

# Über eine Spätform der amaurotischen Idiotie (Kufs) mit viszeraler Beteiligung unter dem klinischen Bilde einer präsenilen Demenz Klinisch-pathologische Beobachtung

G. Spalke, R. Iizuka und B. Spalke

Universitäts-Nervenklinik Marburg (Direktor: Prof. Dr. H. Jacob)  
und Pathologisches Institut der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. W. Hort)

Eingegangen am 3. Oktober 1972

## Adult Form of Amaurotic Idiocy (Kufs) with Visceral Involvement Showing the Clinical Signs of Presenile Dementia Clinico-Pathological Observation

*Summary.* A case of late-onset cerebral lipodosis with visceral involvement is presented. The symptoms of the illness first developed at the age of 39 years with progressive cerebellar dysfunction, memory disturbances and extrapyramidal movements and complete organic dementia. Death occurred at the age of 53 years.

The major histologic features were enlargement of neurons at various levels of the nervous system by lipid deposits. In the cerebellum a widespread reduction of Purkinje cells and a diffuse fibrillary astrocytosis of the nucleus dentatus were observed. Dentate neurons were generally affected by the lipid storage. Marked neurofibrillary changes accompanied the storage in the neurons of the cornu ammonis, less in the substantia nigra and gyrus cinguli. Lipid storage was also seen in the reticuloendothelial cells of the liver and bone marrow and especially that of the spleen. Electron microscopy revealed typical lipofuscin bodies with fingerprint pattern and zebra-like bodies in the neuronal cytoplasm and the spleen.

The clinical and anatomical features of adult cerebral lipodosis are discussed.

*Key words:* Adult Form of Amaurotic Idiocy (Kufs) — Morbus Alzheimer — Neural Ceroid Lipofuscinosis — Neuro-Visceral Lipidosis — Neurofibrillary Changes (Alzheimer).

*Zusammenfassung.* Es wird über eine Spätform der amaurotischen Idiotie (Kufs) mit viszeraler Beteiligung berichtet. Die ersten Krankheitserscheinungen entwickelten sich im Alter von 39 Jahren. Im Vordergrund standen cerebelläre Symptome, Merkfähigkeitsstörungen, Antriebs- und Interessenmangel sowie Persönlichkeitsveränderungen. Der Patient übte noch 9 Jahre seinen Beruf als frei praktizierender Zahnarzt aus. Unter schubartiger Symptomintensivierung entwickelte sich schließlich rasch eine organische Demenz mit schwerstem Sprach-, Bewegungs- und Persönlichkeitsverfall. Ähnlichkeiten des klinischen Bildes mit

\* Herrn Prof. H. Jacob in dankbarer Verehrung zum 65. Geburtstag.

einem präsenilen hirnatriphischen Prozeß ließen diagnostisch an einen M. Alzheimer denken. Nach 13 jähriger Krankheitsdauer verstarb der Patient an einem interkurrenten Infekt.

Die histopathologischen Untersuchungen ergaben eine cerebrale Lipidose mit Beteiligung des RHS (Kupffersche Sternzellen, Reticulocyten in Knochenmark und Milz). Darüber hinaus waren Alzheimerische Neurofibrillenveränderungen im Ammonshorn, geringer auch in der Substantia nigra und im Gyrus cinguli nachzuweisen. Elektronenoptisch fanden sich Lipofuscinkörper mit Fingerprint-Muster und anderen lamellären Strukturen. Diagnostische und differentialdiagnostische Fragen werden erörtert.

**Schlüsselwörter:** Spätform der amaurotischen Idiotie (Kufs) — Morbus Alzheimer — Neuronale Ceroid-Lipofuscinose — Neuroviscerale Lipidose — Alzheimerische Neurofibrillenveränderungen.

Seit man die im Erwachsenenalter manifest werdenden Formen der amaurotischen Idiotie (a. I.) nach den Beschreibungen Sträusslers (1906) und Kufs' (1925, 1929, 1931) zu einer Sondergruppe der Sphingolipid-Stoffwechselstörungen zusammenfaßt, sind über 30 derartige Fälle publiziert worden (u. a. Meyer, 1931; van Bogaert u. Borremans, 1937; Friedrich, 1938; Hallervorden, 1938; Moschel, 1954; Seitelberger, 1958; Fine *u. Mitarb.*, 1960; Escolá, 1961; Pallis *u. Mitarb.*, 1967; Bignami *u. Mitarb.*, 1969; Chou *u. Mitarb.*, 1970).

Männer erkranken etwa doppelt so häufig wie Frauen. Der Krankheitsbeginn liegt meist jenseits des 20. Lebensjahres, oft lassen sich aber bereits Auffälligkeiten bis in die Kindheit oder das Jugendalter zurückverfolgen. Das Auftreten der ersten Symptome nach dem vierten Dezennium ist seltener (Kufs, 1931; Friedrich, 1938; Fine *u. Mitarb.*, 1960; Pallis *u. Mitarb.*, 1967). Die Krankheitsdauer schwankt zwischen 10 und über 20 Jahren. Im Vordergrund der oft in Schüben verlaufenden Krankheit stehen progrediente hirnorganische Symptome mit zunehmendem Leistungsnachlaß, Wesensänderung, multiplen neurologischen Ausfällen wie Reflexdifferenzen, wechselnden Pyramidenzeichen, extrapyramidalen und zumeist ausgeprägten cerebellären Erscheinungen. Häufig treten im Finalstadium Myoklonien oder hirnorganische Krampfanfälle hinzu. Opticusstörungen sind selten. Psychotische Phasen wurden bei einem Fall von Derwort u. Noetzel (1959) beschrieben. EEG-Veränderungen sind unspezifisch pathologisch, die humoralen Befunde einschließlich Liquor unauffällig.

Während die kongenitalen infantilen (Tay-Sachs) und spätinfantilen (Jansky-Bielschowsky) a. I. teilweise bestimmten Gangliosidspeicherotypen zugeordnet werden können (Pilz, 1968; Okada *u. O'Brien*, 1968, 1969), trifft dies für die juvenilen und adulten Formen nicht oder nur in begrenztem Umfang zu. Oftmals lassen sich die einzelnen Krankheitsbilder weder nach klinischen noch nach biochemischen Gesichtspunkten scharf abgrenzen, wie dies anhand von Übergangsfällen deutlich wird.

