

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max Planck-Institut, München (komm. Direktor Prof. Dr. W. SCHOLZ)

## **Über die Prozeßausbreitung der amaurotischen Idiotie im Zentralnervensystem in verschiedenen Lebensaltern und Besonderheiten der Spätform gegenüber der Pigmentatrophie**

Von  
**JOSÉ ESCOLÁ**

Mit 5 Textabbildungen

*(Eingegangen am 6. März 1961)*

### **Einführung**

Diese Krankheit wurde erst in ihrer infantilen oder bei Säuglingen vorkommenden Form erkannt. Später sind auch protrahierte Fälle beschrieben worden. Der in der Literatur beschriebene Fall mit dem längsten Verlauf hat ein Alter von 62 Jahren erreicht (VAN BOGAERT u. BORREMANNS 1937). Weil der Verlauf der Krankheit sich auch nach dem Erkrankungsalter verschieden gestaltet, hat man folgende Einteilung getroffen:

1. Infantile Form (TAY-SACHS): Beginn während des ersten Lebensjahres, progressiver Verlauf innerhalb von 2—3 Jahren, Tod.

2. Spätinfantile Form (BIELSCHOWSKY): Beginn nach dem ersten Lebensjahr und tödlicher Verlauf innerhalb von 3—4 Jahren.

3. Juvenile Form (BATTEN, SPIELMEYER-VOGT): Beginn in den Schuljahren, der Verlauf ist etwas protrahierter; Tod vor dem 20. Lebensjahr.

4. Spätform (KUFs): In diese Gruppe gehören die Fälle mit tödlichem Verlauf nach dem 20. Lebensjahr. Das Alter beim Beginn der klinischen Symptome ist verschieden.

Das definierende histologische Charakteristicum ist die von SCHAFFER und SPIELMEYER beschriebene, hinreichend bekannte Zellveränderung.

SCHAFFER meinte, daß das Primäre bei der Erkrankung eine degenerative Veränderung der Zelle sei (Hyaloplasmaschwellung) und das Fett sich sekundär einlagere. SPIELMEYER, BIELSCHOWSKY, KUFs u. a. haben die Meinung vertreten, daß die Lipoidspeicherung ein primäres Phänomen darstellt. Man dachte an eine Erhöhung der Blutlipide mit sekundärer Infiltration des Gewebes. Neuerdings wird eine Störung der Zellfermente im Lipoidstoffwechsel dafür verantwortlich gemacht (KLENK, LETTERER). Die gleiche Pathogenese zeigt eine Gruppe von Krankheiten, die durch

die Lipoidspeicherung ihrer Zellen charakterisiert sind, nämlich die Niemann-Picksche Krankheit, die Gauchersche Krankheit und der Gargoylismus. Sie werden unter der Bezeichnung „primäre Lipoidosen“ zusammengefaßt. Die bei der amaurotischen Idiotie gespeicherte Substanz ist nach KLENK ein neuraminhaltiges Glykolipoid (Gangliosid).

Wenn damit die amaurotische Idiotie als eine konstitutionelle Enzymopathie gekennzeichnet ist, so bietet diese Auffassung dem Verständnis keine Schwierigkeiten, solange der Prozeß sämtliche Nervenzellen betrifft, d. h. seine Ausbreitung ubiquitär ist. Tatsächlich trifft man ihn aber bei weitem nicht in allen Fällen ubiquitär an; er ist vielmehr recht häufig in den verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems in recht differenter Intensität ausgebildet, in manchen ist er morphologisch überhaupt nicht feststellbar. Unter diesen Umständen gewinnt die Frage der Prozeßausbreitung im Zentralnervensystem an Interesse. Die folgende Untersuchung verfolgt das Ziel, solche Differenzen festzustellen und zu untersuchen, ob sich dabei Zusammenhänge mit dem Erkrankungsalter ergeben, das bekanntlich sowohl den Prozeßverlauf als auch Eigentümlichkeiten des histologischen Bildes, insbesondere auch charakteristische Änderungen im histologisch nachweisbaren Verhalten der gespeicherten lipoiden Substanz, bedingt.

### Material und Methoden

Die Untersuchung erstreckt sich auf 19 Fälle von amaurotischer Idiotie aus der histologischen Sammlung des Hirnpathologischen Instituts der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck-Institut) München.

Das gesamte Material besteht aus 4 infantilen, 4 spätinfantilen, 5 juvenilen und 6 Spätfällen. Das Sterbealter der verschiedenen Patienten beträgt  $1\frac{1}{2}$  bis 54 Jahre.

Untersuchte Gebiete: Großhirnrinde (frontal, central, occipital, Ammonshorn), Kleinhirn, Stammganglien, restlicher Hirnstamm (Hirnschenkel, Mittelhirn, Brücke und Medulla), und in acht Fällen auch das Rückenmark. Wir haben histologische und einige histochemische Methoden (PAS-Reaktion, gekoppelte Tetrazoniumreaktion, Bialsche Probe, Ziehl-Neelsen und saures Kresylviolett nach Hirsch-Peiffer) angewendet. Außerdem haben wir Lösungsversuche mit absolutem Alkohol, Äther, Azeton und Methanol-Chloroform durchgeführt. Um eine so beträchtliche Zahl dieser seltenen Krankheit zusammenfassen zu können, mußten wir auch sehr alte Fälle verwenden. Die histochemischen Reaktionen versagten hier in vielen Fällen.

### Ergebnisse der histologischen Untersuchung der verschiedenen Verlaufsformen

a) **Infantile Fälle.** Bei unseren infantilen Fällen haben wir ein ubiquitäres und sehr intensives Betroffensein des ganzen Nervensystems gefunden (Abb. 1). Diese Tatsache ist aber längst bekannt. SCHAFFER hat über diese Formen der amaurotischen Krankheit gesagt: „Die amaurotische Krankheit betrifft alle Zellen des Nervensystems von der Großhirnrinde bis zum intramuralen Sympathicus“ (Abb. 2).

Die stark aufgetriebenen Nervenzellen zerfallen häufig, wobei die Speichersubstanz in veränderter oder unveränderter Form von Mikrogliazellen (Fettkörnchenzellen) aufgenommen wird. In zwei unserer infantilen Fälle hat der Zelluntergang eine pseudolaminäre Prägung gezeigt unter Bildung eines Status spongiosus in den Mittelschichten der Großhirnrinde.

