

Aus dem Pathologischen Institut der Friedrich-Schiller-Universität Jena.

## Die Gehirnveränderungen beim Morbus Gaucher des Säuglings.

Von

E. SCHAIRER, Loßburg.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. März 1944.)

Während beim Morbus Gaucher des älteren Kindes und des Erwachsenen nur die Zellen des retikulo-endothelialen Systems erkrankt sind, sind beim Säugling weit zahlreichere Organe, darunter Thymus, Nebennieren, Lunge und vor allem das Gehirn mitbefallen. In den meisten Organen handelt es sich dabei um eine Speicherung des für den Morbus Gaucher typischen Kerasins. Dagegen sind die histologischen Befunde am Gehirn bisher noch nicht völlig geklärt. SCHAIRER<sup>9</sup> hat vor kurzem die verschiedenen am Gehirn des Säuglings bei Morbus Gaucher erhobenen Befunde zusammengestellt und mit einem eigenen Fall verglichen. Es fanden sich zum Teil auch in den Ganglienzellen des Gehirns Speicherungserscheinungen, wahrscheinlich von Kerasin. In einzelnen Fällen waren diese recht ausgedehnt, in anderen, z. B. dem eigenen, nur spärlich vorhanden. Dafür waren dann hier ausgedehnte degenerative Ganglienzellerkrankungen im Sinne der Schrumpfung oder der schweren Ganglienzellerkrankung NISSLS bis zum völligen Untergang zu bemerken. Die Ursache dieser Verschiedenheit der einzelnen Fälle war nicht klar; SCHAIRER dachte daran, daß das Alter, in dem der Tod eintritt, eine Rolle spielen könnte.

Wir haben nunmehr erneut Gelegenheit gehabt, einen Fall von Morbus Gaucher beim Säugling zu untersuchen. Die Befunde, die wir vor allem am Gehirn erheben konnten, ergeben zur Klärung der erwähnten Frage weitere Aufschlüsse, so daß uns die Veröffentlichung gerechtfertigt erscheint.

*Vorgeschichte.* Aus der Familiengeschichte des Kindes ist erwähnenswert, daß der Großvater mütterlicherseits im Alter an einer Lebervergrößerung und Blutarmut litt, die sich über Jahre hinzog. Das Kind selbst kam als Frühgeburt mit 2000 g Gewicht zur Welt. Es entwickelte sich zunächst unauffällig. Erst 4 Wochen vor der Klinikaufnahme begann es zu husten, seit 2 Wochen wurde es bei den Hustenanfällen blau und blieb auf kurze Zeit weg. Die Mutter des Kindes hatte kurz vor der Geburt starken Husten gehabt. Auch während des etwa 14tägigen Klinikaufenthaltes wurden bei dem Kinde starke Hustenanfälle mit Wegbleiben beobachtet. Es wurde eine Pertussis-Encephalopathie angenommen. In einem solchen asphyktischen Anfall trat auch der Tod des nunmehr 7 Monate alten Kindes ein.

*Sektionsbefund.* Die Sektion des Kindes wurde im Pathologischen Institut Jena vorgenommen (Sekt.-Nr. 1414/42). Es fand sich die Leiche eines weiblichen Kindes in mäßigem Ernährungszustand. Haut und Schleimhäute erschienen blaß. Nach Eröffnung der Leibeshöhle fiel sofort eine erhebliche Vergrößerung von Milz und Leber auf. Die Milz reichte bis zur Nabelgegend, die Leber überragte den Rippenbogen um 3 Querfinger. In der Brusthöhle und am Herzen keine Besonderheiten. Die Lungen fühlten sich etwas fester an als gewöhnlich und hatten eine hellrote Farbe. Keine umschriebenen Verdichtungen. Hiluslymphknoten deutlich vergrößert, bis kirschgroß und von gelblich-brauner Farbe. Thymus fest, blaß und nicht vergrößert. Die Halslymphknoten sind etwas vergrößert und auf dem Schnitt gelbbraun. Tonsillen nicht verändert.

Die *Milz* entspricht in Form und Größe der eines Erwachsenen (170 g). Der vordere Rand ist stark gekerbt. Die Konsistenz ist weich. Die Pulpa hat eine hellgraurote Farbe, quillt auf der Schnittfläche etwas vor und ist abstreifbar. Follikel und Trabekel sind nicht zu erkennen.

Die *Leber* ist erheblich vergrößert (400 g) und von gleichmäßig gelbbrauner Farbe. Nur undeutliche Läppchenzeichnung. Die mesenterialen *Lymphknoten* sind deutlich vergrößert und von hellgelber Farbe. Die *Nebennieren* sind von richtiger Größe, Form und Lage. Die schmale Rinde ist von hellgelber Farbe, das Mark schmal, grauweiß. Die Sektion der *übrigen Organe* ergibt keine Besonderheiten. Vor allem ist das Gehirn, was Größe und Gestalt betrifft, makroskopisch unverändert.

Die Diagnose wurde sofort durch Anfertigung eines Abstrichpräparates von der Milz gestellt, in dem sich außerordentlich zahlreiche, typische Gaucherzellen nachweisen ließen.

