

Aus dem Neurologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. F. SEITELBERGER)

Über die Gehirnbeteiligung bei der Gaucherschen Krankheit im Kindesalter*

Von
FRANZ SEITELBERGER

Mit 11 Textabbildungen, davon 2 farbigen

(Eingegangen am 11. August 1964)

Die seit geraumer Zeit diskutierte Frage, ob beim Morbus Gaucher, der Cerebrosid-Speicherungskrankheit, das nervöse Parenchym primäre krankhafte Veränderungen erleidet und neben den reticulo-endothelialen Geweben am Speicherungsprozeß teilnimmt, ist bis heute noch nicht entschieden. Wohl wurden wiederholt bei der *infantilen Form* der Krankheit, die mit cerebralen Erscheinungen einhergeht und zu Gehirnveränderungen führt (RUSCA; OBERLING u. WÖRINGER; HAMPERL; LINDAU; JENNY; AGHION; KÖHNE; SCHAIRER; GARRAHAN et al.; LANDOLT et al.; GIAMPALMO; DEBRÉ et al.; SEITZ u. STAMMLER; KOSTITCH u. YOKSITCH; GEDDES u. MOORE; GIRGENSOHN et al.; NORMAN et al.; BARLOW; BÉRARD-BADIER et al.; KÜBLER; BANKER et al.; INOSE et al.), histologische Befunde erhoben, die eine direkte Affektion der Nervenzellen annehmen ließen (SCHAIRER; DEBRÉ et al.; NORMAN et al.; BARLOW); die Deutung der Befunde ist aber uneinheitlich (siehe PETERS). Das kommt auch in der Einteilung der Nervenzellveränderungen durch NORMAN et al., zum Ausdruck, die zwischen unspezifischen Läsionen (Chromatolyse), unspezifischen Läsionen mit Speicherung und spezifischen Speichervorgängen (vergleichbar der amaurotischen Idiotie oder der Niemann-Pickschen Krankheit) unterscheiden. In der letzten Zeit lieferten vor allem die genau untersuchten Beobachtungen von BANKER et al., ferner die von BÉRARD-BADIER et al. und von INOSE et al. neue Hinweise auf die Art der Affektion des Zentralnervensystems und stützten die Annahme eines unmittelbaren Befalls der Nervenzellen.

Einen Überblick über die verifizierten Fälle von infantiler Gaucherscher Krankheit und über die Art der angetroffenen Läsionen gibt die folgende Tabelle.

* Herrn Prof. W. SCHOLZ zum 75. Geburtstag gewidmet.

Tabelle. Gehirnläsionen bei infantiler Gaucherscher Krankheit

Jahr	Autor(en)	Alter	Geschlecht	Nervenzellen			Mesenchym	
				Speicherung	Neurophagien	unspezifische Veränderungen	pervasc. Reaktion	Gaucher-Zellen
1921	RUSCA	11 Mo	♂	±		Ischämie, Reduktion der Purkinje-Zellen		
1927	OBERLING u. WORINGER	11 Mo	♀	±		Mumifizierung		
1929	HAMPERL	1 Mo	♀	±		Mumifizierung		
1930	LINDAU	9 Mo	♀	+		Cytoplasmahomogenisierung		
1930	JENNY	14 Mo	♂	+	-	+		
1939	KÖHNE	7 Mo	♂	?	+	Verschollung der Kerne		
1942	SCHAIERER	8 Mo	♂	±	±	+		
1945	GERRAHAN et al.	7 Mo	♀	±	±	+		
1948	SCHAIERER	8 Mo	♂	±	+	Schrumpfung, Verschollung		
1948	LANDOLT et al.	7 Mo	♂	±		Degeneration		
1949	GIAMPALMO	20 Mo	♂		±	regressive Veränderungen		
1951	DEBRÉ et al.	5 Mo	♂	?	+	+	+	+
1951	SEITZ u. STAMMLER	7 Mo	♀		+	Schrumpfung, hyperchrom. Veränderung		+
1952	KOSTTICH u. YOKSINCH	14 Mo	♂	-		+		+
1953	GEDDES u. MOORE	10 Mo	♂			Schrumpfung der Pyramiden-Zellen		
1954	GIRGENSOHN et al.	16 Std	♀	±	+	Degeneration		+
1956	NORMAN et al.	14 Mo	♂	±	+	+	+	+
1957	BARLOW	22 Mo	♂	±	+	regressive Veränderungen	+	+
1961	BERARD-BADIER et al.	14 Mo	♀	±	-	Sklerose, Blähung	+	
1961	KÜBLER	4 Mo	♂	-	+	Schrumpfung	+	
1961	BANKER et al.	7 Mo	♂	+	+		+	+
		3 Mo	♂	+	+		+	+
		16 Mo	♀	+	+	Chromatolyse, Pyknose	+	+
1963	INOSE et al.	8 Mo	♀	+	+	Chromatolyse, Pyknose	+	+
1964	SEITELBERGER	18 Mo	♂	+	+		+	+
		7 Mo	♀	+	+		+	+

Die Originalarbeit von GARRAHAN et al., war nicht zugänglich.

Nicht aufgenommen wurden folgende in der Literatur zitierten Beobachtungen: Der von REBER publizierte Fall ist mit dem Fall 2 der Arbeit von JENNY identisch. Beim Fall von ABALLI u. KATO liegt kein Hirnbefund vor. RODGERS u. JACKSON fanden keine histologischen Hirnveränderungen. BEENSTEIN u. SHELDON bezeichnen subcorticale Nervenzellheterotopien als den einzigen faßbaren Gehirnbefund.

Signifikante biochemische Daten über die Qualität der cerebralen Lipidstoffwechselstörung sind bis jetzt noch ausstehend.

Anhand zweier Fälle von kindlicher Gaucherscher Krankheit, einem infantilen mit neurologischen Symptomen und einem spätinfantilen (Erkrankungsbeginn am Ende des ersten Lebensjahres) ohne klinische neurologische Symptomatik soll die Qualität der Gehirnveränderungen erörtert werden. Bei diesem Unterfangen werden nur die Ergebnisse der neuropathologischen Untersuchungen dieser Fälle verwendet. Die Darstellung der übrigen Befundgruppen soll weiteren Publikationen mit Mitarbeitern vorbehalten bleiben.

Krankenberichte¹

Fall 1. Sch. R., 7 Monate altes Mädchen, geb. 2. 10. 1962.

Das Kind war bis zum Alter von 4 Monaten völlig gesund. Die Klinikaufnahme mit 4½ Monaten erfolgte wegen spastischer Bronchitis und Opisthotonus. *Befunde.* Kleiner Schädel, keine Reaktion auf optische Reize, Schluckparese, Leber- und Milzvergrößerung, Cyanoseanfälle. Die Diagnose wurde durch Punktion von Knochenmark, Leber und Gehirn gesichert. Der Tod erfolgt nach Zunahme der psychischen Veränderungen und der Schluckstörung unter den Zeichen der Erstickung. Der Obduktionsbefund bestätigte die Diagnose: Morbus Gaucher. — Ein älterer Bruder war unter ähnlichen Erscheinungen an lipoidzelliger Splenohepatomegalie im Alter von 6 Monaten gestorben.

Fall 2. B. J., 4 Jahre alter Knabe, geb. 18. 12. 1959.

Am Ende der ersten Lebensjahre wurde eine Vergrößerung des Bauchumfanges bemerkt, mit 1¾ Jahren durch Probeexcision aus Leber und Milz die Diagnose: Morbus Gaucher gestellt. Die geistige Entwicklung erfolgte normal. Wegen Verschlechterung des Allgemeinbefindens erfolgte die Klinikaufnahme im Alter von 3 Jahren. *Befunde.* Milz- und Lebertumor, normochrome Anämie, Thrombopenie und Leukopenie, Blutgerinnungsstörung bei Faktor VIII-Mangel. Im Sternalpunktat: Gaucherzellen. Wegen splenogener Markhemmung wurde mit 3¼ Jahren die Milzexstirpation durchgeführt und war von Thrombozyten- und Leukozytenanstieg gefolgt. Mit 3½ Jahren war der Lebertumor gewachsen. Eine Woche vor dem Tod erfolgte eine starke Blutung nach Zahnextraktion. Zwei Tage später wurde eine Polioschluckimpfung verabreicht, daran schlossen sich Kolik, Obstipation und Erbrechen. Wegen Ileus wurde die operative Adhäsiolyse durchgeführt. 12 Std später traten ein Fieberanstieg über 41° und der Tod ein. Der Obduktionsbefund bestätigte die Diagnose: Morbus Gaucher.

¹ Für die Überlassung der Krankengeschichten sind wir der Wiener Universitäts-Kinderklinik (Vorstand: Prof. Dr. H. ASPERGER) zu Dank verpflichtet. Die klinisch-pädiatrischen Befunde des Falles I wurden von F. RATH publiziert.