(Kufs, 1929; van Bogaert u. Borremans, 1937; Moschel, 1954; Derwort u. Noetzel, 1959; Chou u. Mitarb., 1970; Suzuki u. Mitarb., 1970). Ausgehend vom Krankheitsbeginn wird man dann von protrahierten Verlaufsformen z.B. spätaufantiler oder juveniler a. I. sprechen. Zeman u. Mitarb. (1970) subsumieren deshalb die spätaufantilen, juvenilen und die meisten der Erwachsenenformen der a. I. entsprechend dem gespeicherten Lipid ganz allgemein unter den Begriff der neuronalen Ceroid-Lipofuscinose.

Eine Beteiligung viszeraler Organe kann bei den spätaufantilen generalisierten Gangliosidosen als Ausdruck einer den Gesamtorganismus betreffenden Stoffwechselstörung angesehen werden (Pilz, 1968; Okada u. O'Brien, 1968 und 1969).

Duffy u. Mitarb. (1968) beschrieben andererseits bei spätaufantiler a. I. ohne den biochemischen Nachweis einer Gangliosidspeicherung typische lichtmikroskopische und elektronenoptische Befunde mit Beteiligung des RHS. Haberland u. Mitarb. (1972) bestätigten dies jüngst anhand einer ähnlichen Beobachtung. Lipidspeicherungen mit charakteristischer Ultrastruktur können aber nicht nur bei der spätaufantilen, sondern auch bei der juvenilen a. I. im neuronalen Gewebe anderer Organe (z.B. den Ganglienzellen des Plexus myentericus [Elsner u. Prensky, 1969; Haberland u. Mitarb., 1972]), in peripheren Nerven, Muskel, Haut, Knochenmark, Leber, Milz und Lymphknoten gefunden werden. Damit sind die Möglichkeiten einer frühzeitigen Diagnosestellung durch leicht zugängliche biotische Untersuchungen gegeben.

Die erste Beschreibung einer a. I. des Erwachsenenalters mit generalisierter Beteiligung innerer Organe stammt von Kufs aus dem Jahre 1929. Ähnliche Befunde sind seitdem mit Ausnahme des Falles von Bignami u. Mitarb. (1959), der sich aber durch einen atypisch kurzen klinischen Verlauf auszeichnet, nicht wieder publiziert worden. Deshalb erscheint die vorliegende Beobachtung, die wir einer echten Spätform der a. I. mit viszeraler Beteiligung zuordnen können, von besonderem Interesse. Dabei muß hervorgehoben werden, daß im Gegensatz zu Kufs' Schilderung die ersten Krankheitssymptome nicht im jugendlichen, sondern im Erwachsenenalter einsetzen<sup>1</sup>.

### Kasuistik

*R. Sch.*, geb. 29. 3. 1914, gest. 3. 11. 1966.

Der aus einer gesunden Familie stammende Pat. war bis gegen Ende seines 4. Lebensjahrzehnts weder ernstlich erkrankt noch verhaltensauffällig gewesen. Nach Abitur und Studium hatte er sich 31jährig als Zahnarzt niedergelassen. Mit 29 Jahren heiratete er; aus der Ehe stammen 2 gesunde Töchter.

1 Wir danken Herrn Prof. Dr. W.-J. Eicke, Direktor des Psychiatrischen Krankenhauses Marburg für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte und des Hirnmaterials.

**Krankheitsbeginn.** Mit 39 Jahren fiel auf, daß er gelegentlich stolperte und hinfiel, sich öfters versprach und nicht das richtige Wort fand. Gleichzeitig traten Schlafstörungen auf, die ihn häufiger zu teils unkontrollierter Einnahme von Barbiturataten veranlaßten. Während er anfangs seinen Beruf noch erfolgreich ausüben konnte, war es bereits 3 Jahre später zu verstärkter Gangunsicherheit mit wiederholten Stürzen gekommen. Er wirkte hinfällig, vorzeitig ermüdbar und leistungsgemindert. Die Ehefrau berichtete außerdem über Libidonachlaß, Ejakulationsverzögerung und eigentümliche Vergrößerungen und Entgleisungen in seinem Verhalten bei Tisch. Die Wortfindungsstörungen hatten zugenommen. Eine erste nervenärztliche Untersuchung ergab neben deutlicher Gedächtnis- und Merkfähigkeitsminderung sowohl mnestisch- als auch sensorisch-aphasische Störungen, Silbenstolpern und Schriftaufläufigkeiten, die als Stammhirnschrift gedeutet wurden, sowie eine euphorisch-uneinsichtige Grundhaltung. Trotzdem hatte er für einige Jahre die Praxis mit Hilfe seiner Frau weiterführen können. Gegen Ende des 5. Lebensjahrzehnts intensivierte sich die Syndromatik erneut und nunmehr erheblich. Zunehmende Gangunsicherheit, vorwiegend periorales „Gesichtszittern“, Tremor der Hände und verwischene Sprache wurden unverkennbar. Infolge der Ataxie konnte er den Fußschalter der Bohrmaschine nicht mehr sicher bedienen, wegen seiner Vergeßlichkeit mußte er von der Ehefrau ständig während seiner Berufsausübung kontrolliert werden. Er wurde einerseits reizbar, litt unter Gemütschwankungen, neigte zu affektiver Dekompensation und geriet zuweilen in „Zwangswainen“; andererseits verlor er sämtliche Interessen und zog sich ganz zurück.

Nunmehr erfolgte stationäre Behandlung in der Universitäts-Nervenklinik Frankfurt vom 11. 3. 1963 bis zum 12. 3. 1964 (Reg. Nr. 746/63)<sup>2</sup>. Hier konnten erhebliche mnestische Leistungsminderung und artikulatorische Sprachstörungen mit verbalen und literalen Paraphasien sowie ausgeprägte Rechenstörungen objektiviert werden. Der Gang imponierte als teils kleinschrittig, teils breitbeinig stampfend und schwankend mit Linksabweichung bei geschlossenen Augen. Ferner wurden neben erheblichen perioralen Hyperkinesen unregelmäßiger Tremor der Hände, intentionales Wackeln beim Finger-Nasen- und Knie-Hacken-Versuch, rechtsseitige Reflexsteigerung an den Armen, rechtsseitig positiver Babinski, Gordon und Oppenheim vermerkt. Während der stationären Behandlung waren zeitweilige Syndrom- und Beschwerdebesserungen, aber auch schubartige Verschlechterungen in ähnlicher Form erkennbar, wie es anamnestisch berichtet worden war. Die euphorische, blonde-kritikschwache, krankheitsuneinsichtige Grundhaltung und Antriebsstörung sowie die mnestisch-aphasischen und Rechenstörungen erschienen jedoch ziemlich gleichbleibend.