In allen unseren Fällen fanden wir auch eine mehr oder weniger ausgeprägte Lichtung der Markscheiden. In einem Falle zeigte die weiße Substanz eine aus-

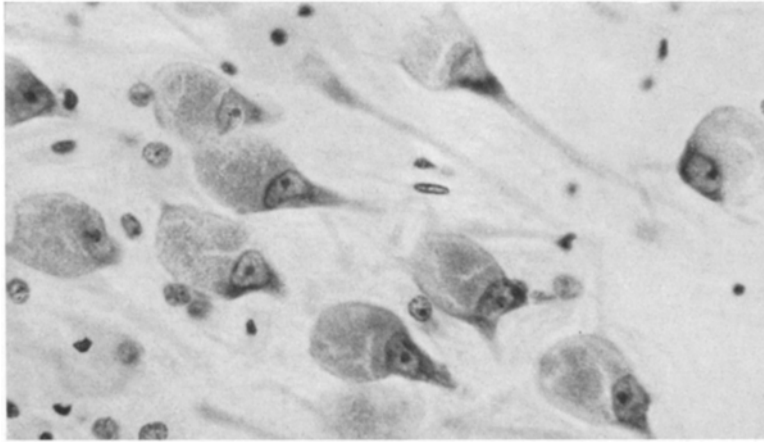


Abb. 1. Ammonshorn: Starke Auftreibung der Nervenzellen, typisch für die infantilen Formen (NISSL)

geprägte Entmarkung, und es fand sich eine sekundäre Degeneration der Pyramidenbahnen (hier bestand auch ein ausgeprägter Zelluntergang der Großhirnrinde). In einem anderen Fall fanden wir einen ziemlich intensiven Untergang der Markscheiden in der weißen Substanz (auch mit starkem Zelluntergang der Großhirnrinde), aber ihre Desintegrationsprodukte (Fettkörnchenzellen) waren sehr gering. In den restlichen Fällen bestand nur eine mäßige Lichtung im zentralen Marklager.

**b) Spätinfantile Fälle.** Diese Form enthält noch viele der Charakteristica der infantilen Form. Einer unserer Fälle zeigte eine intensive und ubiquitäre Verteilung, die sich nicht von der der infantilen Fälle unterschied. In den restlichen drei Fällen wiesen Rinde und Stammganglien auch ein sehr intensives Betroffensein auf. In diesen Fällen aber zeigte sich ein Verhalten, das wir auch in den juvenilen Formen beobachten konnten, und zwar das relative Verschontbleiben des Hirnstammes (Mittelhirn, Brücke, Medulla obl.) und des Rückenmarks (Abb. 2). Mitunter ist der Kontrast zwischen den stark betroffenen, äußerst aufgetriebenen Nervenzellen der Großhirnrinde und vielen Zellen des Hirnstammes und Rückenmarks, die vollkommen normal erscheinen, sehr groß.

Wie in vielen infantilen Fällen haben wir mäßige Lichtungen der Markscheiden im zentralen Marklager gefunden. In einem Fall war die Lichtung der Markscheiden ziemlich ausgeprägt und es bestand eine sekundäre Degeneration der Pyramidenbahn (hier zeigte die Großhirnrinde auch eine sehr ausgeprägte Zelldestruktion mit Status spongiosus).

Tabelle 1. *Topographie und Schweregrad der amaurotischen*

Name	Sterbealter	Großhirnrinde				Stammganglien				
		Front.	Par.	Occ.	Temp.	Amm.	Thal.	Pall.	Put.	C. Luy.
Lütz.	1 $\frac{1}{2}$	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S
Bo.	3 $\frac{1}{3}$	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S
Reb.	?	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	+++S	+++S	+++S	+++S
Dav.	?	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S				
Zellh.	6	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S	++++S
Lech.	6	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S
Kä.	7	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S
Kn.	7 $\frac{2}{3}$	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S	+++S
Gab.	10	++S	++S	+S	++S	+++S	++S	+++S	+++S	
Zeitl.	14	++S	++S	+S	++S	+++S	++S	∅	++S	
Schw.	15	++S	++S	++S	++S	+++S	++S	(+)S	+++S	
Lösch.	20	+S	+S	+S	+S	++S	(+)V	+S	++S	
Nach.	?	+S	+S	+S	+S	+S				
Sta.	28	(+)E	(+)E	(+)E	++V	++++S	++V	∅	+++V	
Ren.	31	(+)V	(+)V	(+)V	++V	++++S	+V	(+)E	++V	++V
Hinters.	34	+V	++S	∅	++S	++++S	+V	(+)V	++S	(+)E
Häh.	35	(+)E	(+)E	(+)E	+V	+++S	+V	(+)V	++S	(+)E
Linh.	51	+E	+E	+E	++V	+++S	+V	(+)E	++S	
Mäf.	54	++S	++S	++S	++S	+++S	++S			

E = einzelne Zellen; V = viele Zellen; S = sämtliche Zellen; (+) = sehr gering betroffen; betroffen; leere Felder = nicht untersucht

c) **Juvenile Fälle.** In unseren juvenilen Fällen war die Großhirnrinde noch ubiquitär betroffen, aber mit viel geringerer Intensität als in den infantilen und spätinfantilen Fällen. Mit Sudan III zeigte die gespeicherte Substanz in den Nervenzellen eine viel intensivere Färbbarkeit als in den infantilen und spätinfantilen Fällen. Die Stammganglien fanden wir fast immer stark betroffen. Ein Phänomen, das wir in sämtlichen Fällen gefunden haben, ist die relative Verschonung des Hirnstammes und des Rückenmarks (Abb. 2) vom Zellprozeß.

d) **Spätfälle.** Von unseren sechs Spätfällen haben wir bei drei das Rückenmark zur Verfügung gehabt; immer war es sehr stark beteiligt; dort fand sich sogar eine besondere Betonung des Prozesses. In diesen Fällen zeigten sich die motorischen Kerne der Medulla obl. (N. XII, N. ambiguus und manchmal N. VII) ebenso intensiv betroffen wie das

*Zellerkrankung bei den einzelnen Fällen*

Stammganglien			Restlicher Hirnstamm						Rückenmark	
N. rub.	Hypoth.	S. nigra.	Mittel- hirn	Brücke		Medulla			Vorder- horn	Hinter- horn
				N. pont.	Haube	N. sens.	N. mot.	Olive		
++++S	++++S									
++++S	++++S			++++S	++++S	++++S	++++S	++++S		
+++S	+++S									
++++S	++++S	+++S	+++S			+++S	+++S	+++S		
+++S	+++S			+++S	(+)E	(+)S	∅	+++S	(+)E	+++S
+++S	+++S			+V	(+)V	(+)V	(+)V	+++S	++V	++V
+++S	+++S	∅	+V	(+)S	∅	∅	∅	+S	∅	(+)V
				(+)V	+S	(+)S	(+)S	+S		
				+S	+S	∅	∅	+S	(+)E	∅
		++S	+++S	+E	+E	(+)E	(+)E	++S		
				(+)V	(+)E	(+)V	∅	++S	∅	∅
				∅	∅	(+)E	(+)E	(+)E		
	+++V	++E	∅	(+)V	+++V	(+)E	++++V	++S	+++V	+++V
∅	+V	∅	∅	∅	∅	+V	+++E	+S		
(+)E	(+)E	++V	++V	+V	++E	+V	+++V	++S	++++V	+++V
(+)E	(+)E	(+)E	(+)E	(+)E	(+)E	++E	+++V	++V	+++V	++E
+E	(+)E	+E	∅	∅	∅	+E	+++V	++V		
		++S	++S	++S	++S	++S	++S	++S		