Bei der genaueren *mikroskopischen Untersuchung* an Schnittpräparaten erhoben wir in Leber, Milz, Knochenmark und Lymphknoten den für Morbus Gaucher typischen Befund. Auch in den lymphatischen Apparaten des Darmes, besonders in Tonsillen und Wurmfortsatz, sowie im Thymus fanden sich Gaucherzellen. Das Bild der Lungen entsprach ganz dem, wie SCHAIRER<sup>9</sup> es vor kurzem beschrieben hat. In den Alveolen waren zahlreiche Gaucherzellen nachzuweisen. Chemische Untersuchungen, die von BÖHM<sup>2</sup> unter Anleitung von KLENK ausgeführt wurden, ergaben in Leber und Milz das typische, glucosohaltige Cerebrosid. Damit war die Diagnose eines Morbus Gaucher einwandfrei sichergestellt.

Während also diese kurz erwähnten histologischen Befunde mit den bisher bekannten und von SCHAIRER kürzlich erneut geschilderten übereinstimmten, fanden wir Besonderheiten bei der Untersuchung des Nervensystems und der Nebennieren. Der mikroskopische Befund der *Nebennieren* sei vorweggenommen:

Die Rinde zeigt einen regelrechten Aufbau, vor allem die Zona glomerulosa und fasciculata sind gut ausgebildet. In den wabigen Zellen der letzteren findet man reichliche, fein- bis grobtropfige, mit Scharlachrot leuchtend rot färbbare Lipide. Zwischen den Zellbalken sieht man teils einzelne, teils in kleinen Gruppen angeordnete typische Gaucherzellen von verschiedener Größe. Auffallend ist der Befund in der Umbauzone der Nebennieren. Hier besteht eine starke Hyperämie. Zwischen den Capillaren liegen zahlreiche typische Gaucherzellen von verschiedener

Größe. Zum Teil sind sie sehr umfangreich. Sie besitzen meist mehrere randständige Kerne und ein feinknitteriges Protoplasma. Bei Scharlachrotfärbung erscheint es hyalin, blaurot. Zwischen diesen Zellen einzelne Speicherzellen, die mit Scharlachrot leuchtend rot färbbare Fetttropfen enthalten. Im Nebennierenmark keine Besonderheiten.

Das Vorkommen mehr oder minder zahlreicher Gaucherzellen zwischen den Zellbalken der Nebennierenrinde war uns aus der früheren eigenen Beobachtung und aus dem Schrifttum bekannt. Auffallend dagegen war das Auftreten sehr zahlreicher Gaucherzellen in der Umbauzone im vorliegenden Falle. Noch bemerkenswerter waren aber die am *Gehirn* erhobenen Befunde:

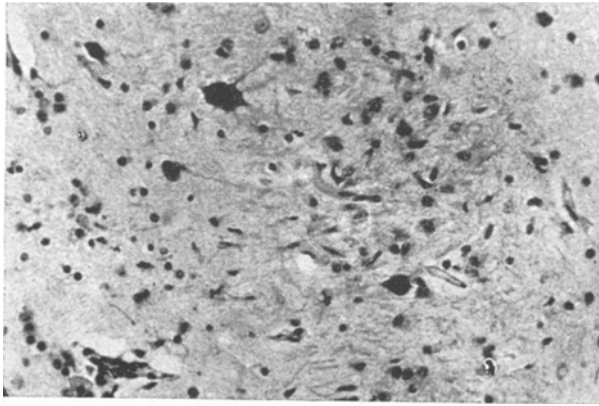


Abb. 1. Nucleus dentatus. Untergehende, geschrumpfte Ganglienzellen und Gliawucherung. Kresylviolett. Schwache Vergrößerung.

a) *Nucleus dentatus des Kleinhirns*. Hier sind die Veränderungen außerordentlich schwer. An der Stelle des Kernes findet man ein breites Band von gewuchelter Glia (s. Abb. 1), wobei es sich zum Teil um amöboide, zum Teil um faserbildende Gliazellen handelt. Vielfach sieht man im Bereich des Kernes selbst richtige Gliarassenbildungen (s. Abb. 2a). Ganglienzellen sind im Kern nur noch ganz spärlich vorhanden und zeigen schwerste Veränderungen. Vielfach erscheinen sie geschrumpft, die Kerne pyknotisch, das Protoplasma gleichmäßig dunkel gefärbt ohne Tigroidbildung (s. Abb. 1 und 2a). In anderen Zellen findet man umgekehrt eine bläschenförmige Auftreibung des Kernes, das Protoplasma ist unscharf begrenzt und verschwommen. Von manchen Zellen sind nur noch schollige Reste erhalten. Bei Scharlachrotfärbung nimmt das Protoplasma der untergehenden Ganglienzellen einen hellblauroten Farbton an, wie er auch in den Gaucherzellen vorkommt. Auch die erwähnten kernlosen Schollen zeigen diesen Farbton, ebenso das Protoplasma einzelner Gliazellen. Manchmal kann man erkennen, wie sich ein Gliarase um die beschriebenen Schollen, also um zerfallende Ganglienzellen, herumlegt. Fettkörnchenzellen sind im Bereich des ursprünglichen Kernes nicht zu finden. Im Markkern des Nucleus dentatus fällt in einem breiten Bezirk ein erheblicher Markscheidenausfall auf, wobei allerdings noch einzelne vorhanden sind. Außerdem besteht hier eine Vermehrung der Faserghia (HOLZER-Färbung).