*Liquorbefund.* o. B.

*EEG.* Leichte Allgemeinveränderungen und Dysrhythmen sowie fokale Verlangsamung im Frontalbereich. Über präzentralen und zentralen Ableitepunkten beiderseits steilere Abläufe.

*Pneumencephalographie.* Mäßig- bis mittelgradiger rechtsbetonter Hydrocephalus internus einschließlich des 3. Ventrikels. Vermehrte Außenluftzeichnung.

*Carotisangiographie* li. o. B.

*Internistische Laborbefunde.* o. B. Luesspezifische Reaktionen: negativ.

Am 12. 3. 1964 wurde der Patient zur Weiterbehandlung in das Psychiatrische Krankenhaus Marburg verlegt (Kr. Nr. 15325/678), wo er am 3. 11. 1966 nach insgesamt 13jähriger Krankheitsdauer verstarb. Die weitere klinische Entwicklung war durch fortschreitende Gangstörungen, Tremorruhe, Sprachzerfall und während der letzten Krankheitswochen mehr oder weniger generalisierte Myoklonien

---

2 Wir danken Herrn Prof. R. Degkwitz für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte.

gekennzeichnet. Damit einher gingen progressiver Antriebsschwund, hochgradiger mnestischer Leistungsabbau bei euphorisch-kritikloser Grundhaltung. Er verfiel zunehmend, konnte sich selbst nicht mehr besorgen und wurde unsauber. Mit dem rasch einsetzenden körperlichen Verfall entwickelte sich eine Infektabwehrschwäche. Am Ende stand ein kompletter Bewegungs-, Sprach-, Intelligenz- und Persönlichkeitszerfall; er „döste stumpf vor sich hin“. Exitus letalis unter pulmonalem Infekt durch Herz- und Kreislaufversagen. Klinisch-differentialdiagnostisch war anlässlich der ersten ambulanten nierenärztlichen Untersuchung an einen frontalen Tumor oder eine progressive Paralyse gedacht worden. Später erwog man vorübergehend hirnorganische Schäden und Depravationserscheinungen bei chronischem Barbituratabusus. Schließlich schien manches für die Annahme eines präsenil hirnatrophischen Prozesses in Richtung Morbus Alzheimer oder Creutzfeldt-Jakobscher Krankheit zu sprechen.

*Pathologisch-anatomische Diagnose* (Sekt. Nr. 466/66). Allgemeine Kachexie. Atrophie des Herzens; Splenomegalie (Milzgewicht 390 g). Chronisches vesiculäres Lungenemphysem mit angedeuteten Bronchiokasen, frische hypostatische Pneumonie beider Unterlappen. *Todesursache*: Rechts-Linksherzversagen. *Histologisch* finden sich in der Milz zahlreiche, in Gruppen oder einzeln in der roten und weißen Pulpa angeordnete, geschwollene, häufig vacuolig veränderte Zellen, die überwiegend feingranuläres Material speichern (Abb.8). Die Kerne dieser Zellen sind in die Peripherie gedrängt. Mit Sudan-Schwarz färbt sich die Speichersubstanz teils matt-, teils tiefbraun, mit PAS leuchtend rot an. Die Milzfollikel sind verkleinert, die Follikelarterien deutlich wandverdickt. In der Leber, die außer einer geringen akuten Blutstauung keine pathologischen Befunde aufweist, finden sich zahlreiche geschwollene Kupffersche Sternzellen, die — ähnlich den Speicherzellen in der Milz — granuläres Material enthalten. Normale Hämatopoese des Knochenmarks. Auch hier lassen sich große, fein- und grobgranuläres Material speichernde Zellen nachweisen.

Die Speicherzellen des RHS verhalten sich färberisch wie die des Zentralnervensystems.

### Befunde

#### Histochemische Befunde (ZNS)

Methode	Speichersubstanz
PAS	leuchtend rot
Eisen(III)	nicht dargestellt
Alcianblau	nicht dargestellt
Eisen(II)	nicht dargestellt
Sudan-Schwarz (Gefrierschnitt)	rauchgrau
Sudan-Schwarz (Paraffin)	braun-schwarz
Sudan III	orange
Toluidinblau (Paraffin)	nicht dargestellt
Toluidinblau (Semidünn schnitt)	tief dunkelblau
Toluidinblau (metachromatische Färbung)	nicht dargestellt

### *Elektronenoptische Untersuchungen*

*Material und Methode.* Zur Verfügung standen 6 Jahre formalinfixiertes Hirnmaterial sowie ein paraffin-eingebetteter Milzblock. Untersucht wurden Proben aus dem Nucleus dentatus. Die Aufbereitung erfolgte über OsO<sub>4</sub>-Fixierung, anschließende Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe und Einbettung in Epon 812. Ultradünnschnitte wurden mit dem LKB Ultratome III hergestellt, mit Uranylacetat und Bleicitrat nachkontrastiert und im Zeiss EM 9 S mikroskopiert. Die gleiche Behandlung erfolgte mit dem Milzmaterial nach Entparaffinierung.

*Ergebnisse.* Im Cytoplasma der geblähten Nervenzellen des Nucleus dentatus sieht man zahlreiche typische Lipofuscineinlagerungen von ca. 1,0—1,5  $\mu$  Größe (Abb. 6a). Auffallend ist die zum Teil vacuolige Struktur des Lipopigments. Innerhalb der Einlagerungen finden sich lamelläre Strukturen (Abb. 6c), z.T. mit typischem Fingerprint-Muster sowie zebraähnliche Körperchen (Abb. 6b). Daneben sind Cytosomen vorhanden, die an sog. tuffsteinförmige Körper mit mosaikartig angeordneten feinlamellären Strukturen erinnern (Abb. 6d). Typische curvilineare Körperchen waren nicht aufzufinden. *Milz:* Auch hier sind innerhalb der Lipideinlagerungen lamelläre Strukturen (Abb. 7a—b) und Fingerprint-Muster erkennbar.