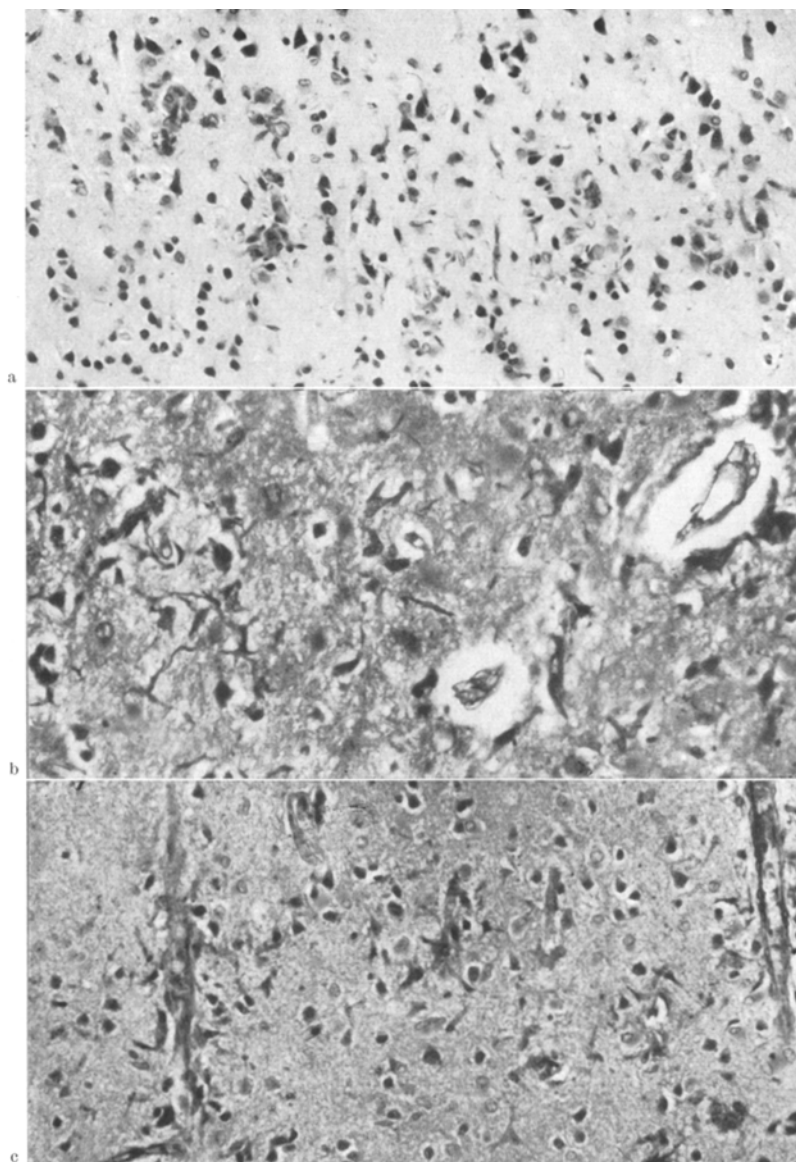


Abb. 1 a—c. Fall I. Occipitale Rinde, Formol, Paraffin. a Kresylviolett, $170\times$. In der 5. Rindenschicht besteht hochgradiger Nervenzellverlust; die restlichen Exemplare sind hyperchromatisch geschrumpft. Starke Wucherung plasmatischer Astrocyten. Proliferation von mäßig basophilen, unregelmäßig geformten spindelförmigen oder rundlichen, manchmal in Häufchen liegenden, manchmal sternförmige Figuren bildenden Zellen (Histiocyten). b Gomori, $325\times$. In derselben Rindenzone läßt die Imprägnation die polymorphe mesenchymale Zellwucherung in ihrer Gefäßbezogenheit hervortreten. Links im Bild spindelförmige, rechts am erweiterten Gefäßraum Gaucherzellen-ähnliche Histiocyten. c PAS, $200\times$. Die von den Gefäßwänden strahlig auswandernden Histiocyten geben in ihrem Plasma deutliche positive Reaktion auf Kohlenhydrate

Neuropathologische Befunde¹

Fall I (N. I. 84/62). *Makroskopisch.* Beträchtliche diffuse Atrophie des blassen Gehirns; Verschmälerung der Großhirnrinde, die auf weite Strecken einen bräunlichen Streifen an der Markrindengrenze erkennen läßt und mitunter dissoziiert ist. Der Brückenfuß und die Medulla oblongata sind verschmächtigt, am Schnitt von

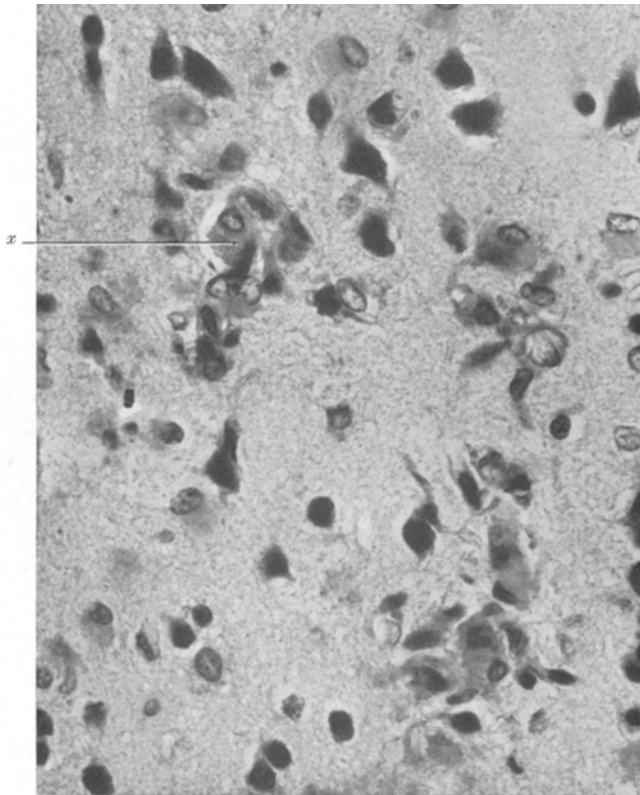


Abb. 2. Fall I. Occipitale Rinde (5. Schicht), Formol, Paraffin, Kresylviolett, 450 \times . Die leicht basophilen, gut begrenzten Zelleiber der Histiocytenwucherung sind von den blassen gemästeten Astrocyten in der nervenzellentblößten Region deutlich unterscheidbar. Kleine Gaucherzelle bei x

undeutlicher Struktur und auffallend hart. Die Bemerkung entspricht dem Alter. Die Meningen sind zart, die Ventrikel symmetrisch weit.

Mikroskopisch. Die Bemerkungszustand ist regelrecht; lediglich sind die Hili der Nuclei dentati des Kleinhirns mit den Brachia conjunctiva, die quere Brückenfasierung, die Corpora juxtaestiformia und geringer das Kleinhirnhemisphärenmark gelichtet. Die feingeweblichen *Veränderungen* betreffen das *nervöse Parenchym* und das *Gehirnbindegebe*. In der *Großhirnrinde* bestehen in allen untersuchten Abschnitten Läsionen, die aber regional verschieden stark ausgeprägt sind. Sie bestehen

¹ Für die Überlassung des Untersuchungsmaterials sind wir dem Pathologischen Institut der Universität Wien (Vorstand: Prof. Dr. H. CHIARI) zu Dank verpflichtet.

in einem Verlust von Nervenzellen in den großzelligen Schichten, vor allem in der 5., geringer in der 3., bis zum kompletten Parenchymschwund. In derselben Akzentuierung besteht eine Proliferation von großer plasmareicher Astroglia (Abb. 1a). In den übrigen Rindenschichten bestehen geringe diffuse Zellverluste mit entsprechender Gliaproliferation. In den stärker betroffenen Regionen ist ein Status spongiosus der 2. und 4. Rindenschicht vorhanden. An den Nervenzellen findet man mitunter leichte Cytoplasmaschwellung von homogener oder kleinbröckeliger Beschaffenheit mit Kernverlagerung sowie einzelne Neurophagien durch Mikrogliazellen. Auffallender sind mesenchymale Veränderungen, die in den von Nervenzellen

