

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

Zur formalen Genese der Globoidzellen bei der diffusen Sklerose vom Typus Krabbe

Von
JÜRGEN PEIFFER

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. Januar 1957)

Durch eine Reihe von Arbeiten wurde in letzter Zeit die Aufmerksamkeit auf die erstmals von BENEKE erwähnte und von KRABBE ausführlich beschriebene Sonderform der diffusen Sklerosen gelenkt, bei der der Entmarkungsprozeß mit dem Auftreten ungewöhnlich großer, abgerundeter, vielkerniger Zellen, der sogenannten Globoidzellen (GREENFIELD) verbunden ist (BLACKWOOD u. CUMINGS, HÜBNER u. HALLERVORDEN, VAN GEHUCHTEN, sowie STAMMLER). Rein vom Histochemischen her hat sich DIEZEL mit dieser Form befaßt, wobei er zu seiner Untersuchung je einen Fall von BONHOFF, STAMMLER und aus unserem Institut verwendet hat. Bei dem letzteren Fall handelt es sich um denselben, mit dem sich die vorliegende Untersuchung befaßt. Da die entsprechende Literatur in den genannten Arbeiten ausführlich zitiert ist, können wir auf ihre erneute Darstellung verzichten.

I. Beschreibung des Falles

1. Klinischer Befund

Fall FA 75/54 W. W. Wir verdanken die klinischen Daten dem Chefarzt der Kinderklinik des städtischen Krankenhauses Bayreuth, Herrn Dr. BECK.

Bei der Aufnahme 5 Monate alter, männlicher Säugling. Seit dem 4. Lebensmonat Appetitlosigkeit, Erbrechen und Schlaflosigkeit. Auffallend viel und unmotiviert geschrien und nicht recht gedichen. Bei der Aufnahme schlechter Ernährungszustand. Geistige Entwicklung stark zurückgeblieben, Sensorium etwas getrübt. Schädel hydrocephal vergrößert. Während der klinischen Beobachtung zunehmende Muskelrigidität, die in das Bild der Decerebrationsstarre überging. Es entwickelten sich Spasmen, tonische Krämpfe, Dysphagie und fortschreitende Verblödung, Opticusatrophie und Lichtstarre der Pupillen. Im Lumballiquor normale Zellzahlen. Nonne- und Pandyreaktionen positiv, Mastixkurve normal. Da das klinische Syndrom einem diffusen, degenerativen Hirnprozeß entsprach, wurde angesichts der infausten Prognose lediglich sedativ behandelt. Tod mit 8 Monaten und 3 Wochen.

2. Pathologisch-anatomischer Befund

Die *Allgemeinsektion* wurde ausgeführt durch Herrn Dr. KUDLICH von der Hygienisch-bakteriologischen Untersuchungsstelle des Stadtkrankenhauses Hof/Saale. Der Sektionsbericht lautet:

„Bei Eröffnen der Schädelhöhle fließt aus dem Schädelinneren reichlich bernsteinfarbene, klare Flüssigkeit ab. Die harte Hirnhaut ist fest mit dem knöchernen Schädel verwachsen. Die vordere Schädelluke ist noch weit geöffnet. Nach Abnehmen des Schädeldaches zeigt sich, daß die Innenfläche der harten Hirnhaut von mehreren, teilweise abgehobenen, feinen graubräunlichen Häutchen bedeckt ist, die in ihrer Gesamtheit als ziemlich geschlossene, doch verhältnismäßig leicht zerreibliche Haut die Oberfläche des Gehirns bedecken. Zwischen und in diesen Häutchen findet sich überall die bereits erwähnte, bernsteinfarbene klare gelbliche Flüssigkeit. Das Gehirn selbst ist viel kleiner als der Schädelraum und zeigt oberflächlich eine deutliche Zeichnung der Windungen und Falten, die im Bereich des Stirnhirns vielleicht noch etwas stärker ist. Die Windungen sind schmal, die Furchen ziemlich breit. Die Konsistenz des Gehirns ist zum Teil sehr weich, zum Teil auffallend fest. Die Sehnerven beiderseits und die Sehnervenkreuzung sind deutlich verdickt, fast doppelt so dick wie im Hirn eines Kindes dieses Alters sonst. Sehnerv und Sehnervenkreuzung sind ziemlich fest, grau-weiß. Die Schnittflächen zeigen eine deutliche Zeichnung. Die Rinde ist überall grau, tadellos erhalten und auch die unmittelbar angrenzende weiße Hirnmasse, besonders die, die in die Hirnwunden hineinreicht, ist wohlerhalten, weiß und weich. Gegen das Innere zu geht jedoch die weiße Hirnmasse ohne scharfe Grenze in ein graues bis grau-rötliches Gewebe über, das viel fester als das übrige Gehirn und auch als das Gehirn bei normalen Leichen ist, so daß man stellenweise eine fast knorpelartige Konsistenz zu tasten glaubt. Diese grau-rötliche Masse ist zum Teil streifenförmig angeordnet, wobei besonders auf der Schnittfläche der re. Großhirnhälfte das grau-rötliche Gewebe gegen die Rinde zu wie ein Strahlenkranz ausstrahlt. Auch das Kleinhirn ist ziemlich derb, doch zeigt die sagittale Schnittfläche im Groben das deutliche Bild des Lebensbaumes.“

Histologisch zeigt die *Leber* keine besonderen Veränderungen. Die re. *Niere* zeigt eine besonders herdförmig starke entzündliche Infiltration, die vor allem aus zahlreichen Leukocyten besteht und die sich sowohl im Mark als auch in der Rinde findet. An vielen Stellen handelt es sich um ausgesprochene Abscesse. Im Mark finden sich an vielen Stellen reichlich Leukocytencylinder, doch ist sowohl in der Rinde wie im Mark das ganze Gewebe von Leukocyten durchsetzt.“ *Herzmuskel* o. B. Die *Lunge* zeigt in allen Bronchien reichlich Exsudat und abgeschilferte Epithelzellen. Die Wand der Bronchien ist vielfach entzündlich infiltriert. Das Bronchialepithel zeigt an manchen Stellen mehrkernige Riesenzellen. Die Riesenzellen des Bronchialepithels entsprechen denen, die man u. a. bei Masernpneumonie der Kinder nicht selten beobachten kann. Die Alveolen sind zum Teil deutlich bläschenförmig erweitert, mehrfach zusammengeflossen. Einzelne Alveolen sind mit seröser Flüssigkeit, andere mit abgestoßenen Epitheliem und etwas Exsudat erfüllt. (EISNER sah ebenfalls Riesenzellen in der Lunge und brachte sie in Zusammenhang mit den „nahezu identischen“ Zellen im Hirngewebe.)

Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Morbus GAUCHER fanden sich nicht.

Das formolfixierte Gehirn wog bei der Beurteilung in unserem Institut 495 g. Zum Sektionsbericht ist die geringe Erweiterung des Ventrikelsystems bei glattem Ependym nachzutragen. Die *histologische Untersuchung* wurde mit den gebräuchlichen Methoden der Neuropathologie ausgeführt. Chemischen Charakter besaßen die Färbungen mit Perjodsäure—Schiffs Historeagenz nach HOTCHKISS u. McMANUS, die gekoppelte Tetrazoniumreaktion nach DANIELLI, die Gallocyaninmethode nach EINARSON, die Kalkreaktion nach RÖHL, die Eisenreaktion nach GOMORY, mit Lichtgrün-Pyronin, der essigsauren Kresylviolettlösung nach von HIRSCH u. PEIFFER, mit Sudanschwarz B, Mucicarmin und der Bestschen Färbung auf Glykogen mit entsprechender Speichel-Gegenprobe, schließlich die Methylenblau-Bindungsreihe nach PISCINGER.

Zusammenschau der mikroskopischen Untersuchungsbefunde. Die weiße Substanz des Großhirns ist fast ausnahmslos erheblich entmarkt. Nur bei stärkerer Vergrößerung sieht man noch einzelne dünne Markfasern, die aber auch schon knopfförmige Auftreibungen und Perlschnurbildungen besitzen. Die Markfasern verdichten sich ein wenig im Bereich der subcorticalen und der U-Fasern, ohne daß man aber davon sprechen könnte, daß sich die U-Fasern deutlich abheben würden. Diese sind in der Zentralregion etwas besser erhalten als frontal. Auch die intracorticalen Markfasern sind an dem Zerfallsprozeß beteiligt: Die Tangentialfaserung ist nahezu völlig zugrunde gegangen. Im Bereich der oberen zwei Rindenschichten trifft man auf diffus verstreute, locker liegende Abbauzellen, deren Inhalt sich mit Hämatoxylin anfärbt. Im übrigen Marklager und in den inneren Rindenschichten, im Marklager und in den subcorticalen Bezirken liegen nur ganz vereinzelt sudanophile Fettkörnchenzellen perivasculär, während man diese in der Molekularschicht der Rinde wiederholt auch freiliegend und nicht gefäßgebunden beobachten kann. Das ganze Mark ist dagegen übersät mit großen Zellen, deren weiter Plasmaleib die Terrakottafarbe der sogenannten „Prälipoide“ besitzt. Nur im tiefen frontalen Marklager kommt ein streifenförmiger Bezirk mit sudanophilem Fettabbau vor, der vielleicht zum Kielstreifen, beziehungsweise der Umgebung des Seitenventrikels gehört. Der Entmarkung entspricht eine dichte Fasergliose.

