

Klinische und ultrastrukturelle Befunde bei einer juvenilen Form der amaurotischen Idiotie mit protrahiertem Verlauf*

G. Ebhardt, J. Cervós-Navarro und P. Bürgel

Institut für Neuropathologie, Klinikum Steglitz, Freie Universität Berlin

(Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro)

und

Psychiatrisch-Neurologische Abteilung des Städt. Wenckebach-Krankenhauses

(Chefarzt: Dr. H. Malchin)

Eingegangen am 2. August 1973

Clinical and Ultrastructural Observations in a Case of Juvenile Amaurotic Idiocy with Protracted Course

Summary. The ultrastructure of storage material in a *rectal biopsy* taken from a patient with juvenile amaurotic idiocy with protracted course (onset of illness: 14 years; age of patient: 52 years) is described. The material stored in macrophages of the mucosa was like the curvilinear structures characteristic of the juvenile type. It was possible to exclude Kufs' type in this case by absence of the lipofuscin granula seen in the fine structures in the adult type. The clinical picture was also consistent with the juvenile form. Apart from the protracted course, other striking features were the delayed onset of the disease and the late beginning of mental retardation.

Key words: Storage Disease — Juvenile Amaurotic Idiocy — Curvilinear Bodies — Electron Microscopy — Rectal Biopsy.

Zusammenfassung. Bei einem Fall von juveniler amaurotischer Idiotie mit protrahiertem Verlauf (Beginn der Erkrankung mit 14 Jahren, Alter des Patienten 52 Jahre) wird über die Ultrastruktur des Speichermaterials in einer *Rectumbiopsie* berichtet. Das in Makrophagen der Mucosa gespeicherte Material entspricht den für die juvenile Form charakteristischen curvilineären Strukturen. Gegenüber der Kufsschen Form läßt sich der Fall ultrastrukturell durch das Fehlen der bei der Spätform beschriebenen Lipofuscin-Granula abgrenzen. Das klinische Bild spricht auch für die juvenile Form. Auffallend waren neben dem protrahierten Verlauf der verzögerte Beginn der Erkrankung sowie das späte Einsetzen der geistigen Retardierung.

Schlüsselwörter: Speicherkrankheit — Juvenile amaurotische Idiotie — Curvilineäre Körper — Elektronenmikroskopie — Rectum-Biopsie.

Spätfälle der familiären amaurotischen Idiotie sind seit der ersten Beschreibung durch Kufs (1925) klinisch und anatomisch pathologisch in einer Reihe von Arbeiten mitgeteilt worden. Als echte Spätformen

* Herrn Prof. Dr. W. Masshoff zum 65. Geburtstag in Freundschaft gewidmet.

sollten nur die Fälle bezeichnet werden, bei denen aus voller Gesundheit in höherem Lebensalter die ersten Krankheitserscheinungen auftreten.

Hallervorden (1938b) hat darauf hingewiesen, daß zahlreiche Spätfälle der Literatur bereits in der Jugend Symptome aufweisen und daß es sich dabei eigentlich um eine sehr langsam, manchmal in Schüben verlaufende Erkrankung handelt. Daher stellt sich die Frage, ob ein Teil der als Spätfälle mitgeteilten Beobachtungen juvenile Formen mit protrahiertem Verlauf darstellt.

Über die Ultrastruktur der Speichersubstanzen bei Spätfällen der amaurotischen Idiotie liegen einzelne Veröffentlichungen vor (Roizin *et al.*, 1962; Escolà, 1964; Bignami *et al.*, 1969; Chou *et al.*, 1970). Unseres Wissens gibt es keine Mitteilung über die ultrastrukturellen Befunde bei Fällen von juveniler amaurotischer Idiotie mit protrahiertem Verlauf. In der vorliegenden Arbeit berichten wir daher über die Ultrastruktur des Speichermaterials in einer Rectum-Biopsie bei einem solchen Fall.

Krankengeschichte

Zwei der sieben Geschwister des Vaters verstarben im Kleinkindesalter aus unbekannten Ursachen. Symptome, die einer Lipoidspeicherkrankheit entsprechen könnten, sind in keinem Falle manifest geworden. Jüdische Mitglieder sowie Verwandtenehen sind in der Familie nicht bekannt. Alle Angaben stammen von der Ehefrau bzw. der Schwester des Patienten (zur Zeit des Nationalsozialismus wurden in der Familie gründliche Nachforschungen nach Erb-leiden, insbesondere des ZNS betrieben).

Als Kleinkind gehäuft fieberhafte Erkrankungen. Im Alter von zwei Jahren für längere Zeit in ein Sanatorium verschickt. Trotzdem normale körperliche Entwicklung. Geistige Entwicklung gut; in der Schule als sehr intelligent gegolten. 1935 (14. J.) Beginn einer langsam fortschreitenden Erblindung, als Ursache wurde eine Opticusatrophie diagnostiziert. Dazu generalisierte Krampfanfälle vorwiegend nachts. Besuch einer Blindenschule, Abschluß mit Abitur. Anschließend Jurastudium. Aus der Studienzeit berichtet die Schwester des Patienten, er sei ihr besonders unternehmungslustig und unüberlegt erschienen, habe ihrer Ansicht nach finanziell über seine Verhältnisse gelebt. 1949 (28 J.) versuchte er das juristische Staatsexamen, bestand es jedoch nicht. Über die Gründe hierfür sind keine verlässlichen Angaben zu erfahren.

