhoben werden konnte. B. war dort teilnahmslos. Antworten kamen bei der Untersuchung sehr langsam, oft mußte mehrmals gefragt werden. Die Aufmerksamkeit war schlecht zu fixieren. Deutlich herabgesetztes Urteilsvermögen. Gedächtnislücken. Schon frühes Abbrechen bei freier Wortassoziation. Benehmen korrekt, höflich. Spricht spontan fast nichts,

antwortet jedoch prompt auf Anrede. Im EEG Allgemeinveränderungen mit Verlangsamung des Grundrhythmus. *Liquorbefund* normal. Auf Grund des *Luftencephalogramms* mit Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume über beiden Frontallappen wurde die *Diagnose* auf Picksche Krankheit gestellt.

Nach der Verlegung in das Nervenkrankenhaus Haar schnelle Zunahme des psychischen Verfalls. B. wirkte dort dement und stirnhirnverändert. Jede feinere Differenzierung in Bewegung und Ausdruck ging verloren. Keinerlei Spontaneität mehr. Mimik praktisch aufgehoben. Nestelbewegungen der Finger. Blaseninkontinenz. Gewichtsabnahme. Entwicklung einer Bronchopneumonie, der der Patient im Mai 1953 nach 8 jährigem Krankheitsverlauf erliegt.



Abb. 1. Fall Beck. Markzerfall und Sklerosierung in den dorsalen und lateralen Partien des Stirnhirns. Starke Erweiterung des Vorderhorns. Frontalschnitt

Fallschnitten findet sich keine Verschmälerung der Rinde, hingegen eine diffuse Veränderung besonders der dorsalen Partien der Marklager, die neben einer grauen Verfärbung eine spongiosis Struktur und eine eigentlich derbe Konsistenz mit erheblichem Volumenschwund aufweisen (Abb. 1). Diese die Ventrikel teilweise umschließende Veränderung der Marklager verliert sich occipitalwärts vor Erreichung der Zentralfurche. Die U-Fasern heben sich in den betroffenen Partien in weißer Farbe ab, der Balken ist hier auf Zündholzdicke reduziert. Der Thalamus ist deutlich atrophisch. Sonst finden sich keine Veränderungen.

*Histologischer Befund.* Die Markscheiden-Präparate vom Stirnhirn demonstrieren einen ausgedehnten Markscheidenschwund, der an der Ventrikelwand fast vollständig ist und kurz vor Erreichung der U-Fasern aufhört. Die ventrikelnahen Bezirke sind — wie besonders gut die Gliafaser-Färbung zeigt — stark spongiosis aufgelockert. Nur in der Tiefe des Marklagers sind noch einzeln liegende Markfasern

*Befund der Hirnsektion.* Es besteht eine erhebliche symmetrische Volumenreduktion beider Stirnlappen. Auf

mit perl schnurartigen Auftreibungen zu erkennen. Abräumzellen heben sich bei der Markscheiden-Färbung (Schröder) nur ganz vereinzelt schattenhaft ab. Das Sudanrot-Präparat zeigt aber, daß sudanophile Fettröpfchen doch in größerer Menge über das Entmarkungsgebiet verteilt sind. Nur selten sammeln sie sich in Form typischer Fettkörnchenzellen um die Gefäße. Hin und wieder sieht man anstatt der leuchtend roten sudanophilen Fettstoffe auch stumpf orange-ockerfarbene Zellen, den „Prälipoiden“ entsprechend. Eine Färbung zur Darstellung der Metachromasie mit essigsaurer Kresylviolettlösung zeigt aber, daß sich nirgends im Mark eine

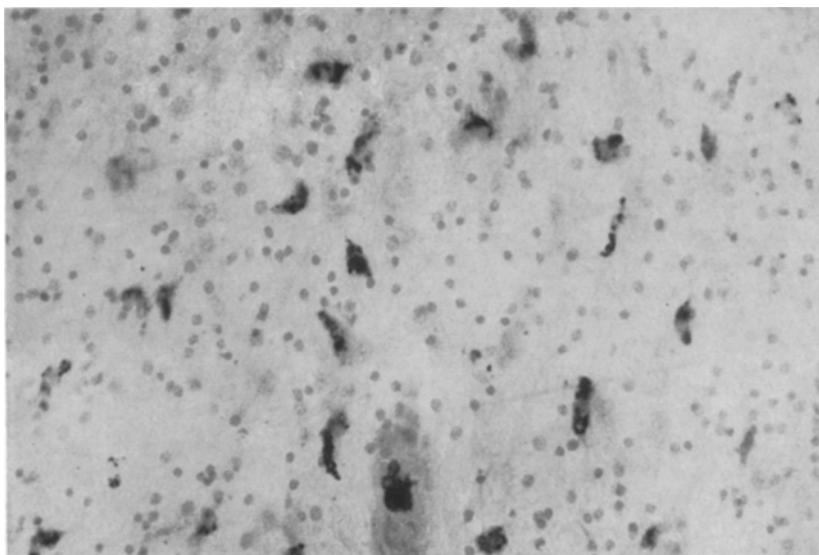


Abb. 2. Fall Beck. Die Eisenfärbung (GOMORY) zeigt, daß Abräumzellen und fixe Gliazellen im Mark häufig körnige Einschlüsse besitzen, die eine Eisen-Reaktion geben

charakteristische Metachromasie wie beim Typ Scholz findet. Das Holzer-Bild bestätigt das Vorliegen einer diffusen Sklerosierung des Marklagers. Zwischen dem Fasernetz liegen öfters große Faserbildner. Es fällt bei dieser Färbung auch auf, daß sich eine Reihe von Abräumzellen hellgelb bis gelbbraun anfärben. Die gleiche Farbe zeigen diese Zellen auch auf dem ungefärbten Schnitt. Die Körnchen besitzen also eine Eigenfarbe. Die Zellen bzw. die in ihnen enthaltenen Körnchen geben eine lebhafte Eisen-Reaktion (Abb.2). Sie treten auch bei der van Gieson- und der Azan-Färbung gut zutage. Die letztere hebt die häufigen gemästeten Astrocyten hervor. Die Markveränderungen verlieren sich caudalwärts noch vor der Zentralregion. Mit den Markscheiden sind auch die Achsenzylinder größtenteils zugrunde gegangen. Man sieht nicht selten Axon-Auftreibungen und Kugelbildungen.

Wegen der Differentialdiagnose zum Typ Scholz untersuchten wir nicht nur die Metachromasie, sondern auch die Nervenzellen derjenigen Gebiete, in denen man beim Typ Scholz Blähungen und Einlagerungen metachromatischer Stoffe beobachten kann. Weder im Nucl. dentatus noch im Thalamus und im Pallidum oder in der zona rubra substantiae nigrae und in anderen Nervenzellgebieten finden sich entsprechende Veränderungen. Die Nervenzellen sind abgeschen von einzelnen tigrolytischen, das Bild der primären Reizung zeigenden, Zellen im Cingulum-Bereich gut erhalten.

