

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. W. DOERR)

Die Ahornsirupkrankheit mit familiärem Befall

Von

PAUL B. DIEZEL und KONSTANTIN MARTIN

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 4. Januar 1964)

A. Einleitung

Seit der ersten Beschreibung der *Ahornsirupkrankheit* durch MENKES u. Mitarb. im Jahre 1954 wurden 17 Fälle dieser seltenen, angeborenen genbedingten Störung des Aminosäurenstoffwechsels publiziert. Die uns zugänglichen Beobachtungen haben wir in der Tabelle zusammengestellt. Nach WOOLF (1962) soll die Häufigkeit der Erkrankung zwischen 1:10000 und 1:100000 betragen. Die geringe Zahl der bisher bekannten Fälle mag darauf beruhen, daß die häufig nicht sehr markanten pathologisch-anatomischen Befunde bei Routineuntersuchungen nicht auffallen. Auch sterben die erkrankten Kinder in einem ohnehin durch eine hohe Mortalität belasteten Alter.

Die Prognose des angeborenen Leidens ist infaust. An ein symptomenfreies Intervall nach der Geburt von oft nur wenigen Tagen schließt sich ein häufig schon nach 1—2 Wochen, manchmal auch erst nach einigen Monaten tödlich endender Verlauf an. Zu den *klinischen Symptomen* gehören Störungen der geistigen Entwicklung, Apathie, Wechsel von Hyper- und Hypotonus der Extremitätenmuskulatur, das Fehlen des Moro-Reflexes, gelegentlich zentrale Krampfanfälle, Ernährungsschwierigkeiten und Erbrechen. Ein charakteristisches Merkmal ist der eigenartige Geruch des Urins nach Ahornsirup, der für die Erkrankung namengebend war („Maple Syrup Urine Disease“ nach MENKES u. Mitarb. 1954), oder auch nach verbranntem Zucker (LANE 1961, PATRICK 1961).

Diagnostisch von Bedeutung sind in erster Linie charakteristische *biochemische Befunde* (WOOLF 1962), mit deren Hilfe man die Symptomatik der Ahornsirupkrankheit zu erklären versuchte (MORRIS u. Mitarb. 1961, u. a.). Neben dem typischen Harngeruch nennt MENKES in einer späteren Arbeit (1960) die vermehrte Ausscheidung der Verzweigkettenaminoäuren Valin, Leucin und Isoleucin sowie der entsprechenden Ketosäuren als weiteres Merkmal der Erkrankung. Man nimmt heute an, daß die Ahornsirupkrankheit auf einer Störung in der oxydativen Decarboxylierung der Ketosäuren von Valin, Leucin und Isoleucin beruht. Wie aus dem nachstehenden vereinfachten Schema, das die Lokalisation des Enzymschadens veranschaulicht, hervorgeht, können im Urin nicht nur die Ketosäuren, sondern auch die genannten drei Aminoäuren selbst und deren Hydroxysäuren anfallen. Biochemische Untersuchungen an Urin, Serum, Speichel und Schweiß (DANCIS u. Mitarb. 1959, 1960; MACKENZIE und WOOLF 1959; DENT u. WESTALL 1961; HOLT u. Mitarb. 1961; LANE 1961; MÜLLER und SCHREIER 1962; NORTON u. Mitarb. 1962) konnten bisher nicht restlos klären, welche der ausgeschiedenen Substanzen für den typischen Harngeruch verantwortlich zu machen ist. Nach MENKES (1959), VAN BOGAERT (1962) u. a. soll er durch die alpha-hydroxy-Buttersäure hervorgerufen werden. Ein von DENT und WESTALL (1961) durchgeföhrter diätetischer Versuch, bei dem in einem Zeitraum von 35 Tagen die Aminoäuren Valin, Leucin und Isoleucin getrennt verabreicht wurden, ergab das Auftreten des typischen Uringeruches nur bei Hinzufügung von Leucin zu der Gelatinediät, womit gleichzeitig eine Ausscheidung dieser Aminoäure und ihrer Ketosäure im Harn einherging. Beim Zusatz von Valin und Isoleucin zur Grundnahrung wurden zwar auch diese Aminoäuren, nicht aber ein wesentlicher Anstieg