b) *Kleinhirnrinde*. Zeigt im ganzen regelrechten Bau. Nur die PURKINJE-Zellen sind vielfach verändert. Ihr Protoplasma ist zum Teil gleichmäßig verdichtet und blaurot gefärbt, die Kerne pyknotisch. Andere Zellen erscheinen blaß, die Kerne bläschenförmig. Nur in einzelnen Zellen sind regelrechte NISSL-Schollen nachweisbar. Nirgends Gliazellveränderungen.

c) *Medulla oblongata*. Hier sind die Ganglienzellen zum größten Teil noch erhalten, aber vielfach verändert. Im Olivenkern und in vielen anderen Kernen fällt eine eigenartige, gleichmäßig hyaline Beschaffenheit des Protoplasmas auf, das bei Scharlachrotfärbung eine blaurote Farbe annimmt. Diese Veränderung beginnt zunächst in der Nähe des Kerns, der hier etwas eingedellt und leicht gezackt erscheint. Bei anderen Zellen ist der Kern an den Rand der Zelle verschoben, oft etwas pyknotisch. Auch die Tigroidschollen sind verklumpt und an

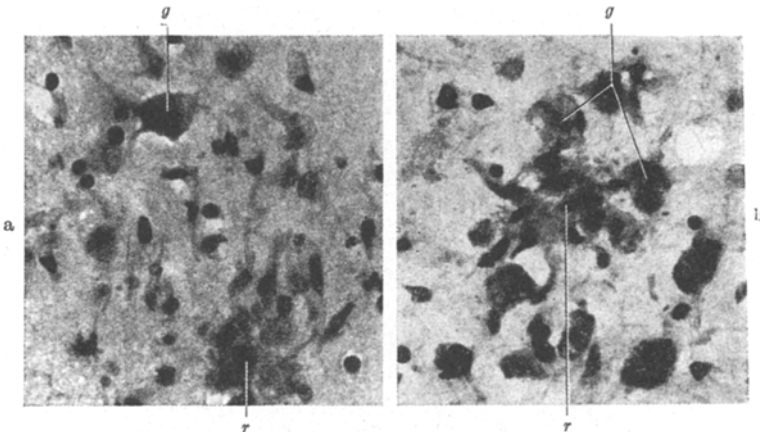


Abb 2 a u. b. a Nucleus dentatus. Gliarosen (r) und geschrumpfte Ganglienzelle (g).  
b Brücke. Gliarosen (r) und untergehende Ganglienzellen (g).  
Kresylviolett. Mittlere Vergrößerung.

die Peripherie der Zelle verdrängt. In manchen Zellen ist der Kern völlig verschwunden, so daß nur hyaline Schollen aus dem Protoplasma zurückbleiben. An einzelnen Stellen sieht man wiederum eine Vermehrung der Glia. In einigen Gliazellen ist das Protoplasma bei Scharlachrotfärbung ebenfalls eigenartig blaurot und hyalin. An manchen Stellen liegen mehrere solche Gliazellen um die Capillaren herum.

d) *Brücke*. Hier sind die Veränderungen wieder ausgesprochener als im verlängerten Mark. Die Ganglienzellen sind sämtlich mehr oder minder stark verändert (s. Abb. 3). Vielfach sieht man wieder nur eine „hyaline“ Veränderung des Protoplasmas mit Verdrängung des Kerns (Abb. 4b). Jedoch ist es auch häufig bis zum scholligen Zerfall (Abb. 3, 4c), zur Gliawucherung mit Bildung von Gliarosen (s. Abb. 2b) und Gliastrauwerk gekommen. Auch hier findet man Gliazellen mit „hyalinem“ Protoplasma (s. Abb. 4a), das völlig dem der untergegangenen Ganglienzellen entspricht. Nirgends Fettkörnchenzellen. Keine Markscheidenveränderungen.

e) *Kerne des Mittel- und Zwischenhirns*. In sämtlichen Kernen findet man Veränderungen, die denen der Brücke völlig entsprechen. Unmittelbar distal vom Nucleus ruber sieht man in einem breiten Markbündel ausgedehnten Markscheidenzerfall und Auftreten von zahlreichen Fettkörnchenzellen. Es handelt sich hier um Verbindungen mit dem stark zerstörten Nucleus dentatus, also um Teile des Brachium conjunctivum.

f) *Stammknoten*. Die Veränderungen sind hier wesentlich geringer als in den bisher geschilderten Bezirken. Doch sind sämtliche großen und einzelne mittlere und kleinere Ganglienzellen erkrankt. Man sieht bei Scharlachrotfärbung eine eigenartige „hyaline“ Umwandlung des Protoplasmas. Bei Kresyl- und E.H.-Färbung erscheint es eher feinkörnig. Das Tigroid ist an den Rand der Zelle gedrängt, zum Teil in feinste Körnchen aufgelöst, zum Teil verklumpt. Die Kerne sind eingedellt oder verdrängt, in einigen Zellen pyknotisch, in anderen bläschenförmig aufgetrieben. Von einigen Zellen sind nur noch hyaline Schollen ohne Kern übrig. Vereinzelt Vermehrung der Gliazellen und Gliarassenbildung. Um einige Capillaren einzelne Fettkörnchenzellen, besonders in der inneren Kapsel. An den Markscheiden keine Veränderungen.