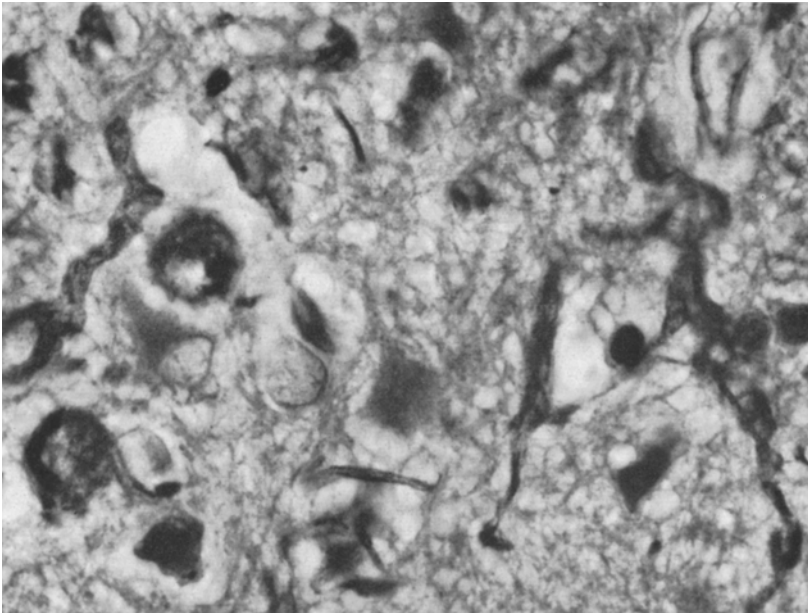


Abb. 3. Fall I. Occipitale Rinde, Formol, Paraffin, Gomori, 1000 \times . In den bizarr geformten, zum Teil Gaucherzell-ähnlich abgerundeten Histiocyten tritt eine stäbchen- und streifenförmige Imprägnation des Cytoplasmainshaltes hervor

entblößten Regionen prominieren: Die mäßig proliferierten kleinen Gefäße (Capillaren) liegen in einem aufgelockerten Neuropil. In Zusammenhang mit der Gefäßaußenwand oder auch scheinbar frei sind zahlreiche, zum Teil rundliche, zum Teil bizarr geformte spindelige oder aalförmige Zellen vorhanden, die einen großen hellen Kern und reichliches Plasma besitzen. Dieses ist im Kresylvioletschnitt bläulich (Abb. 2), im HE indifferent. Mitunter treten in derselben Lagebeziehung typische Gauchersche Zellen auf, die zwei oder mehrere randständige Kerne und ein homogenes streifiges, schwach basophiles Plasma besitzen. Mit Gomori werden diese Elemente stark imprägniert und lassen stäbchenförmige und fädige Plasmastrukturen erkennen (Abb. 1b und 3). Ihre Gefäßbeziehung tritt deutlich hervor. An Arteriolen und Venolen bestehen Wucherungen der adventitiellen argyrophilen Fasern ohne interstitielle Netzbildungen. Die schwersten derartigen Schäden von systematischer Verteilung weist die occipitale Rinde einschließlich der Calcarina auf. In geringer betroffenen Rindengebieten sind die Läsionen mitunter diskontinu-

ierlich mit fleckförmiger Akzentuierung. Das Ammonshorn ist in der untersuchten Region nur in der Endblattregion gering geschädigt.

In den *Marklagern* finden sich an den subcorticalen Gefäßen häufig kleine Zellansammlungen, die aus epitheloiden Histiocyten mit verschieden großem Plasmaleib bestehen und auch Gauchersche Zellen enthalten können, die manchmal voluminöse Zellnester bilden (Abb.4). Gefäßveränderungen dieser Art findet man in den grauen Hirngebieten nur sehr selten, in den Meningen nicht. Die *basalen Kerne* bieten nicht die schweren Läsionen, wie sie die Rinde aufweist. Im *Thalamus* sind etliche mäßig vergrößerte Nervenzellen und relativ zahlreiche Neurophagien vorhanden. Die Zellverluste und die Makroglia proliferation sind in mäßigen Grenzen und sind disseminiert verteilt. Die mesenchymalen Veränderungen entsprechen

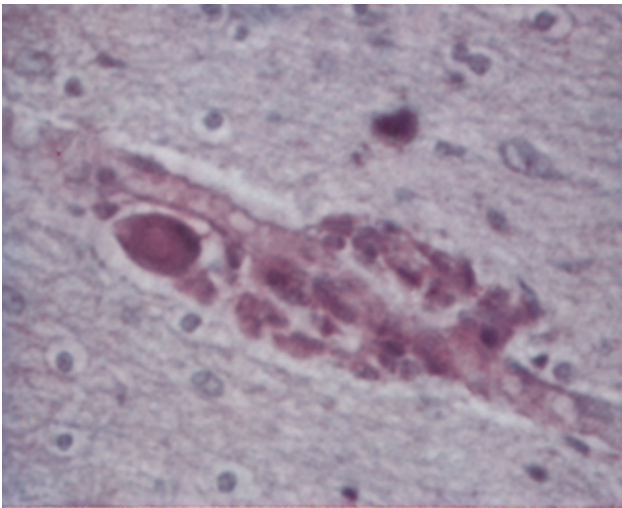


Abb. 4. Fall I. Großhirnmark, Formol, Gefrier, PAS, 160 \times . In der Adventitia eines subcorticalen Gefäßes liegen Histiocyten mit positivem Einlagerungsmaterial und eine Gaucherzelle

denen der Rinde, sind jedoch geringeren Grades mit nur seltenen Gaucherschen Zellen. Im *Putamen*, *Caudatum* und *Pallidum* finden sich nur vereinzelte Neurophagien. In der *Zona compacta* der *Substantia Nigra* weisen die noch unpigmentierten Nervenzellen häufig Blähungen mit Anhäufung blasser Substanzen in Kernnähe und Randverdrängung der Nisselsubstanz, ferner auch feinporige Auflockerungen des Cytoplasmas auf; zahlreiche Neurophagien. Mesenchymale Veränderungen und Astrocytenproliferation fehlen in dieser Region. Im *Nucl. ruber* bestehen bereits Zellverluste. Eine beträchtliche Astroglia proliferation, Zellschwellungen verschiedenen Grades sowie zahlreiche Neurophagien und substitutive Gliazellhäufchen sind vorhanden. Schwerst geschädigt ist der *N. basalis*, in dem eine mächtige dichte Proliferation von plasmatischer Astroglia, auch von Mikroglia sowie Capillarproliferation bestehen. Nur wenige in Degeneration begriffene Nervenzellen sind verblieben. Im *Kleinhirn* ist die Rinde ohne grobe Veränderungen. Die Purkinjezellen erscheinen leicht vergrößert. Im Bodian sind ihre Dendriten oft auffallend verplumpt. An den Markgefäßen sind außer der Weite der perivaskulären Räume keine pathologischen Veränderungen zu sehen. Sitz schwerster Läsionen sind die *Nn. dentati*: Sie sind ihres Parenchyms fast völlig beraubt; nur einzelne große

hyperchromatische Exemplare sind zu sehen, die stachelkugelförmig retrahiert von einem weiten pericellulären Spaltraum umgeben sind (Abb.5). Vereinzelt trifft man Dentatumzellen in feinvacuoliger Auflösung begriffen an. Zahlreiche resultierende Gewebslücken nach völliger Desintegration der Dentatumneurone, die von einem lockeren Fasernetz erfüllt werden, sind erkennbar. Im übrigen ist das gesamte Zellband dicht von großleibigen Astrocyten besetzt. Im Bodian sind außer den Stachelkugeln auch Axonschollen zu sehen. In diesem Gebiet werden auffallende Gefäßmesenchymveränderungen nicht (mehr) angetroffen. Die Gefäß-

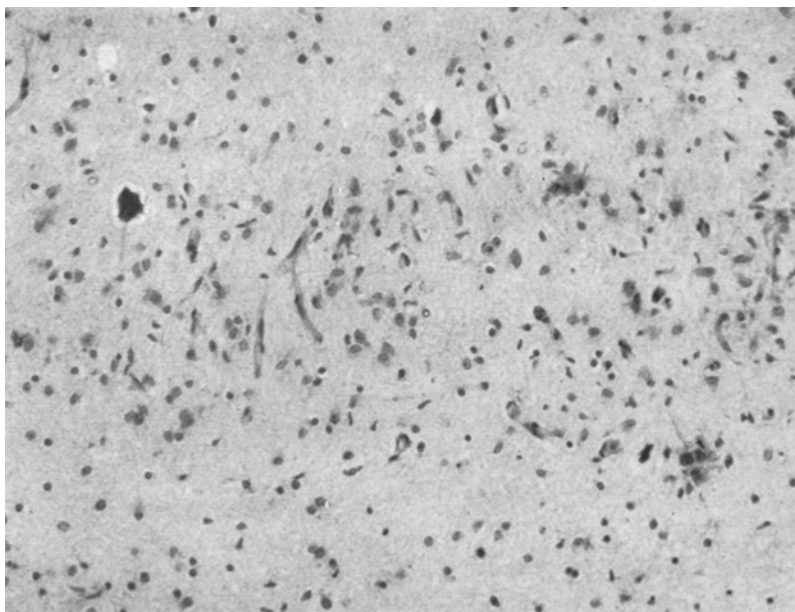


Abb. 5. Fall I. Nucl. dentatus, Formol, Paraffin, Kresylviolett, 170 \times . Das Dentatumband ist verschmälert mit dichter Astrocytenproliferation. Eine hyperchrom geschrumpfte Nervenzelle links im Bild; rechts zwei degenerierende Zellen am Rand eines Feldes mit interstitieller Speicherungshistiocytose

wände sind verbreitert mit lockeren Silberfasernetzen und von spongiös aufgelockertem Neuropil umgeben.