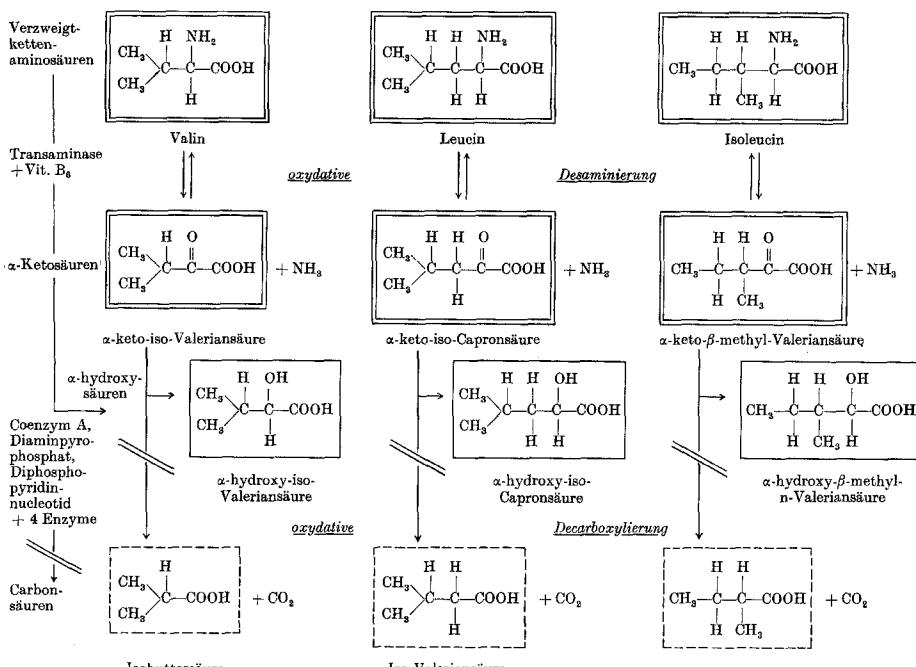
Tabelle

Fall Nr.	Familienanamnese	Zeitpunkt der Erkrankung	Klinische Symptome	Biochemische Befunde	Zeitpunkt des Todes	Sektionsbefund	Hirnsektionsbefund
1 MENKES u. Mitarb. (1954)	verwandt mit Fall 2, 3, 4	5. Tag	Konvulsionen und generalisierte Anfälle. Ablaufung unregelmäßig, typischer Uringeruch		12. Tag	Sektion verweigert	
2 MENKES u. Mitarb. (1954)	verwandt mit Fall 1, 3, 4	5. Tag	Nahrungerverweigerung, Somnolenz, Rigidität, Hypertonus, inspiratoriischer Stridor, Typischer Uringeruch		3. Monat	Sektion verweigert	
3 MENKES u. Mitarb. (1954)	verwandt mit Fall 1, 2, 4	5. Tag	Cyanose, Rigidity, Bewegungslosigkeit, unregelmäßige Atmung, Opisthotonus, Nachsleistungsfähigkeit, typischer Uringeruch	Eiweiß im Liquor +++, Zellen ++	11. Tag	Lungenödem, Ulceration des Oesophagus mit purulentem Exsudat. Glykogen in der Leber	Gehirngewicht 650 g (statt 412 g). Hirnödem, Mangelhafe Myelinisation an den oberen Teilen der Pons und der Medulla. Keine Zeichen einer Degeneration
4 MENKES u. Mitarb. (1954)	verwandt mit Fall 1, 2, 3	3. Tag 4. Tag 6. Tag	Moro-Reflex träge, unregelmäßige Atmung Opisthotonus Uringeruch, Rigidität, Nahrungerverweigerung, generalisierter Anfall		14. Tag	Bronchopneumonie	Gehirngewicht 515 g (statt 332 g). Schwellung der Astrocyten der Corona radiata und Verzögerung der Myelinisierung. Keine Zeichen einer Degeneration
5 MACKENZIE und WOOLF (1959)	unauffällig	1. Woche 4. Monat	Saugschwäche, langsame Entwicklung, langsame Extremitätenzuckungen und Anfälle von Cyanose und Apnoe. Hypertonus. Später starkes Zurückbleiben der geistigen Entwicklung	Niederschlag mit 2,4-dinitrophenylhydrazin. Vernehrung von Valin, Leucin und Isoleucin in Harn, Blut, Speichel und CSF. Ketosäuren +, typischer Geruch. Indolessigsäure +, Indolmischsäure ++ im Urin. Untersuchungen des Stoffwechsels auch bei Diät mit geringem Gehalt an Verzweigkettenaminoäuren haben Diät u. WESTALL (1961) durchgeführt. Das abnormale EEG blieb unverändert	15. Monat	Publiziert durch CHROME u. Mitarb. (1961)	
6 DANIS u. Mitarb. (1959)	unauffällig	4. Monat	Typisch er Geruch		20. Monat	Valin, Leucin und Isoleucin stark erhöht, ebenso die entsprechenden Ketasäuren	