Beherrscht wird das Bild von der großen Zelldichte im ganzen Marklager, aus dem sich bereits bei schwacher Vergrößerung sehr zahlreiche, große Zellen und Zellhaufen herausheben. Bei stärkerer Vergrößerung zeigen diese Zellen einen umfangreichen, meist runden oder ovalen Plasmaleib, an dessen Peripherie — seltener auch über dem ganzen Zelleib verstreut — zahlreiche Kerne verteilt sind. Neben diesen sogenannten *Globoidzellen* liegen stark vermehrt astrocytäre und mikrogliale Zelllemente, deren Plasmaleib meistens gemästet bzw. gebläht erscheint. Man sieht nicht selten, daß sich die freiliegenden, mehr oder weniger geschwollenen Mikrogliazellen aneinanderlagern und ähnlich wie gemästete Astrocyten Gliarassen bilden. An der Schwellung des Plasmaleibes nehmen aber nicht nur die Gliazellen, sondern auch eine große Zahl der Adventitial- und Endothelzellen der Gefäße teil (Abb. 1). Die Gefäße sind häufig dicht besetzt von Globoidzellen (Abb. 2). Hierbei bilden sich — z. B. in der inneren Kapsel und den Hirnschenkeln — Gefäßwandinfiltrate, die vorwiegend aus rundlichen, einkernigen Epitheloidzellen bestehen, denen gelegentlich Lymphocyten und Plasmazellen in geringer Zahl beigemengt sind. Zwischen den Epitheloidzellen sieht man bei Silberimprägnation feinste argyrophile, zum Teil auch collagene Bindegewebsfasern. Globoidzellen und Gliaproliferationen beschränken sich auf die weiße Hirnsubstanz und lassen die Rinde mit Ausnahme einer schmalen Übergangszone in der 6. Schicht frei, obwohl das Markscheidenbild auch hier schon eine Lichtung zeigt. Die *Neurofibrillen* sind weitgehend zugrunde gegangen. Auf dem BIELSCHOWSKY-Präparat erkennt man nur vereinzelt frakturierte und aufgetriebene Axone.

Die *Nervenzellen* der Rinde sind nicht selten disseminiert, kleinherdförmig, zum Teil auch laminär ausgefallen, letzteres vorwiegend in der 2. und 3. Schicht. Dies steht im Einklang mit dem Vorkommen sudanophiler Fettkörnchenzellen, deren Vorkommen sich ungefähr mit dem der Nervenzellausfallsbezirke deckt. In diesen sieht man auch Stäbchenzellen und andere progressive Gliaformen, während entzündliche Veränderungen fehlen. Außer den Ausfallsbezirken findet man mannigfaltige Schädigungsformen der Nervenzellen (ischämische Zellveränderung, Kernpyknosen, Zellschrumpfungen und die „schwere Zellerkrankung“ NISSL). Nervenzellschwellungen und primäre Reizungen fehlen. Neben den Rindenveränderungen findet sich ein fast völliger Nervenzellausfall im Sommerschen Sektor und Subiculum des Ammonshornes, in dessen Endblatt und resistenten Wandteil die Zahl

der Nervenzellen stark vermindert ist. Nicht wenige der erhaltenen Nervenzellen sind ischämisch verändert oder lassen die „schwere Zellerkrankung“ NISSLs erkennen. Der Nervenzelluntergang wird durch eine lebhafte Gliazellvermehrung gedeckt.

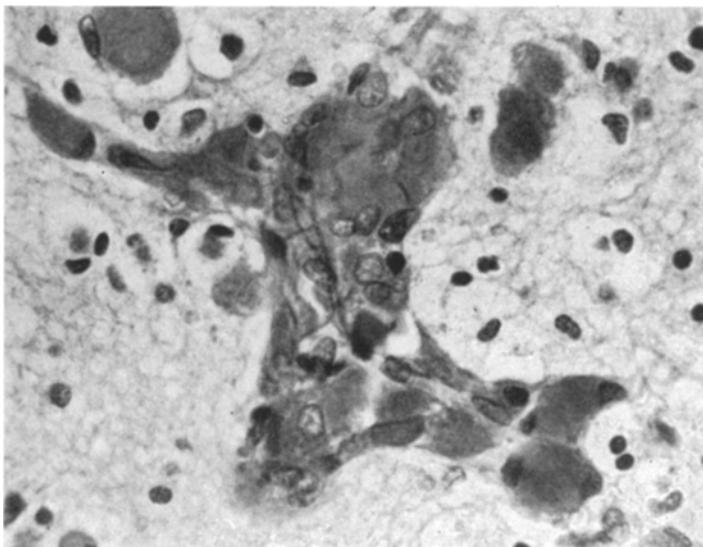


Abb. 1. An Gefäße angelagerte Globoidzellen und geschwollene Gefäßwandzellen. PAS-Färbung

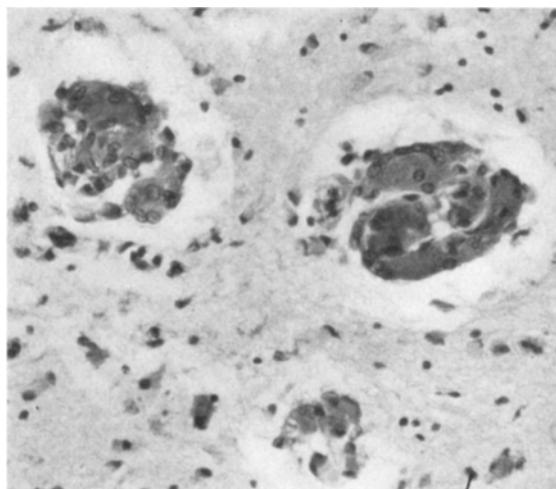


Abb. 2. Globoidzellanhäufungen um Gefäße. PAS-Färbung

Die zahlreichen sudanophilen Fettkörnchenzellen im grauen Zellband heben dieses scharf von den demyelinisierten Markstreifen ab, die von prälipoidgefüllten Glia- und Globoidzellen übersät sind. In den Stammganglien, besonders im Thalamus und

Pallidum ebenso wie im Zahnkern des Kleinhirns ausgedehnte Nervenzelluntergänge (Näheres weiter unten).

Die Markveränderungen verteilen sich gleichmäßig über das *Groß-* und *Kleinhirn*. *Balken* und *Tractus opticus* sind ebenso betroffen wie die *innere Kapsel*. Weitgehend von der Entmarkung verschont blieben nur der *Tractus mamillo-thalamicus*, die *commissura supramamillaris* und das *corpus Luyxi*, dessen Nervenzellbestand nicht geschädigt ist. Das *corpus mamillare* ist fein spongiös aufgelockert. In seinem Zentrum sieht man Gefäßektasien und eine starke Gliazellvermehrung, jedoch kaum Globoidzellen. Seine Nervenzellen sind erhalten.

Im *occipitalen Marklager* nahe der Ventrikelwand und innerhalb des *Vicq d'Azur*-schen Streifens erkennt man neben der üblichen Entmarkung und dem Auftreten von Globoidzellen dicht liegende Ausfällungen einer Substanz, die eine deutliche Kalkreaktion nach RÖHL gibt, PAS-positiv ist, eine schwache Eisenreaktion nach GOMORY und eine Affinität zu Hämatoxylin zeigt. Es handelt sich um feine Körnchen und regelrechte *Schichtungskörper*, die eine deutliche Zwiebelschalenstruktur besitzen (STAMMLER beschrieb ähnliche körnige Niederschläge). Die Bahnen im *Brückenfuß*, *verlängerten Mark* und *Rückenmark* sind von dem Prozeß ebenso betroffen wie das *Großhirnmarklager*. Nur die Brückenhaube und die Hirnnervenkerngebiete am Boden des 4. Ventrikels sind frei von Globoidzellen. Häufig sieht man diese aber in den Kleinhirnbrücken- und Medullaschenkeln. Innerhalb der Pyramidenbahnen sind die medialen Abschnitte erreicht. Die Nervenzellen der unteren Oliven sind nahezu vollständig untergegangen.

Als Fehlbildung muß am Rückenmark die deutlich ausgeprägte *fissura lateralis* aufgefaßt werden, welche auch von NEUBÜRGER u. BONHOFF beschrieben wurde. Man sieht häufig plasmareiche, zweikernige Gliazellen, aber nur selten Globoidzellen. Die Zahl der Nervenzellen ist etwas reduziert. Die Wurzeln sind nicht geschädigt.

Neben der Entmarkung und Gliafaservermehrung, die im gesamten Groß- und Kleinhirn und selbst im Rückenmark anzutreffen ist, wird das Bild also beherrscht von dem Vorkommen der vielkernigen Globoidzellen und der starken Gliazellreaktion. Entzündliche Veränderungen fehlen mit Ausnahme einer epitheloidzellartigen Reaktion an den Gefäßwänden bestimmter Hirnbereiche. Der Fall entspricht also der erstmals von BENEKE erwähnten und von KRABBE beschriebenen und nach ihm benannten infantilen degenerativen Hirnsklerose. Das Vorkommen der Globoidzellen ist pathognomonisch für diesen Erkrankungstyp. Von den prozeßtypischen Markveränderungen abzuheben sind die Parenchym-schädigungen. Wir sehen disseminierte, kleinherdförmige und laminäre Nervenzellausfälle in der Großhirnrinde, dem Ammonshorn, Thalamus und Pallidum, Zahnkern und den unteren Oliven. Dieses Schädigungs-muster ist — mit Ausnahme der Pallidumschädigung — so charakteristisch, daß kaum ein Zweifel bestehen kann, daß es sich um *Krampf-schäden* im Sinne von SPIELMEYER u. SCHOLZ handelt. Ihr Ausmaß ist durch die Häufigkeit der Anfälle und das geringe Alter des Kindes zu erklären, in dem sich erfahrungsgemäß die Krämpfe besonders ungünstig auswirken. Eigenartig ist, daß in den krampfgeschädigten Gebieten sudanophile Fettkörnchenzellen vorkommen, während im übrigen Ge-hirn nur die terrakottafarbenen sogenannten Prälipoide anzutreffen sind,

auf deren Natur bei Besprechung der histochemischen Untersuchungen eingegangen werden soll. Da es unwahrscheinlich ist, daß in diesen von Krampfschäden betroffenen Gebieten die Myelin Zusammensetzung nicht so abnorm ist wie im Mark, kann man annehmen, daß sich die Fettkörnchenzellen hier aus dem Zerfall von Zellen bilden. Ungeklärt bleibt allerdings das Auftreten sudanophiler Streifen in der Nähe der Vorderhornwand.

