

Aus dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung Gießen, Neuropathologische Abteilung (Prof. Dr. J. HALLERVORDEN), und dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. E. RANDERATH).

## Histochemische Untersuchungen an den Globoidzellen der familiären infantilen diffusen Sklerose vom Typus Krabbe.

(Zugleich eine differentialdiagnostische Betrachtung der zentralnervösen Veränderungen beim Morbus Gaucher\*.)

Von

PAUL BERND DIEZEL.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. Februar 1955.)

### I. Einleitung.

Im Rahmen kürzlich mitgeteilter Untersuchungen an den primären Lipoidosen (amaurotische Idiotie, NIEMANN-PICKScher Erkrankung, Gargoylismus und Morbus Gaucher) lag es nahe, die von HALLERVORDEN als „Speicherungshistiocytose des kindlichen Gehirns“ bezeichnete Erkrankung näher zu verfolgen. Die beiden von HALLERVORDEN mitgeteilten Fälle werden durch zahlreiche im Mark meist an den Gefäßen liegende Riesenzellkonglomerate charakterisiert. Auf Grund des morphologischen Bildes der Riesenzellen, die HALLERVORDEN in Übereinstimmung mit NEUBÜRGER und EISNER von der Adventitia ableitet, sowie nach dem Charakter der Entmarkung, die Folge der mesodermalen Riesenzellbildung sein könnte, und wegen der gleichzeitig beobachteten Riesenzellen in den Lungen mit Hämosiderose in der Beobachtung von EISNER, wird von HALLERVORDEN ein Vergleich mit dem Morbus Gaucher als berechtigt angesehen.

Die hier zu besprechende Erkrankung wurde vordem und auch in neuerer Zeit wieder als eine seltene, besondere Form der familiären, degenerativen diffusen Hirnsklerose aufgefaßt, von der wir mit HALLERVORDEN vorläufig 3 verschiedene Gruppen unterscheiden. Zum besseren Verständnis des Stoffes seien diese kurz aufgezählt.

1. Diffuse Sklerosen mit *normalem* Abbau der Markscheidenlipide.  
a) Die einfache degenerative diffuse Hirnsklerose.

b) Die PELIZÄUS-MERZBACHERSche Krankheit. In den typischen Fällen bleiben häufig sog. Markinseln stehen. SEITTELBERGER hat kürzlich im Rahmen einer Untersuchung an 3 erkrankten Brüdern einen guten Überblick über diese Form der diffusen Sklerose gegeben.

\* Die Untersuchung wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

2. Diffuse Sklerosen mit *abnormalem* (verzögertem) Abbau der Markscheidenlipoide.

a) Die Leukodystrophie nach SCHOLZ, BIELSCHOWSKY und HENNEBERG. Diese Form ist die häufigste der hier aufgeführten diffusen Hirnsklerosen. Die Entmarkung breitet sich symmetrisch vom Ventrikel zur Rinde hin aus. Sie wird in *allen* Altersstufen beobachtet. Die Abbaustoffe der Markscheiden werden häufig als sog. „Prälimpoide“ im Entmarkungsbezirk angetroffen. Einzelne Fälle sind durch Anhäufung metachromatischer Lipoide ausgezeichnet<sup>1</sup>.

b) Die diffuse Sklerose vom Typus KRABBE. Als Charakteristikum ist neben einer Bevorzugung des frühen Kindesalters das Auftreten von Riesenzellen, sog. Globoidzellen, zu nennen.

3. Besondere Fälle von diffuser Sklerose, die a) durch dysplastischen Einschlag, b) durch Beziehungen zum Hirnödem ausgezeichnet sind.

Wir wenden uns jetzt im besonderen der unter 2, b beschriebenen Form (Typus KRABBE) zu und verweisen auf die zusammenfassende Darstellung der bisher bekanntgewordenen histologisch untersuchten Beobachtungen bei HALLERVORDEN im Rahmen des Beitrages „Die degenerativen diffusen Sklerosen“ im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, B. 13/1. Die 16 bisher untersuchten Fälle dieser Erkrankungsform verteilen sich auf 7 Familien. 5mal liegen Einzelbeobachtungen vor. Pathologisch-anatomisch geht der Prozeß wie alle anderen diffusen Sklerosen mit einer Hirnatrophie einher. In beiden Hemisphären kommt es unter Erhaltung der U-Fasern zu teils diffusen, teils herdförmigen Entmarkungen (Abb. I). Die Herde können sich bis zum Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark ausbreiten. In der Rinde werden gelegentlich Ganglienzellausfälle beschrieben. Die Erkrankung erhält ihr besonderes Gepräge durch das Auftreten sog. Globoidzellen (COLLIER und GREENFIELD), eigentümlicher mehrkerniger Riesenzellen<sup>2</sup>, die vorwiegend längs der kleinen Gefäße (Capillaren und Venolen), aber auch frei im Gewebe liegend angetroffen werden. Die Zellen erreichen eine Größe bis zu 50—60  $\mu$ . Sie haben mehrere (1—4 und mehr) meist peripher des runden bis längs-ovalen Körpers angeordnete Kerne mit wechselnd hohem, jedoch meist mäßigem Chromatingehalt und langer Gestalt. Das Cytoplasma ist vorwiegend einheitlich opak. Gelegentlich sind feine Körnchen eingelagert. Diesen Zellen wird verschiedenartige Herkunft zugeschrieben. NEUBÜRGER, EISNER und später HALLERVORDEN leiten sie vom Mesoderm ab. Andere halten die Riesenzellen für umgewandelte Astroglia (GUILLAIN und Mitarbeiter, BONHOFF,

<sup>1</sup> Beobachtungen wurden in letzter Zeit von NORMAN, RUSSELL-BRAIN und GREENFIELD sowie FEIGIN mitgeteilt.

<sup>2</sup> KRABBE und später DE LANGE bezeichnen die Riesenzellen als „epitheloide Zellen“, BLACKWOOD und CUMINGS nennen sie „globoid-bodies“.

PEIFFER). BLACKWOOD und CUMINGS glauben an eine Beteiligung der Mikroglia: Die beim Entmarkungsprozeß anfallenden Produkte formieren sich größtenteils zu unscharf begrenzten Massen („Myelin bodies“ FERRARO), die von ein oder mehreren Hortegagliazen unter Zusammenschluß zu Riesenzellen (globoid-bodies) aufgenommen werden. DE LANGE sieht Beziehungen zur Myelinisationsglia (ROBACK und SCHERER). Schließlich werden die granulomartigen Zellwucherungen als



Abb. 1. Diffuse Sklerose vom Typ KRABBE (Fall 1). (Heidenhain-Wölke, 1:1,4.) Ausgedehnte Entmarkung im Großhirn. U-Fasern und einzelne Markbündel im Nucl. caudatus und Putamen sind erhalten geblieben.

blastomatös bezeichnet, dabei wird eine Beteiligung der Astroglia vermutet (EINARSON und Mitarbeiter).

Die erste Beschreibung eines derartigen Falles geht auf BENEKE (1908) zurück. Eine ausführliche Besprechung der einschlägigen Literatur würde den Rahmen unserer Untersuchung übersteigen. Wir verweisen erneut auf die zusammenfassende Darstellung bei HALLERVORDEN und begnügen uns, die Arbeiten mit gesicherten Fällen aufzuzählen: KRABBE (1916), NEUBÜRGER (1922), COLLIER und GREENFIELD (1924), EISNER (1924), DE LANGE (1940), EINARSON, NEEL und STRÖMGREN (1944), HALLERVORDEN (1948), KAIJSER und LUNDQUIST (1948), BLACKWOOD und CUMINGS (1954). Fälle von BONHOFF, PEIFFER und STAMMLER sind noch nicht publiziert. Die Entmarkung tritt vorwiegend bei Kindern beiderlei Geschlechts in den ersten Lebensmonaten bzw. Jahren auf. GUILLAIN, BERTRAND und GRUNER (1941) haben allerdings die charak-

teristischen Veränderungen auch bei einem 27jährigen Mann gefunden. Durch eine weitere Beobachtung bei einer 38jährigen Frau (VERHAART)<sup>1</sup> kommt zum Ausdruck, daß der Typ 2b der diffusen Sklerose durch eine alleinige Altersabgrenzung nicht ausreichend gekennzeichnet ist. So lange wir über die kausale Genese der diffusen Sklerose keine genauen Kenntnisse haben, halten wir das von HALLERVORDEN nach anatomischen Gesichtspunkten vorgelegte Einteilungsprinzip für angebracht. In die Reihe der Fälle vom Typus KRABBE sollten nur anatomisch gesicherte Beobachtungen aufgenommen werden, deren Entmarkungsprozeß durch das Auftreten von Globoidzellen charakterisiert ist.

Von einer *histochemischen* Untersuchung der diffusen Sklerose vom Typus KRABBE konnte eine Klärung der Frage erwartet werden, ob die Globoidzellen resorbierende Abbauprodukte zerfallener Markscheiden als Speicherstoffe enthalten oder ob sie infolge einer eigenen intermediären Stoffwechselstörung Produkte ihres Stoffwechsels im Cytoplasma angereichert haben. Einmal wäre der Prozeß als *sekundäre* Stoffaufnahme, das andere Mal als *primäre* Speicherung zu bezeichnen.