+ = gering betroffen; ++ = stark betroffen; +++ = sehr stark betroffen; ∅ = nicht

Rückenmark. Von den Fällen, in denen das Rückenmark nicht untersucht werden konnte, lag in einem eine starke Prozeßbetonung auch in dem N. XII und N. ambiguus vor. In den zwei restlichen Fällen waren diese Kerne partiell und mäßig betroffen. Die Olive war in sämtlichen Fällen mit allen Zellen beteiligt, doch waren die Veränderungen nur mäßig ausgeprägt, so daß die Entscheidung schwierig war, ob nicht eine einfache Pigmentatrophie vorlag. Im restlichen Hirnstamm waren die Brückenkerne in zwei Fällen frei von Veränderungen, in drei Fällen mäßig betroffen und nur in einem Fall ziemlich intensiv erkrankt (es handelt sich um einen Fall, in dem das ganze Nervensystem stark befallen war). Der Locus coeruleus und N. tegmenti zeigten in drei Fällen starke Veränderungen; in einem waren sie mäßig betroffen, im anderen frei von Veränderungen. Die Substantia nigra war in zwei Fällen sehr intensiv, in drei mäßig und in einem gar nicht am Prozeß beteiligt. Die Nn. III

und IV waren in drei Fällen frei von Veränderungen, in zwei mäßig betroffen; in einem Fall haben wir einen starken Kontrast zwischen dem intensiv betroffenen N. lateralis und N. medialis einerseits, und dem normalen Edinger-Westphal andererseits gefunden.



Abb. 2. Schema der topographischen Unterschiede der Zellerkrankung bei den verschiedenen Formen der amaurotischen Idiotie (schwarz: stark betroffene Gebiete; grau: weniger stark bzw. nicht betroffene Gebiete). a Infantile Fälle; b juvenile Fälle; c Spätfälle

Ein sehr häufiges Characteristicum unserer Spätfälle war die relative Unversehrtheit der Großhirnrinde. In vier Fällen war sie nur sehr gering betroffen. Einige Zellen zeigten Lipoideinlagerungen, die nur einen Teil des Protoplasmas einnahmen, mit Erhaltenbleiben der Nissl'schen Substanz und einer gelbgrünlichen Eigenfarbe (Nisslfärbung), sowie starker Sudanophilie. Daneben fanden sich auch zahlreiche normale Zellen. In zwei dieser Fälle wäre auf Grund der corticalen Zellveränderungen allein die Diagnose der amaurotischen Idiotie nicht zu stellen gewesen; die Einlagerungen hatten mehr das Aussehen des physiologischen Abnutzungspigments. In zwei der übrigen Fälle war die Großhirnrinde in mäßigem Grade ubiquitär betroffen. Es ist zu betonen, daß sich in den beiden Fällen in der Anamnese Angaben über einen Prozeßbeginn in den ersten Lebensjahren fanden. Vielleicht könnten sie den sogenannten protrahierten Frühfällen HALLERVORDENS entsprechen, welche dieser Verfasser von den echten Spätfällen unterschieden hat. Die auch schon von anderen Autoren festgestellten Tatsachen (STRÄUSSLER; KUPS und VAN

BOGAERT), daß die Pyramidenzellen (III. und V. Schichten) stärker als die Körnerzellen betroffen sind, haben wir bestätigen können.

In allen unseren Fällen war das Ammonshorn sehr intensiv befallen, die Zellblähungen waren so mächtig wie bei den infantilen Formen der Krankheit. Die Topistik der Zellveränderung dieses Gebietes hat folgende Charakteristica gezeigt: totale und sehr intensive Veränderungen im

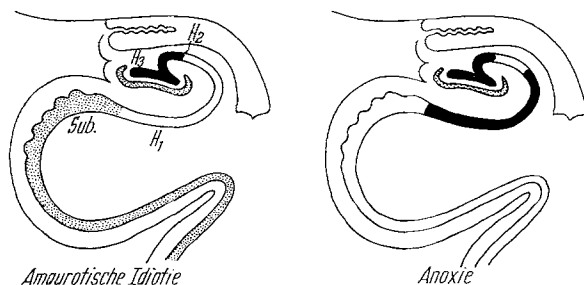


Abb. 3. Verteilungsmuster der Schädigungen des Ammonshornes bei *amaurotischer Idiotie* und *anoxischen Zuständen* (schwarz: stark betroffene Gebiete; grau: weniger stark betroffene; weiß: resistente Gebiete)

Endblatt, Endstiel ( $h_3$ ) und im dorsalen Bandteil ( $h_2$ ); der Sommer'sche Sektor ( $h_1$ ) dagegen ist stets verschont. Subiculum, Fascia dentata und die Hippocampuswindungen zeigen eine ziemlich starke Beteiligung, aber nur in disseminierter Form (Abb. 3).

C. u. O. VOGT haben auf die Topistik der Ammonshornveränderungen als erste hingewiesen. Auch die Spielmeyer'sche Schule hat sich mit den Schädigungen des Ammonshornes bei anoxischen Zuständen besonders befaßt. Die beschriebene Verteilung der Veränderungen des Ammonshornes wurde von SCHERER (1932) in 14 Fällen amaurotischer Idiotie festgestellt. Diese findet sich bei allen Verlaufsformen der Erkrankung, wird aber erst in den Spätfällen der Krankheit besonders auffällig, bei denen die restliche Rinde nur wenig am Prozeß teilnimmt. Die Betonung des amaurotischen Prozesses im Ammonshorn in den Spätfällen ist von vielen Autoren beobachtet worden. In 8 von 14 gesammelten Literaturfällen wurde sie erwähnt. Das soll aber nicht heißen, daß sie in den anderen Fällen nicht vorhanden gewesen wäre, da in diesen Publikationen lokalisatorische Probleme nicht im Vordergrund standen. Bemerkenswert ist der Gegensatz zwischen der Verteilung der anoxischen und amaurotischen Veränderungen des Ammonshornes. Bei den anoxischen Zuständen werden der Sommer'sche Sektor sowie Endblatt-Endstiel ( $H_1$  und  $H_3$ ) in erster Linie geschädigt, während der dorsale Bandteil ( $H_2$ ) mehr oder weniger erhalten bleibt (Abb. 3).

Im Gebiet der Stammganglien war der Thalamus total oder fast total betroffen. In den Fällen, in denen die Rinde intensiv erkrankt war, zeigte der Thalamus auch ziemlich starke Veränderungen. Dort wo die Rinde erhalten geblieben war, hatten die Zellveränderungen des Thalamus geringeren Grad und Umfang und zeigten das gewöhnliche Bild der Pigmentatrophie.