Von 1950—1970 (29—49 J.), inzwischen völlig erblindet, arbeitete er als Masseur in einem Krankenhaus.

1970 (49 J.) gehäuft epileptische Anfälle.

März 1972 (51 J.) wegen Zunahme der generalisierten Krampfanfälle und Zuständen von „muskulären Verkrampfungen“ der Extremitäten Aufnahme auf die Neurologische Abteilung des Städt. Wenckebach-Krankenhauses.

Befund. Guter AZ und EZ. Internistisch unauffällig. Bis auf die Wahrnehmung von starken Helligkeitsunterschieden mit dem linken Auge war der Patient völlig erblindet. Opticusatrophie und Retinitis pigmentosa. Pupillen rund, seitengleich und mittelweit mit angedeuteter direkter Lichtreaktion. Seitengleicher horizontaler Spontannystagmus. Geringgradige linksseitige Betonung der MER ohne Pyramidenbahnzeichen. Unsicherheit beim KHV und FNV, Hypodiadochokinese sowie

geringe Rumpfataxie beim Gehen. Verlangsamte Sprache. Bewußtseinsklar und orientiert. Merkfähigkeit und Konzentration deutlich eingeschränkt. Denkablauf verzögert.

Entlassung nach 8 Wochen.

Nach der Entlassung Wiederauftreten von Verkrampfungen, die während des stationären Aufenthaltes nicht beobachtet wurden. Von der Ehefrau beschrieben als zuckende Bewegungen der Extremitäten- und Gesichtsmuskulatur ohne Bewußtseinsverlust.

Im Herbst 1972 erstmals Gleichgewichtsstörungen; der Patient torkelte wie betrunken und stürzte oft.

Infolge einer der Stürze am 27. 10. 1972 erneute Aufnahme wegen linksseitiger lateraler Schenkelhalsfraktur. Nach operativer Versorgung der Fraktur Verlegung auf die Neurologische Abteilung.

Während des stationären Aufenthaltes traten weder generalisierte Krampfanfälle noch „Verkrampfungen“ auf.

Gegenüber den Befunden vom ersten stationären Aufenthalt (vor 7 Monaten) Zunahme der Desorientiertheit sowie der Merk- und Konzentrationsschwäche, erhebliche Gedächtnisstörungen mit Unfähigkeit, zurückliegende Ereignisse zeitlich einzuordnen. Zeitweilig reagierte der Patient gereizt und dysphorisch. Er war nicht in der Lage, Multiplikations- und Divisionsaufgaben — auch nur mit kleinen Zahlen — richtig zu lösen.

Zum Nachweis einer Lipoidspeicherung in Ganglienzellen wurden aus dem Rectum Gewebestücke aus 16, 15, 13 und 10 cm Höhe entnommen. Unmittelbar nach der Entnahme wurde das Material in zwei Portionen geteilt.

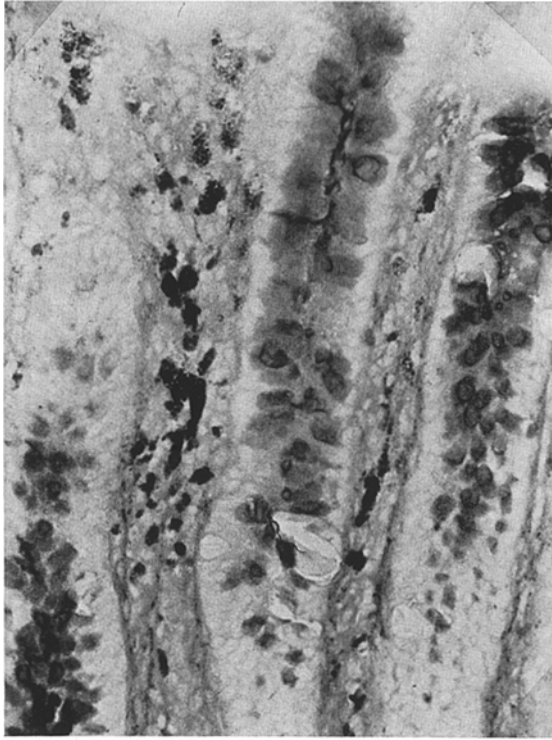
Für die lichtoptische Untersuchung wurde das Gewebe in flüssigem Stickstoff bei ca. -70°C eingefroren. Auf dem Cryostat wurden Schnitte angefertigt und mit HE, Sudan IV, Sudanschwarz, PAS und nach Hirsch-Pfeiffer gefärbt. Darüber hinaus wurde die DPNase-, Acetylcholinesterase- und Lactatdehydrogenaseaktivität histochemisch untersucht.

Die für die elektronenmikroskopische Untersuchung bestimmten Fraktionen wurden 4 Stunden in phosphatgepuffertem (pH 7,5) isotonen 5%igen Glutaraldehyd fixiert. Nach der Waschung in isotoner Saccharose-Lösung Nachfixierung mit gepuffertem isotonen 1%igen Osmiumtetroxyd und Entwässerung in aufsteigender Acetonreihe erfolgte die Einbettung in Mikropal. 1 μ dicke Semidünnschnitte wurden nach Giemsa gefärbt. Die mit Bleicitrat nachkontrastierten Ultradünnschnitte wurden mit dem Siemens-Elmiskop I und dem Zeiss EM 9 A untersucht.