Nachdem BLACKWOOD und CUMINGS das Material in den Globoidzellen infolge einer positiven PAS-Reaktion als Cerebrosid angesprochen haben und bei der chemisch-analytischen Untersuchung ihres Falles die Cerebrosidwerte des Markes gegenüber der Norm erhöht waren, schienen zunächst wieder einige Momente für den Gedanken HALLERVORDENS zu sprechen, diese Erkrankung mit dem Morbus Gaucher zu vergleichen, bei dem bekanntermaßen Cerebroside in den erkrankten reticulohistiozytären Zellen von Milz, Leber, Knochenmark u. a. gespeichert werden. Auch die „Gaucherzellen“ lassen sich mittels der PAS-Reaktion gut darstellen. Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, die bisher nicht einheitlich beurteilten Veränderungen am ZNS bei gesichertem Morbus Gaucher kritisch zu besprechen und dabei die Frage zu prüfen, ob eine isolierte Erkrankungsform des Morbus Gaucher im ZNS vorkommen könnte, so wie dies für die amaurotische Idiotie im Rahmen der Sphingolipoidosen (NIEMANN-PICKSche Erkrankung) angenommen wurde. In diesem Zusammenhang können wir die Ergebnisse eines durch charakteristische Veränderungen an Milz und Leber gesicherten Morbus Gaucher mitteilen, dessen Gehirn wir eingehend untersucht haben.

Wir stellen demnach unserer Untersuchung folgende Fragen voran:

1. Hat die diffuse Sklerose vom Typus KRABBE Beziehungen zum Morbus Gaucher? Im besonderen: Ist sie eine GAUCHERSche Erkrankung mit isoliertem Befall des Gehirns?

2. Welche Veränderungen werden bei durch Milz-, Leber-, Lymphknotenbefunde gesichertem Morbus Gaucher am ZNS angetroffen?

<sup>1</sup> Noch stärker als bei der Beobachtung von GUILLAIN und Mitarbeitern zeichnet sich der Fall von VERHAART durch eine fleckförmige Entmarkung aus, so daß der Autor den Prozeß als multiple Sklerose bezeichnet.

*II. Material.*

Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Dr. BLACKWOOD<sup>1</sup> vom National Hospital, London, Queen Square, Herrn Dr. PEIFFER von der Forschungsanstalt für Psychiatrie in München (Direktor: Prof. Dr. W. SCHOLZ) und Herrn Dozent Dr. BONHOFF, Göttingen, konnten wir histochemische Untersuchungen an 3 Fällen von diffuser Sklerose mit sog. Globoidzellen durchführen. Den Kollegen

*Tabelle 1.*

Lfd. Nr.	Name, Alter, Geschlecht E.-Nr.	Krankheitsdauer	Diagnose	Einsender	Anmerkungen
1	D. B., ♂, 3 J., 2 Mon., 54. 64	2—3 Jahre	diffuse Sklerose Typus KEABBE	Dr. W. BLACK- WOOD, London	Einzelfall. 3 ge- sunde Geschwister. An den Körper- organen außer einer Bronchopneumonie kein pathologischer Befund
2	W. W., ♂, 8 $\frac{1}{2}$ Mon. 158/54	geistig zurück- gebliebenes Kind, seit 1 Mon. Krämpfe, Spasmen, Erbrechen	desgl.	Dr. J. PEIFFER, München, For- schungsanstalt für Psychiatrie (Dir.: Prof. Dr. SCHOLZ)	Einzelfall. Außer einer ascend. Pyelo- nephritis sowie einer Bronchopneumonie an den Körper- organen kein patho- logischer Befund
3	R. J. ♂, 2 J., 10 Mon., 4/54	10 Monate	desgl.	Dozent Dr. BONHOFF, Göttingen	Eine Schwester er- krankte unter ähn- lichen Erschei- nungen und verstarb im gleichen Alter. Ein noch lebender Bruder ist gesund. Pathologisch-anato- misch bestand an den Körperorganen abgesehen von einer gewissen Hyper- plasie des lymphati- schen Gewebes und einer Pneumonie (Todesursache) kein pathologischsr Befund.
4	M. F., ♂, 61 Jahre, 54. 37	Milzvergrößerung seit Jugend	M. Gaucher	Prof. E. SCHAIRER, Ulm	Über gleichartige Erkrankungen in der Familie ist nichts bekannt. Milzgewicht 700 g, Tod an Hirnblutung nach Sturz

<sup>1</sup> Wir danken Herrn H. M. CORONER und dem Medical Committee of the National Hospital, Queen Square, für die Genehmigung, die histochemischen Befunde an dem Londoner Material zu publizieren.

sei für die Überlassung des Untersuchungsmaterials vielmals gedankt. Der Fall aus London wurde von W. BLACKWOOD und I. N. CUMINGS im Rahmen andersartiger Fälle von diffuser Sklerose bereits publiziert<sup>1</sup>. Die histopathologischen Befunde des Münchener Falles plant PEIFFER<sup>2</sup> vergleichend mit anderen Fällen von diffuser Sklerose aus dem SCHOLZSchen Institut zu veröffentlichen. Wir werden uns demzufolge auf die Mitteilung der histochemischen Befunde an dem im Markraum lokalisierten Prozeß beschränken und nur eine sich aus den Befunden ergebende kurze Stellungnahme zur Cytogenese der Globoidzellen anschließen.

Das Untersuchungsmaterial eines Falles von Morbus Gaucher wurde uns von Herrn Prof. SCHAIRER, Ulm, dem wir auch an dieser Stelle vielmals danken, freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Wir wollen an Hand dieses Falles versuchen, einen Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen Globoidzellen und Speicherzellen beim Morbus Gaucher zu liefern.

### *III. Methoden.*

Eine ausführliche Beschreibung unserer histochemischen Methodik findet sich in Virchows Archiv Bd. 326, S. 89, 1954, auf die wir hier verweisen. Weitere Einzelheiten zur histochemischen Technik bitten wir den monographischen Darstellungen von PEARSE und LISON zu entnehmen. Wir begnügen uns hier mit einer Aufzählung der angewandten Färbungen und Reaktionen.

#### I. Allgemeine Färbungen:

1. Hämatoxylin-Eosin.
2. Toluidinblau.
3. Kresylviolett.
4. van Gieson.
5. Azan.
6. Perdrau (Bindegewebsversilberung).
7. Bodian (Achsencylinderversilberung).
8. Bielschowsky (Achsencylinderversilberung).

#### II. Histochemische Reaktionen zum Nachweis von Polysacchariden:

1. Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion (PAS) (McMANUS, LILLIE, HOCHKISS).
2. Acetylierungstest nach McMANUS und CASON.
3. Bromierungstest (LILLIE).
4. Färbung mit Alcianblau (LISON).
5. Prüfung der Eisenbindungen mit dialisiertem Eisen (HALE).
6. Nachweis der Kohlenhydratverbindungen im Schnitt mit  $\alpha$ -Naphthol.
7. Darstellung der Kohlenhydrate mit der Orcin-Schwefelsäurereaktion.

#### III. Reaktionen zum Nachweis von Proteinen:

1. Gekoppelte Tetrazoniumreaktion (DANIELLI). Damit werden die aromatischen Aminosäuren, Tyrosin, Tryptophan, Histidin erfaßt.
2. Benzoylierung der aromatischen Aminosäuren.
3. MILLONSche Reaktion zum Nachweis von Tyrosin.

<sup>1</sup> BLACKWOOD, W., u. I. N. CUMINGS: J. Neurol., Neurosurg. a. Psychiatr. **17**, 33—49 (1954).

<sup>2</sup> PEIFFER hat hierüber auf einem Hauskongreß anlässlich des 65. Geburtstages von Herrn Prof. SCHOLZ (15. 12. 54) vorgetragen.

- IV. Methoden zum Nachweis von Lipoiden:
1. Färbung mit Sudan III-Lösung.
  2. Färbung mit Sudan-Schwarz-B.
  3. Perameisensäure-Leukofuchsinreaktion (Darstellung der Äthylenverbindungen).
  4. Probe mit SCHIFRSchem Reagens auf freie Carbonylgruppen.
  5. Phospholipoidreaktionen nach OKAMOTO, SHIMAMOTO, UEDA, KUSUMOTO und SHIBATA.
- V. Allgemeine histochemische Reaktionen:
1. Messung der Basophilie, Bestimmung des relativen isoelektrischen Punktes im Gewebe (PISCHINGER, PEARSE).
  2. Prüfung der Metachromasie mit Thiacinfarbstoffen (Thionin).
  3. Einschlußfärbung nach FEYTER.
  4. Extraktionsversuche mit Fettlösungsmittern.
  - 4 a. Chloroform-Methylalkohol 1:1 bei 65° 20 Std.
  - 4 b. Pyridin bei 5° 12 Std.
  - 4 c. Pyridin bei Zimmertemperatur 12 Std.
  - 4 d. Pyridin bei 37° 30 Std.

#### *IV. Histochemisches Verhalten der einzelnen Strukturelemente.*

Tabelle 2. *Diffuse Sklerose vom Typus KRABBE<sup>1</sup>.*

Histo- chemische Reaktion	Globoidzellen		Markscheiden	
	Gefrier	Paraffin	Gefrier	Paraffin
I.	hellrot	hellrot	hellrot	hellrot
	schwach	schwach	schwach	schwach
	metachromatisch	metachromatisch	metachromatisch	metachromatisch
	hellblau	hellblau	hellblau	hellblau
	graugelb	graugelb	graugelb	graugelb
	schwach hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau
II.	geschwärzte	geschwärzte	Achsencyylinder	Achsencyylinder
	Granula	Granula	gelichtet	gelichtet
III.	rot	rot	rot	rot
	negativ	negativ	negativ	negativ
	rot	rot	rot	rot
	blau	blau	negativ <sup>2</sup>	negativ
	blau	blau	schwach blau	schwach blau
	rotviolett	rotviolett	rotviolett	rotviolett
	rotviolett	rotviolett	rotviolett	rotviolett
III.	rotbraun	rotbraun	schwach-rotbraun <sup>3</sup>	schwach-rotbraun
	negativ	negativ	negativ	negativ
	hellrot	hellrot	hellrot	hellrot

<sup>1</sup> Die einzelnen Strukturelemente zeigen im Fall 1, 2 und 3 völlige Übereinstimmung und werden daher in der Tabelle gemeinsam behandelt. Die wiedergegebenen Befunde gelten für alle drei Fälle.