Bei einem mit 55 Jahren verstorbenen Mann begann 6—7 Jahre vor seinem Tode ein langsam fortschreitendes Krankheitsbild, das zu hochgradiger Merkschwäche, zu Aspontaneität und schließlich Demenz führte und einer Pickschen Atrophie ähnelte. Die Sektion ergab eine Sklerosierung des frontalen Marklagers, verbunden mit Entmarkung und reichlichem Vorkommen sudanophiler Fettkörnchenzellen. Zwischen ihnen lagen Gliazellen, die mit gelblichen Eigenpigmentkörnchen erfüllt waren. Einzelne primär gereizte, stark aufgeschwollene Nervenzellen in der Rinde des Cingulums.

**Fall Therese Ho** (FA Nr. 108/40)<sup>1</sup>. Die Pat. wurde mit 37 Jahren in die Universitäts-Nervenklinik Tübingen eingeliefert. Sieben Geschwister der Pat. sind gestorben, von ihnen sei eine Schwester „kindisch“ geworden. Drei Geschwister leben, eine sei „melancholisch“.

Als Kind „Zahngichter“ (Fieberkrämpfe?). Mittelmäßige Schülerin, die eine Klasse repetieren mußte. Seit 2—3 Jahren könne sie ihren Haushalt nicht mehr ordentlich führen. Sie sei sehr vergeßlich geworden. Ihr Mann müsse ihr morgens sagen, was sie tagsüber tun solle. Früher habe sie ihren Kindern bei den Schulaufgaben helfen können, dies ginge schon seit einiger Zeit nicht mehr. Gleichzeitig mit dem Auftreten der Merkschwäche sei die Pat. depressiv geworden, weine viel, fühle sich ängstlich, sobald sie allein sei. Es treibe sie umher, sie laufe seit einem Jahr häufig plötzlich in den Wald oder an den See. Sie war selbst zum Arzt gegangen, weil sie das Gefühl hatte, nicht mehr denken zu können.

Bei der Aufnahme zeitlich und örtlich orientiert. Drängte nach Hause. Weinerlich unruhig, wirkte ratlos, gleichgültig, affektiv etwas abgestumpft, manchmal ausgesprochen läppisch. Sie war nicht in der Lage, ihr Bett selbst zu machen oder sich die Schuhe anzuziehen. Hierbei handelte es sich offenbar um eine apraktische Störung. Neurologisch fanden sich eine entrundete Pupille, beiderseits ein Babinski-sches und Rossolimosches Zeichen. Die Bauchhautreflexe waren nicht sicher auslösbar. Normaler Liquorbefund bei 2 Untersuchungen in 4 wöchigem Abstand. Bei der *Luftencephalographie* fand sich eine symmetrische Erweiterung beider Vorderhörner und vermehrte subarachnoidale Luft über dem Stirnhirn. Bereits nach 3 monatigem Klinikaufenthalt hatte sich der Zustand der Pat. sehr verschlechtert. Sie machte einen teils ratlos depressiven, teils angstvoll getriebenen Eindruck, bot hochgradige Gedächtnisausfälle und zeigte einen Trieb, allerlei wertlose Dinge zu sammeln. Sie ließ Urin unter sich und schmierte mit Kot. Es bestand eine starke Polyphagie. Bei der Aufnahme in Kaufbeuren Klagen über starke Kopfschmerzen. Nach wie vor sehr ängstlich und traurig verstimmt. Jammert in einem fort: „Ich kann nicht denken“. Zeitlich völlig desorientiert. In den folgenden Monaten weiterer Persönlichkeitsabbau. Zerreißt alles, ist selbst zu einfachsten Arbeiten nicht zu gebrauchen. Zu Beginn des 38. Lebensjahres — nach etwa 3 jährigem Krankheitsverlauf — erstmals Anfall von Bewußtlosigkeit, starkem Schweißausbruch, Kopfdeviation nach li. und heftigen Zuckungen auf der li. Körperseite. Dauer 3 Std. Seit dieser Zeit wiederholtes Auftreten vorwiegend linksbetonter Anfälle, denen stundenlange Bewußtseinstrübungen folgen. Innerhalb eines  $\frac{1}{2}$  Jahres entwickelt sich eine spastische Hemiparese li. Außer einem

<sup>1</sup> Wir danken Herrn Prof. Dr. E. KRETSCHMER, dem Direktor der Universitäts-Nervenklinik Tübingen und Herrn Obermedizinalrat Dr. SALM, dem Direktor der Oberbayer. Heil- und Pflegeanstalt Kaufbeuren für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten.

blöden Lachen ist keine Reaktion mehr zu erzielen. Hochgradig unrein. In den letzten Lebensmonaten gehäuft Anfälle. Organisches Aufschreien, starke Abmagerung, Schluckbeschwerden. Tod mit 39 Jahren.

*Klinische Diagnose.* Diffuse Marksclerose.

Bei der *Allgemeinsektion* ergab sich lediglich eine auffallende Verdickung der Schädelknochen. In der Schilddrüse taubeneigroße, mit seröser Flüssigkeit gefüllte Cyste. Milz vergrößert, weiß, zerfließlich. Sonst regelrechter Befund.

*Hirnsektion.* In Frontalscheiben zerlegtes, in Formalin fixiertes Gehirn; verschiedene Stücke sind herausgeschnitten. Auf Frontalschnitten finden wir das Marklager beider Frontalpole, re. ausgeprägter als li. verhärtet und grau verfärbt unter deutlicher Verschonung der U-Fasern. Die Veränderung erstreckt sich bis in

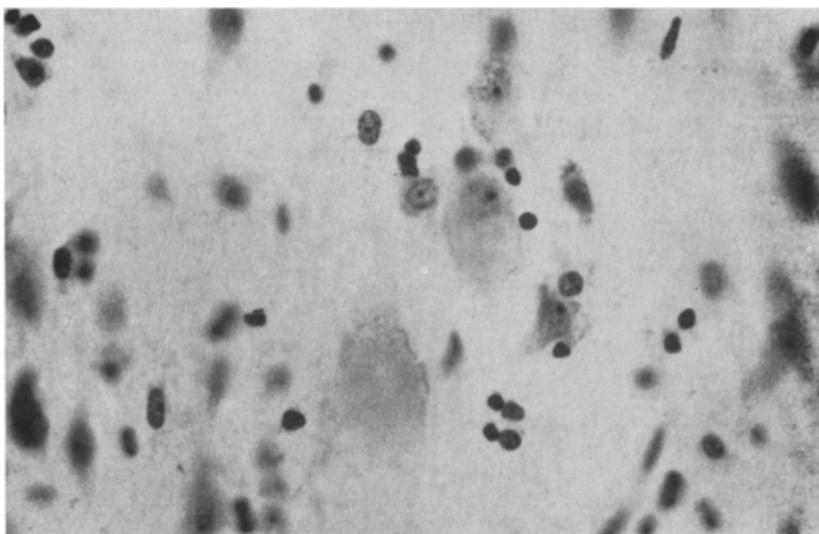


Abb. 3. Fall IIo. Tigrolytische und geschwollene Nervenzellen in der Großhirnrinde (Nissl-Färbung)

das parietale Marklager und ist in den dorsalen Partien des frontalen Markes, wo eine spongiöse Gewebsbeschaffenheit mit Konsistenzminderung auftritt, stärker ausgeprägt als in den orbitalen Teilen. Das temporale Mark ist frei, desgleichen die übrigen Abschnitte der weißen Substanz. Occipital finden wir in symmetrischer Ausbildung — re. etwas ausgedehnter als li. — in Nachbarschaft des Ventrikels aufgelockerte Herde, die sich im vorderen Abschnitt des Occipitalmarkes bogenförmig um das Hinterhorn herumziehen. Stammganglien und Thalamus erscheinen makroskopisch frei von Veränderungen, desgleichen Kleinhirn und Stamm. Innerhalb des Rückenmarks finden sich in ihrer Bedeutung zweifelhafte weißlich verfärbte Stellen in der weißen Substanz.