Tabelle 2. *Erkrankungsform des Kleinhirns. Verteilung und Schwere der Zellveränderungen. Zustand der afferenten neuronalen Fasersysteme*

	Purkinjezellen		Körner	Golgi- zellen	N. dent.	Körbe u. Tangen- tialfasern	Moos- fasern	Kletter- fasern
	Zelleib	Dendrit.						
Lütz.	+++S	∅	∅ ?	+	+			
Bo.	+++S ↓↓↓	+V	+++S ↓↓↓	++S	++S ↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Dav.	+++S	+++S	++S ↓↓	++S	++S	↓↓	↓↓	↓↓
Zellh.	++S ↓↓↓	∅	+S ↓↓↓	+S	++S ↓↓			
Lech.	+++S ↓	∅	+ ? ↓↓↓	∅	++S ↓			
Kä.	++S	∅	+ ?	+S	++S			
Kn.	+S	++S	+S ↓	+S	+V			
Gab.	++S	++S	+ ?	∅	++V	—	—	—
Zeitl.	++S	∅	++S ↓	+S	++V	↓	—	↓
Schw.	++S	+V	+++S ↓	+S	++S ↓↓	↓	—	↓
Lösch.	++S	+E	++S ↓	+V	++V ↓↓	↓	—	↓
Nach.	++V	++V	+S	+S	++V ↓	—	—	—
Sta.	+S ↓	++V	+++S ↓↓↓	+V	++E	—	—	—
Ren.	+V ↓	∅	++S ↓	+V	+E	—	—	—
Hinters.	(+)V ↓	+++V	++V ↓↓	∅	+S	—	—	—
Häh.	+V	+V	+++S ↓↓↓	++S	+S	—	—	—
Linh.	+V	+E	++S ↓↓	+V	+V			
Häf.	+E	∅	+V	∅	+V			

(+) = sehr gering betroffen; + = gering betroffen; ++ = stark betroffen; +++ = sehr stark betroffen; E = einzelne Zellen; V = viele Zellen; S = sämtliche Zellen; ↓ = Zell- bzw. Faseruntergang; — = erhaltene Fasern.



Das Pallidum war immer gering beteiligt. In einem Fall fanden wir keine Lipoideinlagerung, in den anderen war nur ein Teil der Zellen mit geringer oder mäßiger Intensität betroffen.

Im Putamen konnten wir feststellen, daß in allen Fällen die großen Zellen stark und die kleinen nur gering am Prozeß teilgenommen hatten oder frei von Einlagerungen waren.

Im subthalamischen und hypothalamischen Gebiet beobachteten wir folgendes Verhalten: Das Corpus Luysi war in unserem Material nur zweimal vorhanden, davon war es einmal intensiv, im zweiten nur disseminiert und in geringerem Grad betroffen. Der Nucleus ruber war in einem Fall frei von Veränderungen, im anderen partiell aber ziemlich intensiv betroffen.

Das hypothalamische Gebiet wurde in vier Fällen untersucht, zweimal im Tubergebiet. Beide Male war es stark befallen. In den beiden anderen Fällen war der hintere Hypothalamus (Mammillargebiet) einmal total und mäßig, das andere Mal partiell und gering betroffen.

#### **Das Verhalten des Kleinhirns bei den verschiedenen Formen der amaurotischen Idiotie**

Der Übersichtlichkeit halber haben wir die Beteiligung des Kleinhirns getrennt dargestellt.

Alle Zellen des Kleinhirns werden vom amaurotischen Prozeß stark betroffen. Die Purkinjezellen fanden wir mit einer Intensität beteiligt, die etwa der der Akuität des Prozesses, d.h. Verlaufsform der Erkrankung, entspricht. Die Speicherung findet sich oft nicht nur im Protoplasma, sondern auch in den Dendriten. In einem Spätfall beobachteten wir, daß die Einlagerung im Protoplasma sehr gering, die Molekularschicht aber voll von Lipoidsäcken war, d.h. von Einlagerungen in die Dendriten. In der Körnerschicht fand sich ein Zelluntergang von mäßiger Lichtung bis zu vollkommenem Ausfall aller Körner. Da die Purkinjezellen trotz ihrer Teilnahme am Prozeß größtenteils erhalten bleiben, entsteht das Bild der Atrophie der Körnerschicht, das im Gegensatz zu den anoxischen Veränderungen steht. In allen Fällen konnten wir eine deutliche Speicherung in den Körnerzellen nachweisen, die dem Zelluntergang ungefähr proportional war.

Die Körneratrophie hat sich in den verschiedenen Verlaufsformen folgendermaßen verteilt:

	intensiver Untergang	mäßiger Untergang	kein Untergang	Gesamtzahl der Fälle
Infantile Form	2	—	1	3
Spätinfantile Form	2	1	1	4
Juvenile Form	—	3	2	5
Spätform	3	2	1	6

Das Kleinhirnmarklager war in allen Fällen normal mit Ausnahme eines infantilen Falles, in dem es entmarkt erschien. In diesem Fall befand sich die Entmarkung aber auch im Großhirnmarklager.

### Diskussion der Besonderheiten der Lokalisation

Von den ubiquitär und sehr stark betroffenen infantilen Fällen bis zu den Spätfällen nimmt die Ausdehnung und Intensität des Prozesses

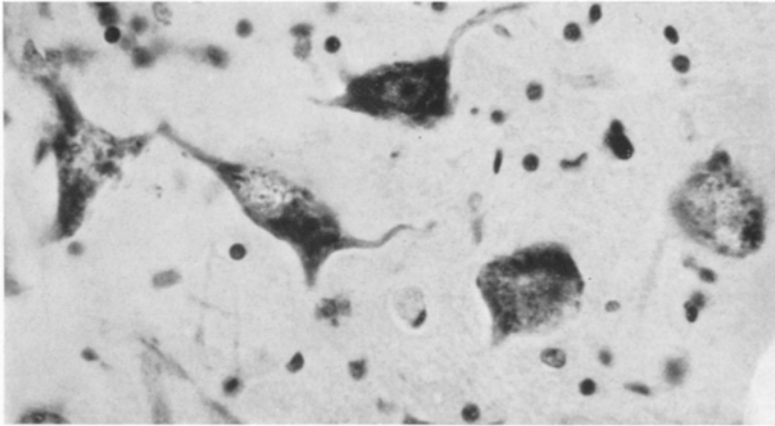


Abb.4. N. dorsal X: Typische Erkrankungsform eines Spätfalles; oben eine normale Nervenzelle, unten vier leicht aufgetriebene Nervenzellen (NISSL)

allmählich ab. Diese qualitative und quantitative Abnahme ist aber nicht im ganzen Nervensystem gleichmäßig. Als ein gewisses Regelverhalten bei den spätinfantilen und juvenilen Formen unseres Materials hat sich außer einer allgemeinen Verminderung der Größe der Blähungen ergeben, daß einige Zellgruppen annähernd normal erscheinen. Bei den Spätformen zeigt die Mehrzahl der Nervenzellen normales Aussehen, nur eine Minderzahl von Zellen oder Zellgruppen ist betroffen (Abb.1 und 4).

Das Affektionsmuster zeigt trotz einer beträchtlichen Variabilität gewisse Beziehungen zu den Verlaufsformen. So weisen die juvenilen Fälle eine geringere Teilnahme des gesamten Hirnstammes (Hirnschenkelgebiet, Pons, Medulla) und des Rückenmarks auf. In den Spätfällen dagegen finden sich die stärksten Veränderungen in den bei den juvenilen Formen unbeteiligten Zonen (motorische Kerne der Medulla, Rückenmark).