<sup>2</sup> Am Gefrierschnitt kommen an unfixiertem Material oder nach Bleiacetatfixierung zwischen den Markscheiden Alcianblau-positive Substanzen zur Darstellung, die wir als die Grundsubstanz des ZNS bezeichnen.

<sup>3</sup> Es wird hier offenbar das Neurokeratin der Markscheide dargestellt.

Tabelle 2. (Fortsetzung.)

Histo- chemische Reaktion	Globoidzellen		Markscheiden	
	Gefrier	Paraffin	Gefrier	Paraffin
IV. 1	schwach orange	negativ	schwach orange	negativ
	2 grauschwarz	grauschwarz	2 schwarz	schwarz
	3 schwach rot	schwach rot	3 schwach rot	schwach rot
	4			
	5 rotviolett	rotviolett	5 rotviolett	rotviolett
V. 1	p <sub>H</sub> 1,4	p <sub>H</sub> 4,0—4,5	p <sub>H</sub> 1,4	p <sub>H</sub> 5,2
	2 einzelne schwach	einzelne schwach	2 metachromatisch	negativ
	metachromatisch	metachromatisch		
	3 einzelne schwach	einzelne schwach	3 metachromatisch	negativ
	metachromatisch	metachromatisch		
4a	nicht gelöst	nicht gelöst	Myelin gelöst	Myelin gelöst
	4b nicht gelöst	nicht gelöst	Myelin gelöst	Myelin gelöst
	4c nicht gelöst	nicht gelöst	Myelin gelöst	Myelin gelöst
	4d Glykolipoide	Glykolipoide	Glykolipoide	Glykolipoide
	nicht gelöst	nicht gelöst	gelöst	gelöst

Tabelle 3 *Morbus Gaucher*

Histo- chemische Reaktion	Protoplasma der Gaucherzellen der Milz		Geblähzte Adventitialzellen der Hirngefäße	
	Gefrier	Paraffin	Gefrier	Paraffin
I. 1	hellrot	hellrot	hellrot	hellrot
2	schwach hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau
3	schwach hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau
4				
5	schwach hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau
6	keine versilberbaren Granula		keine versilberbaren Granula	
II. 1	rot	rot	rot	rot
2	negativ	negativ	negativ	negativ
3	rot	rot	rot	rot
4	hellblau	hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau
5	schwach hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau	schwach hellblau
6	rotviolett	rotviolett	rotviolett	rotviolett
III. 1	rotbraun	rotbraun	rotbraun	rotbraun
2	negativ	negativ	negativ	negativ
3	hellrot	hellrot	hellrot	hellrot
IV. 1	blaßorange	negativ	negativ	negativ
2	dunkelgrau	dunkelgrau	dunkelgrau	dunkelgrau
3	hellrot	hellrot	hellrot	hellrot
4				
5	rotviolett	rotviolett	rotviolett	rotviolett
V. 1	p <sub>H</sub> 1,4—1,6	p <sub>H</sub> 5,4	p <sub>H</sub> 1,6	p <sub>H</sub> 5,4
2	schwach	keine	schwach	keine
3	metachromatisch	Metachromasie	metachromatisch	Metachromasie
	schwach	keine	schwach	keine
4a	metachromatisch	Metachromasie	metachromatisch	Metachromasie
	Glykolipoide	Glykolipoide	Glykolipoide	Glykolipoide
4b	nicht gelöst	nicht gelöst	nicht gelöst	nicht gelöst
4c	nicht gelöst	nicht gelöst	nicht gelöst	nicht gelöst
4d	nicht gelöst	nicht gelöst	nicht gelöst	nicht gelöst

*V. Kurzer Bericht über die Histopathologie der 3 Beobachtungen  
mit Stellungnahme zur Cytogenese der Globoidzellen.*

Bei der Besprechung der drei Fälle von diffuser Sklerose (Typus KRABBE) beschränken wir uns im wesentlichen auf eine Stellungnahme zur Cytogenese der Abraumzellen im Entmarkungsbereich. Während die großen mehrkernigen Globoidzellen vorwiegend in engem Kontakt zu Capillaren und Venolen liegen, ist der Zellreichtum des entmarkten

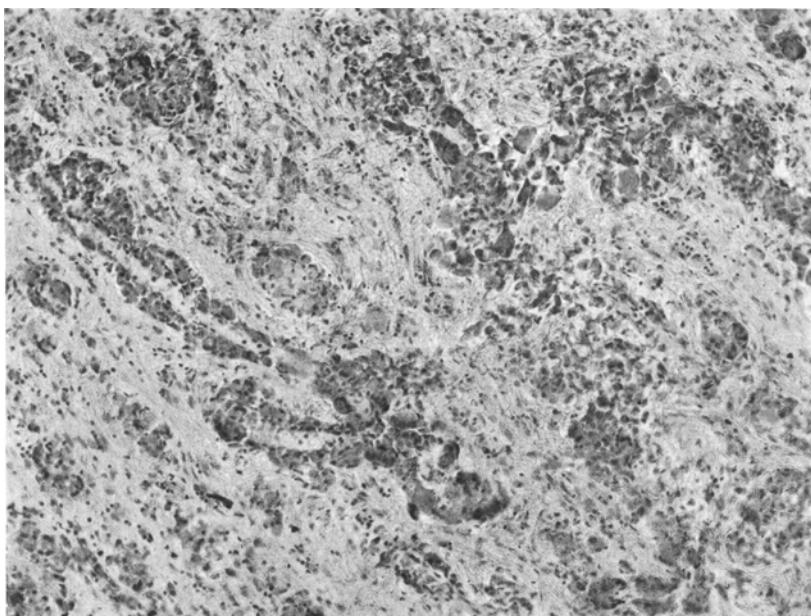


Abb. 2. Diffuse Sklerose vom Typ KRABBE (Fall 2). (PAS, 120mal.) Entmarkungsbereich mit starker cellulärer Reaktion. Vorwiegend perivaskulär angeordnete Globoidzellnester. Dazwischen liegen vermehrte und vergrößerte Zellen der Astro- und Mikroglia.

Gewebes durch vermehrte und vergrößerte Astroglia- sowie eingestreute Mikrogliazellen bedingt (Abb. 2—4). Dieser Sachverhalt lässt sich besonders schön an den Präparaten nach gekoppelter Tetrazoniumreaktion erkennen. Die eiweißhaltigen Zellfortsätze der Gliazellen kommen mit dieser Methode sehr gut zur Darstellung<sup>1</sup>. Man erhält ein anschauliches Bild vom Faserreichtum in der Entmarkungszone, der bei näherer Beobachtung in erster Linie auf die Astrogliavermehrung zurückzuführen ist. Die Astrocyten sind meist stark vergrößert, sie enthalten in ihrem Cytoplasma reichlich Glykolipoide und vereinzelt kleine Granula. Der Kern ist relativ groß (größer als die Kerne der Globoidzellen an den

<sup>1</sup> Die Tetrazoniumreaktion ist unseres Erachtens den Silbermethoden zur Faserdarstellung überlegen, weil Imprägnierungsartefakte wegfallen.

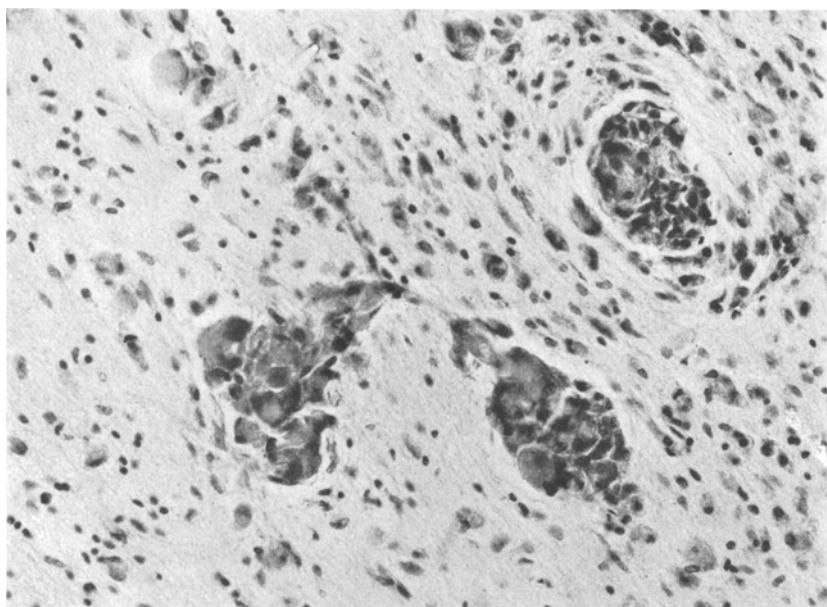


Abb. 3. Diffuse Sklerose vom Typ KRABBE (Fall 2). (PAS, 250mal.) Drei perivasculäre Globoidzellnester.