*Histologischer Befund.* In den bereits makroskopisch als geschädigt anzusprechenden Markbezirken findet man eine ziemlich weitgehende Entmarkung, die nur ein ganz dünnes Maschenwerk einzeln liegender Markscheiden bestehen gelassen hat. Diese sind knopfförmig aufgetrieben und im Zerfall begriffen. Zwischen dem restlichen Markscheidennetz liegen in lockerer Anordnung Abräumzellen, die sich mit Hämatoxylin rauchgrau bis schwarz anfärben. Zur Rindenmarkgrenze hin nimmt

der Markfasergehalt zu. Die U-Fasern sind gut erhalten, ebenso die Markscheiden innerhalb der Rinde. Bei Sudanrot-Färbung stellen sich im Mark — besonders in den Zungen — sehr zahlreiche sudanophile Fettkörnchenzellen dar, die meist bei Polarisation das Malteserkreuz der Cholesterinester geben. Die Holzer-Färbung zeigt eine dichte Fasergliose mit reichlichen großen Faserbildnern. Man erkennt auch eine Reihe von Körnchenzellen mit leichter gelblicher Eigenfarbe. Der gliöse Faserteppich bildet sich im Markzentrum zum Teil in ein spongiöses Wabenwerk um. Mit den Markscheiden sind auch die Achsenzylinder größtenteils zugrunde gegangen. In der Rinde und an der Rindenmarksgrenze kommen häufig Axon-Aufreibungen und stark geschwollene, zum Teil vakuolierte Nervenzellen vor. Dieser Befund wird bestätigt durch die Nisslsche Zellfärbung. Man sieht bei ihr, daß die Rinde im allgemeinen gut erhalten ist, daß sich aber hier und da ischämisch veränderte, häufiger geschwollene Nervenzellen finden, die dem Bild der primären Reizung entsprechen (Abb.3). Die Ammonshörner zeigen keine Ausfälle. Die Wabenstruktur der Nervenzellen, wie wir sie von den metachromatischen Fällen her zu sehen gewohnt sind, fehlt. Tatsächlich zeigt die essigsäure Kresylviolett-Färbung auch, daß nirgends metachromatisch braun gefärbte Körnchen- oder Nervenzellen vorkommen. Wie beim Fall Beck sind hierbei eine Reihe von Körnchenzellen graublau gefärbt. Dementsprechend sieht man bei Eisenfärbung — vor allem an den Herdrändern — in übernormaler Zahl eisenhaltige granulierte Abbauzellen, wenn auch nicht so zahlreich wie beim Fall Beck. Ungefärbi eingebettete Schnitte lassen erkennen, daß diese Abräumzellen eine ganz leichte gelbliche Eigenfarbe besitzen, wiederum nicht so deutlich wie beim Fall Beck. Im Mark zahlreiche gemästete Astrocyten. Entzündliche Veränderungen fehlen. Die Dichte der Glia und Abräumzellen nimmt nach der Tiefe des Marklagers zu ab. Dort ist entsprechend dem höheren Prozeßalter bereits eine weitgehende Abräumung erfolgt. Die Pyramidenbahnen sind sowohl innerhalb der Medulla oblongata als auch im Rückenmark erheblich entmarkt und mit sudanophilen Abräumzellen geringer Dichte besetzt.

Von 11 Geschwisterkindern erkrankte 1 Schwester an einer Depression, eine andere starb, nachdem sie „kindisch“ geworden war. Bei unserer Patientin begann die Krankheit mit 26 Jahren in Form von ängstlich gefärbten Depressionen und Merkschwäche. Im 2. Krankheitsjahr verschlechterte sich der Zustand progradient über apraktische Störungen zu hochgradiger Demenz. Neurologisch bestanden beiderseits Pyramidenbahnzeichen. Im letzten Lebensjahr linksbetonte Anfälle und Entwicklung einer spastischen Hemiparese links. Tod mit 39 Jahren. Im Gehirn stärkere Entmarkung des ganzen Zentrum semiovale bis zum Occipitallappen unter Bevorzugung der dorsalen Markabschnitte. Sudanophile Fettkörnchenzellen in großer Menge, denen einzelne Abräumzellen mit gelblichen, eisenhaltigen Körnchen von Eigenpigmentcharakter beigemengt sind.

### Besprechung

DIEZEL konnte durch Vergleich von Schnitten der Fälle von VAN BOGAERT u. NYSSEN, seiner von RICHARDSON stammenden Fälle und unseres Falles Beck als Gemeinsames das Vorkommen gelbbrauner eisenhaltiger Körnchen nachweisen. Sie lassen sich in einer wechselnden Zahl von Abräumzellen im Mark finden. Wie unser Fall Ho zeigt, bedarf es genauerer

Beobachtung und möglichst der Anfertigung einer Eisenreaktion, um die Pigmentkörnchenzellen zu sehen. Daher wurden wohl sie auch bisher außer von DIEZEL von keinem der früheren Autoren erwähnt. Da man an Gehirnen alter Menschen nicht selten Hämosiderinkörnchen bzw. eisenhaltige Körnchen oder Zellen sieht, erhebt sich die Frage, ob es sich hierbei nur um physiologische Zeichen der Alterung handelt, die sich dem Entmarkungsprozeß aufprägen. Die Zahl der Körnchen geht aber wesentlich über das bei Altersprozessen. Übliche hinaus. Histochemisch verhalten sich die Körnchen außerdem anders als das typische Hämosiderin oder Lipofuscin, zu denen aber zweifellos eine enge Verwandtschaft besteht.

*Färbungseigenschaften der Pigmentkörnchen.* Die gelbliche Eigenfarbe verleiht den Körnchen bei einer Reihe von Routinefärbungen infolge von Farbadditionen einen von der sonstigen Färbung abweichenden Farbton. Bei der Nissl-Färbung mit Thionin erscheinen sie gelbgrün und lassen sich hierdurch kaum von der grünen Thioninmetachromasie der Leukodystrophien des Types Scholz unterscheiden. Die essigsaurer Kresylviolettlösung, durch die die Körnchen blauschwarz angefärbt werden, zeigt aber, daß es sich nicht um die braunviolette Metachromasie des Types Scholz handelt. Bei van Gieson-Färbung heben sich die körnchenbeladenen Zellen durch einen graubraunen Ton hervor. Bei Holzer-Färbung erscheint dagegen wieder die gelbe Eigenfarbe, da die Körnchen sich mit Kristallviolett offenbar nicht anfärben. Bei der Sudanrot-Färbung (ROMEIS) ergibt sich die Sudanophilie der Körnchen, doch geben nicht alle das leuchtende Rotorange, das die weit zahlreicheren „normalen“ sudanophilen Fettkörnchenzellen aufweisen. Bei Polarisation fehlt ihnen die Doppelbrechung. Bei der Azan-Färbung heben sie sich durch einen grünliche Mischfarbe hervor, am deutlichsten lassen sie sich aber durch die Eisenfärbung darstellen.