g) *Großhirnrinde*. In Schnitten aus den verschiedensten Gebieten (Stirnhirn Zentralwindung, Sehrinde, Insel, Ammonshorn) findet man überall gleichartige

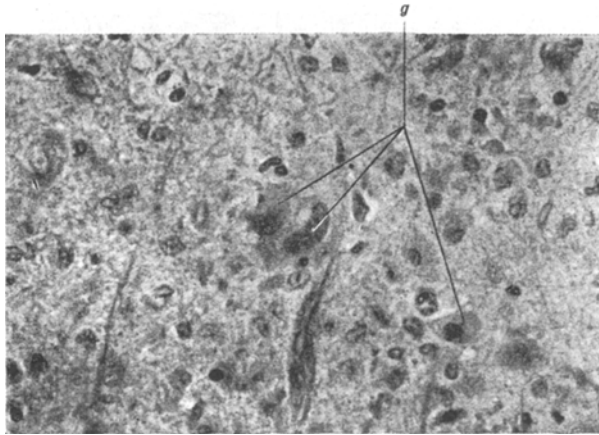


Abb. 3. Brücke: Schollig degenerierte Ganglienzellen (g). Gliavermehrung. Scharlachrot. Mittlere Vergrößerung.

nicht sehr hochgradige Veränderungen. In allen Gebieten sind einzelne, vorwiegend mittlere und kleine Ganglienzellen, meist der tieferen Rindengebiete, verändert. Protoplasma und Kern sind geschrumpft und verklumpt, die Zellfortsätze deutlich sichtbar. Ganz vereinzelt sieht man auch eine „hyaline“ Veränderung des Protoplasmas mit Verdrängung der Nissl-Schollen und Zerfall in hyaline Schollen. An der Stelle zerfallener Ganglienzellen kleine Gliarassen. Im weißen Marklager kein Markscheidenzerfall. Um die Gefäße liegen ziemlich reichliche Mengen von Fettkörnchenzellen, die sich mit Scharlachrot leuchtend rot färben.

h) *Ventrikel und Plexus chorioideus*. Das Ependym ist regelmäßig gebaut, kubisch bis zylindrisch. Subependymär findet man ausgedehnte Lager von runden, unreifen Keimzellen. Im Septum pellucidum reichliche Fettkörnchenzellen. Der Plexus chorioideus zeigt regelrechten Bau und keine Speicherung.

i) *Rückenmark*. In den Zellen des Vorderhorns vereinzelt beginnende hyaline Umwandlung des Protoplasmas bis zur Schrumpfung und zum Zerfall der Zelle. Im ganzen Veränderungen gering. An den Markscheiden keine krankhaften Veränderungen.

Zusammenfassend finden wir im gesamten Zentralnervensystem eine Erkrankung vorwiegend der Ganglienzellen. Am stärksten verändert ist der Nucleus dentatus im Kleinhirn, dann folgen Brücke, Mittel- und

Zwischenhirn, Medulla oblongata, Stammknoten, Klein- und Großhirnrinde sowie Rückenmark. Während die Zerstörungen der Zellen im Nucleus dentatus am weitesten fortgeschritten und dort nirgends mehr Anfangsstadien der Ganglienzellerkrankung zu erwarten sind, finden wir in anderen Gebieten, besonders in der Brücke und im Zwischenhirn sowie in den Stammknoten neben gut erhaltenen Zellen auch den Beginn der Erkrankung.

Man sieht hier zunächst eine Veränderung im kernnahen Teil des Protoplasmas, die besonders deutlich bei der Scharlachrotfärbung zutage tritt. Das Protoplasma nimmt an dieser Stelle eine gleichmäßige

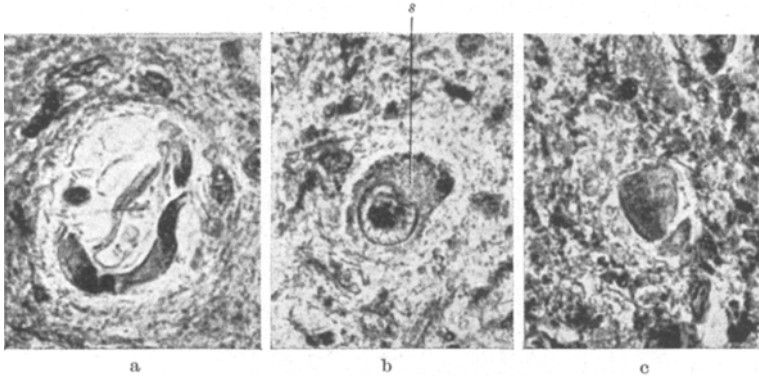


Abb. 4a—c. Brücke: a Gliazellen mit Speicherung, um eine Capillare gelagert. b Beginn der Speicherung im Protoplasma (s). Eindellung des Kerns. c Schollig degenerierte Ganglienzellen. Scharlachrot. Starke Vergrößerung.