Schwere floride Läsionen trifft man im gesamten Hirnstamm in den Kernen der Haube und des Fußgebietes an. Der höchste Grad derselben besteht im *Brückengrau*. Die Art der Läsionen entspricht der obigen Beschreibung. Man findet in offenbar ungeordneter Verteilung zahlreiche Neurophagien und deutliche Nervenzellschwellungen, die aber niemals der granulären amaurotischen Ballonierung entsprechen: vielmehr sind die Einlagerungen meist homogen und gehen mit einer verstärkten Basophilie der Zelle einher (Abb.6 und 7). Im Bodian zeigt sich eine Verplumpung der intracellulären Fibrillen, die durch das nichtimprägnierte Einlagerungsmaterial auseinander gedrängt werden und in dieser Hinsicht an Bilder bei der Zellblähung von spätinfantiler a. l. erinnern (SEITELBERGER u. NAGY) (Abb.6 b) Zahlreiche Neurophagien sind vorhanden. In entsprechender Verteilung bestehen schließlich deutliche mesenchymale Proliferationsvorgänge mit speichernden Histiocyten und einzelnen Gaucherschen Zellen. Die *Haubenkerne* sind nur wenig geringer

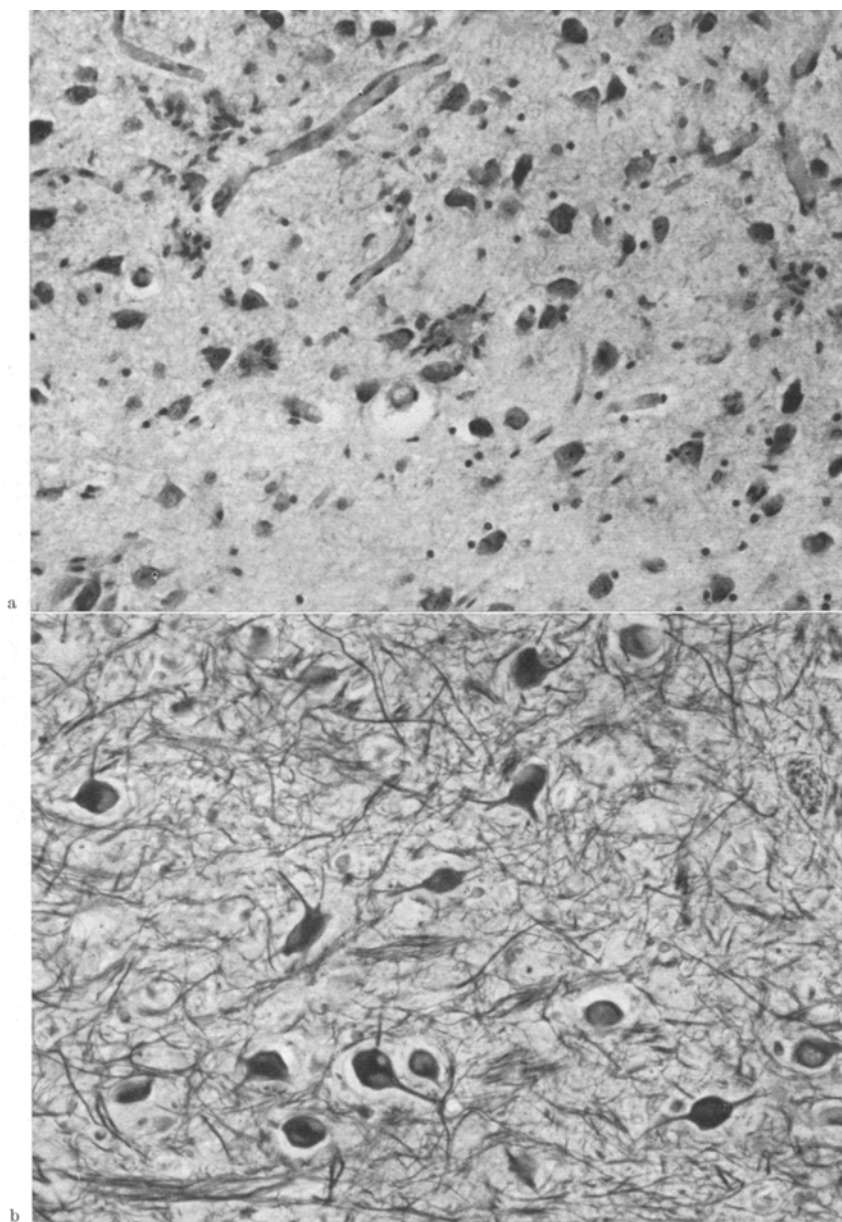


Abb. 6a und b. Fall I. Brückenfuß, Formol, Paraffin. a Kresylviolet, 200 \times . Etliche Neurophagien verschiedenen Stadiums; die restierenden Nervenzellen sind zum Teil gebläht; diffuse Astroglia proliferation. b Bodian, 250 \times . Durch die nichtimprägnierten Cytoplasmaleinlagerungen der Nervenzellen werden die verplumpten, überimprägnierten intracellulären Neurofibrillen verdrängt und zerteilt

betroffen. In den *unteren Oliven* ist eine größere Anzahl von Zellen erhalten. Ein diffuser Zellausfall ist kenntlich an den Restlücken. Neurophagien werden vermißt, auch eine deutlichere Astrogliaproliferation liegt hier nicht vor. Im *Rückenmark* bestehen Verluste an großen Nervenzellen und entsprechende Mikroglia- und Astrogliawucherungen.

Die *Plexus chorioidei* sind ohne Auffälligkeiten. In den *Meningen* finden sich keine zellige Gefäßwandproliferation und keine Gaucherschen Zellen.

Histochemische Befunde. Das Einlagerungsmaterial der Gaucherzellen und speichernden Histiocyten ist homogen, knittrig oder streifig und besitzt eine schwache Basophilie. Es reagiert stark PAS-positiv, ist wechselnd sudanophil und gibt schwache Proteinreaktionen. Von Alcianblau wird es gefärbt und zeigt leicht

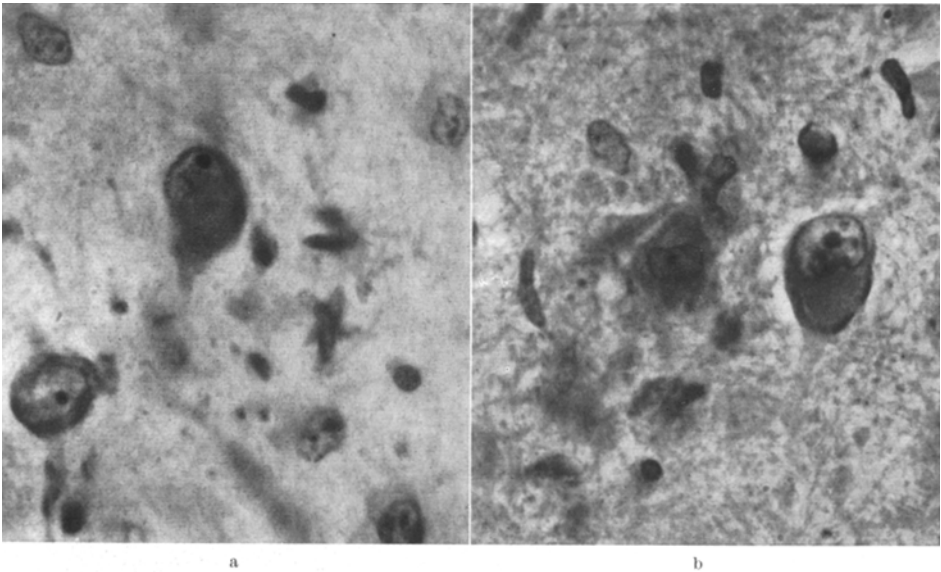


Abb. 7a und b. Fall I. Brücke, Formol, Paraffin. a Kresylviolett, 425 \times . Speichernde Nervenzellen. Die homogene Einlagerung im Cytoplasma verdrängt den Kern. Hyperplastische Astrogliazellen. b PAS, 500 \times . Das homogene, positiv-reagierende Material delt den Kern der Nervenzelle ein. Daneben eine Speicherungsneurophagie mit noch erkennbarem Nervenzellkern und positivem Inhalt der Mikrogliaophagen

metachromatisches Verhalten mit Toluidinblau und essigsauerm Kresylviolett (Abb. 8). Polarisationsoptisch ist in den Knitterfalten bzw. im Bereich der streifigen Zeichnung Doppelbrechung vorhanden. Der Plasmahalt der vergrößerten Nervenzellen ist mit Kresylviolett blaßblau, erscheint manchmal homogen, manchmal auch krümelig und in starker Vergrößerung wie aus plumpen Stäbchen, niemals aber aus gleichmäßigen Granula gebildet. Das histochemische Verhalten stimmt mit dem des Gaucherzellinhaltes überein, lediglich Doppelbrechung ist nicht nachweisbar. Das schwerlösliche Speichermaterial bleibt sowohl in den mesenchymalen als auch in den neuronalen Elementen nach der Paraffineinbettung fast voll erhalten. Die PAS-Reaktion erleichtert das Auffinden der speichernden Nervenzellen sehr: auch der Zellinhalt der vergrößerten Purkinjezellen und Dendriten reagiert PAS-positiv. Die gleichen histochemischen Eigenschaften treten deutlich an dem Zentralmaterial von Neurophagien und am Inhalt von Mikrogliazellen in den substitutiven

Gliazellhäufchen hervor (sogenannte „Speicherungsneuronophagie“, SEITELBERGER et al.).

Hirnrindenbiopsie. Durchgeführt im Alter von 6 Monaten; Entnahmeregion: P 2 rechts. Die *histologische Untersuchung* von Gefrierschnitten ergibt: Verplumpung etlicher Nervenzellen mit Anhäufung eines granulären Materials, Neurophagien und Astrocytenproliferation. Gefäßveränderungen sind nicht feststellbar.