Die *Verteilung der Entmarkung* ist dadurch bemerkenswert, daß der Entmarkungsprozeß in den spät markreichen Gebieten (Hirnschenkel, Pyramidenbahnen, Brückenfuß) deutlich weiter fortgeschritten ist, während die früh markreichen Gebiete wie das Pallidum, corpus Luysi und die Mittelhirnhaube noch recht gut erhalten sind. Es besteht also eine gewisse Bevorzugung neocerebraler Regionen wie CREUTZFELDT dies früher auch bei anderen Formen diffuser Sklerosen nachweisen konnte. Offenbar ist das Einsetzen des Prozesses aber nicht unbedingt an das Vorhandensein unreifer oder in Markbildung befindlicher Myelinstrukturen gebunden, da POURSINE, MOUREN u. DOUGIER, GUILLAIN u. GRUNER, sowie VAN GEUCHTEN die Entmarkung auch bei Erwachsenen sehen konnten. Auch die Verteilung der Entmarkung weicht bei verschiedenen Beobachtern von derjenigen unseres Falles ab, so daß eine Gesetzmäßigkeit der Prozeßverteilung nicht anzunehmen ist.

3. Histochemische und chemisch-analytische Befunde

Da DIEZEL bereits an Hand der Fälle von BLACKWOOD u. CUMINGS, BONHOFF und unseres eigenen Falles eigens über die Histochemie der Krabbeschen Krankheit berichtet hat, und darin unsere eigenen Untersuchungsergebnisse weitgehend bestätigte, kann hier auf eine ausführliche Beschreibung der histochemischen Methoden und ihrer Ergebnisse verzichtet werden, zumal auch von STAMMLER vor kurzem die histochemischen Befunde DIEZELS in Anlehnung an dessen Methoden bestätigt werden konnten.

Der positive Ausfall der PAS-Reaktion in Verbindung mit den Nebenreaktionen (Acetylierung, Bromierung, reversible Acetylierung) spricht für das Vorhandensein eines Kohlenhydratanteiles, die positive Sudanschwarz-B-Reaktion, die allerdings auch nach Vorbehandlung mit 70%igem Alkohol bei Zimmertemperatur noch vorhanden ist, für eine Lipoidebeteiligung, die gekoppelte Tetrazoniumreaktion für das Vorkommen aromatischer Aminosäuren. Die bei Sudanschwarz-B-Färbungen gefundenen Granula in den Globoidzellen glaubt DIEZEL als Sphingomyelin ansprechen zu können.

Der Unterschied des Reaktionsausfalles der histochemischen Methoden im Gefrier- und Paraffinmaterial deutet auf die Alkohollöslichkeit eines Teiles der in den Gliazellen anzutreffenden Abbaustoffe: Die Mikroglia der rindennahen, von dem Prozeß noch nicht so stark betroffenen Markpartien gibt z. B. nach Paraffineinbettung nur noch zum geringen Teil

eine positive PAS-Reaktion, während die mitten in den Zerfallsherden gelegene Mikroglia ebenso wie die voll ausgebildeten Globoidzellen noch PAS-positiv sind. Man muß also annehmen, daß in den fortgeschrittenen Prozeßstadien bzw. bei stärkerer Anreicherung der Abbaustoffe in der Glia deren Alkohollöslichkeit abnimmt. Die hierbei deutlicher werdende Tetrazoniumreaktion legt es nahe, die Ursache hierfür wie DIEZEL in einer zunehmenden Bindung der Glykolipoide an Eiweiß zu suchen. Die im Verhältnis zu den metachromatischen Leukodystrophien geringe Alkohollöslichkeit spricht gegen eine unkomplizierte Cerebrosid- oder Gangliosidnatur der Abbaustoffe. Sicher ist auch, daß die in den Globoidzellen gespeicherten Stoffe nicht identisch sind mit den bei den metachromatischen Leukodystrophien anzutreffenden Lipoiden. Ihre Beziehung zu den Markscheiden ist aber sowohl durch gemeinsame histochemische als auch durch morphologische Befunde gesichert. Da es sich bei den genannten histochemischen Reaktionen um relativ grobe chemische Gruppendifferenzierungen handelt, halten wir es nicht für angezeigt, hinsichtlich der chemischen Natur allzu weitreichende Schlüsse zu ziehen. Diese werden doch der chemischen Analyse vorbehalten bleiben müssen. Der Vorteil, den die Histochemie gegenüber der chemischen Analyse bietet, liegt nur darin, daß es mit ihrer Hilfe möglich ist, in Ergänzung zur chemischen Analyse am Gewebsschnitt die Verteilung der Stoffe in den einzelnen Gewebelementen zu beurteilen.

Dank der Freundlichkeit von Herrn Prof. Dr. KLENK, dem Direktor des Physiologisch-chemischen Institutes der Universität, Köln war es uns möglich, Analysenwerte aus der entmarkten weißen Substanz unseres Falles zu erhalten: Aus 19,4 g Trockensubstanz konnten 101 mg P-freie Cerebroside gewonnen werden. Das entspricht etwa 0,5% des Trockenorganes. Da gewisse Verluste durch die Aufarbeitung unvermeidlich waren, dürfte die tatsächlich vorhandene Menge etwas größer sein, jedoch nicht größer als 1—2%. Die Zuckerkomponente des Cerebrosids bestand zu 80% aus Galactose, zu 20% aus Glucose. Unter den Fettsäuren fand sich nur Lignocerinsäure und Nervonsäure. Es fehlten die für die Markscheidencerebroside so charakteristischen Oxysäuren (Cerebronsäure und α -Oxynervonsäure). „Ob es sich bei den isolierten Cerebrosiden nun in der Tat um die in den Globoidzellen gespeicherte Substanz handelt, ist natürlich eine Frage, die nicht ohne weiteres zu entscheiden ist“ (KLENK).

In Anbetracht der Tatsache, daß der weitaus größte Teil des Cerebrosid-haltigen Myelins zugrundegegangen ist, überrascht der niedrige Wert der Cerebroside nicht. Man kann auf Grund der histochemischen Befunde mit großer Wahrscheinlichkeit sagen, daß die chemisch-analytisch nachgewiesenen Cerebroside den cellular gespeicherten Stoffen entsprechen. Interessant ist aber, daß die Zusammensetzung der Cere-

broside in unserem Falle von der normalen Markscheiden-Cerebroside abweicht. Möglicherweise kann man diese Anomalität als Indiz für die Annahme einer angeborenen, wahrscheinlich enzymatisch verankerten Fehlbildung der Markscheide verwerten. Vielleicht gibt sie auch einen Schlüssel zum Verständnis dafür, daß Glia und Mesenchym mit der Aufarbeitung dieser Myelin-Zerfallsstoffe, auf die sie nicht „eingerichtet“ sind, nicht fertig werden.

II. Zur Natur der Globoidzellen

Die Frage nach der formalen Genese der Globoidzellen hat von den bisherigen Autoren die verschiedensten Antworten gefunden: NEUBÜRGER, der die erste Beschreibung im deutschen Sprachraum gegeben hatte, hatte sich für eine *mesodermale* Genese der Globoidzellen ausgesprochen —, eine Auffassung, die von GREENFIELD sowie EISNER aufgegriffen und zuletzt von HÜBNER u. HALLERVORDEN, STAMMLER u. DIEZEL vertreten wurde. Die *Mikroglia* wurde von BLACKWOOD u. CUMINGS verantwortlich gemacht, und für die *Astrocyten* als Ursprungszellen der Globoidzellen entschlossen sich EINARSON u. Mitarb., BONHOFF, GUILLAIN u. Mitarb. sowie VAN GEUCHTEN. Auch wir haben vor etwa 2 Jahren in einem Vortrag, der in den Arbeiten von DIEZEL, HÜBNER u. HALLERVORDEN, sowie STAMMLER zitiert wurde, die Astrocyten als Ausgangspunkt der Globoidzellgenese angesprochen. Neuere Untersuchungen zwingen uns aber dazu, diese Auffassung zu revidieren und die Mikroglia in den Vordergrund zu rücken. Wir werden unsere Auffassung an Hand einer vergleichenden histologischen und cytologischen Analyse darzulegen versuchen.

1. Histologische Differenzierung

Da auf Grund der histochemischen Erfahrungen ein stofflicher Zusammenhang zwischen den Lipoiden der Markscheiden und den in den Globoidzellen gespeicherten Stoffen anzunehmen ist, ist es von großer Bedeutung, das Auftreten der Globoidzellen im Zusammenhang mit der fortschreitenden Entmarkung zu verfolgen. Man vergleicht dazu am besten Markscheiden- und PAS-Färbungen von Schnitten, auf denen die verschiedensten Stadien nebeneinander zu sehen sind, wie z. B. auf dem Schnitt durch die Stammganglien oder durch das Hippocampusgebiet.