blaurote Färbung an, die sich später auf den ganzen Zelleib ausdehnt. Bei Färbung mit Kresylechtviolett findet man eher eine feinkörnige Struktur des befallenen Protoplasmas. Der Kern ist zunächst noch unverändert und mittelständig. Mit fortschreitender Zellerkrankung wird er an der Stelle der stärksten Protoplasmaveränderung häufig eingedellt und leicht zackig (s. Abb. 4a und b), weiterhin an den Rand der Zelle verdrängt (Abb. 4c). Später wird er pyknotisch oder verschwindet völlig. Auch die übrigen Protoplasmastrukturen der Ganglienzellen werden verändert. Die NISSL-Schollen werden zunächst an den Rand der Zelle gedrängt (s. Abb. 4b). Dort kommt es häufig zu einer Verklumpung, später zur Auflösung. Bei der Darstellung der Neurofibrillen (BIELSCHOWSKY) erkennt man ebenfalls eine Verdrängung zum Rande der Zelle; dazu kommt eine Schlängelung der Fibrillen und Zerfall in einzelne Körnchen, schließlich verschwinden diese ebenfalls. In den Fortsätzen der Zelle bleiben sie gewöhnlich lange erhalten. Dort sind auch keine Speicherungserscheinungen nachweisbar.

So bleibt an Stelle der Ganglienzelle zuletzt ein mehr oder minder großes, schollig-hyalines Gebilde übrig (Abb. 4c). Diese Schollen

können in mehrere Teilstücke zerfallen und von den Gliazellen aufgenommen und abgeräumt werden.

Nicht alle erkrankten Zellen lassen mit Sicherheit die beschriebenen „hyalinen“ Veränderungen des Protoplasmas erkennen. Man findet zum Teil nur einfache Schrumpfung an Kern und Protoplasma, in anderen Fällen auch Auflösungserscheinungen.

Auch die Gliazellen beteiligen sich an der Erkrankung. Man sieht besonders im Nucleus dentatus und in der Brücke, also in den Kernen mit den stärksten Ganglienzellveränderungen, eine Vermehrung der Glia. Die Gliazellen lagern sich oft den zerfallenden Ganglienzellen an und nehmen Teile des scholligen Protoplasmas in sich auf, so daß der Plasmaleib eine ganz entsprechende Färbung annimmt. An manchen Stellen sind Gliazellen mit bei Scharlachrotfärbung hyalinem, blaurotem Protoplasma auch um die Gefäße herum gelagert zu finden (s. Abb. 4a). An der Stelle der untergegangenen Ganglienzellen ist häufig eine Anhäufung von Gliazellen in Form der bekannten Gliazellrasen oder des Gliastrauwerks (s. Abb. 1) zu finden. Später kommt es dann auch zur Vermehrung der Gliafasern.

Die Markscheiden sind im ganzen intakt und gut entwickelt. Nur im Bereich des Nucleus dentatus und des Zwischenhirns ist Ausfall von Markscheiden und zum Teil Bildung von zahlreichen Fettkörnchenzellen nachzuweisen. Geringere Anhäufungen von Fettkörnchenzellen liegen um die Gefäße des weißen Marklagers, größere im Septum pellucidum.

Wenn wir uns nunmehr der Pathogenese der beschriebenen Erscheinungen zuwenden, so stellen wir zunächst fest, daß die Veränderungen an den Gliazellen und Markscheiden als sekundäre aufzufassen sind. Durch den Untergang der Ganglienzellen kommt es zu Wucherungen der Glia, wobei die Reste der Ganglienzellen abgeräumt und bis an die Gefäße herantransportiert werden. Später entsteht eine gliöse Narbe. Auch die Markscheidendegeneration ist zweifellos eine Folge des Ausfalles der zugehörigen Kerne, vor allem des Nucleus dentatus, von dem Verbindungen zum Zwischenhirn hinüberlaufen. Die Anhäufungen von Fettkörnchenzellen um die Gefäße des weißen Marklagers sind nicht sicher als krankhaft anzusehen, da sie auch sonst bei kindlichen Gehirnen beobachtet werden.

Der eigentliche, primäre Krankheitsprozeß ist mit Sicherheit in die Ganglienzellen zu verlegen. Nach den oben geschilderten Befunden scheint es sich dabei zunächst um die Speicherung einer besonderen Substanz im Protoplasma zu handeln. Dieser Prozeß breitet sich in der Zelle mehr und mehr aus und führt zu ihrem Untergang, wobei die Substanz zum Teil von den Gliazellen aufgenommen wird. Primäre Speicherung in Gliazellen an Stellen ohne Ganglienzelluntergang haben wir nie wahrgenommen.

Die gespeicherte Substanz entspricht in ihren färberischen Eigenschaften ganz der in den Gaucherzellen der übrigen Organe vorhandenen. Sie führt bei Scharlachrotfärbung zu einem hyalinen, blauroten Aussehen des Protoplasmas. Sie gibt keine Schwarzfärbung nach SMITH-DIETRICH. SCHAIRER<sup>9</sup> hat schon in der früheren Arbeit angenommen, daß es sich wohl um Kerasin oder einen verwandten Körper handeln dürfte. Allerdings ist der chemische Nachweis einer Anhäufung des Kerasins im Gehirn bisher nicht gelungen. Eine sehr starke Vermehrung des Kerasins ist jedoch bei der auch im histologischen Präparat nicht sehr erheblichen Anhäufung des Stoffes nicht zu erwarten im Gegensatz etwa zum Sphingomyelin bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit, wo auch histologisch große Mengen in Ganglien- und Gliazellen gespeichert sind.