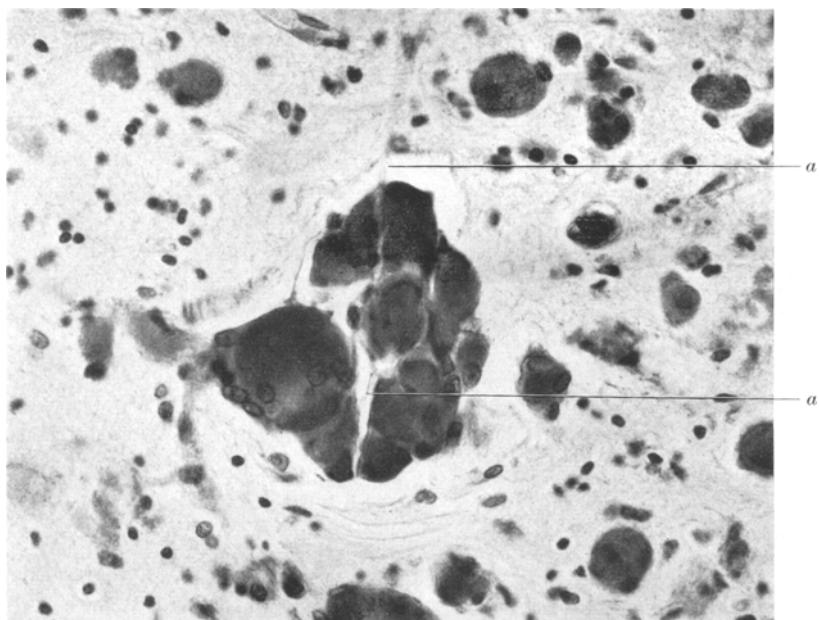


Abb. 4. Diffuse Sklerose vom Typ KRABBE (Fall 2). (PAS, 420mal.) Perivasculäres Globoidzellnest. *a* Capillare.

Gefäß en) rund bis längsoval, meist leicht exzentrisch gelagert und mäßig chromatinreich. Es werden Zellformen angetroffen, wie sie SCHOLZ im Rahmen einer Studie über Metamorphosen der astrocytäre Glia beschrieben hat (vgl. Abb. 3 dieser Arbeit). Die Mikrogliazellen sind gleichfalls vermehrt und haben sich meist zu gliogenen Körnchenzellen umgewandelt. Die kleinen Zellen haben große Mengen von Glykolioiden aufgenommen. Mit der Zellvergrößerung haben sie ihre Fortsätze eingebüßt. Oft liegen die gliogenen Körnchenzellen in Nähe der Globoidzellen an den Gefäß en.

Die *Cytogenese* der Globoidzellen ist, wie eingangs schon gesagt, umstritten. PEIFFER hat erst kürzlich diese Frage erneut aufgegriffen und in Übereinstimmung mit GUILLAIN und BONHOFF die Zellen von der Astroglia abgeleitet. Er stützt sich auf nach BIELSCHOWSKY gefärbte Präparate, die Übergangsformen zwischen Astrocyten und Globoidzellen erkennen ließen. Erstere sollen bei zunehmender Aufblähung schließlich ihre Fortsätze verlieren. Obwohl wir zahlreiche Präparate u. a. auch nach BIELSCHOWSKY, PERDRAU und BODIAN versilbert haben, konnten wir keine Übergangsformen finden. Dabei sei nochmals auf die gute Darstellung der Gliafasern mit der Tetrazoniumreaktion hingewiesen.

Wenn wir mit NEUBUERGER, EISNER und HALLERVORDEN erneut die mesodermale Genese der Globoidzellen vertreten, so haben wir dafür folgende Gründe: 1. Die Globoidzellen bilden keine oder nur ganz vereinzelt kurze Fasern. Der sie umgebende Faserknäuel stammt von in der Nähe liegenden Astrocyten. 2. Die Lagebeziehung zu den Capillaren ist auffallend eng. Die Gefäß e 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, was in Anbetracht der Prozeßausdehnung für viele derartige Zellen zutreffen wird. 3. Die Bildung mehrkerniger Riesenzellen liegt im Leistungsbereich mesodermaler Zellelemente (Beispiele: Fremdkörperriesenzellen, LANGHANSsche Riesenzellen, Speicherungsriesenzellen beim Morbus Gaucher). Auf die morphologischen Ähnlichkeiten zu den angeführten Zelltypen sei hingewiesen. Unseres Wissens ist die Bildung derartiger Riesenzellen weder von der Astro-<sup>1</sup> noch Mikroglia bekannt. 4. Im weiteren spricht der längliche, mäßig chromatinreiche Zellkern für eine Abstammung von Adventitialzellen.

Mit genügender Sicherheit wird die Frage nach der Herkunft der Globoidzellen heute nicht entschieden werden können. Auch die

<sup>1</sup> Die sog. CREUTZFELDSchen Riesenzellen mit ihren vermutlich durch Polyploidie entstandenen kreisförmig in der Zellmitte angeordneten kleinen Kernen werden von der Astroglia abgeleitet. Sie haben keine Beziehungen zu den anders strukturierten Globoidzellen.

Histochemie kann hier nicht weiterhelfen. Unseres Erachtens ist die Frage der Histogenese dieser einen Zellart aus der Gruppe der Abraumzellen nicht von wesentlicher Bedeutung für die Klärung der Pathogenese der diffusen Sklerose an sich, wenn auch das Auftreten der großen Globoidzellen für die KRABBESEsche Form der diffusen Sklerose charakteristisch ist und diese Zellen bei keinem anderen Entmarkungsprozeß beobachtet werden. Mit Anerkennung der mesodermalen Genese der Globoidzellen soll die erhebliche Beteiligung der Astro- und Mikroglia am Abraum- und Speicherungsprozeß nicht geschmälert werden. Dabei soll nicht in Abrede gestellt werden, daß ein Teil der großen, faserarmen, aber stets einkernigen Abraumzellen von den Astrocyten abstammen kann. Schließlich können auch einmal mehrere resorptiv tätige Mikrogliazellen derartig um einen sog. freien Myelinkörper gelagert sein, daß globoidzellartige Bilder vorgetäuscht werden (vgl. BLACKWOOD und CUMINGS). *Für die Mehrzahl der im Prozeß vorherrschenden gefäßnahen Globoidzellen möchten wir jedoch auf Grund formalgenetischer Beziehungen zu mesodermalen Riesenzellen die Ableitung von adventitalen Zellelementen für wahrscheinlich halten<sup>1</sup>.*

Unser Gaucherfall zeigt in Milz und Leber die typischen reticulo-histiocytären Speicherzellen. Die Lungen nehmen am Speicherungsprozeß nicht teil. Knochenmark konnte nicht untersucht werden. An den übrigen Körperorganen war außer einer Prostatahypertrophie und Zeichen einer allgemeinen Anämie der inneren Organe kein nennenswerter Befund zu erheben. Das einen Tag nach dem Tod sezerte Gehirn haben wir eingehend untersucht. Wir verzichten auf eine Beschreibung der frischen traumatischen Hirnblutung, die in der linken Großhirnhemisphäre, Brücke und linkem Hirnschenkel lokalisiert ist. Sie ist als unmittelbare Todesursache zu bezeichnen.

Auf der Suche nach Veränderungen am ZNS, die in den Rahmen einer GAUCHERSchen Krankheit gehören könnten, sind wir auf 2 verschiedenartige Befunde gestoßen: Einerseits werden wir die kleinen Gefäße, andererseits die Ganglienzellen einer näheren Betrachtung unterziehen müssen. Führt man an den Schnitten eine PAS-Reaktion aus, dann treten an zahlreichen kleinen und mittleren Gefäßen in Rinde und Mark des Groß- und Kleinhirns *Zellsäume adventitaler Zellelemente* deutlich hervor (Abb. 5). Die Zellen enthalten ein schwerlösliches Glykolipoid. Sie haben ein homogenes Cytoplasma, in das nur vereinzelt kleine Granula eingelagert sind. Die vermehrten Adventitialzellen sind

<sup>1</sup> LINZBACH ist kürzlich auf die formale Genese der LANGHANSschen und Fremdkörperriesenzellen eingegangen. Unter Hinweis auf FRESEN wird betont, daß syncytial verbundene Zellen zur Riesenzellbildung prädestiniert sind und leichter konfluieren können als selbständige, isolierte Zellen. Eine derartige cytoplasmatische Kontinuität ist bei den Zellen des reticulo-histiocytären Systems gegeben.

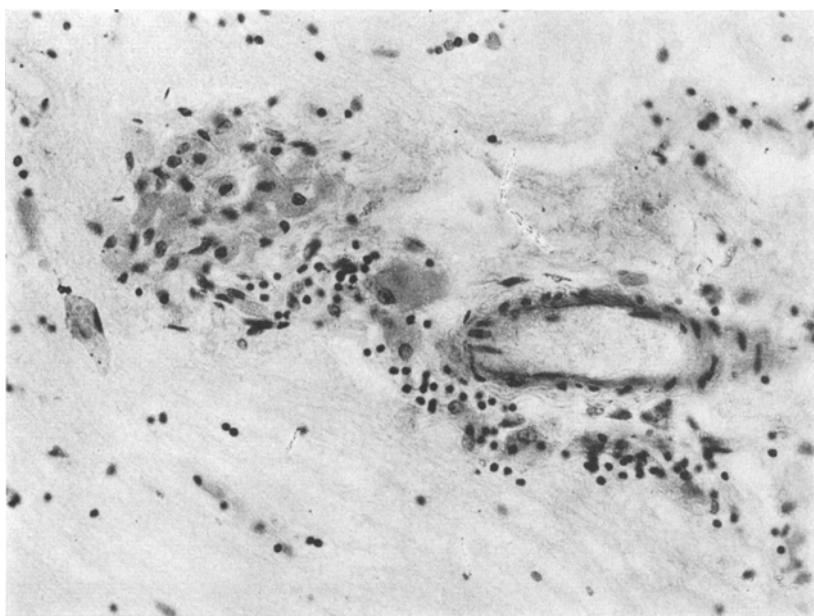


Abb. 5. Morbus Gaucher (Fall 3). (PAS, 280mal.) Speichernde Adventitialzellen im Großhirn.