Innerhalb der *Stammganglien* ist das Corpus Luyssi am wenigsten entmarkt. Bei stärkerer Vergrößerung läßt sich in ihm lediglich eine gewisse Grobmaschigkeit des Markfasernetzes, aber keine nennenswerte Myelinballenbildung o. ä. nachweisen. Die Nervenzellen sind gut erhalten. Die ortständige Glia ist etwas plasmareicher als gewöhnlich und PAS-positiv. Die Gefäße besitzen keine Infiltrate oder Epithelioidzellmantel. Nur ganz vereinzelt sieht man eine Globoidzelle frei im Gewebe. Ebenfalls wenig von der Entmarkung betroffen sind die Markfaserbündel, die das *Striatum* durchziehen. Im PAS-Präparat sieht man hier aber bereits in größerer Zahl plasmareiche, PAS-positive Gliazellen zwischen den Markfasern. Je mehr man sich innerhalb der Markstreifen der inneren Kapsel nähert, desto zahlreicher werden die Globoidzellen, die meist diffus verstreut und nur selten gefäßgebunden auftreten. Im *Thalamus* ist die Markfaserung noch dünner. Die noch übrig gebliebenen feinen Fasern sind perl schnurartig aufgetrieben und nur noch teilweise ohne

pathologische Veränderungen. Im Nissl-Bild sticht besonders der laterale Thalamuskern hervor, bei dessen Betrachtung man wegen seiner Zelldichte an das Vorliegen eines gliösen Tumors denken kann. Es handelt sich hierbei um dichtliegende, vielförmige Kerne, unter denen ovale und hantelförmige überwiegen. Nicht selten bilden sich die PAS-positiven Zellen zu Globoidzellen um. Diese finden sich noch kaum an den Gefäßen. Das Mark unter der *Inselrinde* ist ebenfalls weitgehend zugrunde gegangen. Geht man von der Rinde aus gegen das Mark, so trifft man zunächst in der 5. und 6. Rindenschicht neben geschwollenen Gliazellen auf vereinzelte Globoidzellen. Diese verdichten sich etwas, je mehr man über die U-Fasern in das Mark übergeht. Schon dicht medial der U-Fasern lagern sie sich gelegentlich an die Gefäßwände an, die mitunter, auch ohne daß Globoidzellen sichtbar wären, eine Verbreiterung des Zellplasmas zeigen, welches mit PAS positiv reagiert. Je tiefer man in das Mark und in die völlig demyelinisierte Zone vorschreitet, desto häufiger wird die Gefäßgebundenheit der Globoidzellen. Dies kommt besonders gut zum Ausdruck bei Betrachtung der *inneren Kapsel* und der *Hirnschenkel*. Hier ist keine erhaltene Markfaser mehr zu sehen. Das PAS-Bild des Hirnschenkels fällt dagegen schon bei Betrachtung mit bloßem Auge durch seine Zelldichte auf. Die meisten Gliazellen sind sehr plasmareich und geben ebenso wie die Adventitialzellen eine positive PAS-Reaktion. Globoidzellen sind verhältnismäßig selten und finden sich vorwiegend an Gefäßwände angelagert, wo sie häufig von argyrophilen Fibrillen umspunnen sind, die von den Adventitialzellen ausgehen. An den Gefäßen sind nicht selten Epitheloidzellen zu erkennen, die in Richtung innerer Kapsel immer häufiger werden. Hier sind Globoidzellen ebenfalls nur an Gefäße angelagert zu finden. Die Gefäßwände werden von Epitheloidzellen umsäumt, die mehrere Lagen bilden. Lymphocyten vermißt man, Plasmazellen kommen nur ganz vereinzelt zwischen den Epitheloidzellen vor.

Analysiert man diesen *Vergleich zwischen Markscheiden- und PAS-Präparaten*, so kommt man zu dem Schluß, daß mit beginnender Entmarkung zunächst die ortständigen Gliazellen den PAS-positiven Stoff der zerfallenden Markscheiden in sich aufnehmen, dann langsam ohne Gefäßgebundenheit einzelne Globoidzellen auftreten, die sich bei stärkerer und offenbar länger bestehender Entmarkung auf die Gefäße zu bewegen und sich an diesen sammeln, wobei auch die Adventitialzellen den Myelinabbaustoff in sich aufnehmen. Als Reaktion auf die Anlagerung der Globoidzellen an die Gefäße kommt es zu einer manchmal fast granulomatösen Wucherung von Epitheloidzellen.

Diese Deutung des Abbauweges läßt sich nicht mit der Annahme vereinigen, daß die Globoidzellen primär mesodermaler Natur seien. Alle Beobachter sind sich ja doch in der Hinsicht einig, daß sie als primum movens des Krankheitsprozesses den Markscheidenzerfall ansehen. Der sich durch den eigenartigen morphologischen Befund aufdrängende Verdacht, daß die Markscheidenabbauprodukte vom Gewöhnlichen abweichende Eigenschaften besitzen müßten, kann durch die histo-chemischen Untersuchungen bekräftigt werden. Sowohl die gesamte Glia als auch die Globoidzellen und die Gefäßwandzellen speichern dieses pathologische Myelinabbauprodukt. Das lange Liegenbleiben der mit dem Speicherstoff beladenen Gliazellen an Ort und Stelle, die

Aufnahme dieses Stoffes z. B. auch durch Astrocyten, also Gliaelemente, die im allgemeinen nicht in den Abräumvorgang eingeschaltet sind, die Bildung der eigenartigen vielkernigen Globoidzellen neben der Mehrkernigkeit und Kernaktivierung auch der Astrocyten, schließlich die Reaktion der Gefäßwand mit Epitheloidzellbildung, — alles dies deutet darauf hin, daß den mit dem Abräumen physiologischerweise betrauten Zellelementen hier ein Stoff angeboten wird, den sie nicht zu verarbeiten vermögen, so daß das „zweite Treffen“ herangezogen werden muß und Abwehrreaktionen des Gewebes auf die Zerfallsprodukte einsetzen. Während man sich bei den gewöhnlichen Erweichungsvorgängen im unklaren sein kann, ob man eine gliogene oder eine mesodermale Körnchenzelle vor sich hat, die sich von der Gefäßwand aus vasofugal in das erweichte Gewebe abgelöst hat, gibt hier die Überprüfung vieler Schnitte verschiedener Prozeßstadien den Hinweis, daß die Globoidzellen zuerst frei auftreten und erst später sich an Gefäße anlagern. Charakteristischerweise findet man sie auch dann fast nur an Capillaren, Präarteriolen und Venolen —, also denjenigen Abschnitten des Gefäßsystems, an denen sich der Stoffaustausch abspielt, während die größeren, dem Bluttransport dienenden Gefäßabschnitte nur weit seltener von Globoidzellen umgeben werden.

2. Cytologische Differenzierung

Die vergleichende Betrachtung verschiedener Prozeßstadien ist nur möglich, wenn ausreichendes Material zur Verfügung steht, was bei einer Reihe früherer Beobachter nicht der Fall war. Auch an wenigen Gewebschnitten kann man aber durch Beurteilung von Kernform, Plasmaleib und dessen Fortsätzen zu Schlüssen über die Natur der Globoidzellen kommen:

a) Beurteilung der Kernformen. Da jede Zelle mit zunehmender Abrundung und Blähung ihre Fortsätze einbüßt, käme hier, wo die meisten Zellen eine Abrundungstendenz zeigen, der Beurteilung der Kernverhältnisse eine besondere Bedeutung zu. Leider führt ihr Studium nicht zu tieferem Verständnis hinsichtlich der Genese der Globoidzellen.

Bei jeder Kernfärbung bereitet die Erkennung der *Astrocytenkerne* die geringsten Schwierigkeiten. Die ovalen, relativ großen und chromatinarmen Kerne der Makroglia sind daher auch in unserem Falle in ihren typischen Formen nicht zu erkennen. Mit der Umwandlung der Makroglia in gemästete Formen hat sich aber auch an der Mehrzahl der Astrocyten die Kernform in progressivem Sinne geändert: Die Kerne zeigen oft hantelförmige, nierenartig eingebuchte oder stabförmig langgestreckte Formen, sind eher noch chromatinärmer als gewöhnlich und lassen ab und zu Abschnürungen erkennen, die an amitotische Teilungsstadien erinnern. Deutliche amitotische Teilungen sind aber ebensowenig zu beobachten wie mitotische Zellteilungen. Dieselben Kernformen wie die Astrocyten zeigt nun auch ein Teil der *Globoidzellen*, doch kann man keineswegs sagen, daß hier eine völlige Übereinstimmung herrsche. Ebenso häufig finden sich in den Globoidzellen auch kleinere, rundlichere Kerne großen Chromatinreichtums, wie wir sie von der *Mikroglia* her kennen. Auch im Azanbild, in dem die von uns als Mikrogliazellen angesprochenen blaßblauen,

amöboiden Zellen im allgemeinen einen leuchtend rot gefärbten, oft etwas granulierten Kern besitzen, sieht man innerhalb der Globoidzellen beide Formen in annähernd gleicher Menge. Manchmal kann man verwirrenderweise auch in den als gemästete Astrocyten anzusprechenden mehrkernigen Zellen mit ihren zum Teil weiten Ausläufern neben den großen, blasseren Kernen noch die kleineren, im Azanbild tiefroten Kerne beobachten. So ist es im Einzelfall oft schwer zu sagen, welche Zelle man nun als Globoidzelle anzusprechen hat und welche noch als zwei- oder mehrkernige gemästete Gliazelle. Was wir niemals sahen, sind die von verschiedenen Autoren beschriebenen kernlosen, freien PAS-positiven Körper, die FERRARO als globoid bodies bezeichnete. Stets hatten wir echte globoid cells vor uns, an denen irgendwo an der Peripherie der mächtigen Zelleiber wenigstens ein Kern sichtbar war. Infolgedessen können wir auch trotz Übereinstimmung in anderen Punkten die Ansicht von BLACKWOOD u. CUMINGS nicht bekräftigen, daß die Mikrogliazellen die freien Myelinkörper umschließen würden, um sie dann in sich aufzunehmen und dadurch die Globoidzellen zu bilden. Wir sahen aber öfters schon in Gegenden, in denen der Entmarkungsprozeß erst im Anfang stand, Konglomerate von Kernen ohne deutlichen Plasmaleib. Einzelne dieser Kerne besaßen knospenartige Ausstülpungen und Abschnürungen.