*Neuropathologischer Befund.* (Neuropath. Nr. 53/66).

*Makroskopischer Befund.* Hirngewicht 1040 g. Auf den vorderen zwei Dritteln der Konvexität milchige Trübung der weichen Hämme. Beide Frontallappen sind bis in Höhe der vorderen Zentralwindung symmetrisch geschrumpft. Basale Hirngefäße zart. Das Ventrikelsystem ist deutlich erweitert, die Rinde verschmälert. Hirnstamm und Kleinhirn unauffällig.

*Histologischer Befund.* Die Leptomeningen sind bis auf eine ausgeprägte Vermehrung fibröser Elemente unauffällig.

Im Bereich der gesamten Großhirnrinde finden sich in wechselnder Ausprägung, jedoch frontal betont, vorwiegend in mittleren und tiefen Schichten reichlich geblähte bzw. ballonierte Ganglienzellen, deren Kerne in die Peripherie gedrängt sind (Abb. 1). Das Cytoplasma dieser Zellen erscheint schaumig-vacuolig und wird von PAS-positivem feingranulärem Material ausgefüllt, die Nissl-Substanz stellt sich nicht mehr dar. Zum Teil finden sich auch geschrumpfte Nervenzellen mit hyperchromatischen Kernen. Axonale Schwellungen sind nicht zu beobachten. Der Nervenzellbestand ist insgesamt vermindert, so daß es teilweise zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Schichtverwaschenheit gekommen ist. Im Mark läßt sich eine ausgeprägte zellige Gliose nachweisen, der

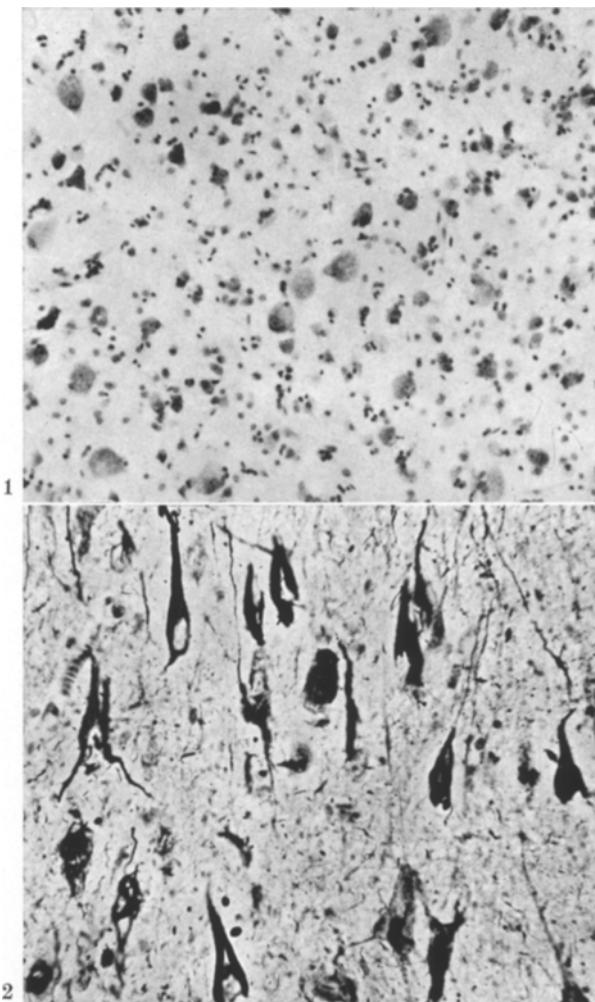


Abb. 1. Temporalrinde mit reichlich geblähten Nervenzellen und diffuser Gliose (Nissl)

Abb. 2. Alzheimersche Neurofibrillenveränderungen im Ammonshorn (Bodian)

im Kanzler-Präparat eine intensive Fasergliawucherung bei intakten Markscheiden entspricht (*dissociation glio-myélinique*).

Gleiche Speichervorgänge finden sich im Stammganglienbereich. Hier fällt auf, daß selektiv die großen Zellen des Striatums betroffen sind. Der Thalamus ist vorwiegend in seinen lateralen Kerngebieten, der

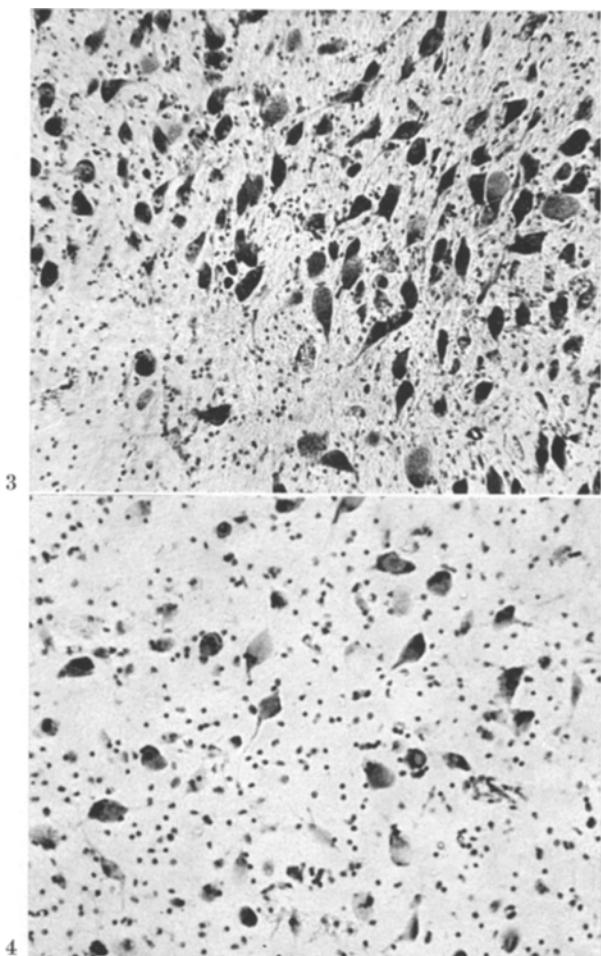


Abb.3. Substantia nigra mit teilweise geblähten Nervenzellen. Gut erhaltenes Melaninpigment in den nicht veränderten Zellen (Nissl)

Abb.4. Ballonierte Nervenzellen im Nucleus praepositus hypoglossi (Nissl)

Hypothalamus im Bereich des Nucleus paraventricularis in den Prozeß einbezogen.