7 DANCS a. Mitarb. (1980)	unauftäglich	2. Woche 1. Monat 4. Monat 10. Monat 20. Monat	Anfangs gelegentlich Erbrechen, Opisthotonus Tonuserhöhung Typischer Uringeruch, intermittierende Hypertonie der Muskulatur, Moronskriechen zurückgeblieben Erbrechen, Exsiccose, Leithargie, Spastik	Aanstieg von Valin, Leucin und Isoleucin sowie von Methionin Abfall von Alanin, Serin und Threonin, Vermeidung entsprechender Ketonuren im Urin	20 Monate und 3 Wochen	Bronchopneumonie, Aspiration und Atelektasen	Gehirn groß und ödematis (1200 g) Zeichen vermehrter Hirndrucks; Hirngewebe lockert und an verschiedenen Stellen vacuolisiert. Lympozyten um die Gefäße herum mit besonderer Vermehrung der Oligodendrogliazellen
8 SÜBER- MAN i. Mitarb. (1996)	unauftäglich	2. Woche 5. Woche 4. Monat 7. Monat	Gewichtsverlust, Gangschwäche, Harrnwegsinfektion Uringeruch Augenrollen und Streckkrämpfe der Arme anfallsweise, corticale Erblindung Geistig und körperlich retardiert, fahnder Moro-Reflex, alternierender Strabismus, bilaterale Hyperreflexie und bilateraler Fußflikkens nicht ansprechbar, Pupillenreaktionen träge und ungleich, Babinski positiv	Leucin normal	9 Monate 1 Tag	Bronchopneumonie; Vergrößerung von Herz, Leber und Nieren. Weiche Hirnhäute undurchsichtig mit purpuren Exsudat entlang der Venen	Zwei Cysten im mittleren Frontalschnitt; Neuronen in Zahl und Aussehen normal. Hypertrophische Astrocyten in der Molekularschicht unter den leptonenotischen Exsudat, Spongiforme Zonen in der weißen Substanz. Dort starke Vermehrung und Hypertrophie der Astrocyten. Oligodendroglia verminderd, Mikroglia normal. Leichte Schwellung einiger Axone. Myelinscheiden stark vermindert, keine Abbaustoffe. Bettal der weissen Substanz, der Capsula int., des Schaltzerv., der Zonen des Kleinhirns um die Nuclei dentati und der langen Rückenmarksbahnen. Pyramidenbahn überhaupt nicht myelinisiert
							Wenig scharf begrenzte Stellen der weißen Substanz, besonders im Bereich der Massa intermedia und der Parieto-occipital-Region, die grau, untranskript und grauheit erscheinen. Loch im Septum pellucidum. Mikrokraniisch; Fibrose der Meningen, subarachnoidale Blutung an einzelnen Stellen. Neurone normal. Diffuse Blässe des Gehirns bei HE. Schwammiges Aussehen der weißen Substanz an vielen Stellen. Abnahme der Oligodendrogliazellen, Rest teilweise gequollen. Diffuse Astrocytenproliferation und Hyperplasie. Gelegentlich leichte Axonschwellung. Mangelnde Myelinisierung. Keine abnormen Abbauprodukte. Rüttelmark in ähnlicher Weise rückläufig
9 SÜBER- MAN i. Mitarb. (1996)		2. Monat sonst unauftäglich	Mutter im 2. Monat Virusinfekt, sonst unauftäglich	Liquor o.B. Blut: Zunahme von Leucin, Isoleucin, Valin, Zunahme von Methionin, Cystin und Histidin, Anhäufung von Verzweigkettenaminosäuren	9 Monate 2 Wochen	Doppelseitige Bronchopneumonie; Vergroßerung von Leber und Milz	