HALLERVORDEN hat bereits betont, daß in den Frühfällen der Prozeß hauptsächlich die Großhirnrinde betrifft, während in den protrahierten Fällen die Rinde relativ unversehrt bleibt und eine Ausprägung des Prozesses sich in anderen Abschnitten des Nervensystems findet. Er hat die Spätfälle in drei Gruppen unterteilt: 1. Fälle mit Betonung

des Prozesses im Rückenmark. 2. Fälle mit Betonung des Prozesses in den Stammganglien und 3. Fälle mit Betonung des Prozesses im Kleinhirn.

Die Akzentuierung des Prozesses im Rückenmark oder Kleinhirn haben wir bei den Spätfällen auch gesehen, nicht dagegen die Betonung in den Stammganglien. In der Literatur werden aber oft derartige Fälle beschrieben, die eine extrapyramidale Symptomatologie zeigen.

Das Lokalisationsmuster der amaurotischen Idiotie läßt gewisse Beziehungen zum Vorkommen des physiologischen Abnutzungspigments (Pigmentatrophie) erkennen.

Das Ergebnis der zwei wichtigsten Arbeiten über die Verteilung des Abnutzungspigments in den Nervenzellen haben wir in Tab. 3 angeführt (OBERSTEINER 1903; GELLERSTEDT 1933). Daraus ersehen wir folgendes: in der Rinde ein starkes Betroffensein in Feld  $h_3$  des Ammonshorns (Endblatt) in den Stammganglien eine starke Lipophilie der Nervenzellen des Thalamus, des Globus pallidus und der großen Zellen des Striatums. Die Angaben über das hypothalamische Gebiet dieser beiden Autoren stimmen nicht überein. Die Nervenzellen des ganzen Hirnstammes sind ziemlich lipophil, am stärksten die motorischen Kerne und die Oliva inferior. Das Rückenmark wird nur von OBERSTEINER erwähnt. Er hebt besonders den starken lipophilen Charakter der Vorderhornzellen hervor, die schon im Alter von 8 Jahren erhebliche Lipoid-einlagerungen zeigen. OBERSTEINER betonte den ausgesprochen lipophoben Charakter der Purkinjezellen. GELLERSTEDT sagte dagegen, daß diese oft mittelgradige Lipofuscineinlagerungen enthalten und daß in manchen Fällen diese Einlagerungen ziemlich stark sein können. Außerdem fand er bei der normalen Altersinvolution in 42 von 50 Fällen sudanophile Auftreibungen der Purkinjedendriten in der Molekularschicht, wie sie bei amaurotischer Idiotie oft zu sehen sind. Die Körnerzellen des Kleinhirns sind nach beiden Autoren stark lipophob. Die Golgi-Zellen sind lipophil, die des Nucl. dentatus sehr stark lipophil.

Als allgemeine Regel gilt das Prinzip, daß die großen Zellen stärker als die kleinen betroffen werden (z. B. in der Großhirnrinde die Pyramidenzellen im Gegensatz zu den normalen Körnerzellen; im Nucl. N. III: N. centr. und lat., im Gegensatz zum N. Edinger-Westphal; große im Gegensatz zu kleinen Zellen des Striatum). In den einzelnen Fällen betrifft das Lipofuscineinkommen nur einige der bekannten lipophilen Gebiete. Nach GELLERSTEDT findet sich die Betonung der Lipofuscineinlagerungen in den verschiedenen Abschnitten des Nervensystems bei Fällen normaler Altersinvolution in folgender Häufigkeit:

Isocortex 50% der Fälle	Stammganglien 45% der Fälle
Ammonshorn 75% der Fälle	Medulla 78% der Fälle
	Rückenmark nicht erwähnt.

SRÖVALL meinte, daß die Lokalisation der Zellveränderungen der amaurotischen Idiotie und der Pigmentatrophie identisch sei. Er behauptete, daß die amaurotische Idiotie ein außerordentlich verfrühtes Altern des Nervensystems darstelle. Dazu sagen unsere Ergebnisse im Einklang mit den Feststellungen des Schrifttums, daß das bevorzugte Betroffensein der großen Zellen und die Topistik der Veränderungen des Ammonshorns beiden Prozessen gemeinsam sind. Bei der amaurotischen Idiotie sind jedoch auch bekannte lipophobe Gebiete stark befallen, besonders die Körnerschicht des Kleinhirns.

Tabelle 3. *Tabellarische Darstellung der Ergebnisse von OBERSTEINER*

	Großhirnrinde						Stammganglien				
	Front.	Par.	Occ.	Temp.	Amm.	Thal.	Pall.	Put.	C.Luy.	N.rub.	Hypoth.
nach OBERSTEINER	+	+	++	++	++++	+++	++	++	Ø	Ø	
nach GELLERSTEDT	+++	++	+	+++	++++	+++	+++	++	+	+	+

In den spätinfantilen und juvenilen Fällen werden die Unterschiede stärker dadurch, daß die einzigen nicht betroffenen Abschnitte (Hirnstamm, Rückenmark) gerade stark lipophile Gebiete sind.

Durch die Änderung der Verteilungsmuster in den Spätfällen wird die Ähnlichkeit mit der Topographie der Pigmentatrophie größer. Die befallenen Gebiete (Ammonshorn, Hirnstamm und Rückenmark) sind auch die am häufigsten von der Pigmentatrophie betroffenen Regionen. Andere lipophile Gebiete waren dagegen in unseren Fällen nur mäßig betroffen. Der Thalamus zeigte nur mäßige Einlagerungen, das Pallidum nur geringgradige bzw. keine. Die Oliva war gleichfalls nur mäßig erkrankt. Andererseits waren die Purkinjezellen in unseren Fällen mäßig bis stark befallen. Wir haben bereits erwähnt, daß ihre Lipophobie keine absolute ist; so daß dies nicht als absoluter Einwand gegen die Ähnlichkeit des Verteilungsmusters angeführt werden kann. Das starke Betroffensein der Körnerschicht mit sekundärem, manchmal totalem Untergang, ist jedoch ein unterschiedliches Merkmal der amaurotischen Idiotie.

#### **Histologische und histochemische Eigenschaften der Speichersubstanz bei Spätfällen von amaurotischer Idiotie**

Die Nervenzelleinlagerungen der infantilen Fälle sind nicht oder nur schwach sudanophil. Die Sudanophilie nimmt in protrahierten Fällen allmählich zu, wodurch sie histologisch dem Lipofuscin immer ähnlicher werden. Die Zellblähungen in den Spätfällen sind geringer, und die Einlagerungen können eine gelblich trübe Eigenfarbe annehmen. Dadurch sind die Nervenzellveränderungen von der Pigmentatrophie schwer zu unterscheiden.