Das Zellband des Ammonshorns ist im Nissl-Bild bis in das Subiculum hinein diffus gelichtet. Bemerkenswerterweise lassen sich hier reichlich Alzheimer-Fibrillenveränderungen, die sich in geringem Umfang auch auf den Gyrus cinguli erstrecken, nachweisen (Abb. 2). In anderen Regionen waren derartige Veränderungen nicht vorhanden. Ebensowenig ließen sich Plaques oder senile Drusen ausmachen.

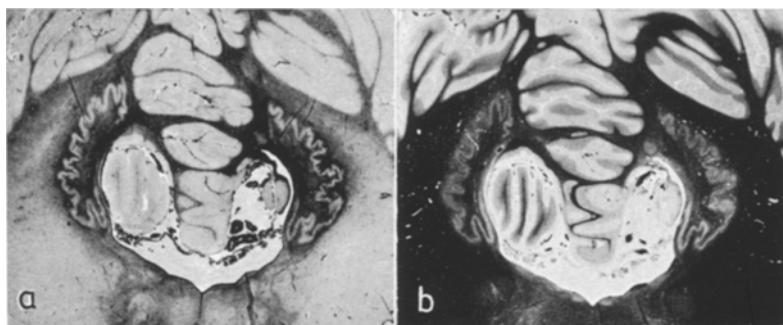


Abb. 5. a Ausgeprägte Gliafaserwucherung im Zahnkern, Kleinhirnwurm sowie der Brückenhaube (Kanzler). b Die Markscheiden sind gut erhalten (dissociation gliomyélinique) (Heidenhain-Woelke)

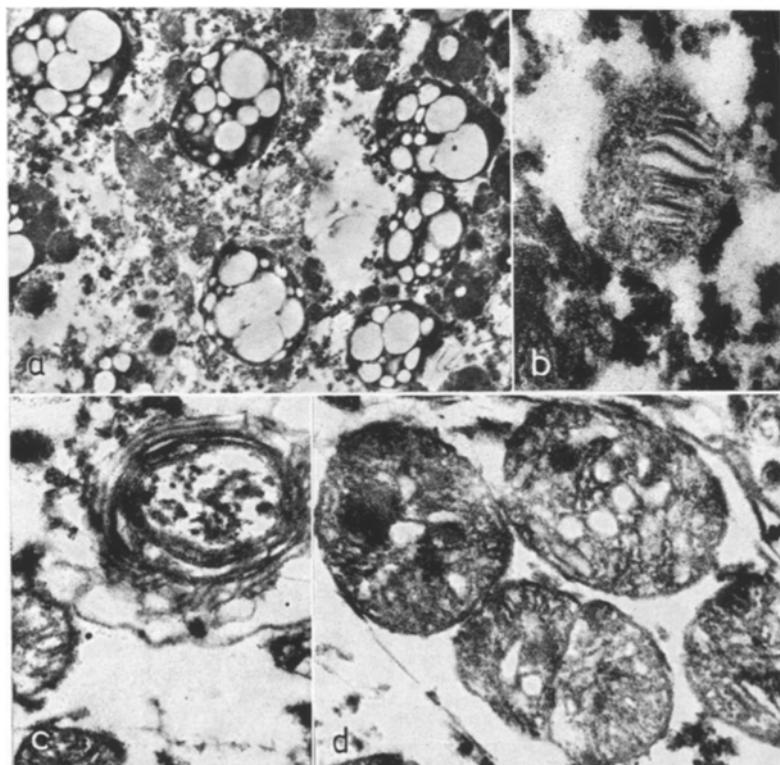


Abb. 6 a-d. (Elektronenmikroskopische Aufnahmen) Nucleus dentatus: a Typische Lipofuscineinlagerungen ( $\times 15000$ ); b Zebra-ähnliche Körperchen ( $\times 80000$ ); c Myelinfigurähnliche lamelläre Struktur ( $\times 52000$ ); d Tuffsteinförmige lamelläre etwa  $40 \times 60$  nm große Körperchen ( $\times 52000$ )

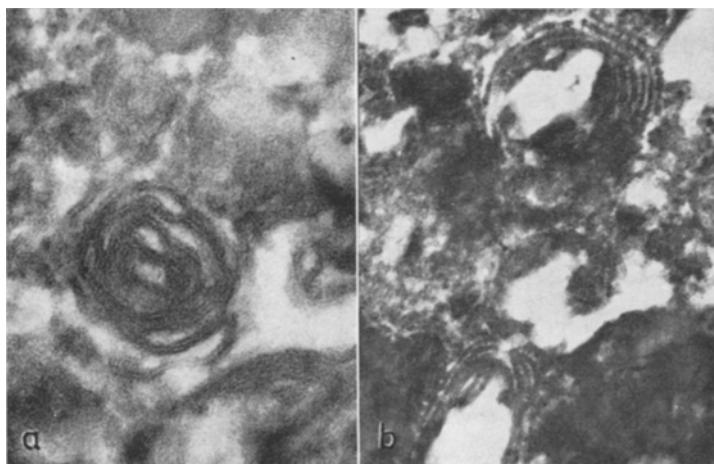


Abb. 7 a und b. (Elektronenmikroskopische Aufnahmen) Milz: a Myelinmuster innerhalb der gespeicherten lipoiden Substanz (vgl. Abb. 6c) ( $\times 60000$ ); b eigenartige lamelläre lipoide Struktur ( $\times 26000$ )

In medialen und lateralen Kerngruppen der Substantia nigra ist es zu ausgeprägten Speicherungsvorgängen gekommen (Abb. 3).