Lichtmikroskopische Befunde

In den Fraktionen aus sämtlichen Höhen war die Submucosa nur spärlich mitentfernt und demzufolge waren im Untersuchungsmaterial keine Ganglienzellen aus dem Plexus submucosus vorhanden.

Die Mucosa bot durch das Vorhandensein von Makrophagen, die Pigment gespeichert hatten, ein außergewöhnliches Bild. Die Zellen waren zwischen den Krypten bis unter das Oberflächenepithel teils dicht gehäuft, teils lockerer verteilt zu finden. Sie waren groß, polygonal, eine Zellmembran war nicht immer darstellbar. Die Kerne waren überwiegend zur Peripherie verdrängt und pyknotisch, gelegentlich ließen sich ovale



a

Abb. 1a und b. Makrophagen mit gespeichertem Pigment in der Mucosa (a Gefrierschnitt Sudanschwarz; b Semidünnschnitt, Giemsa, 400fach)

helle Kerne mit deutlich erkennbarem Nucleolus nachweisen. Das Cytoplasma war ausgefüllt mit einem fein- bis grobkörnigen Pigment, das sich in der HE-Färbung gelblich bis blaßbraun darstellte und an Lipofuscin denken ließ.

An einigen Stellen war eine extracelluläre Lagerung des Pigmentes nicht mit Sicherheit auszuschließen.

Die PAS-Färbung ergab ein positives Verhalten der Granula. Mit Sudanschwarz tingierten sie sich grau bis schwarz (Abb. 1 a). In der Sudan IV-Reaktion stellte sich die Mehrzahl blaßbraun, ein geringer Anteil orange dar.

In den Semidünnschnitten zeigten die Zellen ein breites, schaumig aussehendes Cytoplasma. Der Inhalt der kleinen cytoplasmatischen Vacuolen stellte sich häufig als hellblau dar, während sie an anderen Stellen optisch leer erschienen (Abb. 1 b).

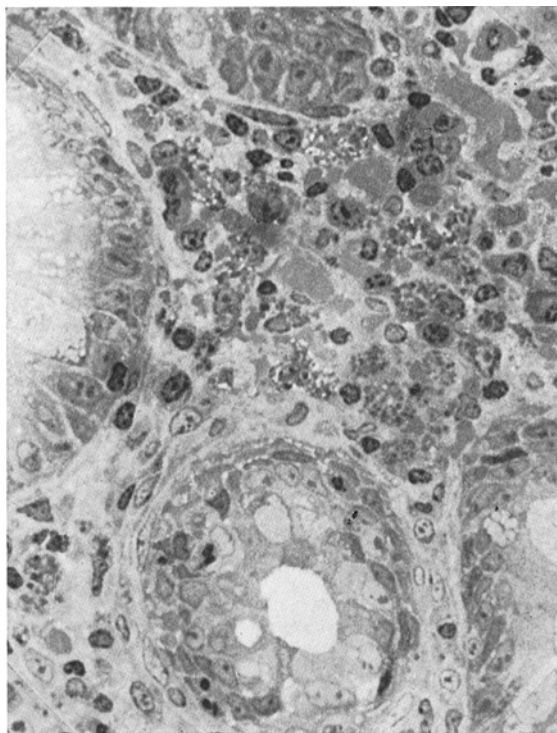


Abb. 1 b

Elektronenmikroskopische Befunde

In der Mucosa enthält der Raum zwischen den Krypten durchziehende Kollagenfasern sowie verschiedene Zellanschnitte. Letztere stellen meistens Fibroblasten, gelegentlich Plasmazellen sowie dazwischensliegende Bündel von unbemerkten Nervenfasern dar. In der weitaus größten Zahl der von uns angetroffenen Gebiete finden sich neben diesen Zellelementen größere Zellen mit einem im Vergleich zu dem breiten Cytoplasma verhältnismäßig kleinen Kern. Die Kernprofile sind häufig länglich oder kommaartig verformt und zeigen tiefe Eindellungen bzw. Verlappungen (Abb. 2 u. 4). Gelegentlich sind sie in die Peripherie der Zelle verdrängt. Der größte Teil des Cytoplasmas ist durchsetzt mit Speichermaterial, das eine curvilineäre Strukturierung zeigt. Es ist von einer Membran abgegrenzt, die allerdings nicht immer darstellbar ist (Abb. 3). Größe und Dichte der Gebilde mit gespeichertem Material sind von Zelle zu Zelle oder auch innerhalb einer Zelle in verschiedenen Arealen unterschiedlich. Demgegenüber ist die Innenstrukturierung im Sinne der curvilineären Erscheinungsform konstant. In der Mehrzahl der Zellen