Tabelle (Fortsetzung)

Fall-Nr.	Familienanamnese	Zeitpunkt der Erkrankung	Klinische Symptome	Biochemische Befunde	Zeitpunkt des Todes	Sektionsbefund	Hirnsektionsbefund
10 SILBER-MAN u. Mitarb. (1961)	Eine Schwester (7 Jahre alt) auch erkrankt	4. Monat 11. Monat	Uringeruch, geistig retardiert Große Anfälle	Acetonurie	13. Monat		
11 SILBER-MAN u. Mitarb. (1961)	1 Geschwister erkrankt	1. Woche 4. Monat	Gelegentlich Erbrechen Uringeruch, geistig und körperlich retardiert, Liehdarre, Exsiccose		20. Monat		
12 JANE (1961)	2 Geschwister und 1 Cousine erkrankt	4. Tag 8. Tag 11. Tag	Apathie, kleine Anfälle. Atemstörungen Fehlender Moro-Reflex, Cyanose, Uringeruch	Wahl, Leucin und Isoleucin vermehrt im Urin	11. Tag	Cyanose, Ödeme, Pleuritis, Peritoneal- und Perikarditis, interstitielles Ödem des Herzmuskeils, bilaterale Bronchopneumonie, Atelektasen, Oesophagitis, Verfettung der Leber mit <i>braunem Pigment</i> , intracelluläre Einschlußkörperchen in der Niere	Gehirngewicht 420 g; blasses vacuolisierte Zellen in der weißen Substanz
13 JANE (1961)	2 Geschwister und 1 Cousine erkrankt (s. Fall 12)	8. Tag	Cyanose, Apathie, unreflektierende Atemung, Hyper- und Hypotonie der Muskulatur, Erbrechen, Ödeme. Typischer Uringeruch		12. Tag	Bronchopneumonie, Atelektasen, trübe Schwellung der Nieren und Verfettung der Leber	Hirnblutung
14 JANE (1961)	3 Cousins erkrankt, Eltern miteinander verwandt	4. Tag	Letargie, Saugschwäche, Tremor, Vorwölbung der Fontanellen, Pfehlender Moro-Reflex, Spasmen, Atemstörung, typischer Uringeruch		11. Tag		
15 Holt (1962)	Geschwister von Fall 16					Erhöhung von Leucin, Isoleucin, Valin und Allo-Isoleucin. Andete AS etwas vermindert. Vermehrung der Ketosäuren	Exstir vor Therapieversuch
16 Holt (1962)	Geschwister von Fall 15					Harnuntersuchung wie bei Fall 11. Allo-Isoleucin	



Schema. Vereinfachte Darstellung des Stoffwechsels der Verzweigkettenaminoäuren bei der Ahornsirupkrankheit

ihrer Ketosäuren im Urin gefunden. Die Autoren bringen den charakteristischen Harngeruch daher mit einer Störung des Leucinstoffwechsels in Verbindung.

Als Ursache der *cerebralen Störung* wird eine, bisher allerdings nicht erwiesene, toxische Wirkung der infolge des Stoffwechselblockes abnorm angehäuften Verzweigkettenaminoäuren bzw. ihrer Derivate diskutiert. Durch die Toxicität des Leucins und seiner Metabolite soll es zu einer enzymatisch bedingten Hemmung der Cerebrosidsynthese im Gehirn kommen (HOLT 1962).

Eine diätetische Behandlung der Erkrankung mit einer valin-, leucin- und isoleucinarmen Kost ist neben ihrer Kostspieligkeit deshalb schwierig durchzuführen, weil es sich um essenzielle, für die Eiweißbilanz des Organismus wichtige Aminoäuren handelt (SCHREIER 1962). In einigen Fällen (HOLT und SNYDERMAN 1959 und 1960, CROME u. Mitarb. 1961, DENT und WESTALL 1961, WESTALL 1963) konnte durch synthetische Ernährung mit bestimmten Aminoäuren eine vorübergehende Besserung der Stoffwechselstörung erzielt werden.