Die *enzymhistochemischen Untersuchungen* zeigen eine auffallend deutliche diffuse Aktivität der α -Glycerophosphatdehydrogenase im Rindengrau sowie starke Cytoplasmaaktivität an neuronalen und interstitiellen, nicht näher identifizierten Zellelementen.

Auch am *Autopsiematerial vom Gehirn* wurden enzymhistochemische Untersuchungen vorgenommen. In der Hirnrinde ergeben sich die gleichen Verhältnisse

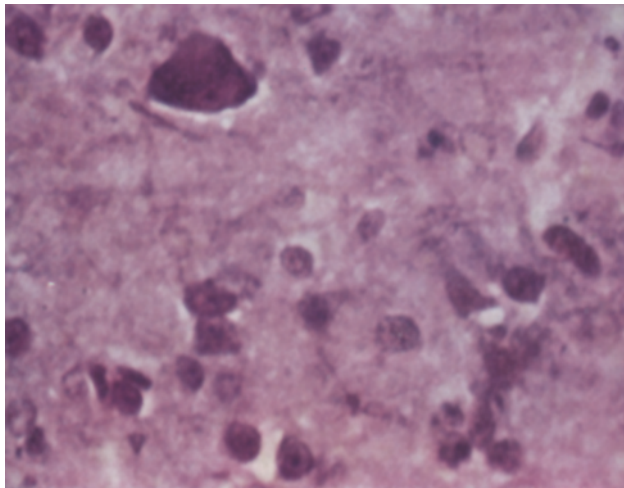


Abb. 8. Fall I. Großhirnrinde, Formol, Gefrier, essigsaurer Kresylviolett, 160 \times . Das Einlagerungsmaterial einer Nervenzelle ist metachromatisch rot, ebenso das Plasma wuchernder Histiocyten

wie bei der Biopsie. Perivaskuläre Gaucherzellen weisen in ihrem Plasma eine starke Aktivität der α -Glycerophosphatdehydrogenase auf. Ebenso verhalten sie sich hinsichtlich saurer Phosphatase und Nucleosidphosphatase¹. Eine Aktivität der übrigen Dehydrogenasen, der alkalischen Phosphatase und unspezifischen Esterase ist in den Speichermaterialien nicht nachweisbar.

Fall II (N. I. 109/63). *Makroskopisch* war das Gehirn bis auf mäßige basale Druckzeichen, deutliche Markgefäßzeichnung und eine leichte Trübung der Meningen unauffällig.

Mikroskopisch finden sich auffallende Veränderungen am *Mesenchym* der Meningen und der größeren intracerebralen Gefäße in verschiedenen Regionen. Besonders betroffen sind die subcorticalen Gefäße des Groß- und Kleinhirns, die beträchtliche adventitielle Zellanhäufungen aufweisen, die wie entzündliche Infiltrate anmuten (Abb. 9). Die Feinbetrachtung zeigt, daß es sich um rundliche bis spindelige epitheloide Zellen mit ovalen Kernen und deutlich begrenztem, hellem

¹ Befund von Doz. H. HOLZNER (II. Universitäts-Frauenklinik, Wien).

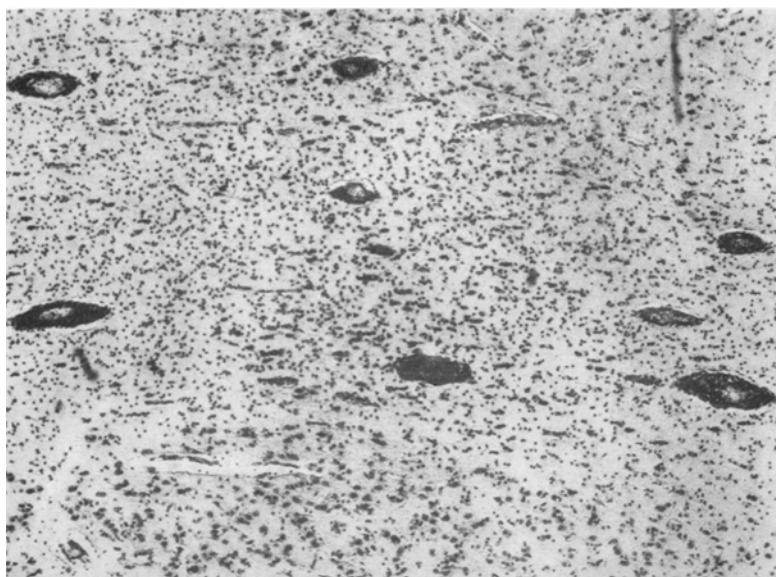


Abb. 9. Fall II. Subcorticale Gefäße im Großhirn, Formol, Paraffin, Kresylviolett, 64 \times . In der Gefäß-adventitia liegen dichte Ansammlungen von Histiocyten, darunter größere Exemplare (Gaucherzellen): Pseudoinfiltration

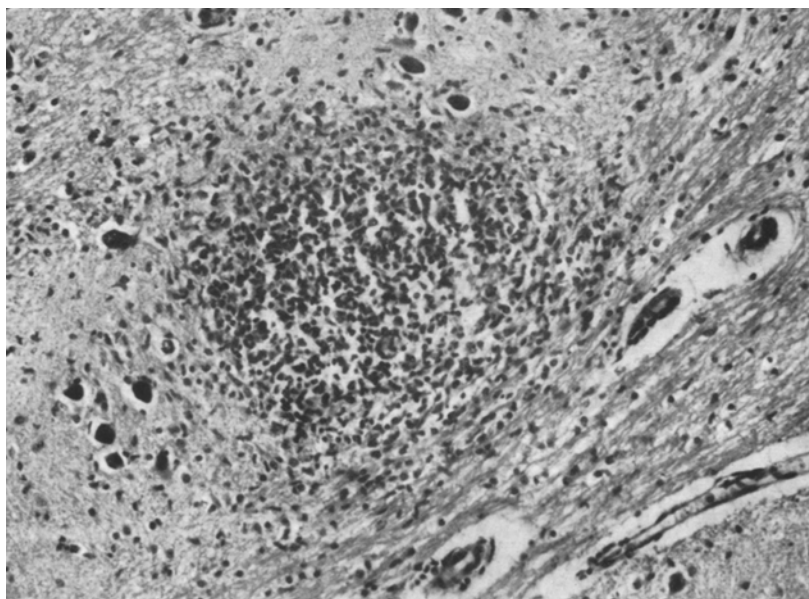


Abb. 10. Fall II. Medulla oblongata, Formol, Paraffin, H. E., 170 \times . Im Zellband der unteren Olive liegt ein zellreiches histiocytäres Gewebsgranulom

Plasmaleib handelt. Diese Elemente liegen in der Adventitia, von einem Gitterfasernetz unspannen und sind manchmal granulomartig angehäuft, wobei sie den Gefäßraum erweitern und das Lumen beengen. Manche Zellen sind vergrößert mit reichlichem Plasma; vereinzelt sind auch typische Gauchersche Zellen vorhanden. Diese Proliferationen überschreiten nicht die Gefäßgliaskranke; entlang des Gefäßverlaufes sind sie diskontinuierlich angeordnet. In den Meningen können sie das arachnoidale Maschenwerk infiltratartig ausfüllen. In Fortsetzung von subcorticalen und meningealen Zellansammlungen trifft man diese Veränderungen auch an größeren Rindengefäßzweigen an. Am *nervösen Parenchym* der Großhirnrinde wie der

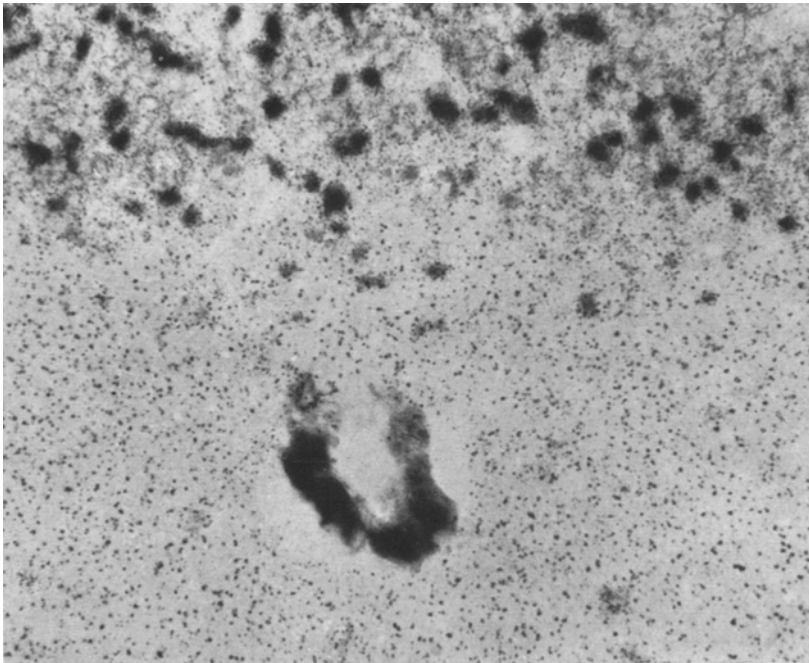


Abb. 11. Fall II. Kleinhirn. Kryostatsschnitte von unfixiertem Autopsiematerial, 350 \times . α -Glycerophosphatdehydrogenase-Reaktion mit Kobaltchelatomethode nach PEARSE. Subcorticales Mark. Starke Aktivität in den Glomeruli cerebellares und in Gaucherzellen der Adventitia eines Gefäßes

übrigen grauen Formationen sind keine Veränderungen feststellbar. Vereinzelt leichte Zellschwellungen und eine diskrete Astroglia proliferation tragen völlig unspezifischen Charakter.