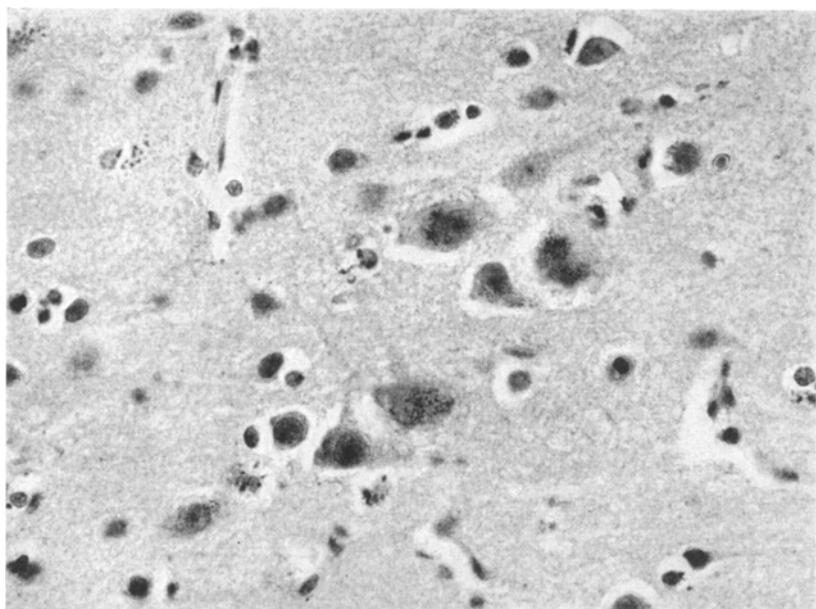


Abb. 6. Morbus Gaucher (Fall 3). (PAS, Paraffinschnitt, 440mal.) PAS-positive Granula (Lipofuscin) im Cytoplasma der Ganglien- und Gliazellen.

vergrößert, der Zellkern liegt hin und wieder leicht exzentrisch. Zwei- oder dreimal konnten wir in den Zellen 2—3 Kerne beobachten. Entzündliche Infiltrate fehlen.

Die *Ganglienzellen* von Großhirnrinde, Stammganglien, Medulla oblongata und Kleinhirn sind fast durchweg infolge feinkörniger Einlagerungen leicht aufgetrieben (Abb. 6). Im besonderen enthalten die großen Pyramidenzellen der vorderen Zentralregion, die Ganglienzellen der unteren Olive, des Nucleus dentatus und die Purkinjezellen feine Granula von hellgelber Farbe. Aber auch die den Ganglienzellen benachbarte Astro- und Mikroglia zeigt in ihrem Protoplasma gleichartige feine Granula. Es handelt sich hier, wie später genauer ausgeführt wird, um Lipofuscinablagerungen. Die Markscheiden sind unauffällig. Fettkörnchenzellen, Gliaknötchen, perivaskuläre Entmarkungen u. a. werden vermißt. Auch die weichen Hämme sind bis auf geringfügige Adventitialzellvermehrungen und -vergrößerungen regelrecht ausgebildet.

#### *VI. Diskussion der histochemischen Befunde.*

Das Ergebnis unserer histochemischen Untersuchungen erlaubt einen Rückschluß auf die Substanzen in den Speicherzellen. Die 3 Fälle von diffuser Sklerose (Typus KRABBE) zeigen im Ausfall der Reaktionen Übereinstimmung. Sie können daher gemeinsam behandelt werden. Der positive Befund nach Kohlenhydrat- und Lipoidreaktionen demonstriert die Glykolipoidnatur der Stoffe in den Riesenzellen. Metachromasie und mit den Markscheiden übereinstimmender Ausfall der Methylenblaubindung ( $p_H$  1,4—1,6) dürfen als beweisend dafür angesehen werden, daß in den Zellen Markscheidenprodukte enthalten sind. Auch die frei im Gewebe liegenden großen PAS-positiven und sudanophilen tropfenförmigen Massen (freie Myelinkörper, FERRARO) zeigen im Gefrier- und Paraffinschnitt bei den Kohlenhydrat- und Lipoidreaktionen das Verhalten der Markscheidencerebroside. Beim Ausfall der gekoppelten Tetrazoniumreaktion, Alcianblaufärbung und den Löslichkeitsprüfungen ist jedoch ein zum Myelin unterschiedliches Verhalten zu verzeichnen: Die beiden zuerst genannten Reaktionen<sup>1</sup> sind positiv, es besteht extrem schwere Löslichkeit der gespeicherten Stoffe in Fettlösungsmitteln. Wir möchten diesen Befund in Analogie setzen zu dem von uns beschriebenen Verhalten der Mikrogliazellen bei der infantilen Form der amaurotischen Idiotie. Hier waren im Gegensatz zu den Speicherstoffen in den Ganglienzellen die sekundär von den Abraumzellen aufgenommenen Stoffe ebenfalls schwer löslich, Alcianblau und Tetrazonium positiv. Aus diesem Befund haben wir geschlossen, daß die resorptivtätigen Mikrogliazellen den aufgenommenen Stoff an *Eiweißkörper*

<sup>1</sup> Die normale Markscheide gibt eine schwach positive gekoppelte Tetrazoniumreaktion. Es reagiert hier offenbar das „Neurokeratin“ der Markscheide.

gebunden haben. In gleicher Weise möchten wir jetzt die Änderung des Verhaltens gegen Fettlösungsmittel und die starke positive Eiweißreaktion als Ausdruck einer aktiven Zelleistung und Bindung der Markscheiden-Glykolipoide an Eiweißkörper ansehen. Dabei kennzeichnet die relativ schwache aber deutlich positive Alcianblaufärbung der speichern den Gliazellen und insbesondere der Globoidzellen die *sekundäre Aufnahme* der Stoffe aus der Umgebung, dem Zwischengewebe. Wie bei der amaurotischen Idiotie nehmen auch hier die resorptiv tätigen Zellen mit dem Resorptionsprozeß gleichzeitig Teile der sog. Grundsubstanz auf, für die wir auf Grund histochemischer Untersuchungen die Qualitäten eines sauren Mucopolysaccharids finden konnten. Wieweit die sich Alcianblau positiv anfärbenden Stoffe mit den phagocytierten Glykolipoiden oder den Eiweißkörpern Bindungen eingehen, kann nicht gesagt werden.

Nicht nur die Globoidzellen, sondern auch die in den Randzonen der Herde teils im Gewebe, teils perivasculär anzutreffenden gliogenen Körnchenzellen sowie die gewucherten Astrocyten geben eine positive Tetrazonium- und Alcianblaufärbung. Das in ihnen enthaltene Glykolipoid ist gleichfalls schwer löslich und offenbar an Eiweiß gekoppelt. Der Reaktionsausfall bei der gekoppelten Tetrazoniumreaktion ist allerdings nicht bei allen Zellen gleich, insbesondere sind in den Randzonen die Zellen mit ihren Speicherstoffen etwas heller gefärbt. Die Glykolipoide gehen auch nach mehrtägiger Behandlung (1—2 Tage) mit warmem Pyridin ( $37^{\circ}\text{C}$ ) nicht in Lösung.

Neben den Glykolipoiden enthalten einzelne Globoidzellen feine PAS-negative, sudanschwarz-positive Granula. Bei der Phosphorlipoidreaktion nach OKAMOTO und Mitarbeitern verhalten sie sich wie *Sphingomyeline*. Außer den wenigen noch stehengebliebenen Markscheiden geben nur einzelne perivasculäre gliogene Körnchenzellen sowie einzelne Astrocyten eine positive Reaktion auf Sphingomyeline.

Ließ die PAS-Reaktion infolge einer gewissen Gleichförmigkeit des Reaktionsausfalles innerhalb der sich rot anfärbenden Speicherstoffe in Mikro- und Makroglia sowie Globoidzellen zunächst die Ablagerung einer einheitlichen Substanz vermuten, so weisen die zuletzt erwähnten Befunde sowie die gelegentlich in der Randzone der Herde anzutreffenden Spuren von Neutralfetten eindeutig darauf hin, daß in allen am Speicherungsprozeß oder besser gesagt am Abraumprozeß beteiligten Zellarten Substanzen gemische enthalten sind, unter denen zweifellos die Glykolipoide vorherrschen.