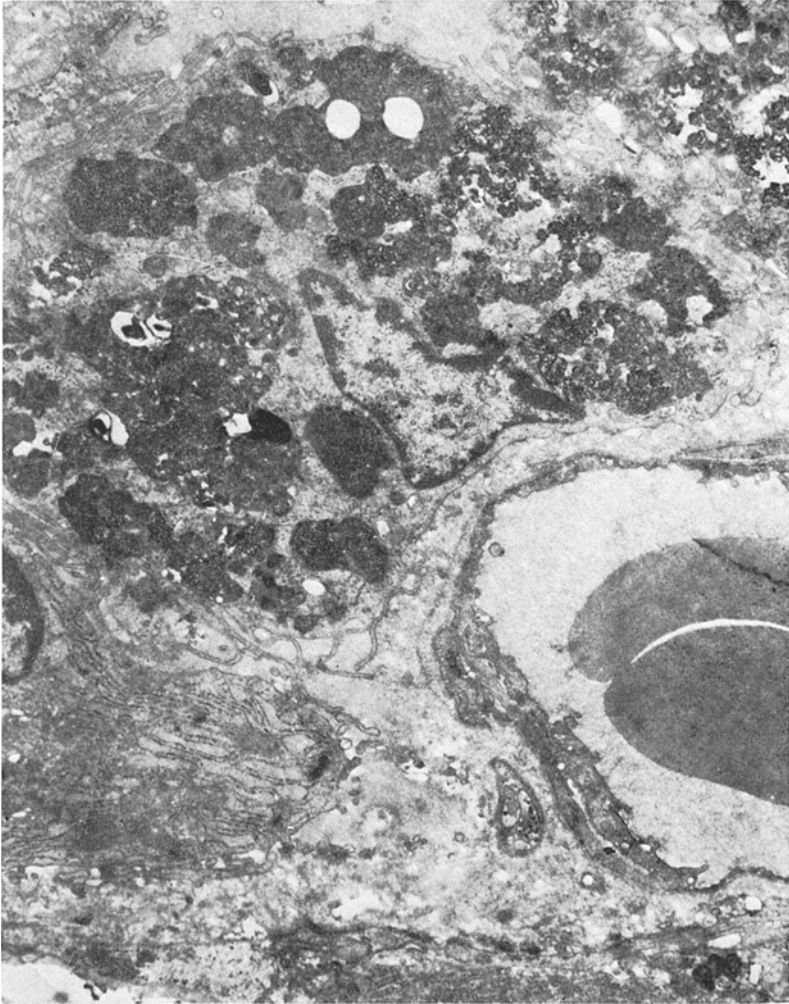


Abb. 2. Zelle mit Speichermaterial in der unmittelbaren Nähe eines Gefäßes. Die zottenförmigen Ausstülpungen der Plasmamembran sind kennzeichnend für haematogene Makrophagen. Unten links Anschnitt einer Plasmazelle, die kein Material gespeichert hat. $\times 8800$

vereinzelte Lipidtropfen (Abb. 2—4). Lysosomen, die keine curvilineäre Anordnung in ihrer Matrix zeigen, sind nur in wenigen Zellen vereinzelt vorhanden. Lipofuscin konnte nicht ausgemacht werden.

An den von dem Speichermaterial freien Stellen zeigt das Cytoplasma ein reichliches endoplasmatisches Reticulum und zahlreiche Mitochondrien (Abb. 4).