Die Häufigkeit der eisen-positiven Körnchen überschreitet zum mindesten bei unserem Fall Beck weit die Zahl eisenhaltiger Zellen, die man sonst bei älteren Patienten antrifft. Die eisenreichen Körnchenzellen finden sich gehäuft in den Randgebieten der Entmarkungsbezirke, aber nie so dicht liegend wie z.B. die mit metachromatischen Körnchen gefüllten Abräumzellen beim Typ Scholz. Es handelt sich in der Regel um recht große, einen deutlichen Zellrand aufweisende Zellen, die sich durch ihre granuläre Struktur hervorheben. Die *histochemische Untersuchung* hilft der Antwort auf die Frage näher zu kommen, wie diese Pigmentkörnchenzellen angesprochen werden können (siehe Tabelle auf S. 428).

Auf Grund dieser Reaktionen die Stellung der Körnchen innerhalb der verschiedenen Pigmente zu bestimmen, ist nicht einfach. Sie erfüllen zunächst die Bedingungen, die VOLLAND für die *Siderine* gefordert hat

(„ohne vorherige Demaskierung des Schwermetalls eisenpositive intracelluläre Pigmente von brauner Eigenfarbe“). Im Unterschied zum Hämosiderin sind die Körnchen aber lipoidhaltig, wenn auch zugegeben werden muß, daß bei der Sudanfärbung der Nachweis der Sudanophilie durch die Überdeckung mit der gelbbräunlichen Eigenfärbung erschwert ist. Hinsichtlich des Lipoidgehaltes stimmen sie mit dem Abnutzungspigment

Braun-Metachromasie (v. HIRSCH-PEIFFER)	∅
PAS-Reaktionen	∅
Tetrazonium (Danielli)	+
Sudanfarben	+
Eisen (Gomory)	+
Argentaffinität (Fontana-Masson)	+
Bleichbarkeit mit $H_2O_2$	∅
Schmorlsche Reaktion	+

Huecksche Lipofuscindifferenzierung: Blau wie Lipofuscin. Verlängerte Carbolfuchsinfärbung: Kräftig rot (etwas mehr karmesinfarben als die Lipofuscingranula in den Nervenzellen). Fluoreszenz: Eigenfluoreszenz<sup>1</sup>.

(*Lipofuscin*) überein, das jedoch nach ROMEIS ebenso wie das Hämosiderin nicht argentaffin ist. Die Argentaffinität ist aber deutlich ausgeprägt. Sie ist typisch für das Melanin und kann nach LISON auf eine Polyphenolkomponente zurückgeführt werden. Im Gegensatz zu Melanin sind die Pigmentkörnchen kaum bleichbar durch  $H_2O_2$ . Sie unterscheiden sich vom Melanin ferner wiederum durch ihren Lipoid-, vor allem aber durch den Eisengehalt. Die Schmorlsche Reaktion ist positiv. Bei der verlängerten Carbolfuchsinfärbung stellen sich die Granula kräftig karmesinrot dar, — ein wenig dunkler als das Lipofuscin der Nervenzellen, was möglicherweise mit einem höheren Proteingehalt zusammenhängt, für den auch die positive Tetrazoniumreaktion spricht. Die negative PAS-Reaktion entspricht wiederum dem Melanin und Siderin, während das Lipofuscin PAS-positiv reagiert. Schließlich unterscheiden sich diese Spätfälle in der fehlenden Metachromasie ihrer Pigmentkörnchen von dem „argentaffinen Lipopigment“ (SEITELBERGER u. GROSS) der Hallervorden-Spatzschen Krankheit.

Die Festlegung auf eine der einigermaßen definierten Hauptgruppen der Pigmente fällt also schwer. Sicher ist nur, daß es sich um ein Lipopigment handelt, das eisenhaltig ist und argentaffine Eigenschaften besitzt. Da die der Argentaffinität zugrunde liegende Reaktion auf dem Vorkommen von Polyphenolen beruht, ist die Diezelsche These von besonderem Interesse, wonach es gerade die Polyphenolgruppe ist, durch welche die metachromatischen Körnchenzellen des Types Scholz

<sup>1</sup> Wir danken Herrn Prof. Dr. NAUMANN (Oberarzt der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankte Würzburg) für seine bereitwillige Unterstützung bei der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung.

charakterisiert werden. Die bekannten Beziehungen der Polyphenole zum Melanin veranlaßten DIEZEL zu der Annahme, daß die bei diesen Spätfällen vorliegenden Pigmente Melanincharakter besitzen und daß es kontinuierliche Reihen von den metachromatisch reagierenden Abbauprodukten des Types Scholz bis zu den Pigmentkörnchen des Spät-Types (VAN BOGAERT u. NYSSSEN) gibt. Wir möchten uns auf die Diskussion dieser Fragen nicht einlassen, soweit sie sich mit den chemischen Eigenschaften der Granula befaßt. Die chemische Bestimmung der Hirnlipoide und deren Stoffwechsel ist unseres Erachtens noch nicht so weitgehend bekannt, daß man Krankheitseinheiten danach differenzieren könnte. Auf der anderen Seite ist sicher, daß die Hirnlipoide enge genetische Verwandschaften miteinander besitzen (KLENK). Am weitesten fortgeschritten sind unsere Erkenntnisse hierüber bei den reinen Lipoidspeicherkrankheiten. Obwohl wir aber wissen, daß Ganglioside, Cerebroside und Sphingomyeline eng miteinander verwandt sind, unterscheiden wir doch die verschiedenen Stoffwechselkrankheiten (amaurotische Idiotie, Gargoylismus, Morbus Gaucher, Niemann-Picksche Krankheit) als Krankheitseinheiten, wobei wir — KLENK folgend — annehmen, daß eine encymatische Fehlsteuerung der Lipogenese je nach dem Zeitpunkt ihres Einsetzens zur Speicherung charakteristisch verteilter Stoffgemische führt. Trotz der inneren chemischen Verwandschaft entstehen dadurch klinisch recht unterschiedliche Bilder. Dieser Vergleich sollte uns davor bewahren, die chemischen Beziehungen bestimmter Zellelemente bei den verschiedenen Leukodystrophieformen allzu sehr zu betonen, solange uns die Klinik und die Morphologie Mittel zur Typendifferenzierung in die Hand geben. Gegen die Annahme eines kontinuierlichen Übergangs zwischen den beiden Leukodystrophietypen scheint uns einmal die fehlende Argentaffinität der metachromatischen Körnchenzellen, gewichtiger aber noch das morphologische Argument der fehlenden Nervenzellbeteiligung beim Typ van Bogaert-Nyssen zu sprechen. Immerhin kennen wir von der amaurotischen Idiotie her bei den Spätfällen ebenfalls ein Zurücktreten der Nervenzellveränderungen und eine Neigung zu protrahierte Krankheitsverläufen. Der andere Altersgipfel dürfte auch kein prinzipieller Einwand sein, seitdem Erwachsenenfälle des Types Scholz bekannt geworden sind. Die Familiarität scheint allerdings beim Typ van Bogaert-Nyssen — soweit die wenigen bisher beschriebenen Fälle eine Aussage hierüber zulassen — eine geringere Rolle zu spielen als beim Typ Scholz.