Bei der Glykolipoidkomponente handelt es sich auf Grund der histochemischen Befunde mit hoher Wahrscheinlichkeit um einen den *Cerebrosiden der Markscheiden nahestehenden Stoff*. Er gibt schwache Meta-

chromasie, hat seinen relativen isoelektrischen Punkt bei  $p_{\text{H}}$  1,4<sup>1</sup> und ist sudanophil. Diese mit den Markscheiden übereinstimmenden Eigen-schaften zeigen an, daß hier ein *Zerfallsprodukt der Myelinscheiden* vorliegt, das durch den cellulären Resorptionsvorgang nur wenig verändert worden ist. Das differente Verhalten der Glykolipoide gegenüber Fettlösungsmitteln beruht unseres Erachtens auf einer von den Zellen vorgenommenen Koppelung an Eiweißkörper. Auf Grund dieser Be-funde muß der hier beobachtete Speicherungsprozeß als *sekundär* bezeichnet werden. Somit vermag die histochemische Untersuchung einen Beitrag zur *formalen Genese des Prozesses* zu liefern. Sind die Speicher-stoffe in den Abraumzellen einschließlich der Globoidzellen Abkömmlinge der Markscheiden, dann liegt es nahe, in einer noch unbekannten, endo-genen (?) Stoffwechselstörung die Ursache für den Untergang der Myelinfasern zu sehen. Nach dieser Vorstellung werden die anfallenden Marklipoide von Astrocyten, Mikrogliazellen und mesodermalen Elementen aufgenommen. Bemerkenswerterweise können im Gegensatz zu den anderen Formen der diffusen Sklerose die resorptiv tätigen Zellen die phagocytierten Stoffe, insbesondere die Cerebroside, nicht oder nur in ganz geringem Umfang zu niederen Lipoidstufen (bis zu den Neutral-fetten) abbauen. Sphingomyeline werden in den speichernden Zellen nur wenig angetroffen. Es entstehen große glykolipoidbeladene Abraum-zellen (Globoidzellen), die geradezu pathognomonisch sind für die diffuse Sklerose vom Typus KRABBE. Vermutlich ist die Störung im Abbau der resorbierten Stoffe in gleicher Weise Ausdruck der endogenen (?) Stoff-wechselstörung wie der Markscheidenuntergang selbst. Liegt eine Enzy-mopathie vor, dann könnten anatomische und histochemische Befunde dafür sprechen, daß die Stoffwechselstörung *Auf- und Abbau der Markscheidenlipoide* betrifft. Es ergibt sich somit aus den histochemischen Befunden kein Anhalt, die Erkrankungsform als einen isolierten cere-bralen Morbus Gaucher zu bezeichnen. Im Gegensatz zur primären Zellstoffwechselstörung bei der GAUCHERSchen Erkrankung liegt bei der *diffusen Sklerose vom Typus KRABBE eine Schädigung im fermentativen Auf- und Abbau der Markscheiden vor. Die im Entmarkungsprozeß liegen-den Abraumzellen haben die anfallenden Stoffe sekundär aufgenommen und formale Ähnlichkeiten zu Speicherzellen erlangt*; wie oft in der Pathologie ist auch hier Isomorphie nicht gleichbedeutend mit Isogenie. In diesem Zu-sammenhang sind die Befunde an experimentell erzeugter Cerebrosidose von Interesse, die teils durch Fütterung, teils durch intravenöse Verab-reichung erzielt wurde (KIMMELSTIEL und LAAS, KLENK und GOEBEL, CHRISTIANSON, MORRISON und HACK). Die sekundär speichernden

<sup>1</sup> Die Cerebroside der Markscheiden liegen bis zu 25% als Schwefelsäureester vor und haben ihren relativen isoelektrischen Punkt bei  $p_{\text{H}}$  1,2—1,4. Die Schwefelsäuregruppen werden für die Metachromasie verantwortlich gemacht.

reticulo-histiocytären Zellen haben morphologische Ähnlichkeiten mit Gaucherzellen, geben aber die gespeicherten Cerebroside langsam wieder ab. Behandelt man die Schnittpräparate mit Chloroform-Methanolgemisch, dann gehen im Gegensatz zu Gaucher- oder Globoidzellen die aufgenommenen Cerebroside in Lösung. Es erfolgt hier offenbar keine Bindung an Eiweißkörper.

Vergleicht man den Glykolipoidgehalt der normalen Marksustanz mit dem des Markgewebes bei der diffusen Sklerose Typ KRAMBE, dann besteht auf Grund der histochemischen Befunde kein Zweifel daran, daß beim Morbus KRAMBE die Glykolipoide vom Charakter der Cerebroside verringert sind. Die von BLACKWOOD und CUMINGS angegebenen erhöhten Cerebrosidwerte können wir leider nicht stützen.

Bei der GAUCHERSchen Erkrankung haben wir histochemische Befunde erst kürzlich im Rahmen eigener Untersuchungen an den primären Lipoidosen mitgeteilt. Es soll kurz das Ergebnis an den Speicherzellen in Milz und Lebergewebe den Befunden am ZNS vorausgeschickt werden. Die vom reticulo-histiocytären System stammenden Speicherzellen enthalten ein Glykolipoid vom Charakter der Cerebroside, das im Gegensatz zu den Cerebrosiden der Markscheiden keine sauren Eigenschaften (Keine Metachromasie, neutraler relativer isoelektrischer Punkt) besitzt. Der Ausfall der histochemischen Reaktionen für Proteine und Aminosäuren zeigt an, daß die Cerebroside an Eiweißkörper gebunden sind. In dieser Eiweißbindung sehen wir den Grund der extrem schweren Löslichkeit der Speicherstoffe<sup>1</sup>. Wahrscheinlich enthalten die Speicherzellen zusätzlich ein leicht lösliches Glykolipoid, das den Gangliosiden nahezustehen scheint (von UZMAN Polycerebroside genannt). Ein Überblick über die Kenntnisse vom Morbus Gaucher ist in letzter Zeit von GELIN gegeben worden.

Vergleicht man die bei unserem Fall 4 in den vergrößerten Adventitialzellen der Hirngefäße eingelagerten Stoffe mit denen in Gaucherzellen der Milz, so besteht Übereinstimmung im Ausfall der ausgeführten histochemischen Reaktion. Wir dürfen daraus auf ein Glykolipoid vom Charakter der Cerebroside schließen und vermuten, daß dieser Speicherungsprozeß in den Rahmen der Veränderungen am reticulo-histiocytären System beim Gaucher gehören kann. Der Speicherungsprozeß in den Adventitialzellen der Hirngefäße ist jedoch nicht ausgedehnt. Nur vereinzelt werden Riesenzellen mit 2 und 3 Kernen sowie Zellformen mit dem sog. „knittrigen“ Protoplasma angetroffen. Wegen der Geringfügigkeit der Veränderungen kann der Prozeß nicht mit genügender Sicherheit den spezifischen Veränderungen des Morbus Gaucher am reticulo-histiocytären System zugerechnet werden.

<sup>1</sup> Kovacs und Mitarbeiter haben kürzlich auf Grund cytochemischer Untersuchungen an den Gaucherzellen einer Milz das gleiche Ergebnis erzielt.

Wenden wir uns jetzt den Substanzen in den vergrößerten Ganglien-zellen des Falles 4 zu. Obwohl gelegentlich Zellvergrößerungen vor-kommen, die an Speicherzellen der amaurotischen Idiotie erinnern, so ist doch der stoffliche Charakter der eingelagerten Produkte verschieden. Es fehlen die für die amaurotische Idiotie charakteristischen, dicht das Protoplasma ausfüllenden staubförmigen Speicherstoffe (Ganglioside). Die Zellen enthalten lediglich wechselnd dicht gelagerte Körnchen mit hellgelber Eigenfarbe<sup>1</sup>. Diese sind größer als die feinen staubförmigen Gangliosidgranula bei der infantilen amaurotischen Idiotie, die sich im Gefrierschnitt mit der PAS-Reaktion sehr gut darstellen lassen. In unserem Fall bleiben im Gefrierschnitt die erwähnten hellgelben Granula in Ganglien- und Gliazellen nach der wäßrigen PAS-Methode meist ungefärbt. Im Paraffinschnitt jedoch geben sie eine leuchtend rote Farbe. Wie schon die Eigenfarbe vermuten läßt, liegt hier ein *Pigment* vor. Es handelt sich um eine Anhäufung von *Lipofuscin*. Einzelheiten über die histochemischen Eigenschaften und stofflichen Zusam-mensetzungen des Lipofuscin sind den Arbeiten von BENSLEY, PEARSE, TAKEYA-SIKO, DIXON und HERBERTSON sowie CLARA zu entnehmen.

Starke Lipofuscinanhäufungen in den Nervenzellen können schließ-lich zu Zellblähungen führen, die denen bei amaurotischer Idiotie oder NIEMANN-PICKScher Erkrankung ähnlich sind. Wenn die Eigenfarbe nicht deutlich genug den Pigmentcharakter der Zelleinlagerungen verrät, und das kann bei „jungem“ Lipofuscin schwierig sein, dann wird die histochemische Untersuchung in der stofflichen Bestimmung weiter-helfen. Die bei amaurotischer Idiotie und NIEMANN-PICKScher Er-krankung in den Ganglienzellen abgelagerten Glykolipoide sind meta-chromatisch und haben einen niedrigen isoelektrischen Punkt. Lipofuscingranula sind größer, sie sind stark basophil und geben eine positive Tetrazoniumreaktion<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Die Sphingomyelingranula bei NIEMANN-PICKScher Erkrankung oder der amaurotischen Idiotie sind nahezu gleich groß, haben aber *keine* Eigenfarbe.