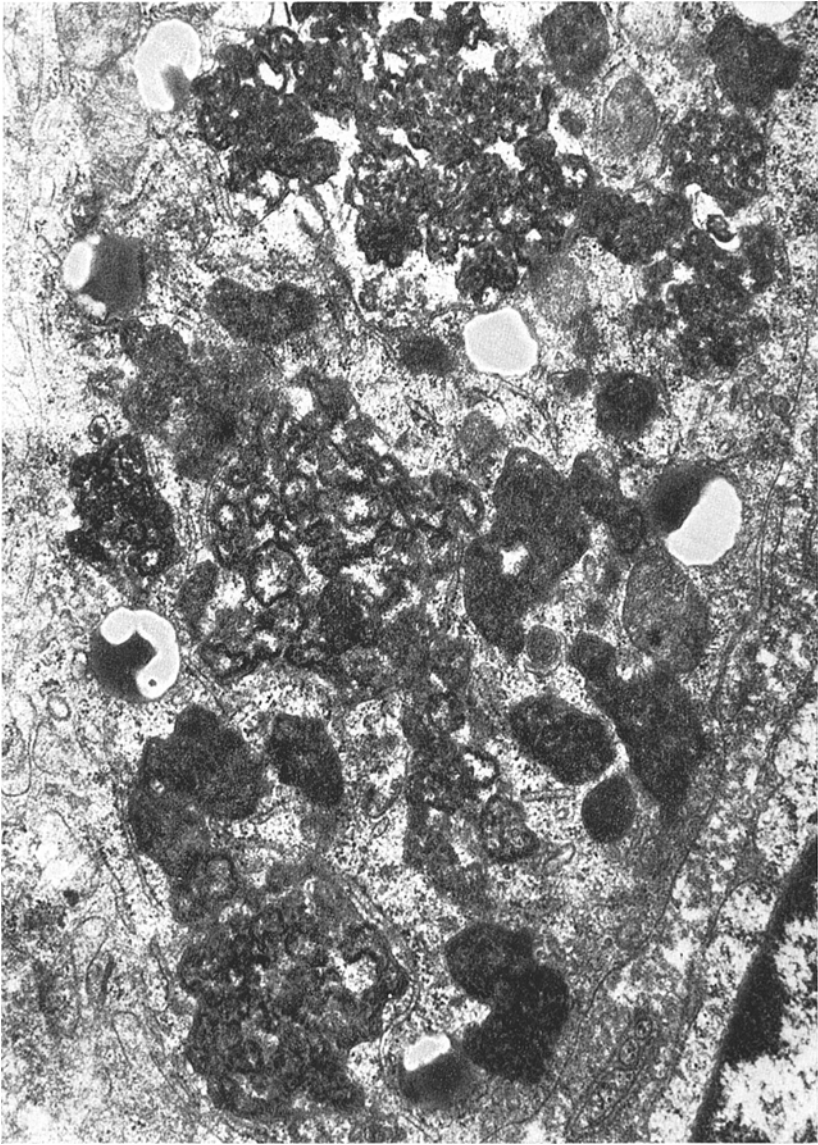


Abb. 3. Das gespeicherte Material zeigt eine curvilineäre Struktur. Zu einem Teil werden die Speicherkörper nicht durch eine kontinuierliche Membran begrenzt und die curvilineären Strukturen sind locker angeordnet. Die Gebilde mit kontinuierlicher Membranabgrenzung haben einen dichteren Inhalt, bei dem ebenfalls curvilineäre Strukturen erkannt werden können. Im Cytoplasma: endoplasmatisches Reticulum, Mitochondrien und vereinzelte Lipoidtropfen. $\times 55000$

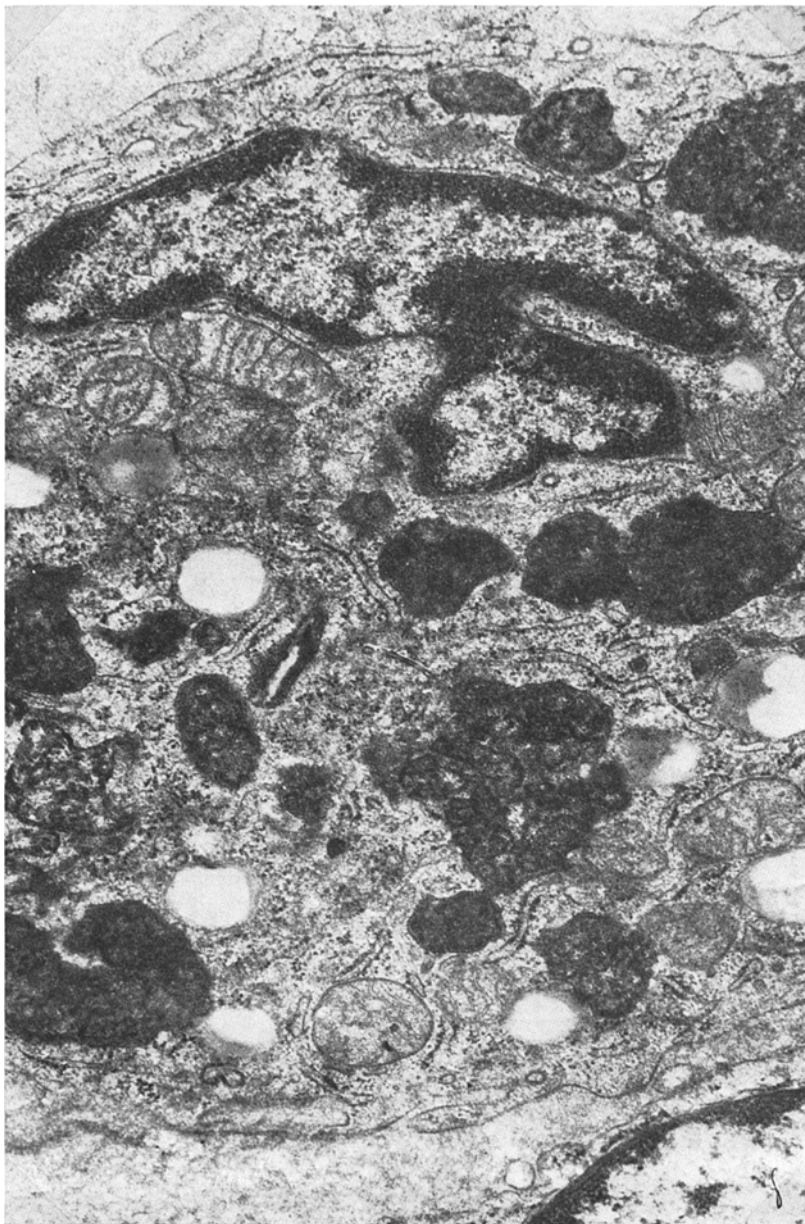


Abb.4. Die Kernmembran der Speicherzelle zeigt tiefe Eindellungen. Zwischen den Speicherkörpern findet sich ein stark entwickeltes endoplasmatisches Reticulum sowie Mitochondrien und vereinzelte Lipoidtropfen. $\times 26400$

In der Nähe des Kernes sind gelegentlich Golgi-Zonen zu erkennen. Die Plasmamembranen der Speicherungszellen zeigen spärliche pinocytische Tätigkeit und bilden pseudopodienartige Ausstülpungen (Abb. 4).

Das Speicherungsmaterial kann nur im Cytoplasma der eben beschriebenen Zellen nachgewiesen werden. Auch dann, wenn diese dicht an andere Zellelemente wie Plasmazellen oder Gefäßendothelien angrenzen, sind letztere völlig frei von curvilineären Körpern. Speicherungsmaterial frei im intercellulären Raum, wie man bei den lichtmikroskopischen Bildern gelegentlich vermuten konnte, läßt sich elektronenmikroskopisch nicht bestätigen.