An den Gefäßen des Kleinhirnhemisphärenmarkes und der Kleinhirnmeningen sind die genannten Befunde in deutlichster Ausprägung zu erheben. Es besteht ferner eine Kleinhirnrindenschädigung in Form von Purkinjezellverlusten. Im Hirnstamm sind einzelne Gefäße mit adventitiellen Speicherzellanhäufungen zu finden. Ein großes solitäres Gewebsgranulom mit nachweisbarer Gefäßbeziehung liegt im Bereich der linken unteren Olive: es besteht aus dichtliegenden polygonalen Zellen mit reichlichem Plasma, entsprechend den beschriebenen adventitiellen histiocytären Elementen (Abb. 10). Das Rückenmark ist ohne Auffälligkeiten.

Vom Autopsiematerial des Gehirns wurden *enzymhistochemische Untersuchungen* angestellt. Im Kleinhirn weisen die adventitiellen Histiocytenproliferationen und

die Gaucherschen Zellen eine hochgradige Aktivität der sauren Phosphatase und der α -Glycerophosphatdehydrogenase auf (Abb. 11). Dieselben Verhältnisse ergeben sich in den histiocytären Zellansammlungen der Kleinhirnmeningen. Im *Nucl. dentatus* besteht eine sehr deutliche Neuropilaktivität der α -Glycerophosphatdehydrogenase.

Diskussion

Der erste der mitgeteilten Fälle zeigt klinisch neben der Splenohepatomegalie das charakteristische *neurologische Syndrom* und die Symptomenfolge der akut verlaufenden *infantilen Gaucherschen Krankheit*, die von OBERLING u. WORINGER in klassischer Form beschrieben wurde: Familiarität, progressives bulbärparalytisches Bild mit Spastizität, Paresen der Augen-, Schluck-, Kau- und Atemmuskulatur. Bezeichnend sind auch die krampfhaften Hustenanfälle (Larynxspasmen) und die terminalen Cyanoseattacken. Bemerkenswert ist die optische Perzeptionsstörung, der im Hirnbefund eine schwere Affektion der Occipitalrinde entspricht, wie sie auch OBERLING u. WORINGER; KÖHNE; DEBRÉ et al. hervorheben. Für die Differentialdiagnose gegenüber der Niemann-Pickschen Krankheit und dem Gargoylismus sind besonders das frühere Auftreten der bulbären Symptome sowie letztlich die biopsischen Befunde maßgebend, die in diesem Fall auch Gehirngewebe betrafen.

Das *neuropathologische Krankheitsbild* besteht aus zwei kardinalen Symptomengruppen: Veränderungen am Mesenchym und am neuroektodermalen Parenchym.

Die *Mesenchymveränderungen* beruhen auf Speichervorgängen in der Adventitia der Hirn- und Meningealgefäße und entsprechen der Beteiligung des „reticulo-adventitiellen Systems des Gehirns“ (ADAMS) an der generalisierten Stoffwechselkrankheit. Diese Veränderungen sind vorzugsweise an den subcorticalen Gefäßen lokalisiert, wo alle Grade der Speicherung von spindelförmigen und epitheloiden Elementen bis zu Gaucherschen Riesenzellen angetroffen werden. Die zellige Reaktion geht mit einer Vermehrung und Verdichtung des adventitiellen Gitterfasernetzes einher („*intraadventitielle Speicherungshistiocytose*“). Andersartig ist die mesenchymale Läsion an den Capillaren der grauen Hirnsubstanz, die im strengen Sinne keine dem reticuloendotheliale System (RES) zugehörigen Bauelemente besitzen. Hier finden sich Wucherungen von Histiocyten, die ebenfalls an der Speicherung teilnehmen; sie rühren zwar von den Gefäßwänden her, lösen sich aber bei fehlendem intraadventitiellen Raum von diesen ab, dringen ins Neuropil ein und können als mehr oder minder freie Gewebelemente erscheinen; sie weisen bei geringem Speicherungsgrad eine oft bizarre Polymorphie auf, runden sich mit zunehmender Stoffbeladung aber zu typischen Gaucherschen Zellen ab. Diese histiocytäre Population ist mit der Mesenchymimprägation (Gomori) elektiv darstellbar und wird damit von den neuroektodermalen

Strukturen eindeutig unterscheidbar. Die von mehreren Autoren beim infantilen Hirn-Gaucher beschriebenen Mikrogliawucherungen (SCHAIRER; BANKER et al.) erweisen sich als polymorphe, speichernde, im Interstitium auftauchende Histiocyten. Wir möchten für diese Läsionsart die Bezeichnung „*interstitielle Speicherungshistiocytose*“ (ISpH) verwenden. Mit einer numerischen Capillarproliferation ist die ISpH im allgemeinen nicht verbunden.

Die ISpH wird im Gehirn in bestimmter topischer Verteilung und offenbar in verschiedenen Stadien angetroffen. Die stärksten proliferativen Veränderungen sind im Brückenfußgrau und in der Großhirnrinde zu finden, geringere bestehen in der Haubenregion und in den Basalkernen. Das Abklingen der Proliferation und die Abwanderung der Histiocyten in späteren Prozeßstadien scheinen am Zustandekommen spongiöser Gewebsveränderung mitbeteiligt zu sein; eine Auflockerung der Interstitiums ist schon während der floriden Proliferation festzustellen.

Die Affektion des *nervösen Parenchyms* besteht in mäßiggradigen Zellvergrößerungen durch Stoffanhäufung im Cytoplasma mit Verdrängung von Kern und Cytoplasmastrukturen sowie im Auftreten von Neurophagien. Das Bild der amaurotischen Nervenzellveränderung mit Ballonierung des Cytoplasmas durch gleichmäßig granuläres Material haben wir nirgends gefunden. Die Volumsvergrößerung hält sich in mäßigen Grenzen (nicht über eine zweifache Überschreitung des Zelldurchmessers). Speicherung in Zellfortsätzen ist mit vermutlicher Ausnahme der Purkinjezellendriten nicht vorhanden. Daß eine echte Speicherung vorliegt, zeigt auch der Umstand, daß in den Neurophagien das PAS-positive Speichermaterial deutlich nachweisbar ist und die Kriterien zur Annahme einer stofflich definierten Form von „Speicherungsneuronophagie“ im Sinne von SETTELBERGER et al. gegeben erscheinen. Nicht in allen Grisea erfolgt der Zelltod unter dem Bild der cellulären Abbaureaktion. In den unteren Oliven und im Nucl. dentatus überwiegt die humorale Form der Desintegration. Der geringe Grad von cellulärer Speicherung, die Häufigkeit von Neuronophagien und das Ausmaß der Zelldesintegrationen weisen darauf hin, daß die verantwortliche Stoffwechselstörung die Nervenzellen so schwer trifft, daß der Zelluntergang herbeigeführt wird, noch ehe es zu einer größeren Anhäufung des spezifischen Speicherungsproduktes kommen konnte. Wir möchten diese auch von NORMAN et al. als Hypothese vorgebrachte Deutung bekräftigen; jedoch sei darauf hingewiesen, daß unter bestimmten Umständen auch stärkere Speicherungsgrade erreicht werden: man fand sie insbesondere bei nach-infantilen, chronisch verlaufenden Fällen (BRATN), aber auch bei der infantilen Form (LINDAU; INOSE et al.). Angesichts dieses Verhaltens kann die Annahme, daß das Speicherungsprodukt mit der Vitalität der Nervenzelle unverträglich sei und deshalb frühzeitig zum Zelltod führe

(SCHAIRER; BANKER et al.) nicht aufrecht erhalten werden. Die Parenchymaffektion bei der infantilen Gaucherschen Krankheit führt jedoch unmittelbar zu schwersten Zellverlusten und hinterläßt in bestimmten Regionen kompletten Parenchymschwund (5. Rindenschicht, Nucl. dentatus). Überblickt man die bisher vorliegenden Beobachtungen, kann man ein pathognomonisches, topisches Muster der Parenchymläsionen beim infantilen Gaucher postulieren. An erster Stelle rangieren darin nach der Quantität der Zellverluste: N. dentatus, großzellige Schichten der Großhirnrinde; an zweiter Stelle: Brückenfußgrau, Haubenkerne, Thalamus, N. ruber, an dritter Stelle: Subst. nigra, Linsenkern, Ammonshorn, untere Oliven, Rückenmark; an vierter Stelle: Kleinhirnrinde. Von diesem Schema weicht u. a. die geringe Rindenaffektion im Falle von NORMAN et al. und GIGGENSOHN et al., wie die schweren Ammonshornläsionen bei BANKER et al. und NORMAN et al. ab. In der zeitlichen Reihenfolge des Befalls darf mit NORMAN et al. der N. dentatus an erste Stelle gesetzt werden. Deutliche sekundäre Degenerationsvorgänge sind nur in der Entmarkung der Brachia conjunctiva in Abhängigkeit von der Dentatumläsion, der Corpora juxtaestiformia (siehe auch NORMAN et al.) und im Verlust der queren Brückenfaserung festzustellen. Im Bereich der Nervenzellverluste besteht eine proportionale reaktive Proliferation großer plasmatischer Astrocyten ohne nennenswerte Fasergliasklerose. In der Großhirnrinde kommt es auch zur Ausbildung eines laminär akzentuierten Status spongiosus, an dessen Entstehung der Verlust an Neuropil durch den laminären Zelluntergang, die regressive Transformation der gewucherten Glia und die erwähnte histiocytäre Durchwanderung des perivaskulären Interstitiums beteiligt sein dürften.