Vereinzelt lassen sich auch hier Fibrillenveränderungen nachweisen. Gelegentlich finden sich freie dunkelgrüne Pigmentbrocken. Der Zellbestand des Nucleus ruber ist hochgradig vermindert und durch eine dichte Gliose ersetzt. Die gleichen qualitativen Veränderungen betreffen in den motorischen Hirnnervenkernen der Medulla oblongata in verschiedenen starker Ausprägung den Oculomotorius, Trigeminus, Nucleus subtrigeminalis, Facialis, den dorsalen Vaguskern, Nucleus praepositus hypoglossi (Abb. 4) und schließlich die Raphe-Kerne. Im Nucleus cuneatus sieht man zahlreiche erheblich geschwollene, chromatolytische Zellen, ein Bild, das sicher über die chromatolyse physiologique qualitativ und quantitativ hinausgeht. In der Oliva inferior ist die Speicherung ubiquitär. Trotz gut erhaltener Markscheiden besteht hier eine excessive Fasergliose.

Im Bereich des Kleinhirns lassen sich streckenweise erhebliche Ausfälle der Purkinje-Zellen mit leeren Körben und mäßiger Proliferation der Bergmannglia beobachten. Vereinzelt sieht man in den Purkinje-Zellen die gleichen Speichervorgänge, ohne daß Zelle bzw. Dendriten geblättert sind. In manchen Kleinhirnbäumchen ist die Körnerzellenschicht diffus gelichtet, und zwar besonders dort, wo es zu einem vollständigen Ausfall der Purkinje-Zellen gekommen ist. Die Zellen des Nucleus dentatus sind ohne wesentliche Vergrößerung in den Speicherungsprozeß ein-

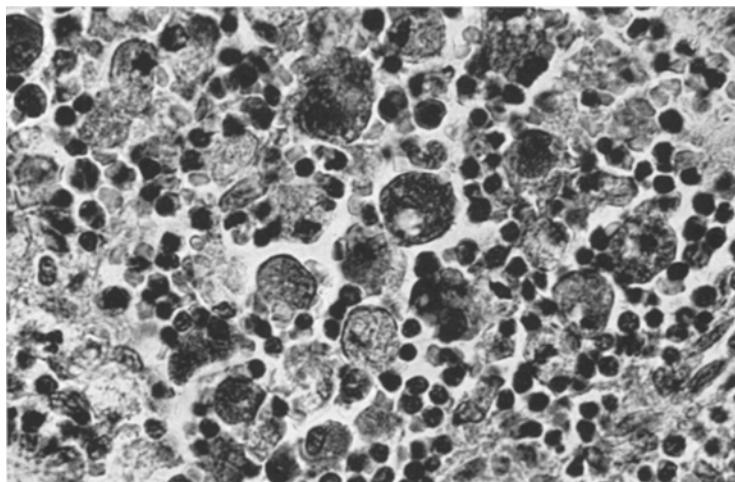


Abb.8. Große, teils vacuolige lipidspeichernde Reticulumzellen in der Milz (PAS)

bezogen und in ihrem Bestand erhalten. Der hier ausgeprägten Astroglialiawucherung entspricht bei ebenfalls intakten Markscheiden eine erhebliche Fasergliose im inneren und äußeren Zahnkernvlies (Abb.5a und b). Das Gefäßsystem ist außer gelegentlichen leichten fibrotischen Wandverdickungen unauffällig.

### Diskussion

In klinischer Hinsicht erscheint bemerkenswert, daß bereits zu Beginn des gegen Ende des vierten Lebensjahrzehntes einsetzenden Krankheitsbildes sowohl Gang- als auch Wortfindungsstörungen auffällig wurden. Angesichts der weiteren Syndromprogression bis zu schwerstem Bewegungs- und Sprachzerfall wird man vermuten dürfen, daß der neuropathologische Prozeß in topistisch entsprechenden korticalen und extrapyramidal-cerebellaren Regionen ziemlich gleichzeitig einsetzte. Demgegenüber dürfte die Pyramidensymptomatik eine vergleichsweise mindere Rolle spielen. Daß sich die frühen Merkstörungen zunächst allmählich, später rasch progredient zur amnestischen Demenz entwickelten und es zugleich zu einem Persönlichkeitszerfall mit erheblichen Vergröberungen und ethischem Haltverlust mit Antriebs- und Libidoverminderung kam, spricht topistisch teils für eine Prozeßgeneralisierung, teils für eine frontale Prozeßakzentuierung. Insofern wird begreiflich, daß die klinische Verlaufssyndromatik in Art und Zuordnung der Symptome an einen Alzheimer-Prozeß hatte denken lassen, zumal ja auch hier eine Krankheitsdauer von 13 Jahren durchaus vor-

kommen kann. Das gilt ebenso für die generalisierten Myoklonien im letzten Krankheitsstadium (Jacob, 1970). Lediglich der Krankheitsbeginn mit 39 Jahren und die ausgeprägte cerebelläre Symptomatik dürften für die Alzheimersche Krankheit ungewöhnlich sein. Gegen die Annahme einer Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit sprachen hingegen in erster Linie die lange Krankheitsdauer und das Fehlen paroxysmaler Dysrhythmien im EEG. Außerdem würde man hierbei eher eine initiale Verstimmungssymptomatik oder psychotische Bilder erwarten, die bei der a. I. ausgesprochen selten sind.

Wie die histopathologischen Untersuchungen ergaben, handelt es sich hier um eine Lipidspeicherkrankheit, die neben dem gesamten Zentralnervensystem (Rückenmark wurde nicht untersucht) — ohne merkliche Akzentuierung in Cortex oder Hirnstamm [wie dies z. B. von Escolá (1961) anhand vergleichender Untersuchungen von 19 Fällen gefunden wurde] — auch das Reticulo-histiocytäre System einbezogen hat. Es wurden speziell Leber, Milz und Knochenmark untersucht. Die betroffenen Nervenzellen der besonders frontal geschrumpften Hirnrinde und der subcorticalen Grisea zeigen qualitativ gleiche Veränderungen im Sinne einer mehr oder weniger ausgeprägten Lipidspeicherung bzw. Ballonierung. Im Kleinhirn sind die Zellen des Nucleus dentatus in den Speicherprozeß einbezogen, die erhaltenen Purkinje-Zellen weniger stark betroffen, dafür jedoch über weite Strecken ausgefallen; leere fibrilläre Körbe sind teilweise noch gut erkennbar. Während die Markscheiden überall weitgehend erhalten sind, ist es zu einer erheblichen Fasergliose im frontalen Marklager, periventrikulär, im Zahnkernbereich beiderseits, sowie in den unteren Oliven im Sinne einer — bei derartigen Prozessen häufiger vorkommenden — „dissociation glio-myélinique“ gekommen.