DIEZEL meint entgegen unserer Auffassung, daß die Kerne der Globoidzellen kleiner als die der Astrocyten seien und am meisten Ähnlichkeit mit den Kernen der Adventitialzellen hätten. Sicher kommen bei der großen Vielgestaltigkeit der Globoidzellen auch Formen vor, die denen der Adventitial- und auch Endothelzellerne gleichen, doch kann von einer generellen Ähnlichkeit unseres Erachtens nicht die Rede sein. Die Vielgestaltigkeit der Kerne scheint es uns leider überhaupt zu verbieten, einen Schluß von der Kernform auf die Herkunft der Globoidzellen zu ziehen, — es sei denn den, daß alle Zellelemente als Stammzellen der Globoidzellen in Frage kommen. Wir glauben aber dennoch, daß der letztere Schluß nicht richtig ist.

b) Beurteilung des Plasmaleibes und der Zellfortsätze als Differenzierungsgegenpunkt. *α) Beziehung zu mesodermalen Zellen.* Hat man einen Schnitt vor sich, auf dem der Entmarkungsprozeß schon fortgeschritten ist, so sieht man zahlreiche Capillaren und kleine Gefäße, deren Wände von Globoidzellen förmlich besetzt sind. Nicht selten schicken etwas abseits der Gefäßadventitia gelegene Globoidzellen Plasmaausläufer an das Gefäß, ebenso wie sich auch zahlreiche gemästete Astrocyten an Gefäßwänden verankern können. Da auf dem PAS-Präparat das Plasma der vermehrten und häufig etwas angeschwollenen Gefäßwandzellen die gleiche positive PAS-Reaktion zeigt wie die Globoidzellen und man nicht selten den Eindruck hat, daß sich die Globoidzellen kontinuierlich aus den geschwollenen Adventitialzellen herausbilden, ist die mesodermale Genese der Globoidzellen von zahlreichen Autoren vertreten worden. Es steht nun ganz außer Zweifel, daß sich die Gefäßwandzellen an der Aufnahme der Myelinabbaustoffe beteiligen, denn sie gewinnen in den Entmarkungsbezirken dieselben histochemischen Eigenschaften wie die Gliazellen. Ich halte es aber für nicht erwiesen, daß die Globoidzellen ausschließlich eine Reaktionsform der Gefäßwandzellen bzw. des Mesoderms darstellen. Das Endothel der Gefäße ist ungeschädigt. Eine Intimawucherung liegt ebenfalls nicht vor, dagegen sind Media und Adventitia sehr zellreich. Zwischen den collagenen Fasern der Adventitia liegen die Glcoidzellen und — an den im Entmarkungszentrum gelegenen Gefäßen — die Epitheloidzellen. Beide sind auf dem PERDRAU-Bild von argyrophilen Fasern umspinnend (Abb. 3), die sich vereinzelt auch von der Gefäßwand aus weit zu entfernten gelegenen Globoidzellen hinausziehen, so daß man geradezu den Eindruck hat, daß diese Zellen durch die Silberfasern eingefangen werden. Niemals gehen die Fasern von den Globoidzellen selbst aus. Fibrosen oder Hyalinosen der Gefäßwände kommen in nennenswertem Umfang nicht vor.

Die Diskussion der mesodermalen Genese erfolgt am besten in Form einer Auseinandersetzung mit DIEZEL, einem ihrer jüngsten Befürworter. DIEZEL begründete seine Anschaung, daß die Globoidzellen mesodermaler Herkunft seien, mit folgenden Überlegungen:

1. „Die Globoidzellen bilden keine oder nur ganz vereinzelt kurze Fasern... Der sie umgebende Faserknäuel stammt von in der Nähe liegenden Astrocyten.“ — Wir stimmen mit dieser Feststellung vollkommen überein, glauben aber, daß aus

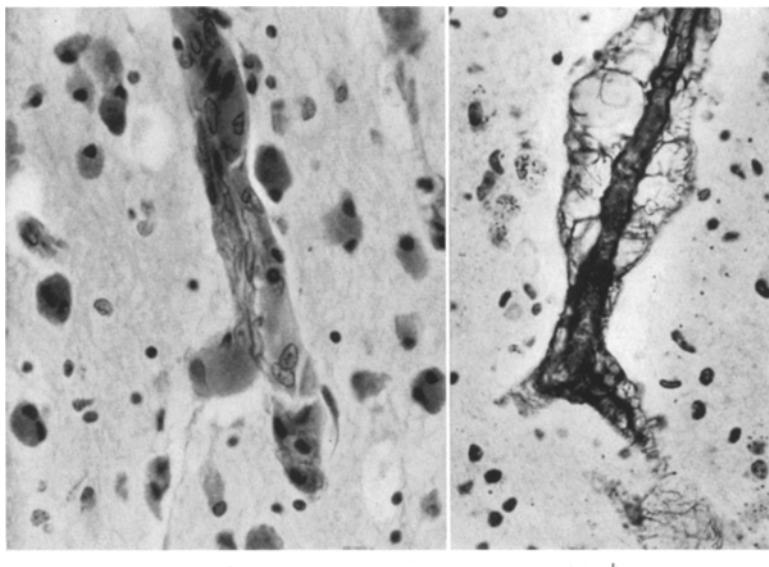


Abb. 3. a Intracerebrales Gefäß, dessen Wand von Globoidzellen besetzt ist. PAS-Färbung. — b Die gefäßgebundenen Globoidzellen liegen in einem Netzwerk argyrophiler Bindegewebsfasern. PRRDRAU-Färbung

ihr keinerlei positive Schlüsse auf die Genese von Zellen gezogen werden können, da jede Zellart mit zunehmender Abrundung ihre Fortsätze einbüßt.

2. „Die Lagebeziehung zu den Capillaren ist auffallend eng. Die Gefäße werden teilweise dicht von den Zellkonglomeraten ummauert. Die frei im Gewebe erscheinenden Globoidzellen können gleichfalls einem perivasculären Zellnest angehören, wenn man bedenkt, daß letzteres im Schnitt tangential getroffen sein könnte....“ — Auch wir beobachteten, daß die Lagebeziehung zu Capillaren auffallend eng sein kann, doch glauben wir, daß dies nur für diejenigen Gebiete zutrifft, in denen der Prozeß schon fortgeschritten ist und eine Wanderung der Globoidzellen zu den Gefäßen zu eingesetzt hat. Auch NEUBUERGER, EISNER, HÜBNER u. HALLERVORDEN sowie STAMMLER als Vertreter der mesodermalen Genese erkennen ja an, daß bei weitem nicht überall die Globoidzellen gefäßgebunden vorkommen. Daß ein Teil der Globoidzellen nur scheinbar frei im Gewebe liegt, in Wirklichkeit aber bei perivaskulärer Lage nur tangential geschnitten wurde, muß zugegeben werden. Sicher gilt dies aber nicht für die Mehrzahl der freiliegenden Globoidzellen, vor allem in den Randgebieten und frischen Entmarkungsbezirken.

3. „Die Bildung mehrkerniger Riesenzellen liegt im Leistungsbereich mesodermaler Zellelemente...“ — Auch diese Feststellung ist zweifellos richtig,

erscheint mir aber nicht als ein genügendes Beweismittel für die mesodermale Genese der Globoidzellen. Die für das RES geltenden Verhältnisse lassen sich ohnehin nicht ohne weiteres auf die innerhalb des Hirngewebes liegenden mesodermalen Gewebeelemente übertragen. Da im Hirngewebe die Glia die Aufgaben des Bindegewebes hinsichtlich Stützung, Ernährung und Abräumung übernommen hat, ist es theoretisch ohne weiteres denkbar, daß auch gliöse Elemente mit Formen reagieren, die wir sonst nur vom mesodermalem Bindegewebe her kennen. Gliöse Riesenzellen sind zwar selten, kommen aber z. B. bei Tumoren und bei der Encephalomyelitis disseminata vor (PETERS). Zweikernige Astrocyten sind bei metachromatischen Leukodystrophien wiederholt beobachtet worden (z. B. SCHOLZ). Da es sich bei der Krabbeschen Krankheit um das Auftreten ganz spezifischer pathologischer Myelinanteile handelt, ist es möglich, daß auch die mit der Verarbeitung betrauten Gliazellen in ganz spezifischer Weise morphologisch reagieren.

4. „Im weiteren spricht der längliche, mäßig chromatinreiche Zellkern für eine Abstammung von Adventitialzellen.“ — Wir schilderten bereits die große Formenvielfalt der Kerne der Globoidzellen, deretwegen wir dieser Beobachtung nicht voll zustimmen können. Es kommen zwar Kernformen vor, die denen der Adventitialzellen gleichen, doch ist dies keineswegs die Regel. Immerhin hatten EINARSON, NEEL u. STRÖMGREN sowie BLACKWOOD u. CUMINGS Übergangsformen zwischen Mikroglia und Epitheloid- bzw. Adventitialzellen diskutiert. EINARSON u. Mitarb. sowie DE LANGE kamen zu der Ansicht, daß es sich bei den „Epitheloidzellen“ um primitive embryonale, den indifferenten Zellen des Medullarepithels ähnelnde Zellen handele, also um Frühformen der Glia. Wir stehen hier vor dem gleichen Problem, das die Genese der tuberkulösen Riesenzellen für den Allgemeinpathologen darstellt. Auch hier spielt die Frage der Konfluenz, der amitotischen oder mitotischen Kernteilung, primärer Syncytien oder der Abhängigkeit von den Epitheloidzellen eine große Rolle. Über die interessanten Ergebnisse, die hierbei von allgemeinpathologischer Seite aus u. a. auch auf stoffwechselchemischem Gebiet erbracht wurden, berichten die ausgezeichneten Arbeiten von LINZBACH, FRESEN u. ROULET.