Zur Frage des Überganges zwischen den metachromatischen Fällen des Types Scholz und den nichtmetachromatischen Spätfällen käme der Beschreibung entsprechender *Übergangsfälle* große Bedeutung zu. DIEZEL deutet in seiner Monographie einen solchen von QUANDT stammenden Fall kurz an. Leider fehlt noch eine eingehende Schilderung

dieser wesentlichen Beobachtung. Uns selbst gelang es nicht, an unseren Fällen derartige Übergänge zwischen dem Typ Scholz und dem Typ van Bogaert-Nyssen nachzuweisen. Die normale Sudanophilie der Abbauprodukte bei Fehlen von Metachromasie und Nervenzellbeteiligung verbindet die Spät-Fälle unseres Erachtens auch weit eher mit den vorher beschriebenen Fällen von „einfachem“ Lipoidabbau.

Die Diezelsche These der Verwandschaft zwischen dem Typ Scholz und diesen Spätfällen (Typ van Bogaert-Nyssen) stützt sich völlig auf den Nachweis polyphenolhaltiger Gruppen bei beiden Typen. Wir möchten es offen lassen, ob diese Gemeinsamkeit bei der bekannten engen Verwandschaft der verschiedenen physiologischen und pathologischen Hirnlipoide genügt, um morphologisch doch recht inkongruente Krankheitseinheiten in eine pathogenetische Beziehung zueinander zu bringen. Hier werden wohl erst weitere chemische Untersuchungen und die Beschreibung neuer Fälle Klarheit bringen. Vorläufig erscheint mir die Beziehung der Spätfälle zu den einfachen orthochromatischen Leukodystrophien des Kindes- und Jugendalters nicht weniger wahrscheinlich als die Verwandschaft mit dem Typ Scholz. Gerade unser Fall Ho bietet sich hier als fraglicher Übergangsfall zu den einfachen orthochromatischen Leukodystrophien an:

Das Charakteristicum der Spätfälle, nämlich das eisenhaltige Eigenpigment, ist auch bei ihm nachweisbar, jedoch wesentlich weniger stark ausgeprägt als beim Fall Beck. Nur bei genauer Beobachtung wird man auf die Pigmentkörnchen aufmerksam. Auch wir stellten sie erst fest, nachdem unsere Aufmerksamkeit durch den Fall Beck und die Diezelsche Monographie darauf gelenkt war. Ohne diese Hilfe hätten wir den Fall wohl zu den Formen mit einfacherem Lipoidabbau gezählt. Unsere Familie erinnert etwas an die Beschreibung von FERRARO. FERRARO erwähnt in seiner Arbeit keine Körnchen von Pigmentcharakter und Eisengehalt, wohl aber große, plasmareiche Glia- und geschwollene Nervenzellen wie auch wir sie sahen. Da er aber außerdem zahlreiche „prälimpoide“ Zellen nennt, die wir mit den metachromatischen Zellen des Types Scholz zu identifizieren geneigt sind, muß es fraglich bleiben, ob die Ferraroschen Fälle denen VAN BOGAERTS u. NYSENS und unserem Fall Beck an die Seite gestellt werden können. Immerhin besitzt auch unser Fall Beck eine Reihe „prälimpoider“ Abräumzellen, die aber nicht metachromatisch sind. Sie weisen auf die problematische Wertung dieser „Prälimpoide“. Wir konnten in unserer Arbeit über die Leukodystrophien des Types Scholz zeigen, daß diejenigen Stoffe, die PAS-positiv sind und sich metachromatisch anfärben, bei Anwendung der Sudanrotfärbung das fahle Ocker-Orangerot des Prälipoids geben. POSER, DEWULF u. VAN BOGAERT sahen nun in ihrem Leukodystrophie-Fall Prälimpoide, die sich nicht mit Nilblausulfat färben und die PAS-negativ waren. Diese Beobachtung deutet

darauf hin, daß unsere These, wonach die metachromatischen Stoffe mit den früher als Prälipoid beschriebenen Substanzen identisch sind, nicht in vollem Umfang umkehrbar ist. Offenbar können in beschränktem Maße auch nichtmetachromatische Prälipoide vorkommen. Sie gewinnen aber nicht die Bedeutung der metachromatischen Stoffe des Types Scholz, bei dem außerdem die Stoffspeicherung in den bestimmten Nervenzellgebieten hinzutritt.

*Klinisch* ist die Diagnose der adulten Leukodystrophie-Fälle, wie wir schon bei der Darstellung der metachromatischen Fälle ausführten, schwierig, ja oft unmöglich. Treten nicht neurologische Ausfallserscheinungen hinzu, so gleicht das Bild meist den hirnatrofischen Prozessen, nicht selten auch atypisch schizophrenen Syndromen. Bei der Prädilektion des Prozesses im Stirnhirnmark ist es verständlich, daß häufig die Diagnose einer Pickschen Krankheit gestellt wird (so bei SIMMA und bei unserem Fall Beck) oder daß man eine Paralyse diskutiert. Auf die klinische Differentialdiagnose ging R. WAHREN in ihrer Dissertation näher ein.

*Morphologisch* ist den hier beschriebenen infantilen und adulten Typen nichtmetachromatischer Leukodystrophien gemeinsam das Vorkommen sudanophiler Fettkörnchenzellen, deren Abtransport offenbar stark verzögert erfolgt. Auch die Entmarkung selbst geht zum Teil so langsam vor sich, daß nur vereinzelt Abräumzellen zu sehen sind. Die Fasergliose übertrifft oft die Entmarkung, die Lichtung der Achsenzylinder ist bei den adulten Fällen recht deutlich. Im Gegensatz zum Typ Scholz fehlen metachromatische Abbauprodukte und Einlagerungen dieser Stoffe in die Nervenzellen, die nur gelegentlich das Bild der primären Reizung aufweisen. Sowohl bei den kindlichen und jugendlichen als auch bei den Spät-Fällen besteht in der Regel eine familiäre Belastung mit organischen Nervenkrankheiten.

### Zusammenfassung

Ein Fall einer einfachen orthochromatischen Leukodystrophie im Kindesalter und zwei Fälle im Erwachsenenalter werden klinisch und pathologisch-anatomisch beschrieben. Die Erwachsenenfälle besitzen außer den sudanophilen Abräumzellen und seltenen „prälipoiden“ Zellen Körnchenzellen, die gelbbraune Pigmentgranula enthalten. Auf die histo-chemische Differenzierung der Pigmentkörnchen wird eingegangen. Eine Angliederung der adulten Fälle an die orthochromatischen Fälle erscheint gerechtfertigter als ihre Ableitung von den metachromatischen Leukodystrophien des Types Scholz.