Einen weiteren Beweis für die Gleichheit oder zumindest Ähnlichkeit des in den Gaucherzellen in Milz, Leber, Lunge usw. abgelagerten Stoffes mit dem, der in den geschädigten Ganglienzellen vorkommt, liefert die Einschlufärbung mit einem Thionin-Weinsteinsäuregemisch nach FEYRTER<sup>11</sup>. FEYRTER hat schon angegeben, daß sich die Gaucherzellen bei Anwendung seiner Methode leuchtend rot färben. Diese Metachromasie war auch in unserem Fall in den Gaucherzellen der Leber, der Milz, der Lymphknoten und der lymphatischen Apparate des Darmes sehr schön nachzuweisen. Auch in den Lungen zeigten die großen Alveolarzellen, die wir auf Grund ihres sonstigen Verhaltens schon für Gaucherzellen gehalten hatten, eine deutliche Metachromasie. Wir müssen allerdings bemerken, daß Gruppen von Alveolarzellen, die in Form und Größe den Gaucherzellen weitgehend gleichen, sich mehr dunkelblaurot färbten. Bei diesen Zellen hatte auch die Färbung mit Scharlachrot nicht hellrote, sondern dunkelblaurote Farbtöne ergeben.

Am Gehirn unseres Gaucherfalles bekamen wir nun mit der FEYRTERschen Methode recht aufschlußreiche Ergebnisse. Neben Ganglienzellen ohne jede Metachromasie fanden wir, besonders im Bereich der Brücke und des verlängerten Markes solche, deren Protoplasma eine deutliche Rotfärbung aufwies. Der Ort der Metachromasie war derselbe, an dem wir schon bei unseren vorhergegangenen Untersuchungen die Speicherung einer besonderen Substanz bemerkt hatten. Die Rotfärbung tritt zunächst, oft nur angedeutet und in feinen Körnchen, im Protoplasma in unmittelbarer Umgebung des Kernes auf. In anderen, stärker veränderten Zellen ist die metachromatische Substanz hyalin-schollig und stärker ausgedehnt, wobei oft Tigroid und Kern an den Rand der Zelle gedrängt sind.

In den großen, deutlich aufgetriebenen und veränderten Ganglienzellen der Stammknoten ist dagegen eine deutliche hellrote Metachromasie nicht nachzuweisen. Hier wird das Protoplasma mehr blaurot



angefärbt. Auch in den Zellen der Groß- und Kleinhirnrinde ist höchstens eine Andeutung von Rotfärbung, manchmal eine Blaurotfärbung des Protoplasmas vorhanden, ähnlich wie in den oben beschriebenen Alveolarzellen der Lungen. Auch in den peripheren sympathischen Ganglienzellen, besonders des Darmes, ist eine deutliche Metachromasie nicht nachweisbar, nur manchmal eine Blaurotfärbung, während die Gaucherzellen der lymphatischen Apparate der Schleimhaut die Reaktion deutlich zeigen.

Nach diesen Befunden tritt wenigstens in einem Teil der untergehenden Ganglienzellen ein besonderes Lipoid auf, das nach unseren Kontrollen und FEYRTERS Angaben in den Ganglienzellen eines normalen Gehirns sich nicht darstellen läßt. Natürlich ergibt die Färbung nach FEYRTER keine sicheren Anhaltspunkte dafür, daß es sich in den Gaucherzellen und in den Ganglienzellen um dieselbe Substanz handelt, da ja bei dieser Färbung verschiedene Stoffe und Lipide Metachromasie geben und außerdem nicht in allen Ganglienzellen die leuchtend rote Metachromasie auftritt, sondern manchmal wie auch in den Alveolarzellen, ein mehr blauroter Farbton.

Wie aus der Durchsicht des Schrifttums hervorgeht, wurden beim Säuglingsgaucher zwei verschiedene Ganglienzellerkrankungen gefunden. LINDAU<sup>7</sup>, ferner OBERLING und WORINGER<sup>8</sup> sahen Speicherungserscheinungen in den Ganglienzellen. Diese waren nach LINDAU<sup>7</sup> ähnlich wie die Ganglienzellen bei NIEMANN-PICKScher Krankheit aufgetrieben. In den Fällen OBERLINGS<sup>8</sup> aber herrschten Ganglienzelldegenerationen unspezifischer Art vor. KÖHNE<sup>5</sup> konnte in seinem Fall nur sie beobachten. SCHAIRER<sup>9</sup> fand in seinem Fall vorwiegend Ganglienzelldegenerationen und nur vereinzelt Speicherungsprozesse in den Ganglienzellen der Stammknoten. Es war die Frage zu stellen, warum die Veränderungen an den Ganglienzellen in den einzelnen Fällen so verschieden sind.