Überblicken wir die von DIEZEL zur Stützung seiner Schlußfolgerung herangezogenen Punkte, so müssen wir die Richtigkeit seiner Beobachtungen zwar zu geben, halten aber die Schlüsse, die er aus ihnen zieht, für wohl zu weitgehend und nicht genügend beweiskräftig für die Annahme einer mesodermalen Genese der Globoidzellen. HÜBNER u. HALLENDORF schließen sich den Ausführungen DIEZELS an, räumen aber ein, „daß vereinzelt den Globoidzellen ähnliche Formen auch von Astrocyten oder auch von Mikroglia gebildet werden können“. Interessant erscheint mir vor allem ihre Bemerkung: „Die sehr großen und vielkernigen Exemplare findet man eher frei im Gewebe, wo sie häufig Vacuolen zeigen und zu zerfallen scheinen.“ Bei der Annahme einer mesodermalen Genese wäre dies ein durchaus ungewöhnlicher Befund, der nur dadurch erklärbar wäre, daß man ein Auswandern der Riesenzellen von der Gefäßwand aus in das Hirngewebe voraussetzen würde. Andere mesodermale Riesenzellen geben dafür unseres Erachtens keine Parallelen. Wenn die beiden Autoren weiterhin sagen, „die Zellen stehen im Dienste einer Umsetzung der Markscheidenzerfallstoffe“, so würde dies von der Funktion her gesehen eher für ihre gliöse als für ihre mesodermale Genese sprechen, denn die Umsetzung der Markscheidenzerfallstoffe ist — wie auch der Vergleich mit den übrigen „Entmarkungskrankheiten“ zeigt — gerade eine Aufgabe der Glia. STAMMLER, der sich ebenfalls für die mesodermale Genese einsetzte, legt großen Wert auf die Lagerung der Globoidzellen um die Gefäße, die unserer Auffassung nach vom Stadium des jeweiligen Krankheitsprozesses abhängig ist und nicht mehr besagt als die Ansammlung sudanophiler Fettkörnchenzellen in den Adventitialräumen bei einer gewöhnlichen, nicht mehr ganz frischen Erweichung.

STAMMLER wie HÜBNER u. HALLERVORDEN gehen noch kurz auf die Möglichkeit einer *entzündlichen Natur* der Krabbeschen Krankheit ein. Der Gedanke an eine Entzündung liegt tatsächlich bei dem Vorkommen der Epitheloidzellen und Riesenzellen nahe, vor allem, wenn man die Globoidzellen als Reaktionsformen des Mesoderms auffaßt. Der letzten Endes aber doch ablehnenden Haltung der genannten Autoren möchten auch wir uns anschließen. Wir glauben, das Vorkommen von Epitheloidzellen und Riesenzellen bei entzündlichen Prozessen und bei der Krabbeschen Krankheit vielleicht durch ein tertium comparationis erklären zu können: Diese beiden für Granulome charakteristischen Zellformen konnten durch Injektion des von ANDERSSON isolierten A³-Phosphatides experimentell erzeugt werden und RICH glaubte, daß auch für die Entstehung der Epitheloidzellen bei der Tuberkulose ein Phosphatid verantwortlich sei. Die Riesenzellbildung in Granulomen ist außerdem stärker, wenn Fettsäuregemische injiziert werden (zit. nach ROULET). Es liegt nahe, bei einem Prozeß, der mit einem Lipoidabbau und der Bildung pathologischer Abbauprodukte einhergeht, in Anlehnung an diese Erfahrungen die Entwicklung von Epitheloidzellen auf den Reiz pathologischer Lipoide zurückzuführen.

β) Beziehung zu den Gliazellen. *Makroglia*. Fast alle Autoren erwähnen bei ihren Fällen von Krabbescher Krankheit die ungewöhnlich starke zellige Astrocytenreaktion, die mit Bildung großer plasmareicher gemästeter Formen und zwei-dreikernigen Zellen einhergeht. Schon NEUBÜRGER diskutierten deswegen die astrocytäre Genese der Globoidzellen, die von EINARSON u. Mitarb., GUILLAIN, BERTRAND u. GRUNER, BONHOFF, VAN GEUCHTEN und auf einem Vortrag 1954 auch von mir vertreten wurde. Auch diejenigen Autoren, die sich nicht dazu entschließen konnten, die Astrocyten als Stammzelle der Globoidzellen anzusehen, betonten die Schwierigkeiten, die sich einer Zuordnung im Einzelfall entgegenstellen können.

Im Nissl-Bild fällt schon bei Lupenbetrachtung die starke Zellvermehrung in denjenigen Partien auf, in denen eine Entmarkung besteht. Die stärkere Vergrößerung zeigt, daß die Astrocyten einen großen Anteil dieser Zellvermehrung ausmachen. Ihre gemästeten, oft zweikernigen Formen sind hierbei meist ohne Schwierigkeiten von den Globoidzellen zu unterscheiden. Färbt man mit Azan, so wird diese Entscheidung schon zweifelhafter. Der Plasmaleib der gemästeten Astrocyten ist dunkelviolett gefärbt. Offenbar durch Zusammenfluß können — einige Beobachtungen entsprechend — aus mehreren Astrocyten fünfkernige Zellen entstehen, welche typische Astrocytenkerne besitzen und die weiten, plumpen Ausläufer der Astrocyten zeigen, die vor allem in der Umgebung größerer Gefäße auffallend hervortreten (Abb. 4b). Diese mehrkernigen Zellen unterscheiden sich dadurch von den Globoidzellen, die außerdem im allgemeinen eher eine hellere, azurblaue Färbung ihres — manchmal etwas granulierte — Plasmas besitzen. Sicher ist, daß bei der Magroglia nicht nur Konfluenz, sondern auch Phagocytose von mikroglialen Abräumzellen vorkommt (siehe auch SCHOLZ 1933). Daß die Astrocyten die Myelinabbaustoffe ebenso wie die eigentlich mit der Abräumfunktion betrauten Hortegliazellen in sich aufnehmen, beweisen die histochemischen Reaktionen, vor allem die PAS-Färbung. Nicht selten fällt bei Azanfärbung die Entscheidung, was noch als Astrocyt, was als Globoidzelle angesprochen werden muß, schwer. Dies gilt auch für die BIELSCHOWSKY-Färbung, bei der wie auch bei sonstigen diffusen Markerkrankungen die Astrocyten zum Teil deutlich mitimprägniert werden. Man kann hierbei gut verfolgen, wie mit zunehmender Aufblähung des Zelleibes die Fortsätze plumper und seltener werden. Wir stützen unsere Meinung, daß Übergangsformen zwischen Astrocyten und Globoidzellen beständen, u. a. auf derartige Bilder (Abb. 4a). Bei kritischer Prüfung unserer Auffassung mußten wir uns aber eingestehen, daß derartige Übergangsformen extrem selten sind und daß auf dem BIELSCHOWSKY-Präparat stets noch eine gewisse Farbdifferenz zwischen den

großen, schwarz-braun gefärbten Astrocyten und den heller goldbraunen Globoidzellen vorhanden ist. Der Farbe nach entsprach den Globoidzellen hierbei viel eher die Mikroglia, deren Differenzierung in Oligodendroglia und HORTEGA-Glia allerdings weder hier noch bei der Nissl- und AZAN-Färbung sicher möglich war. Wir versuchten daher, mit verschiedenen Methoden eine Anfärbung bzw. Imprägnation der Gliafasern zu erreichen. Das Ergebnis der HOLZER- u. MALLORY-Färbung enttäuschte merkwürdigerweise, da sich hierbei nur ganz vereinzelt große faserbildende Astrocyten darstellten, obwohl ihr Vorhandensein in größerer Zahl schon durch die

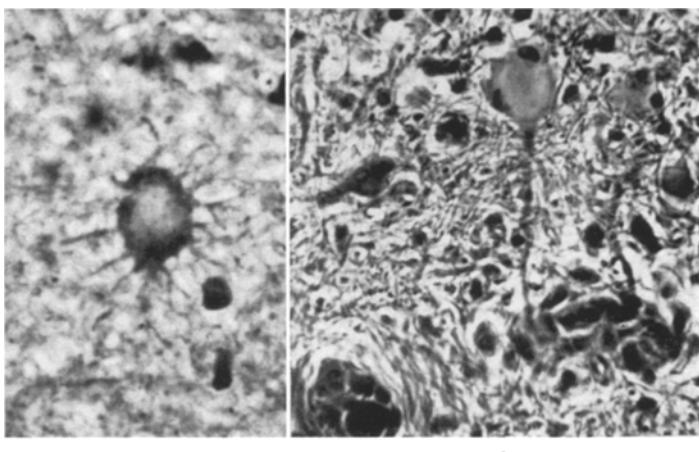


Abb. 4. Scheinbare Übergangsformen zu Globoidzellen: *a* Großer Astrozyt mit dünnen, kurzen Fasern, BIELSCHOWSKY-Färbung. — *b* Großer gemästeter Astrozyt mit langem, am Gefäß ansetzendem Ausläufer, AZAN-Färbung