### Literatur

ALZHEIMER, A.: Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia und ihrer Beziehungen zu den Abbauvorgängen im Nervengewebe. Nissl-Alzheimer-Arbeiten 3, 521 (1910). — AUSTIN, S. H.: Metachromatic forms of diffuse cerebral sclerosis; I. Diagnosis during life by urine Sediment examination. Neurology (Minneapolis) 7,

415—426 (1957). — II. Diagnosis during life by isolation of metachromatic lipoids from urine. *Neurology* (Minneap.) **7**, 716—723 (1957). — BACK, M.: Beitrag zur Ätiologie und Symptomatologie der diffusen Sklerose des Gehirns bei Erwachsenen Inaug. Diss. Basel 1947. — BAILEY, P., u. G. SCHALTENBRAND: Die muköse Degeneration der Oligodendroglia. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **97**, 231 (1927). — BARONTINI, F.: Considerazioni su di un caso di sclerosi cerebrale diffusa con esclusiva sintomatologia psichica. *Riv. Pat. nerv. ment.* **78**, 982 (1957). — Contributo istologico alla conoscenza dell'encefalopatia diffusa metacromatica progressiva (sclerosi cerebrale diffusa metacromatica). *Ann. di Neur. Psichiatr.* **52**, 1 (1958). — BIELSCHOWSKY, M.: Über spätautistische familiäre amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **50**, 7 (1914). — Zur Histopathologie und Pathogenese der amaurotischen Idiotie mit besonderer Berücksichtigung der cerebellaren Veränderungen. *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **26**, 123 (1921). — Über eine bisher unbekannte Form von infantiler amaurotischer Idiotie. *Z. Neur.* **155**, 321—329 (1936). — BIELSCHOWSKY, M., u. R. HENNEBERG: Über familiäre diffuse Sklerose (Leukodystrophy cerebri progressiva hereditaria). *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **36**, 131 (1925). — BLACKWOOD, W.: The histological classification of diffuse demyelinating cerebral sclerosis. 1 Oxford: Blackwell 1957. — BLACKWOOD, W., and I. N. CUMINGS: A histological and chemical study of three cases of diffuse cerebral sclerosis. *J. Neurosurg.* **17**, 33—89 (1954). — BODECHTEL, G., u. E. GUTTMANN: Zur Pathologie und Klinik diffuser Markerkrankungen. *Z. Neur.* **138**, 544 (1932). — BOGAERT, L. VAN: Die Entmarkungs-krankheiten. *Nervenarzt* **26**, 361—369 (1955). — BOGAERT, L. VAN, et J. BERTRAND: Les leucodystrophies progressives familiales. *Rev. neurol.* **2**, 249 (1933). — BOGAERT, L. VAN, and A. DEWULF: Diffuse progressive leucodystrophy in the adult with production of metachromatrical degenerative products. *Arch. of Neur.* **42**, 1083 (1939). — BOGAERT, L. VAN, et R. NYSSSEN: Le type tardif de la leucodystrophie progressive familiale. *Rev. neurol.* **65**, 21 (1936). — BOGAERT, L. VAN, u. W. SCHOLZ: Klinischer, genealogischer und pathologisch-anatomischer Beitrag zur Kenntnis der familiären diffusen Sklerose. *Z. Neur.* **141**, 510 (1932). — BOSCH, G., et R. ORLANDO: La forma tardia de la encefalosis centrolobar simétrica. *Rev. neurol. B.Aires* **1**, 271 (1937). — BOUMAN, L.: Encephalitis periaxialis diffusa. *Brain* **47**, 453 (1924). — BRAIN, W. R., and J. G. GREENFIELD: Late infantile metachromatic leucoencephalopathy with primary degeneration of the interfascicular oligodendroglia. *Brain* **73**, 291 (1950). — BRANTE, G.: Studies on lipids in the nervous system. With special reference to quantitative chemical determination and topical distribution. *Acta physiol. scand. (Suppl. 63)* **18**, 1 (1949). — CARDONA, F.: Istopathologia della malattia di Schilder familiare. *Riv. Pat. nerv. ment.* **54**, 1 (1939). — CARILLO, R.: Sklerosierend-atrophische Encephalitis der Hemisphären. *Sem. méd. (Arg.)* **41**, 938 (1934). — CHRISTENSEN, E., u. M. FOG: A case of Schilder's disease in an adult with remarks to the etiology and pathogenesis. *Arch. psychiat. neur. scand.* **30**, 141—154 (1955). — CIAMPI, L., A. FOZ e J. M. CID: Encephalitis periaxialis difusa, Enfermedad de Schilder Bol. del Instituto psiquiátr. de Rosario **2**, 122 (1930) (zit. bei BOSCH u. ORLANDO). — CROME, L.: A case of lipoidosis following Rh factor incompatibility. *J. clin. Path.* **9**, 326—332 (1956). — Infantile cerebral gliosis with giant nerve cells. *J. Neurol.* **20**, 117—124 (1957). — CUMINGS, I. N.: The diagnostic value of lipid estimations in the cerebral lipidoses. S. 112. Oxford: Blackwell 1957. — CURTIUS, F.: Familiäre diffuse Sklerose und familiäre spastische Spinalparalyse in einer Sippe. *Z. Neur.* **126**, 209 (1930). — DAVISON, C.: Multiple Sclerosis and the demyelinating diseases. Baltimore: Williams and Wilkins Co 1950. — DENGLER, H., u. P. B. DIEZEL: Speicherung eines Katecholamin-Lipoidkomplexes bei den degenerativen diffusen Sklerosen vom Typus Scholz, Bielschowsky und Henneberg. *Naturwissenschaften* **1958**, 244. — DENZLER, F.: Kasui-