Diskussion

Unsere Beobachtung ist als juvenile amaurotische Idiotie mit protrahiertem Verlauf zu bezeichnen. Dafür spricht der Beginn der Erkrankung mit Sehverschlechterung. Bis auf wenige Ausnahmen (Zeman u. Hoffman, 1962) tritt eine Amaurose bei den Spätformen nicht auf (Kufs, 1925, 1927, 1929, 1931; van Bogaert u. Borremans, 1937; Hallervorden, 1938a u. b; Seitelberger u. Nagy, 1958; Fine *et al.*, 1960; Mattyus, 1962; Seitelberger, 1962; Escolà, 1964; Pallis *et al.*, 1967; Bignami *et al.*, 1969; Chou *et al.*, 1970; Zeman, 1970; Boehme *et al.*, 1971; Ishino *et al.*, 1972). Nur von Kufs (1925) wird bei Verwandten 1. Grades der Geschwister mit Spätformen Pigmentdegeneration der Retina als heterophäne Manifestation des Erbleidens beschrieben. Bezüglich des familiären Auftretens gibt der Stammbaum unseres Falles keine Hinweise. Allerdings tritt ein Teil sowohl der Spätfälle (Sträussler, 1906; Kufs, 1931; Friedrich, 1938; Hallervorden, 1938b; Moschel, 1954; Seitelberger u. Nagy, 1958; Fine *et al.*, 1960; Escolà, 1964) als auch der juvenilen Fälle sporadisch auf (Diezel u. *Mitarb.*, 1967; Kidd, 1967; Duffy *et al.*, 1968; Gonatas u. *Mitarb.*, 1968; Elsner u. Prensky, 1969; Herman u. *Mitarb.*, 1971; Suzuki u. *Mitarb.*, 1971; Carpenter *et al.*, 1973).

Die Gleichgewichtsstörungen sowie die Gangataxie lassen auf einen Befall des Kleinhirns schließen. Auch wenn dies als ein häufiges Symptom bei den Spätformen beschrieben wird (Sträussler, 1906; Kufs, 1925, 1929; Hallervorden, 1938b; Fattovich, 1954; Seitelberger u. Nagy, 1958; Fine *et al.*, 1960; Bignami *et al.*, 1969; Chou *et al.*, 1970; Boehme *et al.*, 1971), läßt es sich ebenfalls an zahlreichen juvenilen Fällen nachweisen (Diezel u. *Mitarb.*, 1967; Duffy u. *Mitarb.*, 1968; Zeman u. Dyken, 1969; Ryan u. *Mitarb.*, 1970; Suzuki u. *Mitarb.*, 1970; Herman u. *Mitarb.*, 1971; Norman, 1971; Carpenter u. *Mitarb.*, 1973; Towfighi *et al.*, 1973).

Unser Fall zeigt atypische Merkmale. Zunächst der Beginn der Erkrankung im Alter von 14 Jahren. Bei der Mehrzahl der Patienten mit juveniler Idiotie machen sich die ersten Symptome mit Einsetzen der zweiten Dentition bemerkbar. Es ist jedoch durchaus vorstellbar, daß

auch in dem vorliegenden Fall bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine Sehverschlechterung eingesetzt hat, ohne daß sie von dem Kranken bzw. seiner Umgebung registriert wurde. Am ungewöhnlichsten ist der protrahierte Verlauf. Hierbei macht es jedoch Schwierigkeiten, an Hand der Literatur einen Überblick zu gewinnen, welche der beschriebenen Spätfälle der juvenilen Form zuzuordnen sind, weil eine scharfe Trennung oft nicht möglich ist (Hallervorden, 1938 a u. b). Außerdem gibt es sogar bei der spätinfantilen amaurotischen Idiotie in jüngster Zeit einen Fall mit 23 jährigem Krankheitsverlauf (Solcher u. Wolff, 1969). Schließlich trat die geistige Retardierung erst in den letzten Jahren trotz der früh einsetzenden cerebralen Anfälle auf. Hier muß man sich ebenfalls die Frage stellen, ob eine Intelligenzminderung nicht schon vorher eingetreten und von den Angehörigen nur nicht bemerkt worden war.

Bezüglich dieser von der Regel abweichenden Merkmale sollte berücksichtigt werden, daß die Fälle um so atypischer verlaufen, je später sie beginnen (Josephy, 1936).

Das Speichermaterial in unserem Fall wies die zuerst von Zeman u. Donahue (1963) beschriebenen Strukturen auf, die charakteristisch für die juvenile Form sind. Sie wurden von Duffy *u. Mitarb.* (1968) als curvilineäre Körper bezeichnet.

Wenn auch bei der Beschreibung der Ultrastruktur des Speichermaterials bei der juvenilen Form geringe Unterschiede gefunden wurden (multiloculäre Körper: Zeman u. Donahue, 1963: multilamelläre Cytosomen: Gonatas *u. Mitarb.*, 1968; curvilineäre Körper: Duffy *et al.*, 1968), so ähneln keine dieser Gebilde denen, die bei der Kufsschen Form beschrieben wurden.

Während Bignami *u. Mitarb.* (1969) und Boehme *u. Mitarb.* (1971) bei ihren Spätfällen nur eine Akkumulation von Lipopigment-Granula nachweisen konnten, beschreiben Escolà (1964) sowie Chou *u. Mitarb.* (1970) neben diesen Gebilden, die auch bei Ihnen im Vordergrund stehen, Lamellen, die Zebrakörpern entsprechen. Curvilineäre Strukturen dagegen wurden in keinem Spätfall beschrieben.