<sup>2</sup> Ein positiver Ausfall der Tetrazoniumreaktion kennzeichnet die *Lipoproteid-natur* des Pigments. Ob die positive PAS-Reaktion auf der Anwesenheit von ein-gebaute Cerebrosiden oder Gangliosiden beruht, kann nicht entschieden werden. Möglicherweise sollen die Aldehydgruppen nach Periodsäureoxydation auch aus kohlenhydratfreien Phosphatiden entstehen können (PEARSE), wir haben das jedoch bisher nicht beobachten können. Für das Vorliegen einer *Lipoidhülle* spricht der unterschiedliche Ausfall der PAS-Reaktion an Gefrier- und Paraffinschnitten. Unsere histochemischen Befunde konnten allerdings nicht die Annahme TAKEYA-SIKOS bestätigen, daß diese Hülle aus Cerebrosiden und Sphingomyelin aufgebaut wird. Wir vermuten eine Beteiligung der Sphingomyeline allein. Erst der eigent-liche Pigmentkern enthält den Lipoproteid- oder Glykolipoproteidkomplex. — Nach dieser Darstellung wäre neben der Eigenfarbe und Körnchengröße die positive Tetrazoniumreaktion am Paraffinschnitt ein wichtiges Charakteristikum des Lipofuscins. Sphingomyelingranula geben keine positive Tetrazoniumreaktion und sind PAS-negativ.

Die Veränderungen an den Ganglienzellen lassen somit keine Beziehungen des Morbus Gaucher zur amaurotischen Idiotie oder der NIE-MANN-PICKSchen Erkrankung erkennen. Man könnte gegen unsere Ausführungen einwenden, daß es sich bei der Beobachtung um einen Erwachsenengaucher handelt, während die im Schrifttum mitgeteilten Veränderungen jeweils beim Säuglingsgaucher gefunden worden waren. Um diesen Einwand zu entkräften, wollen wir kurz auf die publizierten Befunde eingehen, zumal wir die Präparate des Falles von SEITZ und STAMMLER im Gießener Institut nachuntersuchen konnten. Eine ausführliche Zusammenstellung der Befunde am ZNS hat GIAMPALMO gegeben.

In erster Linie werden Veränderungen an den Ganglienzellen beschrieben. Dieser Befund ist an sich schon ungewöhnlich, weil wir vom Morbus Gaucher eine Begrenzung auf das reticulo-histiozytäre System gewohnt sind. Es werden folgende Zellveränderungen am ZNS genannt: Zellblähungen (LINDAU, GIRGENSOHN und Mitarbeiter), Homogenisierung des Protoplasmas (HAMPERL, KÖHNE, GIRGENSOHN und Mitarbeiter), Einlagerung körniger Substanzen (LINDAU, SCHAIRER), unspezifische Ganglienzellveränderungen (OBERLING und WORINGER, JENNY, DE LANGE, GIAMPALMO, SEITZ und STAMMLER, GIRGENSOHN und Mitarbeiter), Gliareaktionen (KÖHNE, SEITZ und STAMMLER). Auch die von FRESEN beschriebene „gaucherähnliche Speicherungsreticulose“ ging mit aufgetriebenen Ganglienzellen in Stammganglien und Rückenmark einher.

SCHAIRER bezeichnet die körnigen Massen in den Ganglienzellen im Gebiet der „Stammknoten“ als Speicherungsscheinung, die färberisch ganz der Gaucher-substanz entspreche. In seinem 2. Fall (1948) geben die teils körnigen, teils hyalin-scholligen Speicherstoffe der Ganglienzellen in Brücke und Medulla oblongata eine Rotfärbung bei Feyrer-Färbung. In anderen vergrößerten Ganglienzellen („Stammknoten“) fehlen die positiven Feyrer-Einschlüsse. SCHAIRER schließt aus seinen Befunden auf ein Nebeneinander von unspezifischen degenerativen Ganglienzellerkrankungen und Speicherungsvorgängen. Die Veränderungen werden als verschiedene Stadien *eines* Geschehens aufgefaßt. Wir können uns der Deutung nicht anschließen, in den geblähten Ganglienzellen eine Speicherung von Gaucher-substanz zu erblicken. Unseres Erachtens liegt es auf der Hand, daß im Gefolge von Ganglienzelldegenerationen auch Zellblähungen mit Verfettungen auftreten, die bekanntermaßen auch zu stärkeren Zelleibblähungen führen und schließlich das Vorliegen eines Speichervorganges vortäuschen können. Zerfallende Speicherzellen, wie wir sie bei der infantilen amaurotischen Idiotie sehen, führen nicht zu den von SCHAIRER beschriebenen und abgebildeten Gliareaktionen. Die Speicherstoffe aus den untergehenden Ganglienzellen werden von Mikrogliazellen aufgenommen. Es entstehen gliogene Körnchenzellen, die ihrerseits die Speicher-substanzen nicht weiter abzubauen vermögen. Körnchenzellen wurden im Rahmen des von SCHAIRER beschriebenen „Speicherungsvorganges“ nicht beobachtet. Auch die chemisch-analytische Untersuchung des SCHAIRERSchen Falles ergab keinen Anhalt für erhöhten Cerebrosid- oder Gangliosidgehalt der Rinde oder des Markes.

Das Gehirn des Falles von KÖHNE hat HALLERVORDEN untersucht. Er bezeichnet die Veränderungen als akute Schwellung der Ganglienzellen und nicht als Speicherungsscheinung. In dem Fall von SEITZ und STAMMLER bestand eine ausgebreitete unspezifische Ganglienzellerkrankung mit mäßig starken reaktiven Gliazellveränderungen. Darüber hinaus fanden sich im vorderen Thalamuskern wabig aufgetriebene Ganglienzellen, die möglicherweise auf das Vorhandensein von

Kerasin schließen ließen, aber keine dafür charakteristische Anfärbung boten. Die chemisch-analytische Untersuchung des Gehirns durch KLENK ergab keine erhöhten Kerasinwerte. Wir haben die Präparate des Falles erneut durchgesehen und halten die Lipoideansammlungen für Folgen regressiver Zellveränderungen.

In letzter Zeit haben GIRGENSOHN und Mitarbeiter bei einem angeborenen Morbus Gaucher erneut eingehend das ZNS untersucht. Sie beobachteten geschwollene Ganglienzellen mit Homogenisierung des Protoplasmas sowie geschrumpfte Ganglienzellen mit scholligem Plasma. Auch der von GEDDES und MOORE mitgeteilte infantile Fall zeigte am ZNS keinerlei Speicherungserscheinungen.

Zusammenfassend geht aus diesen Ausführungen hervor, daß die Ganglienzellveränderungen beim Säuglingsgaucher nicht als Speicherungsprozeß beurteilt werden können. Die beschriebenen Veränderungen entsprechen vielmehr verschiedenen Stadien eines degenerativen Geschehens an den Ganglienzellen, das teils in den Rahmen der sog. NISSLschen Zellerkrankung gehört, teils als sog. Pigmentatrophie und Zellverfettung (vgl. SPIELMEYER) bezeichnet werden muß. *In keinem der genannten Fälle haben die beschriebenen Ganglienzellveränderungen die Charakteristika eines auf dem Boden einer primären Zellstoffwechselstörung entstandenen Speicherungsprozesses.* Es fehlen nicht nur die typischen morphologischen und histochemischen Befunde an den Nervenzellen, sondern auch die mehr oder weniger diffuse Ausbreitung der Zellveränderungen über das ZNS; gehört doch ein mehr oder weniger ausgeprägt systematischer Befall der Zellen einer erkrankten Zellart zum Bild der primären Speicherungskrankheiten. Unser Morbus Gaucher bei einem Erwachsenen mit Milzvergrößerung seit früher Jugend erscheint uns besonders geeignet für die Beurteilung der fraglichen Beteiligung des zentralnervösen Parenchyms am Speichergeschehen. Hätte doch hier der Prozeß Zeit genug gehabt, an den Ganglienzellen typische Veränderungen zur Ausbildung zu bringen. Auf die Notwendigkeit, diesen Fragenkomplex an Hand eines Erwachsenenfalles<sup>1</sup> zu prüfen, haben SEITZ und STAMMLER hingewiesen.

In der Frage der Beteiligung des ZNS am Morbus Gaucher kommen wir zu dem Schluß, daß die Speicherzellen, wenn überhaupt, dann nur vom reticulo-histiocytären System gestellt werden. Veränderungen an

<sup>1</sup> In diesem Zusammenhang sei der von BIRD berichtete Fall (11jähriger Junge) erwähnt. Die angegebenen Befunde genügen jedoch nicht, um die beschriebenen Veränderungen mit Sicherheit von einer NIEMANN-PICKSchen Erkrankung abzugrenzen. Der Fall wurde kürzlich von RUSSELL BRAIN im Rahmen eines Referates über die „Kerasin-Thesaurismose“ auf dem internationalen Neurologie-Kongreß (Lissabon 1953) erneut ausführlich besprochen und als Morbus Gaucher aufgefaßt. Beim Vergleich mit einem anderen Fall (6jähriger Knabe) kommt RUSSELL BRAIN zu dem Schluß, daß die infantilen von den juvenilen Fällen getrennt werden sollten. Während bei den infantilen Fällen degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen vorherrschen, sollen sich die juvenilen Fälle von Morbus Gaucher durch Anhäufungen von Lipoiden in den Ganglienzellen auszeichnen.

den Parenchymzellen in Leber oder Gehirn werden wohl gelegentlich beobachtet, sie müssen jedoch im Vergleich zu den Speicherungsvorgängen als unspezifisch bezeichnet werden. Diese Auffassung stützt sich auf die Befunde des eigenen Falles sowie auf eine kritische Durchsicht der Literatur. Die Pathogenese der Ganglienzellschäden ist unbekannt. GIAMPALMO sieht den Grund in einer mangelhaften Versorgung des ZNS mit Cerebrosiden. Dem ist entgegenzuhalten, daß die Ganglienzellen als Glykolipoid Ganglioside, nicht aber Cerebroside enthalten. Es müßte eine sog. „Lipoidsperrre“ der Gaucherzellen in erster Linie Schäden an den cerebrosidhaltigen Markscheiden bewirken. Darüber ist jedoch beim Morbus Gaucher nichts bekannt.