stischer Beitrag zum Krankheitsbild der familiären amaurotischen Idiotie. Inaug. Diss. Erlangen 1936. — DERWORTH, A., und H. NOETZEL: Expansive Psychose bei familiärer juveniler amaurotischer Idiotie mit protrahiertem Verlauf. Dtsch. Z. Nervenheilk. **179**, 322—251 (1959). — DIEZEL, P. B.: Histochemical Untersuchungen an primären Lipoidosen: Amaurotische Idiotie, Gargoylismus, Niemann-Picksche Krankheit, Gauchersche Krankheit mit besonderer Berücksichtigung des Zentralnervensystems. Virchows Arch. path. Anat. **326**, 89—118 (1954). — Bestimmung der Neuraminsäure im histologischen Schnittpräparat. Naturwissenschaften **42** (1955) Nr. 17, Sept. (I) S. 487. — Histochemical investigation of degenerative diffuse Sclerosis (Leucodystrophy and diffuse sclerosis of the KRABBE type). S. 52, Oxford: Blackwell 1957. — Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipoide. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — EDGAR, G. W. F.: Approche biochimique des lipidoses et des Leucodystrophies. Rev. neurol. **92**, 277 (1955). — Leucodystrophy as a possible type of deviation in sphingolipid metabolism, comparable to lipidosis. Excerpta med. (Amst.), Sect. VIII, 8, 801 (1955) (Congr. Number). — Morphological and chemical considerations concerning familial leucodystrophia and its possible relation to lipidosis. Folia Psychiat. neerl. **59**, 3 (1956). — The investigation of demyelinating diseases and quantitative determination of „myelin lipids“. Psychiat. et Neurol. (Basel) **131**, 274—309 (1956). — Histochemistry and the study of lipidosis and allied diseases. S. 48, Oxford: Blackwell 1957. — Neurochemistry of demyelinating diseases. VI. Congrès international de neurologie 1957, D. 67—98. — Leucodystrophy as an inborn metabolic lesion comparable to lipidosis. S. 186, Oxford: Blackwell 1957. — EDGAR, G. W. F., and C. H. M. DONKER: Influence of lipid solvents on Sphingolipoideen (sphingomyelins, cerebrosides, gangliosides) in tissue sections. Acta neurol. belg. **5**, 451—461 (1957). — EDGAR, G. W. F., u. D. VAN MIERT: Zit. bei POSER u. VAN BOGAERT. — EINARSON, L., u. A. V. NEEL: Beitrag zur Kenntnis sklerosierender Entmarkungsprozesse im Gehirn, mit besonderer Berücksichtigung der diffusen Sklerose. Acta Jutlandica **10**, 2 (1938). — Contribution to the study of diffuse brain sclerosis with a comprehensive review of the problem in general and a report of two cases. Acta Jutlandica (Aarhus) **14**, 2 (1942). — EINARSON, L.: On diffuse brain sclerosis and its histopathogenetic relationship especially to amaurotic idiocy. Acta Psychiat. scand. Suppl. **74**, 180 (1951). — Structural changes and functional disturbances in the nervous system. Anatomiske Skrifter I, 2, 27 (1954). — FEIGIN, I.: Diffuse sclerosis in an infant-metachromatic leucoencephalopathy. J. Neuropath. exp. Neurol. **13**, 393 (1954). — Diffuse cerebral sclerosis (Metachromatic leuco-encephalopathy). Excerpta med. (Amst.), Sect. VIII 8, 663 (1955). — FERRARO, A.: Familiar form of encephalitis periaxialis diffusa. J. nerv. ment. Dis. **66**, 329 (1927). — Histopathological Findings in two cases clinically diagnosed dementia praecox. Amer. J. Psychiat. **13**, 883 (1934). — Primary Demyelinating Processes of the CNS. Arch. of Neur. **37**, 1100 (1937). — FRANK, I.: Diffuse Erkrankungen der Hemisphärenmarklager und Allgemeinerkrankung der myelinhaltigen Strukturen des Zentralnervensystems. Arch. Psychiat. Nervenkr. **179**, 146 (1947). — FRIEDRICH, G.: Untersuchungen über den Fett- und Lipoidabbau in anämischen Nekroseherden bei einem Spätfall von amaurotischer Idiotie. Z. Neur. **160**, 713 (1938). — Familiäre amaurotische Idiotie. Henke-Lubarsch Hdb. spezielle path. Anat. Bd. XIII/1, Bandteil A, S. 540. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — FROWEIN, R., u. W. KRÜCKE: Klinisch anatomische Untersuchungen bei diffuser Sklerose mit schizophrenerartigen Symptomen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **166**, 103 (1951). — GAGEL, O.: Zur Frage der diffusen Sklerose. Z. Neur. **109**, 418—437 (1927). — GLOBUS, I., and I. STRAUSS: Progressive degenerative subcortical encephalopathy. Arch. of Neur. **20**, 1190—1228 (1928). — GREENFIELD, I. G.: A form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of

the interfascicular glia. Vol. jubil. en l'honneur du Prf. Marinesco Bukarest 1933, S. 257. — The classification of diffuse demyelinating sclerosis of the brain on the basis of pathogenesis. Brouwer Memorial Volume. *Folia psychiat. neerl.* **53**, 255 (1950). — HALLERVORDEN, I.: Die degenerative diffuse Sklerose. *Hdb. d. spez. path. Anat. Bd. XIII, Teil I, Bandteil A*, S. 716—782. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — HAMPEL, E.: Morbus Addisonii und sklerosierende Erkrankung des Hemisphärenmarkes. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **142**, 186 (1937). — HIRSCH, TH. v., u. J. PEIFFER: Über histologische Methoden in der Differentialdiagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **194**, 88—104 (1955). — A histochemical study of the pre-lipid and metachromatic degenerative products in Leucodystrophy. S. 68. Oxford: Blackwell 1957. — JAKOBI, M.: Über Leukodystrophie und Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. *Virchows Arch. path. Anat.* **314**, 460 (1947). — JAKOB, A.: Spezielle Histopathologie des Großhirns. 1. Abt., 1. Teil, II. Band, II. Teil d. *Hdb. d. Psychiatrie von G. Aschaffenburg*; Leipzig und Wien: Fr. Deuticke 1929. — JATZKEWITZ, H.: Zwei Typen von Cerebrosid-Schweifelsäureestern als sogen. „Kernlipide“ und Speichersubstanzen bei der Leukodystrophie, Typ Scholz (metachromatische Form der diffusen Sklerose). *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **311**, 279—282 (1958). — JEFFERSON, M.: Late infantile metachromatic leucodystrophy *Proc. roy. Soc. Med.* **51**, 160—162 (1958). — JENDRASSIK, E.: Beiträge zur Kenntnis der hereditären Krankheiten. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **22**, 444 (1902). — JERVIS, G. A.: Early infantile „Diffuse sclerosis“ of brain (Krabbe's type). Report of two cases with review of literature. *Amer. J. Dis. Child.* **64**, 1055—1072 (1942). — Progressive muscular dystrophy with extensive demyelination of the brain. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **14**, 376 (1955). — Metachromatic leucodystrophy in Children. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **17**, 522 (1958). — JOHNSON, A. C., A. R. MAC NABB and R. I. ROSSITER: Chemistry of Wallerian degeneration. *Arch. of Neur.* **64**, 105—121 (1950). — KALTENBACH, H.: Über einen eigenartigen Markprozeß mit metachromatischen Abbauprodukten bei einem paralyseähnlichen Krankheitsbild. *Z. Neur.* **75**, 138 (1922). — KAUFMANN, C., u. E. LEHMANN: Kritische Untersuchungen über die Spezifitätsbreite histochemischer Fettidifferenzierungsmethoden. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **37**, 145 (1925). — KLENK, E.: Die Chemie der Lipoidosen und der Entmarkungskrankheiten. *Wien. Z. Nervenheilk.* **13**, 309 (1957). — KRISCH, H.: Schizophrene Symptome bei organischen Hirnprozessen und ihre Bedeutung für das Schizophrenieproblem. *Z. Neur.* **129**, 209 (1930). — LESLIE, D. A.: Diffuse progressive metachromatic leucoencephalopathy. *J. Path. Bact.* **64**, 841—855 (1952). — LETTERER, E.: Über Zunahme des Gehirns an Phosphatiden während des Wachstums. Ein Vergleich chemisch-analytischer und histochemisch-färberischer Methodik. *Verh. dtsch. path. Ges.* 30. Tg. S. 183, 1937. — Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Lipoidosen. *Verh. dtsch. path. Ges.* **31**, 13 (1938). — Speicherungskrankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **73**, 147 (1948). — Probleme der Speicherung und der Speicherungskrankheiten. *Ärztl. Forsch.* **2**, 137 (1948). — LISON, L.: *Histo chimie et cyto chimie animales*. Paris: Gauthiers-Villars 1953. — LUMSDEN, C. E.: Fundamental problems in the pathology of multiple sclerosis and allied demyelinating diseases. *Brit. med. J.* **1951**, I, 1035—1043. — MÄRKER, E.: Über das Zusammentreffen von Schizophrenie und diffuser Sklerose in einer Familie. Inaug. Diss. Tübingen 1935. — MORSIER, G. DE, et H. FELDMANN: Scérose diffuse et multiple. Un cas anatomo-clinique. *Acta neurol. belg.* **53**, 279—297 (1953). — NEUBÜRGER, K.: Histologisches zur Frage der diffusen Sklerose. *Z. Neur.* **73**, 336 (1921). — NISSL, F.: *Encyklopädie der mikroskopischen Technik*. 2. Aufl. Berlin 1910, Art. Nervensystem S. 284. — NOBACK, CH. R., and W. MONTAGNA: Histochemical studies of the myelin sheath and its fragmentation product during Wallerian (secondary) degeneration. I. Lipids. *J. comp. Neurol.* **97**, 211 (1952). — NOR-