Der vorliegende Fall gibt uns die Möglichkeit, der Lösung dieser Frage näherzukommen. Auch hier finden wir rein degenerative, unspezifisch scheinende Ganglienzellerkrankungen und Speicherungen nebeneinander. Im Nucleus dentatus z. B. sind fast sämtliche Ganglienzellen untergegangen oder schwerstens verändert und wir sehen ausgedehnte Gliawucherungen und sogar sekundäre Markscheidenausfälle. An anderen Stellen, z. B. in der Brücke, finden wir vorwiegend Speicherungserscheinungen. Hier können wir aber lückenlos die verschiedenen Stadien des Ablaufs der Ganglienzellerkrankung verfolgen. Wir sehen, wie zunächst Speicherungserscheinungen in den Zellen auftreten, wie dann aber später, sei es infolge der starken Anreicherung der anscheinend schädlichen Substanz, sei es aus anderen Gründen, es zu degenerativen Veränderungen bis zum Zellerfall und reaktiver Gliawucherung kommt.

Es handelt sich demnach bei den Speicherungserscheinungen auf der einen Seite, den Untergangserscheinungen auf der anderen nicht um in ihrem Wesen verschiedene Vorgänge, sondern nur um verschiedene Stadien desselben Geschehens. Die Speicherung steht am Anfang, der Zellzerfall und die Gliawucherung am Ende der Reihe. In unserem Falle sind hiernach wohl die Zerstörungen am Nucleus dentatus die ältesten, was ja auch aus den ausgebreiteten sekundären Veränderungen hervorgeht. Hieran schließen sich dann die Prozesse in der Brücke und im Zwischenhirn, später in der Medulla oblongata und den Stammknoten, zuletzt in Klein- und Großhirnrinde sowie im Rückenmark an. Ganz entsprechend scheinen die Verhältnisse in unserem ersten Fall (SCHAIRER<sup>9</sup>) zu liegen. Auch hier waren die schwersten degenerativen Veränderungen in Kleinhirn und Brücke zu finden. Speicherungserscheinungen waren deutlich nur in den Stammknoten, angedeutet („hyalines Protoplasma“) auch in der Brücke zu finden.

Es ist sehr wohl möglich, daß in den im Schrifttum beschriebenen Fällen die verschiedenen Phasen des Ablaufs verschieden stark ausgebildet waren, so daß im Falle LINDAUS<sup>7</sup> erst Speicherungen, im Falle von KÖHNE<sup>5</sup> nur degenerative Veränderungen auftraten. HAMPERL<sup>4</sup> scheinen in seiner Beobachtung nur geringe Speicherungserscheinungen aufgefallen zu sein (hyalines Protoplasma!). Außerdem muß aber betont werden, daß bei den gewöhnlichen Färbungen die Speicherungserscheinungen oft nicht sehr in die Augen springen und deshalb leicht übersehen werden können. Wir selbst konnten in unserem ersten Fall bei erneuter Untersuchung auch in der Brücke und Medulla oblongata reichlichere Speicherung wahrnehmen als wir zuerst angenommen hatten.

Die Unterschiede im Hirnbefund der einzelnen Fälle des Schrifttums beruhen also wohl darauf, wie lange der Prozeß schon besteht oder aber auch auf einer verschiedenen Resistenz der Ganglienzellen gegenüber der Speicherung. Es ist vorstellbar, daß die Ganglienzellen in dem einen Falle schon bei geringer Speicherung zerfallen, im anderen dagegen sehr reichlich Speichersubstanz in sich aufnehmen, bis sie so stark geschädigt werden, daß sie zugrunde gehen. So konnte es im Falle LINDAU<sup>7</sup> zu einer starken Auftreibung der Zellen wie beim Niemann-Pick kommen, während im Falle KÖHNE<sup>5</sup> und in unserem ersten Falle ein frühzeitiger Untergang der Zellen eintrat. Auch die einzelnen Ganglienzellen des gleichen Falles scheinen nicht gleichmäßig widerstandsfähig zu sein. So kommt es in den großen Ganglienzellen der Brücke und der Stammknoten zu einer deutlichen Speicherung, wenn auch nicht zu einer stärkeren Auftreibung der Zellen, während die kleinen Ganglienzellen, z. B. der Großhirnrinde eine erhebliche Speicherung nicht wahrnehmen lassen, aber doch zugrunde gehen. Nur gelegentlich kann man auch in ihnen Andeutungen von Speicherung sehen, vor allem eine Verdrängung des

Tigroids, so daß man berechtigt ist, in ihnen denselben Vorgang zu vermuten wie bei den größeren Ganglienzellen.

So gehen die gesamten Hirnveränderungen beim Morbus Gaucher des Säuglings mit der Speicherung einer Substanz, wahrscheinlich der Gauchersubstanz (Kerasin) in den Ganglienzellen einher. Damit besteht aber in dieser Hinsicht eine weitgehende Übereinstimmung mit der NIEMANN-PICKSchen Krankheit, während bisher gerade die Hirnveränderungen bei den beiden Erkrankungen als nicht vergleichbar gegolten hatten. Es scheint nur, als ob gewöhnlich das Sphingomyelin in viel reichlicherer Menge von den Ganglienzellen gespeichert werden kann, ehe sie so geschädigt werden, daß ihre Funktion leidet und sie schließlich zerfallen, als die Gauchersubstanz. Nach dem Zerfall kommt es auch beim Niemann-Pick zur Vermehrung der Gliazellen, zur Speicherung des Sphingomyelins in denselben, aber auch zur Gliafaservermehrung (BAUMANN, KLENK und SCHEIDEGGER<sup>1</sup>). So gleichen die Hirnveränderungen beim Niemann-Pick am meisten dem Falle LINDAU<sup>2</sup>.