#### *Zusammenfassung.*

Auf Grund histochemischer Untersuchungen an 3 Fällen von diffuser Sklerose vom Typus KRABBE und 1 Fall von Morbus Gaucher (Erwachsener) werden die von HALLERVORDE vermuteten Beziehungen zwischen beiden Erkrankungen kritisch besprochen. Dabei wird besonders auf die Veränderungen des Morbus Gaucher am ZNS eingegangen.

Bei der diffusen Sklerose vom Typus KRABBE treten im Bereich der Entmarkung lipoidbeladene Abraumzellen auf, die sich nicht nur von der Astro- und Mikroglia, sondern auch vom Mesenchym ableiten. Durch letztere, die sog. Globoidzellen, erhält diese Form der diffusen Sklerose ihr charakteristisches Gepräge. Alle Abraumzellen enthalten reichlich Glykolipoide, nur wenig Sphingomyeline. Die Lipoide stammen von den zugrunde gegangenen Markscheiden. Die extrem schwere Löslichkeit der gespeicherten Glykolipoide beruht wahrscheinlich auf einer intracellulär erfolgten Eiweißbindung.

Beim Morbus Gaucher sind die Speichersubstanzen infolge einer cellulären Stoffwechselstörung *primär* in den Zellen entstanden. Zwischen den Globoidzellen und den Speicherzellen beim Morbus Gaucher bestehen formale Ähnlichkeiten: Beide enthalten an Eiweiß gebundene Cerebroside und gehören cytogenetisch zum reticulo-histiocytären System. Auf die histochemisch faßbaren Unterschiede der Speicherzustände in den genannten Zellen wird eingegangen. Metachromasie und niedriger relativer isoelektrischer Punkt kennzeichnen bei den Globoidzellen die Herkunft der Glykolipoide von den Cerebrosiden der Markscheiden.

Beim Morbus Gaucher ist der Speicherungsprozeß auf die Zellen des reticulo-histiocytären Systems beschränkt. Die Veränderungen an den Ganglienzellen müssen als unspezifische bezeichnet werden.

#### *Literatur.*

BENEKE, R.: Ein Fall von hochgradigster und ausgedehnter diffuser Sklerose des Zentralnervensystems. Arch. Kinderheilk. 47, 420 (1908). — BENSLEY, R. R.: On the nature of the pigment of mitochondria and of submicroscopic particles in

the hepatic cell of the guinea pig. *Anat. Rec.* **98**, 609 (1947). — BIRD, A.: The lipidoses and the central nervous system. *Brain* **71**, 434 (1948). — BLACKWOOD, W., and J. N. CUMINGS: A histological and chemical study of diffuse cerebral sclerosis. *J. of Neur.* **17**, 33 (1954). — CHRISTIANSON, O. O.: Experimental lesions produced by cerebrosides. *Amer. J. Path.* **32**, 369 (1941). — CLARA, M.: Untersuchungen über die tropfigen Einschlüsse in menschlichen Nervenzellen. *J. Psychiatr. Neur. med. Psychol.* **5**, 108 (1953). — COLLIER, J., and J. G. GREENFIELD: Encephalitis periaxialis of Schilder. *Brain* **47**, 489 (1924). — DIEZEL, P. B.: Histochemical Untersuchungen an primären Lipoidosen: Amaurotische Idiotie, Gargoylismus, NIEMANN-PICKSche Krankheit, GAUCHERSche Krankheit mit besonderer Berücksichtigung des Zentralnervensystems. *Virchows Arch.* **326**, 89 (1954). — DIXON, K. C., and B. M. HERBERTSON: Clusters of granules in human neurones. *J. of Path.* **62**, 335 (1950). — EINERSON, L., A. V. NEEL and E. STRÖMGEN: On the problem of diffuse brain sclerosis with special reference to the familial forms. *Acta Jutl.* **16**, 127 (1944). — EISNER, W.: Über einen Fall von herdförmiger disseminierter Sklerose des Gehirns bei einem Säugling unter besonderer Berücksichtigung eigenartiger Riesenzellbefunde. *Virchows Arch.* **248**, 153 (1924). — FEIGIN, I.: Diffuse cerebral sclerosis (metachromatic leucoencephalopathy). *Amer. J. Path.* **30**, 715 (1954). — FRESEN, O.: Gaucherähnliche Speicherungsretikulose. *Dtsch. med. Wschr.* **1947**, 483. — GELIN: M. G. La maladie de Gaucher. A propos de deux observations personnelles. *Algérie med.* **58**, 269—235 (1954). — GIAMPALMO, A.: Über die Pathologie der GAUCHERSchen Krankheit im frühen Kindesalter (mit besonderer Berücksichtigung der neurologischen Form). *Acta paediatr. (Stockh.)* **37**, 6 (1949). — GIRGENSOHN, H., H. KELLNER u. H. SÜDHOF: Angeborener Morbus Gaucher bei Erythroblastose und Gefäßverkalkung. *Klin. Wschr.* **1954**, 57. — GREENFIELD, J. G.: The classification of diffuse demyelinating sclerosis of the brain on the basis of pathogenesis. *Fol. Psychiatr. néerl.* **53**, 255 (1950). — GUILLAIN, G., B. BERTRAND et J. GRUNER: Sur un type anatomo-clinique spécial de leukencéphalite à nodules morulés gliogénés. *Revue neur.* **73**, 401 (1941). — HALLERVORDEN, J.: Eine Speicherungshistiozytose des kindlichen Gehirns (GAUCHERSche Krankheit?). *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 32. Tagg in Dortmund 1948, S. 96. — Die degenerativen diffusen Sklerosen. In HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/I. Im Druck. — HAMPERL, H.: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Morbus Gaucher im Säuglingsalter. *Virchows Arch.* **271**, 147 (1929). — KAISER, K., u. C. W. LUNDQUIST: Akut diffus infantil hjärnskeros (typ KRABBE). *Nord. Med.* **39**, 1355 (1948). — KLENK, E., u. A. GOEBEL: Über die experimentelle Cerebrosidspeicherung in Milz und Leber. *Dtsch. Z. Verdgs- usw. Krkh.* **1**, 51 (1938). — KIMMELSTIEL, P., u. E. LAAS: Morphologische Studien zur Frage des Lipoidantagonismus (nebst einem Beitrag zur künstlichen Cerebrosidose). *Beitr. path. Anat.* **93**, 417 (1934). — KOVACS, K., A. TRAUB u. E. HORVATH: Beiträge zur Cytochemie der Gaucher-Zelle. *Schweiz. Z. Path. u. Bakter.* **17**, 605 (1954). — KRABBE, K.: A new infantile form of diffuse brain-sclerosis. *Brain* **39**, 74 (1916). — LANGE, C. DE: A not hitherto described variety of KRABBE's infantile form of diffuse hereditary brain sclerosis. *Fol. Psychiatr. néerl.* **53**, 334 (1950). — LINDAU, A.: A case of Gaucher disease. *Acta path. scand. (Københ.)* **5**, 22 (1928). — LINZBACH, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/I, S. 180—306. 1955. — MORRISON, R. W., and M. H. HACK: Histochemical studies in Gaucher's disease. *Amer. J. Path.* **25**, 597 (1949). — NORMAN, R. M.: Diffuse progressive metachromatic leukoencephalopathy. *Brain* **70**, 234 (1947). — OBERLING, Ch., et P. WORINGER: La malade de Gaucher chez le nourrisson. *Rev. franç. Pediatr.* **3**, 475 (1927). — PEIFFER, J.: Zur formalen Genese der globoid cells bei diffuser Sklerose. *Arch. f. Psychiatr.* **1955**. — PETERS, G.: Stoffwechselstörungen

und Zentralnervensystem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **169**, 446 (1953). — RUSSELL BRAIN, W.: Les affections dues à la Thesaurismose de kerasine Acta neurol. et psychiatr. belg. **51**, 597 (1954). — RUSSELL BRAIN, W., and J. G. GREENFIELD: Late infantile metachromatic leucoencephalopathy with primary degeneration of the interfascicular oligodendroglia. Brain **73**, 291 (1950). — SCHAIER, E.: Ein weiterer Fall von Morbus Gaucher beim Säugling. Virchows Arch. **309**, 726 (1942). — Die Gehirnveränderungen beim Morbus Gaucher des Säuglings. Virchows Arch. **315**, 395 (1948). — SCHOLZ, W.: Klinisch, pathologisch-anatomisch erbbiologische Untersuchungen bei familiärer diffuser Hirnsklerose im Kindesalter. Z. Neur. **99**, 651 (1925). — Einiges über progressive und regressive Metamorphosen der astrocytären Glia. Z. Neur. **147**, 489 (1933). — SEITELBERGER, F.: Die PELIZAEUS-MERZBACHERSche Krankheit. Wien. Z. Nervenheilk. **9**, 228 (1954). — SEITZ, H., u. A. STAMMLER: Morbus Gaucher beim Säugling. Zbl. Path. **87**, 336 (1951). — TAKEYA-SIKÔ: Histochemical studies of the brain. Acta Path. Jap. **1**, 30 (1951). — VERHAART, W. J. C.: A case of multiple sclerosis with an Indian in the Dutch Indies. Psychiatr. Bl. (holl.) **35**, 511 (1931).

Dr. PAUL BERND DIEZEL,  
Pathologisches Institut der Universität Heidelberg, Voßstr. 2.