Azanfärbung bewiesen war und sich die Gliadeckschicht zum Zeichen gelungener Färbung gut hervorhob. Auch der Gliafaserfilz als solcher entsprach keineswegs dem Grade der Entmarkung, obwohl bei der Sektion der tastende Finger eine deutliche Marksclerosierung wahrnehmen konnte. Auffallenderweise waren die Fasern bei der Holzerfärbung sehr empfindlich gegenüber der Differenzierungsflüssigkeit. Ein gänzlich anderes Bild bot die *Imprägnation der Astrocyten nach MOREL*, bei der sich eine sehr schöne Darstellung erreichen ließ, die weit über die gelegentliche Mitanfärbung der Astrocyten bei der BIELSCHOWSKY-Färbung hinausging. Die MOREL-Färbung zeigte, daß in der 5. und 6. Rindenschicht und innerhalb der U-Fasern — also in Gebieten, in denen Globoidzellen selten sind — große faserbildende Astrocyten in ungewöhnlicher Dichte vorkommen. Gegen das zentrale Mark zu verlieren die Astrocyten immer mehr ihre Fortsätze. Die dünnen, spinnenfußartigen Fasern werden dicker, plumper und aufgetrieben, während der Plasmaleib größer und runder wird (Abb. 5). Diese häufig zweikernigen großen abgerundeten Astrocyten unterscheiden sich durch ihre Färbung aber deutlich von den Globoidzellen, an die sich allerdings die plumpen Astrocytenfasern häufig so dicht anlegen, daß man gelegentlich Zweifel bekommen kann, ob es sich nicht um Fasern handelt, die von den Globoidzellen selbst ausgehen. Die MOREL-Imprägnation bietet jedenfalls keine Stütze für die Annahme, daß es zwischen den Astrocyten und den Globoidzellen Übergangsformen gäbe: Wie bei der BIELSCHOWSKY-Färbung sieht man auch hierbei eine gewisse Farbdifferenz zwischen den gemästeten Astrocyten und den Globoidzellen, die in ihrer rehbraunen Tönung eher der Mikroglia gleichen,

während die Astrocyten eine kräftig braunrote bis schwarze Färbung besitzen. Die Faserung der Astrocyten ist besonders stark in der Umgebung großer Gefäße ausgeprägt, wo sich die Fasern großenteils erheblich aufzutreiben und verplumpen. Möglicherweise hängt diese Aufreibung der Astrocytenfortsätze mit der Aufnahme von Myelinabbauprodukten und deren Abtransport in Richtung Gefäßwand zusammen. Die Aufblähung der im Mark gelegenen Astrocyten, ihre zentrale Aufhellung und der Verlust ihrer Fortsätze verleitet einen immer wieder dazu, Beziehungen zwischen diesen Blähformen der Astrocyten und den Globoidzellen anzunehmen. Als gutes Objekt zur Beurteilung dieser Frage erweist sich die Hippocampusregion. In der globoidzellreichen Lamina circumvoluta medullaris sieht man hierbei die Astrocyten oft satellitenartig unmittelbar an die Globoidzellen angelegt. In dem

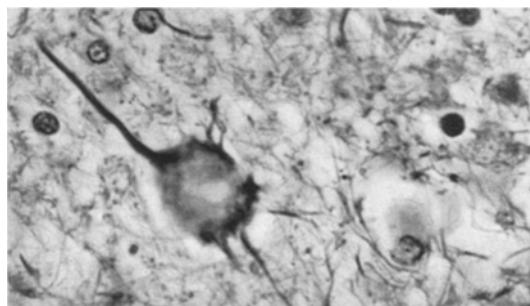


Abb. 5. Gemästeter Astrocyt mit plumpem aufgetriebenem Ausläufer. MOREL-Färbung

Ganglienzellband, in dem keine Globoidzellen vorkommen, kann man aber ebenfalls in größerer Zahl die großen geblähten Astrocyten mit zentraler Plasmaaufhellung finden. Wäre man sonst versucht, diese als Vorstufen der Globoidzellen aufzufassen, so erscheint dies hier, wo keine Globoidzellen in der Umgebung liegen, höchst unwahrscheinlich. Wir mußten uns daher entschließen, die ursprünglich von uns vertretende Auffassung, daß die Astrocyten die Stammzellen der Globoidzellen darstellen, zu revidieren. Sicher beteiligen sie sich aber ebenso wie die Adventitialzellen an der Aufnahme der Abbaustoffe.

Mikroglia. Während die Astrocyten sich mit ihren Fortsätzen auch schon bei nicht elektiven Färbungen hervorheben, ist die Darstellung der Mikroglia wesentlich schwieriger. Die übliche Lagerung der Oligodendroglia entlang der Markfaser ist fast nirgends mehr erhalten. Da das Kresylviolettpräparat nur die Kernform erkennen ließ, versuchten wir auch hier, mit der Azanfärbung weiterzukommen. Die Mikroglia erscheint hier neben den dunkelvioletten gemästeten Astrocyten in Form zahlreicher kleinerer ovoider Zellen ohne Fortsätze, die ein blaßblaues Plasma besitzen und besonders im Bereich der U-Fasern und des subcorticalen Markes zahlreicher werden. In den Zonen stärkerer Entmarkungen verdichten sich diese blaßblauen Mikrogliazellen unter Anlagerung an die Gefäße. Man sieht im AZAN-Bild Übergangsformen von den blaßblauen zu dunkleren, bis zu violettblau getönten Zellen, die von den Astrocyten wohl ihrer Form, nicht aber ihrer Farbe nach unterschieden werden können.

Die Mikroglia zeigt diese *Unterschiede in der Farbdichte der Zelleiber* auch bei einer Reihe histochemischer Reaktionen: Bei der Tetrazoniumreaktion, welche die Fasern der Astrocyten und deren Plasmaleib kräftig braun färbt, sieht man an den Mikrogliazellen einen Umschlag von blaßgelbbraun zu dunkelbraun, wobei die Färbung des Plasmaleibes am Gefrierschnitt deutlich kräftiger ist als am Paraffinschnitt. Denselben Unterschied zeigt die PAS-Reaktion. Eine große Zahl der subcorticalen Mikrogliazellen ist jedoch PAS-negativ bzw. läßt nur unmittelbar neben dem Kern eine PAS-positive Wolke erkennen, die sich allerdings an einer größeren Zahl der weiter markwärts gelegenen Zellen verbreitert, bis schließlich die ganze Zelle PAS-positiv ist. Die geblähten Mikrogliazellen entsprechen etwa den Beschreibungen, die SCHALTENBRAND u. BAILEY von ihrer mukösen Degeneration der Oligodendroglia gegeben haben. Ein wesentlicher Unterschied zu dieser besteht jedoch darin, daß keine Mucinreaktion vorhanden ist.

Sowohl bei der Azan- als bei der PAS-Färbung lagert sich die Mikroglia in den tieferen Markzonen nicht selten aneinander (Abb. 6b) und man hat öfter den Eindruck einer Confluenz von Zellen. Daneben kommen zweifellos auch Phagocytosen von Zellen vor. Um der Frage nachzugehen, ob auf diese Weise Globoidzellen entstehen können, und um einen Überblick über die Dichte und die Umwandlungsformen der Mikrogliazellen zu erhalten, wandten wir als spezifische Darstellungsmethode die *Imprägnation nach GLOBUS u. PENFIELD an*. Sie gibt eine sehr gute Zeichnung der Mikroglia. Diese ist innerhalb der Rinde wesentlich seltener als die Makroglia, die das MOREL-Präparat zeigte. Am Übergang zu den U-Fasern verdichtet sie sich aber ungewöhnlich. Die Mikrogliazellen zeigen hier sehr schöne Fortsätze (Abb. 6a). Je weiter man aber von den U-Fasern aus in das zentrale Mark vorgeht, desto plumper werden sie, ähnlich wie die Astrocyten. Die Zellen runden sich ab und werden umfangreicher als gewöhnlich. An nicht wenigen Stellen erscheinen zwei polständige Kerne, andere Zellen scheinen zusammenzufließen bzw. werden mehrkernig (Abb. 7). So erkennt man erstmals völlig fließende Übergänge von den aufgeblähten Mikrogliazellen zu den Globoidzellen, wobei hier auch keine Farbdifferenzen mehr zwischen beiden Formen bestehen. Zum Teil lagern sich einkernige Mikrogliazellen auch um Globoidzellen und umschließen diese mit ihren Fortsätzen.

Wir sehen also rein morphologisch Übergangsformen von der Mikroglia zu den Globoidzellen. Es fragt sich, ob derartige Übergänge auch histochemisch zu finden sind. Sicher ist, daß die Globoidzellen z. B. eine starke PAS- und Tetrazoniumreaktion geben. Gerade die Mikroglia ist aber teilweise PAS- und Tetrazonium-negativ, während andererseits die Astrocyten eine kräftige Tetrazonium-, die mesodermalen Gefäßwandzellen eine deutliche PAS-Reaktion geben. Man könnte also zu-

nächst annehmen, daß die mikrogliale Genese der Globoidzellen sehr unwahrscheinlich sei und eher die Astrocyten oder das Mesoderm in

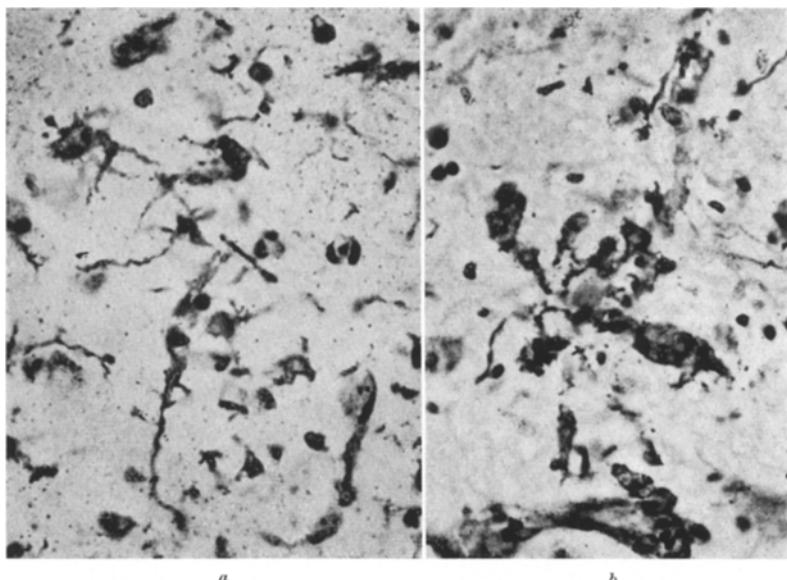


Abb. 6. a Mikroglia-Proliferation an der Rinden-Markgrenze. — b Rosettenförmige Zusammenlagerung von Mikrogliazellen. GLOBUS-PENFIELD-Färbungen