Die neuronale Symptomenreihe läßt keine Abhängigkeit von der Mesenchymläsion erkennen, weder hinsichtlich Intensität, noch zeitlicher Abfolge und örtlicher Verteilung. Die Parenchymläsion ist weit verbreitet und tritt auch ohne auffällige ISpH oder vor dem manifesten Einsetzen einer ISpH in Erscheinung, z.B. in der Substantia nigra. Die ISpH wird aber für sich allein ohne Parenchymbefall nicht angetroffen. Das spricht dafür, daß *beim infantilen Gaucher eine primäre neuronale Parenchymaffektion in syndromatischer Verknüpfung mit der reticuloadventitiellen Affektion* in Form der regional variabel ausgeprägten ISpH vorliegt. Während die Speicherung in den adventitiellen Histioeyten der großen Hirngefäße sich im Rahmen der reticuloendothelialen Systemaffektion des Gaucherschen Prozesses hält, spielt sich die Auseinandersetzung zwischen dem generellen Stoffwechselsehler und dem Gehirngewebe auf der Plattform eines *vaso-neuronalen Funktionskomplexes* ab. Unter diesem Aspekt repräsentiert die *infantile Gauchersche Krankheit einen speziellen histopathologischen Typ unter den degenerativen Krankheiten des zentralen Nervensystems.*

Was die Natur des gespeicherten Lipoidmaterials anlangt, so stimmen unsere Befunde mit den vorliegenden Daten der Literatur in histochemischer und histophysikalischer Hinsicht überein. Das leicht metachromatische und in Verbindung mit Proteinen schwerlösliche, schwach sudanophile Glykolipoid mit einem gewissen Ordnungsgrad von Kettenmolekülen (Doppelbrechung) entspricht damit einem *Cerebrosid*. Das Speicherungsmaterial der Nervenzellen unterscheidet sich von dem der mesenchymalen Elemente nur durch einen geringeren Ordnungsgrad, da an ihm die Doppelbrechung nicht nachweisbar ist. Diese Befunde reichen zur Feststellung hin, daß zwischen den im Mesenchym und in den Neuronen gespeicherten Substanzen weitgehende Ähnlichkeiten bestehen, erlauben aber nicht die Behauptung der stofflichen Identität. In Analogie zu anderen Thesaurismosen scheint die Hypothese berechtigt, daß das primäre pathologische Produkt der zugrundeliegenden enzymatischen Lipidstoffwechselstörung in den verschiedenen Organ- bzw. Systemparenchymenten in einer durch den Eigenstoffwechsel der Zellpopulationen bedingten qualitativen Modifizierung abgelagert wird. Die Unterscheidung von spezifischen und unspezifischen Speicherungsveränderungen sowie von unspezifischen Nervenzellläsionen (NORMAN et al.) halten wir für überflüssig. Wenn der Nachweis einer Speicherung des charakterisierten Materials gelingt, so belegt dies die spezifische Natur des Prozesses. Zur Frage, warum nur beim infantilen Gaucher das nervöse Parenchym affiziert wird, kann von unseren Befunden her keine Stellung genommen werden. Es erscheint uns aber nicht plausibel, das Aufbrechen der Gefäß-Gehirnschranke und die Entbindung des Cerebrosids aus dem RES bei einer verstärkten Prozeßintensität dafür verantwortlich zu machen. Zufolge unserer Ausführungen ist die Affektion des vasoneuronalen Apparates als genetisch komplexes Phänomen zu betrachten, das derzeit noch nicht hinreichend interpretiert werden kann, in dem aber die Aggression der Nervenzellen einen primären histopathogenetischen Vorgang ausmacht.

Der zweite mitgeteilte Fall betrifft eine spätinfantile Erkrankung, die im Kindesalter begonnen, einen protrahierten Verlauf genommen und niemals neurologische Symptome geboten hatte. Das Resultate der Gehirnuntersuchung nötigt unseres Erachtens dazu, eine obligate Beteiligung des RES im Gehirn bei den nachinfantilen Formen der Gaucherschen Krankheit auch bei Abwesenheit neurologischer Symptome vorzusetzen. Das histiocytäre Speichergeschehen betrifft vor allem die subcorticalen Gefäße in Groß- und Kleinhirn wie die Kleinhirnmeningen und führt zu den eigenartigen pseudoinfiltrativen Veränderungen, auf die zuerst DEBRÉ et al.; später NORMAN et al.; BERAUD-BADIER et al. hingewiesen und die zuletzt INOSE et al. eindeutig beschrieben haben. Diese vasculären Veränderungen sind hier viel intensiver, als sie im

Rahmen des infantilen Syndroms zur Ausbildung kommen können. Der Prozeß beschränkt sich im Gehirn auf das reticulo-adventitielle System (ADAMS) im strengen Sinn: Die capillaren Gefäßabschnitte sind unbeteiligt; eine ISpH besteht nicht. Parenchymläsionen liegen nicht vor; die Lichtung der Purkinjezellschicht ist mit keinem Zeichen spezifischer Läsionsbedingungen verbunden und kann ohne Zwang als Folge der hämatologischen Störung und der anoxisch-vasalen Belastungen des Patienten erklärt werden. Der vaso-neuronale Komplex wurde in diesem Fall von der biochemischen Grundstörung nicht affiziert.

Das Auftreten eines interstitiellen (extraadventitiellen) Histiocytengranuloms steht mit diesem Läsionsbild nicht in prinzipiellem Widerspruch: die örtliche Durchbrechung der Gefäßgehirnschranke liegt im Bereich seiner Komplikationsmöglichkeiten. Bemerkenswert erscheint jedoch die Lokalisation des Granuloms im unteren Hirnstamm, der eine Prädispositionsregion im Befallsmuster der infantilen Gaucherschen Krankheit ist.

Die beiden vorgestellten Beobachtungen stehen für zwei extreme Möglichkeiten der Hirnbeteiligung im Rahmen der Gaucherschen Krankheit im Kindesalter. Die *infantile* Form, bei der außer der obligaten RES-Affektion die ISpH und eine diffuse Speicherungsdystrophie des Parenchyms besteht, und die *nach-infantile* Form mit alleiniger RES-Affektion. Mit Rücksicht auf die in der Literatur dokumentierten Fälle erscheint die Einführung einer *Zwischengruppe* berechtigt; sind doch nach-infantile Fälle bekannt, in denen eindeutige intraneuronale Speichervorgänge, aber nicht die schwere akute Parenchymdesintegration der infantilen Form bestanden (BRAIN).

Um auf die eingangs erwähnte Einteilung von NORMAN et al. zurückzukommen: in ihrer Gruppe I vereinigen die Autoren Fälle mit „rein unspezifischen degenerativen Läsionen ohne Anzeichen von Lipidspeicherung in den Nervenzellen“ (übersetzt vom Verfasser). Wir möchten die Zurückhaltung von NORMAN et al. bezüglich der Validität des negativen Speicherungsbefundes dieser Fälle (RUSCA; HAMPERL; JENNY; KÖHNE; GIAMPALMO; LANDOLT et al.; DEBRÉ et al.; SEITZ u. STAMMLER; GEDDES u. MOORE; GIRGENSOHN et al.) nachdrücklich unterstreichen und darüber hinaus behaupten, daß mit größter Wahrscheinlichkeit in allen diesen Fällen eine neuronale Speicherungsdystrophie schweren Grades bestanden haben muß. Die Fallgruppe I von NORMAN et al. halten wir daher für überflüssig: Es erscheint genügend bewiesen, daß die *infantile Form* der Gaucherschen Krankheit ein klinisch-neurologisch wie histopathologisch wohl definiertes und *pathognomonisches Syndrom* repräsentiert. Seine nosologische Besonderheit liegt darin, daß zum Unterschied von anderen, durch Intensitäts- und Zeitfaktoren modifizierten Altersvarianten degenerativer Krankheiten (amaurotische

Idiotie etc.) nicht ein bloß quantitativ betontes, sondern ein qualitativ eigenständiges Gewebssyndrom mit einem kennzeichnenden Verteilungsmuster auftritt. Die Beteiligung der grauen Hirnsubstanz in Form der ISpH in Verbindung mit der malignen neuronalen Speicherungsdystrophie ist unseres Erachtens als krankheitsspezifisches neuropathologisches Syndrom zu betrachten, dessen Topik zugleich für die spezifische neurologische Symptomatik maßgebend ist. Das Wort „spezifisch“ bedeutet dabei die unverkennbare Einmaligkeit des Hirngewebssbildes bzw. der klinischen Manifestation der Erkrankung des infantilen Gaucher; es bedeutet nicht die Spezifität der Läsionen in Hinsicht auf ihre Ätiologie. Gerade die Cerebrosid-Speicherkkrankheit des Morbus Gaucher belehrt uns darüber, daß die morphologischen Auswirkungen eines metabolischen Fehlers sekundärer Natur sind und daß ein und dieselbe biochemische Störung unter Umständen verschiedene histopathologische Phänomereihen induzieren kann. Wir sehen mit NORMAN et al. keinen Grund dafür, degenerative und proliferative Geschehnisse im Hirngewebssbild des infantilen Gaucher genetisch zu trennen, sondern sehen in ihnen lediglich formal-pathogenetisch differente, mehrgestaltige Manifestationen der ätiologisch einheitlichen Grundstörung.