MAN, R. M.: Diffuse progressive metachromatic leucoencephalopathy. A form of Schilders disease related to the Lipoidoses. *Brain* **70**, 234 (1947). — OSTERTAG, B.: Entwicklungsstörungen des Gehirns und zur Histologie und Pathogenese, besonders der degenerativen Markerkrankung bei amaurotischer Idiotie. *Arch. f. Psychiat.* **75**, 355 (1925). — PEARSE, E.: *Histochemistry, theoretical and applied*. London: Churchill 1953. — PEIFFER, J.: Zur formalen Genese der Globoidzellen bei der diffusen Sklerose vom Typus Krabbe. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **195**, 446—465 (1957). — PEIFFER, J., and TH. v. HIRSCH: *Histochemical studies on leucodystrophy*. Proceed. of the II. International Congress of Neuropathology London 1955. *Excerpta med. (Amst.)*. — PFISTER, R.: Beitrag zur Kenntnis der diffusen Hirnsklerose. *Arch. f. Psychiat.* **105**, 1—16 (1936). — POSER, C. M., and L. VAN BOGAERT: Natural history and evolution of the concept of Schilders diffuse sclerosis. *Acta psychiat. scand.* **31**, 285—331 (1956). — POSER, C. M., A. DEWULF and L. VAN BOGAERT: Atypical cerebellar degeneration associated with leucodystrophy. A study of the relationship between dissimilar degenerative processes. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **16**, 209 (1957). — ROBACK, A. N., u. H. J. SCHERER: Über die feinere Morphologie des frühkindlichen Gehirns mit besonderer Berücksichtigung der Gliaentwicklung. *Virchows Arch. path. Anat.* **294**, 365 (1935). — RÖDER-KUTSCH, TH., u. J. SCHOLZ-WÖLFING: Schizophrenes Siechtum auf der Grundlage ausgedehnter Hirnveränderung nach Kohlenoxydvergiftung. *Z. Neur.* **173**, 702 (1941). — ROMEIS, B.: *Mikroskopische Technik*. München: Leibniz 1948. — SCHALTENBRAND, G.: Encephalitis periaxialis diffusa (Schilder). *Arch. of Neur.* **18**, 944 (1927). — SCHEIDEGGER, S.: Diffuse Entmarkungs-Encephalomyelitis. *Schweiz. Z. allg. Path.* **13**, 74 (1950). — SCHILDER, P.: Zur Kenntnis der sogen. diffusen Sklerose (über Encephalitis periaxialis diffusa). *Z. Neur.* **10**, 1 (1912). — Zur Frage der Encephalitis periaxialis diffusa (sogen. diffuse Sklerose). *Z. Neur.* **15**, 359—376 (1913). — Die Encephalitis periaxialis diffusa (und Apraxie des Lidschlusses). *Arch. f. Psychiat.* **71**, 327 (1924). — SCHOLZ, W.: Klinische, pathologisch-anatomische und erbbiologische Untersuchungen bei familiärer, diffuser Hirnsklerose im Kindesalter (Ein Beitrag zur Lehre von den Heredodegenerationen.). *Z. Neur.* **99**, 651 (1925). — Über Wesen, nosologische und pathogenetische Bedeutung der atypischen Abbauvorgänge bei den familiären Markerkrankungen. *Mscr. Psychiat. Neurol.* **86**, 111 (1933). — Einiges über progressive und regressive Metamorphosen der astrocytären Glia. *Z. Neur.* **147**, 489 (1933). — sive und regressive Metamorphosen der astrocytären Glia. *Z. Neur.* **147**, 489 (1933). — SEITELBERGER, F.: Die Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. Wien. *Z. Nervenheilk.* **9**, 228—289 (1954). — SEITELBERGER, F., u. H. GROSS: Über eine spätautistische Form der Hallervorden-Spatzschen Krankheit. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **176**, 104—125 (1957). — SIEMERLING, E., u. H. G. CREUTZFELDT: Bronzekrankheit und sklerosierende Encephalomyelitis. *Arch. f. Psychiat.* **68**, 217 (1923). — SIMMA, K.: Über das klinische Bild der diffusen Stirnhirnmarkslese mit Kleinhirn-Rindenatrophie. *Mscr. Psychiat. Neurol.* **115**, 181—193 (1948). — SPERRY, W. M., and H. WAELSCH: The chemistry of myelination and demyelination. Res. publ. 28: *Multiple Sclerosis and the demyelinating diseases*. Baltimore 1950. — SPIELMEYER, W.: Über chronische Encephalitis. *Virchows Arch. path. Anat.* **242**, 479 (1923). — Die nichteitrige Encephalitis im Kindesalter. *Mscr. Kinderheilk.* **44**, 195 (1929). — STRÜMPPELL, A.: Über diffuse Hirnsklerose. *Arch. f. Psychiat.* **9**, 268 (1879). — Über die Westphalsche Pseudosklerose und über diffuse Hirnsklerose, insbesondere bei Kindern. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **12**, 115 (1898). — SVENNERHOLM, L.: Composition of Gangliosides from human brain. *Nature (Lond.)* **177**, 524 (1956), No. 4507, 17, III. — Determination of gangliosides in nervous tissue. S. 122, Oxford: Blackwell 1957. — TANS, I.: Enkele aspecten van Leucecephalitis. *Folia Psychiat. neirl.* **58**, 142 (1955) (zit. bei POSER u. VAN BOGAERT). — VOLLMAND, W., u. W. PRIBILLA:

Über die Siderinpigmente (unter besonderer Berücksichtigung ihrer Genese). Klin. Wschr. **1955**, 145—151. — WAHREN, R.: Kasuistischer Beitrag zur diffusen Sklerose Inaug. Diss. Würzburg 1958. — WALTHARD, K. N.: Familiäre diffuse Hirnsklerose. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **32**, 251 (1933). — WICKE, R.: Ein Beitrag zur Frage der familiären diffusen Sklerose einschließlich der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit und ihrer Beziehung zur amaurotischen Idiotie. Z. Neur. **162**, 741 (1938). — WISLOCKI, G. B., and M. SINGER: The basophilic and metachromatic staining of myelin sheath and its possible association with a sulfatide. J. comp. Neurol. **92**, 71 (1950). — WITTE, F.: Über pathologische Abbauvorgänge im Zentralnervensystem. Münch. med. Wschr. **68**, 69 (1921). — WOHLWILL, F.: Diskussionsbemerkungen. J. Neuropath. exp. Neurol. **17**, 523 (1958). — WOLMAN, M.: Staining of lipids by the PAS-Reaction. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **75**, 583 (1950). — The lipids stained by the periodic acid-Schiff-technic. Stain Technol. **31**, 241 (1956). — Histochemical study of changes occurring during the degeneration of myelin. J. Neurochem. **1**, 370—376 (1957).

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