Eine seltener beobachtete Besonderheit stellen Alzheimersche Fibrillenveränderungen dar, die sich, entsprechend ihrem Prädilektionsort im Ammonshorn — hier in Korrelation zu den am meisten veränderten Zellen —, geringer ausgeprägt auch in der Substantia nigra und im Gyrus cinguli finden. Hallervorden (1938) machte die gleiche Beobachtung an 2 Patienten, die im Alter von 54 und 57 Jahren unter dem Krankheitsbild einer a. I. verstorben sind. Die Neurofibrillenveränderungen waren im Ammonshorn, Thalamus, Hypothalamus und Corpus striatum (Fall 1), in Substantia nigra und Brückenhaube unter Aussparung des Ammonshorns (Fall 2) nachweisbar.

Seitelberger u. Nagy (1958) nahmen zur Genese dieser Veränderungen, die sie bei einer im Alter von 36 Jahren verstorbenen Patienten in der gesamten Rinde und im Thalamus gefunden hatten, ausführlicher Stellung und ordneten sie als „erworbenen Alzheimerschen Symptomenkomplex“ in den Rahmen eines durch die a. I. ausgelösten atrophischen Prozesses ein. Während sich hier in Rinde und Thalamus die Fibrillenveränderungen in Abhängigkeit von den geblähten Zellen beobachteten

ließen, waren im Ammonshorn besonders die von der a. I. verschonten Zellen betroffen. Die Autoren brachten dies in Zusammenhang mit stoffwechselbedingten Milieu-eigenheiten bestimmter Neuronengruppen.

Chou *u. Mitarb.* (1970) berichteten über Neurofibrillenveränderungen in Thalamus, Substantia nigra, Tegmentum und im Oculomotorius-Kerngebiet.

Die Ursache der neuronalen Ceroid-Lipofuseinose wird heute in einer Störung des cellulären Stoffwechsels infolge eines noch unbekannten genetischen Defektes lysosomaler Enzyme gesehen. Es scheint deshalb erklärllich, daß neben der cerebralen Lipidspeicherung auch eine Prozeßbeteiligung viszeraler Organe gefunden werden kann. Allerdings wäre es nicht berechtigt, hieraus bereits ätiogenetische Rückschlüsse ziehen zu wollen.

Daß seit Kufs' Bericht aus dem Jahre 1929 bei den folgenden Publikationen adulter Formen der a. I. häufig Angaben über eine Organbeteiligung außerhalb des ZNS fehlen, mag zum Teil daran liegen, daß entsprechende Untersuchungen nicht durchgeführt wurden, zum Teil aber auch negativ verlaufen sind (Meyer, 1931; Friedrich, 1937; Fine *u. Mitarb.*, 1960; Chou *u. Mitarb.*, 1970). Kufs beschrieb neben typischer cerebraler Lipidspeicherung ähnliche Einlagerungen in Leber, Milz, Lymphknoten, Niere, Herzmuskel u. a. Im vorliegenden Falle konnten wir die gleichen Speichervorgänge wie im ZNS selektiv in den Kupfferschen Sternzellen der Leber, im Knochenmark und in nesterförmig angeordneten geblähten Reticulumzellen der roten und weißen Milzpulpa beobachten. Darüber hinaus bestand auch Übereinstimmung hinsichtlich des histochemischen Verhaltens der Speicherprodukte. Leider sind zu entsprechender Zeit biochemische Untersuchungen des ZNS oder anderer Organe nicht durchgeführt worden. Heute standen uns lediglich für die neuropathologischen und elektronenoptischen Untersuchungen begrenzt formalinfixiertes und Paraffinmaterial zur Verfügung. Dennoch ließen sich elektronenoptisch innerhalb der speichernden Zellen des Nucleus dentatus noch Strukturen auffinden, wie sie häufig bei der a. I. beobachtet wurden. Diese lassen sich von den konzentrisch angeordneten multimembranösen Cytosomen, die Terry *u. Weiss* (1963) bei der infantilen a. I. beschrieben, abgrenzen. Ähnlich Befunden, wie sie von Chou *u. Mitarb.* (1970) bei einer adulten a. I., von anderen Autoren bei juvenilen a. I. gesehen wurden (Zeman *u. Donahue*, 1963; Ecolá Picó, 1964; Pallis *u. Mitarb.*, 1967; Suzuki *u. Mitarb.*, 1968; Zeman *u. Mitarb.*, 1970), lassen sich im vorliegenden Fall reichlich Lipofuscineinlagerungen mit Fingerprint-Mustern, zebraähnlichen Körperchen, sowie lamellären Strukturen, die tuffsteinförmigen Körperchen ähneln, nachweisen, wie sie von Bischoff *u. Ulrich* (1967) bei einer Kombinationsform von a. I. und meta-chromatischer Leukodystrophie gefunden wurden. Auch in der Milz sind feinlamelläre Strukturen sowie Fingerprint-Muster innerhalb der lipoiden Substanzen deutlich erkennbar.

Intra vitam wird eine bessere differentialdiagnostische Abgrenzung der adulten Formen der a. I. nach weiterer Kenntnis biochemischer Zusammenhänge der Lipidstoffwechselstörungen möglich sein. Wahrscheinlich ließen sich in manchen Fällen bereits jetzt bioptisch morphologische Befunde erheben, die es erlauben würden, den Krankheitsprozeß frühzeitig einzuordnen. Sicher sind auch umfangreichere Untersuchungen an frischem Autopsiematerial nicht nur des ZNS, sondern auch anderer Organe erforderlich; dies zu ermöglichen, sollte Ziel einer engen Zusammenarbeit zwischen Klinik, Biochemikern, Pathologen und Neuropathologen sein.