VAN BOGAERT hat 1937 einen Fall publiziert, wobei ihm zweifelhaft war, ob es sich um eine ungewöhnlich ausgeprägte Pigmentatrophie oder eine wenig ausgeprägte amaurotische Idiotie handelte; auf Grund der Familiarität der Krankheit nahm er letzteres an. 1941 starb ein Bruder dieses Patienten, ein juveniler Fall. Hier konnte der Verfasser typische amaurotische Zellveränderungen demonstrieren.

In unseren Spätfällen haben wir die Diagnose „Amaurotische Idiotie“ nie zu bezweifeln gehabt, da sich in einigen Abschnitten des Nerven-

*und GELLERSTEDT über die Verteilung des Abnutzungspigments*

S. nigr.	Restlicher Hirnstamm						Rückenmark		Kleinhirn			
	Mittel- hirn	Brücke		Medulla			Vorder- horn	Hinter- horn	Purk.	Gran.	Golg.	Dent.
		N. pont.	Haube	N. sens	N. mot.	Olive						
Ø	++	++	+++	+	+++	+++	+++	+++	Ø	Ø	+	++
+	+++	+	+++	+	+++	+++			+	Ø	+	++

systems typisch aufgetriebene Zellen fanden. Bei den zwei weniger intensiv betroffenen Fällen unserer Kasuistik, in denen dieses Problem zur Diskussion stehen könnte, haben wir in einem starken Untergang der Körnerschicht der Kleinhirnrinde, im anderen einen nur mäßigen feststellen können. Das möchten wir für seine Eingliederung in die amaurotische Idiotie als entscheidend betrachten. Doch ist uns bei der Bestimmung der Art der Erkrankung der einzelnen Zelle dieser diagnostische Zweifel oft gekommen. Es könnte natürlich möglich sein, daß beide Prozesse bei einem Patienten zusammen erscheinen. Diese Möglichkeit lehnt VAN BOGAERT in seinem Fall ab, da er reichlich Übergangsformen der Zellerkrankung gefunden hat. Übergangsformen haben wir auch oft gesehen, jedoch möchten wir die Tatsache nicht von der Hand weisen, daß beide Prozesse bei demselben Patienten vielleicht sogar in der gleichen Zelle zusammen erscheinen können.

Um der Frage der topistischen und histologischen Ähnlichkeit der amaurotischen Idiotie (besonders der Spätfälle) und der Pigmentatrophie näher zu kommen, haben wir einige histochemische Reaktionen durchgeführt. In der Literatur wird die Ziehl-Neelsen-Reaktion als spezifisch für das Lipofuscin (säurefestes Pigment des Nervensystems) angegeben. Bei der amaurotischen Idiotie war diese Färbung positiv in den Spätfällen, negativ dagegen bei den infantilen Fällen. In letzteren waren aber die Fettkörnchenzellen, die das Zerfallsmaterial untergegangener Nervenzellen aufgenommen haben, wieder positiv. Das gleiche Verhalten konnten wir bei der gekoppelten Tetrazoniumreaktion und bei der Bial'schen Probe (in Übereinstimmung mit DIEZEL) finden. Mit der Essigsäure-Kresylviolett-Färbung nach HIRSCH-PIEFER färbte sich das Lipoid der Spätfälle bläulich (ein Fall). Dagegen färbte sich das Lipoid der Nervenzellen in den weniger protrahierten Fällen metachromatisch rot, die Fettkörnchenzellen dieser Fälle aber nahmen einen bläulichen Ton an. In einem Spätfall konnten wir feststellen, daß sich die stärker aufgetriebenen Zellen metachromatisch rot, die weniger betroffenen bläulich gefärbt hatten. Gleiches wird auch von SEITELBERGER angegeben. Mit dieser Färbemethode läßt sich das Lipofuscin in Form von schwärzlichen Körnchen darstellen. Das legt die Vermutung nahe, daß die blau gefärbte Speichersubstanz der amaurotischen Idiotie und die schwarzen Körnchen der Pigmentatrophie nur Intensitätsunterschiede sind.

Das Lipoid der infantilen Fälle war löslich in Alkohol und Methanol-Chloroform, nicht löslich in Äther und Aceton. Nach der Lösbarkeitstabelle nach DIEZEL könnte das den Gangliosiden, Cerebrosiden und Sphingomyelin entsprechen. Die Substanzen

in den Fettkörnchenzellen der infantilen Fälle und in den Nervenzellen der Spätfälle, sowie das Lipofuscinpigment in den Nervenzellen waren resistent gegen alle Lösungsmittel.

Auf Grund dieser Eigenschaften möchten wir annehmen, daß die Speichersubstanz der Spätfälle der amaurotischen Idiotie dem Lipofuscinpigment nähersteht als den Nervenzelleinlagerungen der infantilen Fälle dieser Erkrankung. Das soll kein Argument gegen die Einheit der amaurotischen Idiotie sein in dem Sinne, daß die Spätfälle eher als ausgeprägte Pigmentatrophien aufzufassen seien, da in demselben Fall die typische Einlagerungssubstanz der infantilen Fälle (metachromatisch rot in der Essigsäure-Kresylviolettfröbung) mit dem pigmentatrophieartigen Lipoid zusammen erscheinen kann.

Bei der amaurotischen Idiotie liegt nach der Auffassung LETTERERS und KLENKS eine Anomalie der Zellfermente vor. Jede einzelne Nervenzelle macht ihre eigene Erkrankung durch. So ist zu verstehen, daß bei den Spätfällen einige ebenso stark betroffene Zellen gefunden werden wie bei den infantilen Fällen. Die genbedingte Fermentinsuffizienz existiert in sämtlichen Nervenzellen, was in der Ubiquität der Nervenzellveränderungen der infantilen Fälle seinen morphologischen Ausdruck findet. Bei den Spätfällen ist die Fermentinsuffizienz von geringerer Intensität und tritt nur in den Zellen in Erscheinung, die schon normalerweise einen labilen bzw. belasteten Lipoidmetabolismus aufweisen. So werden die topistischen Ähnlichkeiten mit der Pigmentatrophie erklärt. Es müssen aber auch noch andere Faktoren die Lokalisation der Krankheit bei den verschiedenen Verlaufsformen mitbestimmen. So bleibt die Ursache der Topik der juvenilen Fälle und die besondere Art der Erkrankung des Kleinhirns noch völlig rätselhaft.

### Die granuläre Atrophie des Kleinhirns

Die *Körneratrophie* der Kleinhirnrinde stellt insofern ein sehr bemerkenswertes Phänomen dar, als sich sonst nirgendwo im Nervensystem eine so intensive Zelldestruktion findet. Sie tritt nicht nur in den akut verlaufenden Frühfällen, sondern ebenso oft in den Spätfällen auf.