In den letzten Jahren wurden zunehmend Fälle von amaurotischer Idiotie mitgeteilt, in denen sich das Speichermaterial in anderen Organen als dem Gehirn nachweisen ließ: Makrophagen in der roten Pulpa der Milz (Bignami *et al.*, 1969), Kupffersche Sternzellen der Leber (Gerhard u. Reinhardt, 1971), Parenchymzellen der Leber und Reticulumzellen des Knochenmarkes (Schröder *u. Mitarb.*, 1971), im Muskelgewebe und in der Haut (Carpenter *et al.*, 1972, 1973).

Die einzelnen Befunde, die sich auf Biopsien aus dem Darm beziehen, weisen das Speichermaterial sowohl in den Nervenzellen (Adachi, 1969; Elsner u. Prensky, 1969) als in Nervenzellen, Nervenfasern und Muskelzellen auf (Van Haelst u. Gabreëls, 1972). In unserem Material waren

Nervenzellen nicht vorhanden. Demgegenüber zeigten die Makrophagen in der Mucosa eine hochgradige Speicherung. Man muß daran denken, daß möglicherweise eine Änderung der Gestalt des Speichermaterials in den Makrophagen gegenüber dem in den Nervenzellen vorkommen könnte.

In den Fällen, wo eine Änderung der Gestalt zu erkennen war, vollzog sie sich in Richtung auf eine Homogenisierung der Strukturen (Terry u. Weiss, 1963, bei der infantilen Form, Schröder *u. Mitarb.*, 1971, bei der juvenilen Form). Es wäre einmalig in der Literatur, wenn in unserem Fall ganz klare curvilineäre Strukturen in dem Speichermaterial der Makrophagen vorkämen, während in den Nervenzellen anderes Speichermaterial im Sinne der Kufsschen Erkrankung, das heißt vornehmlich lipofuscinähnliche Körper vorhanden wären.

Herrn Professor Merker danken wir für die Anfertigung eines Teiles der Bilder sowie für wertvolle Hinweise.

Literatur

- Adachi, M., Volk, B. W., Schneek, L., Torii, J.: Fine structure of the myenteric plexus in various lipidoses. *Arch. path.* **87**, 228—241 (1969)
- Bignami, A., Palladini, G., Borry, P.: Neuronal lipidosis with visceral involvement in an adult. *Acta neuropath.* (Berl.) **12**, 50—61 (1969)
- Boehme, D.-H., Cottrell, J. C., Leonberg, S. C., Zeman, W.: A dominant form of neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Brain* **94**, 745—760 (1971)
- Bogaert, L. van, Borremans, P.: Über eine adulte, sich bis ins Präsenium hinziehende Form der familiären amaurotischen Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **159**, 136—157 (1937)
- Carpenter, S., Karpati, G., Andermann, F.: Specific involvement of muscle, nerves and skin in late infantile and juvenile amaurotic idiocy. *Neurology* (Minneap.) **22**, 170—186 (1972)
- Carpenter, S., Karpati, G., Wolfe, L. S., Andermann, F.: A type of juvenile cerebromacular degeneration characterized by granular osmiophilic deposits. *J. neurop. Sci.* **18**, 67—87 (1973)
- Chou, S. M., Thompson, H. G.: Electron microscopy of storage cytosomes in Kufs' disease. *Arch. neurop. (Chic.)* **23**, 489—501 (1970)
- Diezel, P. B., Rossner, J. A., Koppang, N., Ritzhaupt, P., Bartling, D.: Juvenile form of amaurotic family idiocy. A contribution to the morphological, histochemical and electron-microscopic aspects. Inborn disorders of sphingolipid metabolism. *Proc. of the 3. Internat. Symp. on the cerebral sphingolipidosis*, pp. 23—42 (1967)
- Duffy, P. E., 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 idiocy. *Neurology* (Minneap.) **19**, 834—840 (1969)
- Escolà Picò, J.: Über die Ultrastruktur der Speichersubstanzen bei Spätfällen von familiärer amaurotischer Idiotie. *Acta neuropath.* (Berl.) **3**, 309—318 (1964)
- Fattovich, G.: Sulla forma di Kufs dell'idozia amaurotica. *Cervello* **30**, 89 (1954)
- Fine, D. I. M., Barron, K. D., 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)
- Gerhard, L., Reinhardt, V.: Morphologische Befunde bei spätinfantiler amaurotischer Idiotie (Typ Bielschowsky). *Verh. dtsh. Ges. Path.* **55**, 838 (1971)
- Gonatas, N. K., Gambetti, P., Baird, H.: A second type of late infantile amaurotic idiocy with multilamellar cytosomes. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **27**, 371—389 (1968)
- Gonatas, N. K., Gambetti, P., Tucker, S. H., Evangelista, I., Baird, H. W.: Cytoplasmic inclusions in juvenile amaurotic idiocy. *J. Pediat.* **75**, 796—805 (1969)
- Haelst, U. J. G. M. van, Gabreëls, F. J. M.: The electron microscopic study of the appendix as early diagnostic means in Batten-Spielmeyer-Vogt disease. *Acta neuropath. (Berl.)* **21**, 169—175 (1972)
- Hallervorden, J.: Spätfälle von amaurotischer Idiotie. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **31**, 103—107 (1938a)
- Hallervorden, J.: Spätform der amaurotischen Idiotie unter dem Bilde der Paralysis agitans. *Mschr. Psychiat. Neurol.* **99**, 74—80 (1938b)
- Herman, M. M., Rubinstein, L. J., McKhann, G. M.: Additional electron microscopic observations on two cases of Batten-Spielmeyer-Vogt disease (Neuronal ceroid-lipofuscinosis). *Acta neuropath. (Berl.)* **17**, 85—102 (1971)
- Ishino, H., Ishizu, H., Sarai, K.: A sporadic case of cerebral lipidosis in an adult (Kufs). *Folia psychiat. neurol. jap.* **55**, 63 (1972)
- Josephy, H.: Familiäre amaurotische Idiotie. *Handbuch der Neurologie*, hrsg. von O. Bumke u. O. Foerster, 16. Band, S. 394—412. Berlin: Springer 1936
- Kidd, M.: An electronmicroscopical study of a case of atypical cerebral lipidosis. *Acta neuropath. (Berl.)* **9**, 70—78 (1967)
- Kufs, H.: Über eine Spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredofamiliären Grundlagen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **95**, 169—188 (1925)
- Kufs, H.: Über die Bedeutung der optischen Komponente der amaurotischen Idiotie in diagnostischer und erbbiologischer Beziehung und über die Existenz „spätester“ Fälle bei dieser Krankheit. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **109**, 453—487 (1927)
- 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 vererbungs-pathologischer Beziehung. *Mschr. ges. Neurol. Psychiat.* **137**, 432—448 (1931)
- Mattysus, A.: Familiäre Kleinhirnataxie mit extrapyramidal-motorischem Endzustand bei Lipoidose. *Proc. IV. Int. Kongr. Neuropath.* 1961, München, Vol. III, S. 274—280 (1962)
- Moschel, R.: Amaurotische Idiotie mit einer besonderen Form von Pigmentablagerung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **172**, 102—110 (1954)
- Norman, R. M.: Malformations of the nervous system, birth injury and diseases of early life. In: *Greenfield's Neuropathology*, second edition, p. 324—440. Baltimore: The William and Wilkins Company 1971
- Pallis, C. A., Duckett, S., Pearse, A. G. E.: Diffuse lipofuscinosis of the central nervous system. *Neurology (Minneap.)* **17**, 381—394 (1967)