### Literatur

- Bignami, A., Palladini, G., Borri, P.: Neuronal lipidosis with visceral involvement in an adult. *Acta neuropath. (Berl.)* **12**, 50–61 (1969).
- Bischoff, A., Ulrich, J.: Amaurotische Idiotie in Verbindung mit metachromatischer Leukodystrophie: Übergangsform oder Kombination? *Acta neuropath. (Berl.)* **8**, 292–308 (1967).
- Bogaert, L. van, Borremans, P.: Über eine adulte, sich bis in das Praesenum hinziehende Form der familiären amaurotischen Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **159**, 136–157 (1937).
- Carpenter, S., Karpati, G., Andermann, F.: Specific involvement of muscle, nerve and skin in late infantile and juvenile amaurotic idioey. *Neurology (Minneap.)* **22**, 170–186 (1972).
- Chou, S. M., Thompson, H. G., Morgentown, W.: Electron microscopy of storage cytosomes in Kufs' disease. *Arch. Neurol. (Chic.)* **23**, 489–501 (1970).
- Derwort, A., Noetzel, H.: Expansive Psychose bei familiärer juveniler amaurotischer Idiotie mit protrahiertem Verlauf. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **179**, 232–251 (1959).
- Duffy, P. F., Kornfeld, M., Suzuki, K.: Neurovisceral storage disease with curvilinear bodies. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **27**, 351–370 (1968).
- Elsner, B., Prensky, A. L.: Ultrastructure of rectal biopsies in juvenile amaurotic idioey. *Neurology (Minneap.)* **19**, 834–840 (1969).
- Escolá, J.: Über die Prozeßausbreitung der amaurotischen Idiotie im Zentralnervensystem in verschiedenen Lebensaltern und Besonderheiten der Spätform gegenüber der Pigmentatrophie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **202**, 95–112 (1961).
- Escolá Picó, J.: Über die Ultrastruktur der Speichersubstanzen bei Spätfällen von familiärer amaurotischer Idiotie. *Acta neuropath. (Berl.)* **3**, 309–318 (1964).
- Fine, D., Barron, K., Hirano, A.: Central nervous system lipidosis in an adult with atrophy of the cerebellar granular layer. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **19**, 355–369 (1960).
- Friedrich, G.: Untersuchungen über den Fett- und Lipoidabbau in anämischen Nekroseherden bei einem Spätfall von amaurotischer Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **160**, 713–727 (1938).
- Gonatas, N. K., Gambetti, P.: A second type of late infantile amaurotic idioey with multilamellar cytosomes. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **27**, 371–389 (1968).
- Haberland, C., Brunngraber, E. G., Wittling, L. A., Hof, H.: Late infantile amaurotic idioey (LIAI). Anatomoochemical report of a case. *Neurology (Minneap.)* **22**, 305–311 (1972).
- Hallervorden, J.: Spätfälle von amaurotischer Idiotie. *Verh. dtsch. path. Ges.* **31**, 103–107 (1938).

- Jacob, H.: Muscular twitchings in Alzheimer's disease. Ciba foundation symposium on Alzheimer's disease and related conditions, pp. 75—93. 104 Gloucester: J. and A. Churchill 1970.
- Kufs, H.: Über eine Spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredofamiliären Grundlagen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **95**, 169—188 (1925).
- Kufs, H.: Über einen Fall von Spätform der amaurotischen Idiotie mit atypischem Verlauf und mit terminalen schweren Störungen des Fettstoffwechsels im Gesamtorganismus. Z. ges. Neurol. Psychiat. **122**, 395—415 (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—448 (1931).
- Kristensson, K., Rayner, S., Sourander, P.: Visceral involvement in juvenile amaurotic idiocy. Acta neuropath. (Berl.) **4**, 421—424 (1965).
- Meyer, A.: Über Spätform und extrapyramidal Symptomenkomplexe bei familiärer amaurotischer Idiotie. Arch. Psychiat. Nervenkr. **94**, 211—221 (1931).
- Moschel, R.: Amaurotische Idiotie mit einer besonderen Form von Pigmentablagerung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **172**, 102—110 (1954).
- Okada, S., O'Brien, J. S.: Tay-Sachs disease: Generalized absence of beta-D-N-acetylhexosaminidase component. Science **165**, 698—700 (1969).
- Pallis, C. A., Duckett, S., Pearse, A. G. E.: Diffuse lipofuscinosis of the central nervous system. Neurology (Minneap.) **17**, 381—394 (1967).
- Pilz, H.: Die Krankheitsgruppe der amaurotischen Idioten. Korrelation von biochemischen Befunden und klinischen Verlaufsformen. Dtsch. Z. Nervenheilk. **194**, 187—218 (1968).
- Schröder, J. M., Thomas, E., Kollmann, F.: Formvarianten kurvilinearer Zytosomen in Gehirn-, Leber- und Knochenmarkbiopsien bei neurovisceraler Lipidose. Verh. dtsch. Ges. Path. **55**, 432—437 (1971).
- Seitelberger, F., Nagy, K.: Zur Histopathologie und Klinik der Spätform von amaurotischer Idiotie. Dtsch. Z. Nervenheilk. **177**, 577—596 (1958).
- Stammier, A.: Histochemische Untersuchungen des lipoiden „Pigments“ in den Ganglienzellen des Gehirns. Virchows Arch. path. Anat. **332**, 347—357 (1959).
- Sträussler, E.: Über eigenartige Veränderungen der Ganglienzellen und ihrer Fortsätze im Centralnervensystem eines Falles von kongenitaler Kleinhirnatrophie. Zbl. Neurol. **25**, 194—205 (1906).
- Suzuki, K., Johnson, A. B., Marquet, E.: A case of juvenile lipidosis: Electron microscopic, histochemical and biochemical studies. Acta neuropath. (Berl.) **11**, 122—139 (1968).
- Suzuki, K., Suzuki, K., Rapin, I., Suzuki, Y., Ishii, N.: Juvenile GM<sub>2</sub>-gangliosidosis: Clinical variant of Tay-Sachs disease or a new disease. Neurology (Minneap.) **20**, 190—204 (1970).
- Terry, R. D., Weiss, M.: Studies in Tay-Sachs disease II. Ultrastructure of the cerebrum. J. Neuropath. exp. Neurol. **22**, 18—55 (1963).
- Zeman, W., Donahue, S.: Fine structure of the lipid bodies in juvenile amaurotic idiocy. Acta neuropath. (Berl.) **3**, 144—149 (1963).
- Zeman, W., Donahue, S., Dyken, P., Green, J.: The neuronal ceroid-lipofuscinoses (Batten-Vogt-Syndrome). Handbook of clinical neurology, vol. 10, pp. 588—679. New York: Elsevier 1970.

Dr. G. Spalke  
Universitäts-Nervenklinik  
D-3550 Marburg  
Bundesrepublik Deutschland