Zu den kurz berichteten enzymhistochemischen Untersuchungen, die an anderer Stelle in Zusammenhang mit den Organbefunden eingehend diskutiert werden sollen, sei nur der auffällige Befund, dessen biochemische Bedingungen derzeit noch nicht bekannt sind, vermerkt, daß im Speichermaterial nicht allein die saure Phosphatase, sondern auch eine an der frühen Glykolyse beteiligte Dehydrogenase, die α -Glycerophosphatdehydrogenase — im Gegensatz zu den übrigen Dehydrogenasen — ein hohes Aktivitätsniveau erreicht.

Die vorgelegten Ergebnisse einer morphologischen Analyse der Hirngewebsveränderungen bei der infantilen Gaucherschen Krankheit erscheinen vermöge der Wesensbezeichnung der Läsionen als Grundlage und Richtschnur ihrer deskriptiven Klassifizierung geeignet; die Deutung eines in seiner Eigenart und in seinen pathogenetischen Beziehungen bisher nicht klar erkannten Hirngewebssbildes soll zugleich einen Beitrag zur allgemeinen Neuropathologie degenerativer Krankheiten des Nervensystems liefern, deren letzte umfassende magistrale Darstellung von SCHOLZ geleistet wurde.

Zusammenfassung

Die klinisch-anatomischen Befunde eines 7 monatigen Mädchens mit akutem infantilem Morbus Gaucher und eines 4 jährigen Knaben mit Hepatosplenomegalie werden mitgeteilt. Die Hirnläsionen der *infantilen Gaucherschen Krankheit* umfassen: a) Proliferationsvorgänge in der Adventitia der Hirn- und Meningealgefäße, bestehend aus speichernden Histocyten und Gaucherzellen, b) eine eigenartige als „*interstitielle*

- AGHION, H.: La maladie de Gaucher dans l'enfance. Paris: Thèse 1934.
- BANKER, B. Q., J. Q. MILLER and A. C. CROCKER: The cerebral pathology of infantile Gauchers disease In: Cerebral Sphingolipidoses. (Ed. by ARONSON, S. M., and B. W. VOLK), pp. 73—99. New York: Academic Press 1962.
- BARLOW, C. F.: Neuropathologic findings in a case of infantile Gaucher's disease. J. Neuropath. exp. Neurol. **16**, 238—250 (1957).
- BÉRARD-BADIER, M., H. PAYAN et G. W. F. EDGAR: Etude histologique du système nerveux central d'un cas de maladie de Gaucher dans une fratrie. Proc. 4th Int. Congr. Neuropath. (München 1961) Vol. **3**, 102—108 (1962).
- BERNSTEIN, J., and E. W. SHELDON: A note on the development of Gaucher cells in a newborn infant. J. Pediat. **55**, 577—581 (1959).
- BRAIN R.: Les affections dues à la thésaurismose de Kerasine. Acta neurol. belg. **54**, 597—608 (1954).
- DEBRÉ, R., I. BERTRAND, R. GRUMBACH et E. BARGETON: Maladie de Gaucher du nourrisson. Arch. franç. Pédiat. **8**, 38—42 (1951).
- FISHER, E. R., and H. REDBORD: Gauchers disease; pathogenetic considerations based on electron microscopic and histochemical observations. Amer. J. Path. **41**, 679—692 (1962).
- GARRAHAN, J. P., A. C. GAMBITRASSI, J. M. ALBORES, and J. MORAN: Arch. argent. Pédiat. **23**, 3 (1945).
- GEDDES, A. K., and S. MOORE: Acute (infantile) Gaucher's disease J. Pediat. **43**, 61—66 (1953).
- GIAMPALMO, A.: Über die Pathologie der Gaucherschen Krankheit im frühen Kindesalter (mit besonderer Berücksichtigung der neurologischen Form). Acta paediat. (Uppsala) **37**, 6—48 (1949).
- GIRGENSOHN, H., H. KELLNER u. H. SÜDHOF: Angeborener Morbus Gaucher bei Erythroblastose und Gefäßverkalkung. Klin. Wschr. **32**, 57—64 (1954).
- HAMPTER, H.: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Morbus Gaucher im Säuglingsalter. Virchows Arch. path. Anat. **271**, 147—163 (1929).
- INOSE, I., K. INOUE, S. SAWAZUMI u. T. MATSUOKA: Beitrag zur Neuropathologie des Morbus Gaucher im Kindesalter. Acta neuropath. (Berl.) **3**, 297—308 (1964).
- JENNY, E.: Beitrag zur Kenntnis der Varianten der Gaucherschen und Niemann-Pickschen Krankheit. Inauguraldissertation, Basel 1930.
- KÖHNE, G.: Über Morbus Gaucher mit Hirnveränderungen im Säuglingsalter. Ziegl. Beitr. path. Anat. allg. Path. **102**, 512—521 (1939).
- KOSTITCH-YOKSITCH, S. A.: A propos d'un cas de maladie de Gaucher. Sang **23**, 586—590 (1952).
- KÜBLER, W.: Histologische und histochemische Untersuchungen an einem Fall von Gaucher-Krankheit bei einem Säugling. Frankfurt. Z. Path. **71**, 33—55 (1961).
- LANDOLT, R. F., H. U. ZOLLINGER u. C. H. EUGSTER: Über die maligne, akut verlaufende Form des Morbus Gaucher. Helv. paediat. Acta **3**, 319—333 (1948).
- LINDAU, A.: Neuere Auffassungen über die Pathogenese der familiären amaurotischen Idiotie. Acta psychiat. scand. **5**, 167—177 (1930).
- NORMAN, R. M., H. URICH, and O. C. LLOYD: The neuropathology of infantile Gaucher's disease. J. Path. Bact. **72**, 121—131 (1956).
- OBERLING, CH., et P. WORINGER: La maladie de Gaucher chez le nourrisson. Rev. franç. Pédiat. **3**, 475—532 (1927).
- PETERS, G.: Die Störungen des Lipoid-, Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsels. In: Hdbch. spez. path. anat. Hist. XIII. Bd., 2. Teil, Bandteil B. S. 1831—1906, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1958.
- RATH, F.: Akuter Morbus Gaucher bei einem Säugling (Bericht über einen Fall, den zweiten in derselben Familie). Mschr. Kinderheilk. **112**, 355—357 (1964).

- REBER, M.: Zur Splenomegalie Gaucher im Säuglingsalter. *Jb. Kinderheilk.* **105** bis **106**, 277 (1924).
- RODGERS, C. L., and S. H. JACKSON: Acute infantile Gaucher's disease. Case report. *Pediatrics* **7**, 53—59 (1951).
- RUSCA, L. C.: Sul morbo del Gaucher. Contributo allo studio delle malattie sistematiche dell'apparato emo-linfopoietico. *Haematologica* **2**, 441—460 (1921).
- SCHAIERER, E.: Ein weiterer Fall von Morbus Gaucher beim Säugling. *Virchows Arch. path. Anat.* **309**, 726—736 (1942).
- Die Gehirnveränderungen beim Morbus Gaucher des Säuglings. *Virchows Arch. path. Anat.* **315**, 395—406 (1948).
- SCHOLZ, W.: Für die allgemeine Hirnpathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histochemische und struktur-physiologische Daten. S.42—265. In: *Hdbch. spez. path. anat. Histol.* XIII. Bd. 1. Teil Bandteil A. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- SEITELBERGER, F., u. K. NAGY: Zur Histopathologie und Klinik der Spätform von amaurotischer Idiotie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **177**, 577—596 (1958).
- SEITELBERGER, F., G. VOGEL u. H. STEFAN: Spätinfantile amaurotische Idiotie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **196**, 154—190 (1957).
- SETTZ, H., u. A. STAMMLER: Morbus Gaucher beim Säugling. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **87**, 336—348 (1951).

Prof. Dr. F. SEITELBERGER,
Neurologisches Institut der Universität Wien, Wien IX, Schwarzspanierstraße 17
(Österreich)