STRÄUSSLER (1906) hat zum ersten Mal das Vorkommen der Kleinhirnatrophie in einem Fall amaurotischer Idiotie beschrieben. Der Verfasser glaubte, es handle sich um eine Kombination zweier verschiedener Krankheiten. Erst BIELSCHOWSKY hat die Körneratrophie als Eigentümlichkeit der Erkrankung angenommen. Er lehnte die Möglichkeit ab, daß es sich um eine assoziierte systematische Krankheit handelte, hat aber die Mitwirkung eines systematischen „Faktors“, zusammen mit der amaurotischen Zellveränderung, angenommen. Auf Grund seiner Untersuchungen mit Silberimprägnation behauptete BIELSCHOWSKY, daß sich in Fällen von Körneratrophie immer eine Destruktion des afferenten

Faserapparates findet (Moos- und Kletterfasern, sowie auch Tangentialfasern und Körbe). Aus diesem Grunde nannte er diese Art von Destruktion afferente Atrophie, im Gegensatz zur kreislaufbedingten Destruktion der Purkinjezellen, die den efferenten Typ der Kleinhirnatrophie darstellt. Die Bilder, die BIELSCHOWSKY in seinen Arbeiten zeigt, sind Fälle ausgeprägter Kleinhirnatrophie, wo sowohl die Körner als auch die afferenten Fasern und restliche strukturelle Elemente untergegangen sind. Bei den von uns mit Silberpräparaten vom Kleinhirn untersuchten zwölf Fällen steht die Destruktion der Körnerzellen, manchmal auch die der Fasern im Vordergrund. In den Markscheidenfärbungen war das Kleinhirnmarklager in allen unseren Fällen, mit Ausnahme eines, normal, was gegen eine primäre Zerstörung des afferenten Fasersystem spricht. Auf Grund der bei der PAS-Methode besonders anschaulichen Proportionalität zwischen Lipoideinlagerung und Zelluntergang der Körnerschicht möchten wir annehmen, daß die amaurotische Zellerkrankung der bestimmende Faktor für die primäre Körneratrophie der Kleinhirnrinde ist. Diese Körneratrophie war in zwei Drittel unserer Fälle vorhanden ( $\frac{1}{3}$  intensiv,  $\frac{1}{3}$  mäßig) und ihr Auftreten bei den verschiedenen Verlaufsformen relativ uniform.

### Befunde in der Retina

Bei amaurotischer Idiotie findet sich mitunter ein ausgedehnter Untergang der Körnerschichten der Retina. In die zerstörten Schichten wandert Melaninpigment von der Chorioides ein, wodurch der typische Befund des Augenhintergrundes entsteht (Retinitis pigmentosa) (Abb. 5). Diese Atrophie der Retina ist von GREENFIELD bei den juvenilen Fällen beobachtet worden. Wir haben die Retina in zwei Fällen amaurotischer Idiotie untersuchen können. In einem infantilen Fall zeigten die Zellen der Ganglienschicht charakteristische Blähungen, die beiden Körnerschichten waren normal dick und dicht. In einem juvenilen Fall waren die beiden Körnerschichten fast vollkommen untergegangen mit Einwanderung von Melaninpigment in die atrophische Retina.

Mangels ausreichenden Materials läßt sich keine Feststellung über die Verteilung dieser Erkrankungsform der Retina bei den verschiedenen Verlaufsformen machen. Es ist aber auffallend, daß diese Form der Körnerdestruktion in den juvenilen und nicht in den infantilen Fällen gefunden worden ist. Das heißt, es scheint sich wie im Fall der Körneratrophie um eine Destruktionsform zu handeln, die unabhängig von der Verlaufsform des Prozesses ist. Bemerkenswert ist aber die cytoarchitektonische Ähnlichkeit der Körnerschichten des Kleinhirns und der Retina. Diese dichten Körnerschichten scheinen unter gewissen noch unbekannten Bedingungen zu stehen, die sie besonders vulnerabel für die enzymopathischen Verhältnisse der amaurotischen Idiotie machen.

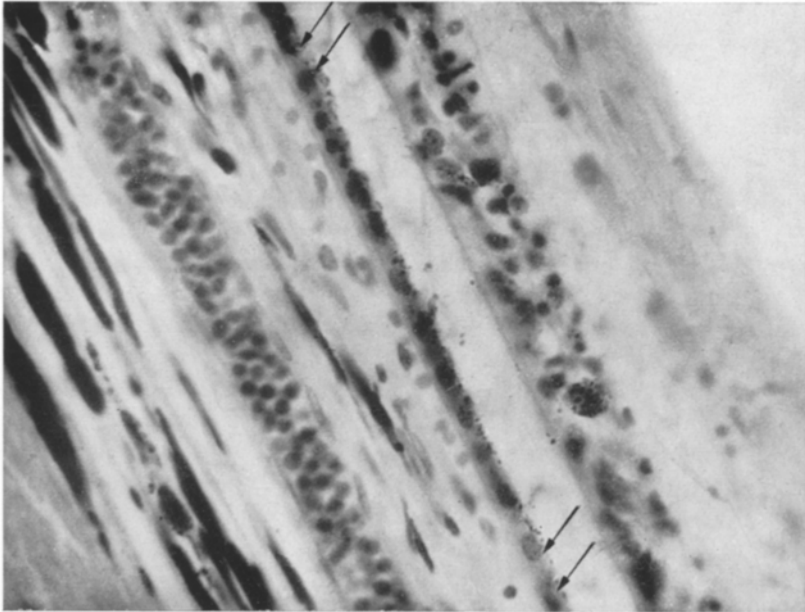


Abb.5. Retina: (↓↓) Pigmentepithel, Grenze zwischen Chorioides (links) und Retina (rechts). Die zwei Körnerschichten der Retina sind fast vollkommen verschwunden: sehr spärliche Körnerzellen und dazwischen zahlreiche Gliazellen und einige melaninhaltige Makrophagen (Retinitis pigmentosa) (VAN GIESON)

### Zusammenfassung

Es wurde die Topik der Zellveränderungen der amaurotischen Idiotie von 19 Fällen untersucht.

Bei den infantilen Formen wurde ein intensiver Prozeß ubiquitärer Ausbreitung gefunden. Bei den juvenilen Formen ist die allgemeine Intensität etwas abgeschwächt, Hirnstamm und Rückenmark zeigten eine geringere Intensität der Zellerkrankung und enthielten Abschnitte scheinbar vollkommener Intaktheit. In den Spätfällen war die Großhirnrinde oft nur gering beteiligt, die Betonung des Prozesses lag hier in den motorischen Kernen des Hirnstammes und des Rückenmarks und im Ammonshorn.

Im Kleinhirn war besonders die Körnerschicht in zwei Dritteln der Fälle stark betroffen und wies eine deutliche Atrophie auf. Diese ist von der allgemeinen Erkrankungsintensität anscheinend unabhängig, wobei sie in den Spätfällen ebensooft wie in den akuten Frühfällen auftritt. Die Körneratrophie der Kleinhirnrinde stellt die stärkste Form des Untergangs, die bei dieser Krankheit gefunden werden konnte, dar. In allen Fällen von Körneratrophie läßt sich eine Speicherung in den Körnerzellen demonstrieren, die dem Grad des Untergangs etwa proportional war.



Aus diesem Grunde glauben wir, daß es sich hierbei um einen primären Zelluntergang handelt, der auf der amaurotischen Zellerkrankung beruht. Auf ähnliche Befunde an den Körnerschichten der Retina wird hingewiesen.