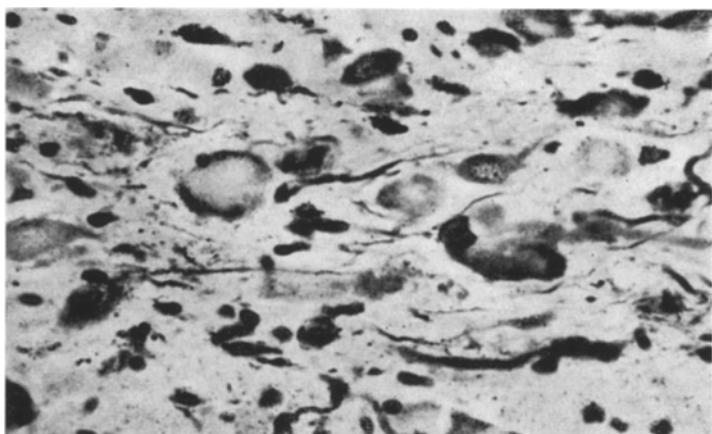


Abb. 7. Geschwollene Mikrogliazellen mit Übergang zu Globoidzellen. GLOBUS-PENFIELD-Färbung

Frage kämen. Diese scheinbare Inkongruenz zwischen morphologischem und histochemischem Befund läßt sich unserer Auffassung nach aber lösen: Die Astrocyten geben an und für sich eine stark positive Tetra-

zoniumreaktion, was man gut bei Entmarkungsprozessen mit typischem Myelinabbau wie z. B. bei der Schilderschen Krankheit beobachten kann. Die Gefäßwandzellen besitzen andererseits durch ihren Mucopolysaccharidgehalt eine positive PAS-Reaktion auch ohne die bei unserem Falle vorliegende Aufnahme von Abbaustoffen. Die Mikroglia zeigt dagegen als einzige Zellform eine kontinuierliche Reihe von völlig PAS- und Tetrazonium-negativen Zellen über solche mit einer PAS-positiven Plasmaverdichtung nahe des Kerns bis zu Zellen, deren ganzer Plasmaleib eine kräftige PAS- und Tetrazoniumreaktion gibt. Dieser zunehmend positive Ausfall der histochemischen Reaktion, der zweifellos Ausdruck einer sekundären Stoffaufnahme ist, geht der Aufblähung und Zusammenballung der Mikrogliazellen parallel und gipfelt in der Globoidzelle. Mit der in der Intensität wechselnden Reaktion stützt somit die histochemische Untersuchung eher den morphologischen Befund. Wie bei allen sonstigen Krankheiten dürfte die Mikroglia also auch bei der Krabbeschen Krankheit die ihr zukommende Abräumfunktion ausüben.

Zusammenfassung

An Hand eines Falles von diffuser Sklerose vom Typus KRABBE, bei dem der Prozeß die spät markreifen Gebiete bevorzugte, wird zu der formalen Genese der Globoidzellen Stellung genommen. Der Vergleich verschiedener Prozeßstadien zwingt zu der Annahme, daß auf den Markscheidenzerfall zunächst die ortständigen Mikro- und auch Makrogliazellen reagieren, die sich mit den Myelinzerfallstoffen beladen. Beide Gliaformen bilden geschwollene, mehrkernige Zellen, ebenso wie die mesodermalen Elemente in denjenigen Gebieten, in denen der Prozeß so weit fortgeschritten ist, daß die Gefäßwandzellen sich an den Stoffaufnahme beteiligen. Bei stärkerem Markzerfall bilden sich aus den glykolipoidbeladenen Zellen die vielkernigen, plasmareichen Globoidzellen. Diese erscheinen zunächst frei verstreut, verdichten sich aber bei Fortschreiten des Prozesses und sammeln sich an der dem Stoffaustausch dienenden Gefäßabschnitten, wo es zu einer Epitheloidzellbildung kommen kann. An Hand eines Vergleiches verschiedener Zellfärbungen, histochemischer Reaktionen und Faserimprägnationen läßt es sich wahrscheinlich machen, daß zwar alle gliosen und mesodermalen Zellen an der Stoffspeicherung teilnehmen, daß sich aber — entgegen einer von uns früher geäußerten Auffassung — nur die Mikroglia zu Globoidzellen umbildet.

Literatur

BALLEY, P., u. G. SCHALTENBRAND: Die muköse Degeneration der Oligodendroglia. Dtsch. Z. Nervenheilk. **97**, 231 (1927). — BENEKE, R.: Ein Fall von hochgradigster und ausgedehnter diffuser Sklerose des Zentralnervensystems. Arch. Kinderheilk. **47**, 420 (1908). — BLACKWOOD, W.: Über Globoidcellsklerose. Diskussionsbemerkung 1. Internat. Kongr. Rom **1952** 265. — BLACKWOOD, W., and

J. N. CUMINGS: A histological and chemical study of 3 cases of diffuse cerebral sclerosis. *J. of Neurosurg.* **17**, 33 (1954). — BONHOFF, G.: Die Problematik der Prozeßstruktur der diffusen Sklerose (Manuskript 1954). — COLLIER, J., and J. G. GREENFIELD: The encephalitis periaxialis of SCHILDER. A clinical and pathological study, with an account of two cases of which was diagnosed during life. *Brain* **47**, 489 (1924). — CREUTZFELDT, G.: Zur Genese der diffusen Sklerose (III. Congr. Neur. Internat. Copenague 21, 1939). — DIEZEL, P. B.: Histochemical Untersuchungen an den Globoidzellen der familiären infantilen diffusen Sklerose vom Typus KRABBE. *Virchows Arch.* **327**, 206 (1955). — EINARSON, L., and A. V. NEEL: Notes on diffuse sclerosis, diffuse gliomatosis and diffuse glioblastomatosis of the brain with a report of two cases. *Acta Jutlandica* **12**, 3 (1940). — EINARSON, L., A. V. NEEL and E. STRÖMGREN: On the Problem of diffuse brain sclerosis with special reference to the familiar forms (leucoencephalopathia diffusa progressiva hereditaria). *Acta Jutlandica* **16**, 1 (1944). — EISNER, W.: Über einen Fall von herd-förmiger, disseminierter Sklerose des Gehirns bei einem Säugling unter besonderer Berücksichtigung eigenartiger Riesenzellbefunde. *Virchows Arch.* **248**, 153 (1924). — FERRARO, A.: Familiar form of encephalitis periaxialis diffusa. *J. of Neur. N. S.* **66**, 329 (1927). — FRESEN, O.: Zur Morphologie der tuberkulösen Entzündung. *Klin. Wschr.* **1950**, 194. — GEHUCHTEN, P. VAN: Etude histopathologique d'un cas de maladie de Schilder-Foix. *Exc. Med. Sect. VIII*, 8/9, 811 (1955). — Sur l'origine des cellules globoides dans un cas de sclérose diffuse. *Revue neur.* **94**, 253 (1956). — GREENFIELD, J. G.: The classification of diffuse demyelinating sclerosis of the brain on the basis of pathogenesis. *Foll. Psychiatr. néerl.* **53**, 255 (1950). — GUILLAIN, G., J. BERTRAND et J. GRUNER: Sur une type anatomo-clinique spécial de leuco-encéphalite à nodules morules gliogènes. *Revue neur.* **73**, 401 (1941). — HALLERVORDEN, J.: Eine Speicherungskrankheit des kindlichen Gehirns (Gauchersche Krankheit?). *Verh. dtsch. Path. Ges.* **32**, 96 (1948). — HÜBNER, O., u. J. HALLERVORDEN: Ein Geschwisterpaar mit familiärer infantiler diffuser Sklerose vom Typus KRABBE. *Z. allg. Path. u. path. Anat.* **94**, 461 (1956). — KRABBE, K.: A new familial, infantile form of diffuse brain-sclerosis. *Brain* **39**, 74 (1916). — LINZBACH, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums. *Hdb. d. allg. Path.* VI/1. Teil S. 180. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — NEUBÜRGER, K.: Zur Histopathologie der multiplen Sklerose im Kindesalter. *Z. Neur.* **76**, 384 (1922). — PETERS, G.: Zur Frage der Beziehungen zwischen der disseminierten, nichtteitigen Encephalomyelitis und der multiplen Sklerose. *Z. Neur.* **153**, 356 (1935). — POURSINE, Y., P. MOUREN et M. DOUGIER: Leucoencéphalite de l'adulte, type SCHILDER-FOIX, à début par troubles psychiques d'aspect démentiel. Etude anatomo-clinique. *Revue neur.* **90**, 877 (1954). — SCHOLZ, W.: Über Wesen, nosologische und pathogenetische Bedeutung der atypischen Abbauvorgänge bei den familiären Mark-erkrankungen. *Mschr. Psychiatr.* **86**, 111 (1933). — Einiges über progressive und regressive Metamorphosen der astrozytären Glia. *Z. Neur.* **147**, 489 (1933). — STEWART, G. T., J. G. GREENFIELD and M. A. BLANDY: Encephalitis periaxialis diffusa. Report of three cases with pathological examinations. *Brain* **50**, 1 (1927). — STAMMLER, A.: Klinik, Pathologie und Histochemie der infantilen diffusen Sklerose vom Typus KRABBE. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **174**, 505 (1956).