- Roizin, L., Slade, W., Hermida, H., Asao, H.: Comparative histologic, histochemical and electron microscope studies of rectal biopsies in a case of adult hereditary cerebromacular degeneration. In: S. M. Aronson and B. W. Volk, eds.: Cerebral sphingolipidoses, pp. 57—72. New York-London: Academic Press 1962
- Ryan, G. B., Anderson, R. McD., Menkes, J. H., Dennett, X.: Lipofuscin (ceroid) storage disease of the brain neuropathological and neurochemical studies. *Brain* **93**, 617—628 (1970)
- Schröder, J. M., Thomas, E., Kollmann, F.: Formvarianten kurvilineärer Cytosomen in Gehirn-, Leber- und Knochenmarksbiopsien bei neurovisceraler Lipoidose. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **55**, 432—437 (1971)
- Seitelberger, F., Nagy, K.: Zur Histopathologie und Klinik der Spätform der amaurotischen Idiotie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **177**, 577—596 (1958)
- Seitelberger, F.: Sonderform cerebraler Lipoidosen. IV. Internat. Kongr. Neuropath. 1961, München, Vol. I, S. 3—15 (1962)
- Solcher, H., Wolff, D.: Spätinfantile amaurotische Idiotie mit ungewöhnlich langem Verlauf. *Acta neuropath. (Berl.)* **13**, 338—349 (1968)
- Sträussler, E.: Über eigenartige Veränderungen in Ganglienzellen und ihrer Fortsätze im Zentralnervensystem eines Falles von kongenitaler Kleinhirnatrophie. *Neurol. Zbl.* **25**, 194 (1906)
- Suzuki, K., Suzuki, K., Rapin, I., Suzuki, Y., Ishii, N.: Juvenile G_{m2}-gangliosidosis. *Neurology* **20**, 190—204 (1970)
- Suzuki, Y., Jacob, J. D., Suzuki, K., Kutty, L. M., Suzuki, K.: G_{m2}-gangliosidosis with total hexosaminidase deficiency. *Neurology* **21**, 313—328 (1971)
- Terry, R. D., Weiss, M.: Studies in Tay-Sachs disease. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **22**, 18—55 (1963)
- Towfighi, J., Baird, H. W., Gambetti, P., Gonatas, N. K.: The significance of cytoplasmic inclusions in late infantile and juvenile amaurotic idiocy. *Acta neuropath. (Berl.)* **23**, 32—42 (1973)
- Zeman, W., Hoffman, J.: Juvenile and late forms of amaurotic idiocy in one family. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **25**, 352—362 (1962)
- Zeman, W., Donahue, S.: Fine structure of the lipid bodies in juvenile amaurotic idiocy. *Acta neuropath. (Berl.)* **3**, 144—149 (1963)
- Zeman, W., Dyken, P.: Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Batten's disease). Relationship to amaurotic family idiocy. *Pediatrics* **44**, 570—583 (1969)
- Zeman, W.: Historical development of the nosological concept of amaurotic familial idiocy. In: *Handbook of clinical neurology*, vol. 10, eds. P. J. Vinken and G. W. Bruyn, pp. 212—232. Amsterdam: North-Holland Publishing Company 1970

Dr. G. Ebhardt
Institut für Neuropathologie
Klinikum Steglitz der
Freien Universität Berlin
D-1000 Berlin 45
Hindenburgdamm 30