In den Spätfällen finden sich einige, topische, histologische und histochemische Parallelen (wenn auch nicht absoluter Art) zum physiologischen Prozeß der Pigmentatrophie. Die Ähnlichkeiten mit den Spätfällen der amaurotischen Idiotie werden diskutiert. Es wird vermutet, daß die physiologische Lipophilie der Nervenzellen zusammen mit einer spezifischen Fermentinsuffizienz die Erkrankung bestimmter Zellen mitbestimmen kann. Es müssen aber andere, uns noch unbekannte Ursachen sein, die z. B. die Erkrankungsbereitschaft der lipophoben Körnerschicht des Kleinhirns bedingen.

### Literatur

- ALLEGGRANZA, A.: Studio istologico ed istochimico di un caso di idiozia amaurotica dell' adulto (tipo Kufs). *Acta neurol. (Napoli)* **11**, 506 (1956).
- BIELSCHOWSKY, M.: Zur Histopathologie und Pathogenese der amaurotischen Idiotie mit besonderer Berücksichtigung der cerebralen Veränderungen. *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **26**, 123 (1921).
- BIELSCHOWSKY, M.: Über eine bis jetzt unbekannte Form der familiären amaurotischen Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **155**, 322 (1936).
- BOGAERT, L. VAN, u. P. BORREMANNS: Über eine adulte sich bis ins Presenium hinziehende Form der familiären amaurotischen Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **159**, 136 (1937).
- BOGAERT, L. VAN: Sur une forme familiale très tardive de l'idiotie amaurotique (Deuxième observation de la famille AE . . .). *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **168**, 267 (1952).
- BOGAERT, L. VAN: Les neuro-lipidoses dites phosphatidiques. *Acta neurol. belg.* **54**, 559 (1954).
- BRODMANN, K.: Ein Fall von familiärer amaurotischer Idiotie mit neuartigem anatomischem Befund. *Ref. Z. ges. Neurol. Psychiat.* **10**, 91 (1914).
- DIEZEL, P. B.: Histochemische Untersuchungen an primären Lipoidosen: Amaurotische Idiotie, Gargoylismus, Niemann-Picksche Krankheit, Gauchersche Krankheit, mit besonderer Berücksichtigung des Zentralnervensystems. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 89 (1954).
- DIEZEL, P. B.: Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipoiden. *Monogr. aus d. ges. Neurol. u. Psychiat.* Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- GELLERSTEDT, N.: Zur Kenntnis der Hirnveränderungen bei der normalen Altersinvolution. *Upsala Läk. Fören. Förh.* **38**, 253 (1933).
- GLOBUS, I. H.: Ein Beitrag zur Histopathologie der amaurotischen Idiotie (mit besonderer Berücksichtigung der Beziehung zu den hereditären Kleinhirnerkrankungen und zu der Merzbacher-Pelizaeus Krankheit). *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **85**, 424 (1923).
- GREENFIELD, J. G.: The retina in the cerebrospinal lipodosis. *Proc. roy. Soc. Med.* **44**, 686 (1951).
- HALLERVORDEN, J.: Spätform der amaurotischen Idiotie unter dem Bilde der Paralysis agitans. *Mschr. Psychiat. Neurol.* **99**, 74 (1938).
- HALLERVORDEN, J.: Spätfälle von amaurotischer Idiotie. *Verh. dtsch. path. Ges.* **71**, 103 (1939).

- HIGIER, H.: Familiäre paralytische Idiotie und familiäre Kleinhirnataxie des Kindesalters. Dtsch. Z. Nervenheilk. **31**, 231 (1906).
- HIRSCH, Th. v., u. J. PEIFFER: Über histologische Methoden in der Differentialdiagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **194**, 88 (1955).
- JERVIS, G. A.: Familial idiocy due to neural lipoidosis (so-called late amaurotic idiocy). Amer. J. Psychiat. **107**, 409 (1950).
- KLENK, E.: La chimie des soi-disant thésaurismosis phosphatidiques du tissu nerveux. Acta neurol. belg. **54**, 586 (1954).
- KUFS, H.: Über eine Spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredofamiliären Grundlagen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **95**, 169 (1925).
- KUFS, H.: Über die Bedeutung der optischen Komponenten der amaurotischen Idiotie in diagnostischer und erbbiologischer Beziehung und über die Existenz „spätester“ Fälle bei dieser Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat. **109**, 453 (1927).
- KUFS, H.: Über einen Spätfall der amaurotischen Idiotie mit terminalen schweren Störungen des Fettstoffwechsels. Z. ges. Neurol. Psychiat. **122**, 395 (1929).
- KUFS, H.: Über einen Fall von spätester Form der amaurotischen Idiotie mit dem Beginn im 42. und Tod im 59. Lebensjahr in klinischer, histologischer und vererbungspathologischer Beziehung. Z. ges. Neurol. Psychiat. **137**, 432 (1931).
- LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Lipoidosen. Verh. dtsh. path. Ges. **31**, 12 (1939).
- MEYER, A.: Über Spätformen und extrapyramidale Symptomenkomplexe bei familiärer amaurotischer Idiotie. Arch. Psychiat. Nervenkr. **94**, 211 (1937).
- MOSCHEL, R.: Amaurotische Idiotie mit einer besonderen Form von Pigmentablagerung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **172**, 102 (1954).
- OBERSTEINER, H.: Über das hellgelbe Pigment in den Nervenzellen und das Vorkommen weiterer fettähnlicher Körper im Zentralnervensystem. Arb. Neur. Inst. Wien **10**, 245 (1903).
- SCHAFER, K.: Revision der Pathohistologie und Pathogenese der infantilen amaurotischen Idiotie. Arch. Psychiat. Nervenkr. **95**, 714 (1931).
- SCHERER, H. J.: Die Ammonshornveränderung bei der familiären amaurotischen Idiotie. Z. ges. Neurol. Psychiat. **138**, 481 (1932).
- SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Springer 1920.
- SPIELMEYER, W.: Über den amaurotischen Prozeß bei der amaurotischen Idiotie. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **38**, 120 (1929).
- SEITELBERGER, F., u. K. NAGY: Zur Histopathologie und Klinik der Spätform von amaurotischer Idiotie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **177**, 577 (1958).
- STÖVALL, E.: Die Bedeutung der pathologisch-histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem bei der juvenilen amaurotischen Idiotie. Verh. dtsh. path. Ges. **27**, 185 (1934).
- STRÄUSSLER, E.: Über eigenartige Veränderungen der Ganglienzellen und ihre Fortsätze eines Falles kongenitaler Kleinhirnatrophie. Neurol. Zbl. **25**, 194 (1906).
- VOGT, C., u. O. VOGT: Morphologische Gestaltungen unter normalen und pathogenen Bedingungen. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **50**, 165 (1942).
- WOLF, A., and A. PAPPENHEIMER: Occurrence and Distribution of Acid Fast Pigment in the Central Nervous System. J. Neuropath. exp. Neurol. **4**, 402 (1925).