Aber auch in der sonstigen Art der Speicherung bestehen zwischen der NIEMANN-PICKSchen Krankheit, die ja immer bei Kindern vorkommt, und dem Morbus Gaucher beim Säugling erhebliche Ähnlichkeiten. Während beim Morbus Gaucher des Erwachsenen nur die Retikulumzellen der Milz, des Knochenmarks und der Lymphknoten sowie die Sternzellen der Leber befallen sind, findet man beim Kind eine Ausdehnung auf sämtliche lymphatische Organe, auf Thymus, Nebennieren und Lungen. Kürzlich wurde von v. CUBE, SCHMITZ und WIENBECK<sup>3</sup> ein Fall von Niemann-Pick beschrieben, bei dem ebenfalls fast nur diese Organe erkrankt waren, während z. B. das Leber- und Nierenparenchym keine Speicherung aufwies. Die Ähnlichkeit der Speicherungsart in diesem Falle und in unseren Säuglingsgaucherfällen ist außerordentlich. Man bekommt den Eindruck, daß — abgesehen von der verschiedenen Substanz — ein ganz entsprechender Vorgang zu diesen Speicherungen führt. Vielleicht ist es nur die geringere Schädlichkeit des Sphingomyelins, besonders im Gehirn, die hier eine viel weitergehende Speicherung zuläßt, während die Entstehung oder Speicherung der Gauchersubstanz eben frühzeitig zur schweren Schädigung der Zellen der Medulla oblongata und damit zum Tode führt. Daß die Ursache der Speicherung bei Morbus Gaucher eine allgemeine Stoffwechselstörung ist, möchten wir mit LETTERER<sup>6</sup> annehmen. Die Ansicht einer primären Schädigung nur des Nervensystems, die WIENBECK<sup>3</sup> für die NIEMANN-PICKSche Krankheit äußerte, ist für den Morbus Gaucher bei der relativen Spärlichkeit der Speicherung in den Ganglienzellen und der gleichzeitigen erheblichen Speicherung in Milz, Leber und Lunge unwahrscheinlich. Der Nachweis einer Speicherung, wahrscheinlich der Gauchersubstanz, in den Ganglienzellen spricht auch, neben den chemischen Befunden von

KLENK, eindeutig gegen die TROPFSche<sup>10</sup> Hypothese einer Entwicklungshemmung des Zentralnervensystems infolge Zurückhaltung des Kerasins im retikulo-endothelialen System.

#### *Zusammenfassung.*

1. Bei einem Fall von Morbus Gaucher beim Säugling werden die histologischen Veränderungen im Gehirn beschrieben. Es werden nebeneinander Speicherungserscheinungen und degenerative Vorgänge an den Ganglienzellen gefunden.

2. Es besteht eine große Wahrscheinlichkeit dafür, daß die degenerativen Vorgänge an den Ganglienzellen Folge der Speicherung eines Lipoids, wahrscheinlich der Gauchersubstanz, sind. Die Gliawucherungen und der vereinzelt vorkommende Markscheidenzerfall sind Folge der Ganglienzellzerstörung.

3. Die Veränderungen sind am stärksten im Nucleus dentatus des Kleinhirns; dann folgen Brücke, Mittel- und Zwischenhirn, Medulla oblongata, Stammknoten, Groß- und Kleinhirnrinde und Rückenmark.

4. Vergleiche der Speicherungsorte beim Morbus Gaucher des Säuglings und bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit ergeben in den Grundzügen erhebliche Ähnlichkeiten bei beiden Krankheiten, woraus man auch auf Übereinstimmung in der Pathogenese schließen möchte.

#### **Literatur.**

<sup>1</sup> BAUMANN, KLENK u. SCHEIDEGGER: *Erg. Path.* **30**, 183 (1936). — <sup>2</sup> BÖHME: *Inaug.-Diss.* Köln 1944. — <sup>3</sup> v. CUBE, SCHMITZ u. WIENBECK: *Virchows Arch.* **310**, 631 (1943). — <sup>4</sup> HAMPERL: *Virchows Arch.* **271**, 147 (1929). — <sup>5</sup> KÖHNE: *Zieglers Beitr.* **102**, 512 (1939). — <sup>6</sup> LETTERER: *Verh. dtsh. med. Ges.* **31**, 12 (1938). — <sup>7</sup> LINDAU: *Acta psychiatr. (Københ.)* **5**, 167 (1930). — <sup>8</sup> OBERLING et WORINGER: *Rev. franç. Pédiatr.* **3**, 457 (1927). — <sup>9</sup> SCHAIRER: *Virchows Arch.* **309**, 726 (1942). — <sup>10</sup> TROPP: *Klin. Wschr.* **1936 I**, 562. — <sup>11</sup> FEYRTER: *Virchows Arch.* **296**, 645 (1936).

---