B. Fallbeschreibung

Im deutschsprachigen Schrifttum wurde die Ahornsirupkrankheit erstmals von MÜLLER und SCHREIER (1962) an Hand von zwei Beobachtungen beschrieben. Der Fall 2 dieser Mitteilung (Kind Petra Luise R.) konnte 15 Std nach dem Tode im Pathologischen Institut der Universität Heidelberg obduziert werden (Sektions-Nr. 707/61). Da die Diagnose bereits klinisch gesichert worden war, ließ sich eine gezielte morphologische Untersuchung durchführen.

I. Krankengeschichte

Der besonders foudroyante Krankheitsverlauf führte innerhalb von 2 Tagen zum Tode. Nach zunächst symptomfreiem Intervall machten sich bei dem Neugeborenen am 5. Lebens-tage zunehmende Schläfrigkeit, oberflächliche Atmung und blasses Hautfarbe bei guten

Kreislaufverhältnissen bemerkbar. Nach rascher Verschlechterung des Allgemeinzustandes, mit dem ein eigentümlicher Harngeruch einherging, mußte das Kind am 7. Lebenstage stationär aufgenommen werden. Über dem Herzen leises Systolicum; die Leber war ein Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar. Neurologisch: Fehlen des Moro-Reflexes, Schmerzempfindung herabgesetzt, sowie Tonus der Extremitätenmuskulatur stark wechselnd. Schließlich erloschen die Reflexe völlig, Atmung zunehmend oberflächlicher. Tod am 8. Lebenstage infolge Atemstillstand.

Blut- und Harnuntersuchungsbefunde normal. Im EEG uncharakteristische multifokale Krampfspitzen. Papierchromatographisch im Urin eine massive Ausscheidung von Leucin, Isoleucin und Valin um etwa das Zwanzigfache der Norm, Ketosäurenausscheidung beträchtlich über den Normalwerten; daneben ein vierter, nicht identifizierbares Hydrazon.

Dieselbe angeborene Anomalie des Aminosäurenstoffwechsels hatte bei einer am 10. Lebenstage verstorbenen Schwester bestanden, während das erstgeborene gesunde Kind dieser Familie lediglich eine Hyperaminoacidurie aufweist. Auch bei dem Vater der drei Geschwister besteht eine Aminoacidurie mit Ausscheidung von reichlich Glykokoll sowie in geringeren Mengen Leucin und Valin. Ein ähnlicher Urinbefund ließ sich bei einer Schwester des Vaters ermitteln. Auf der mütterlichen Seite findet sich bei dem Bruder der Mutter im Urin eine Anreicherung von Leucin, Valin und Tyrosin neben reichlich Histidin. Unsere Beobachtung entstammt somit der Verbindung zweier Familien, in denen nicht manifest gewordene Störungen im Bereich des Aminosäurenstoffwechsels vorhanden sind.

II. Zusammengefaßter makroskopischer Befund

Gehirn wiegt 400 g. Groß- und Kleinhirn im Windungsrelief regelrecht ausgebildet, Windungen etwas abgeplattet, Furchen leicht verstrichen. An den Kleinhirntonsillen Druckkonus und am Uncus des Ammonshornes seichte Schnürfurchen. Ventrikelsystem symmetrisch und eng, Schnittflächen stark ödematos aufgelockert. Kerne regelrecht angelegt. Liquor klar. *Rückenmark* makroskopisch ohne krankhafte Veränderungen.

III. Histologische Untersuchungen

Durch beide *Großhirnhemisphären* angelegte Frontalschnitte in verschiedenen Höhen zeigen die Ausbildung des Hirnmantels und des Hirnstamms. Der cytoarchitektonische Rindenbau ist an zahlreichen Stellen nicht voll ausgereift. Von dieser Reifungsstörung sind besonders die stammesgeschichtlich jüngeren Anteile betroffen; das Rindenband hat hier einen teils zweischichtigen, teils dreischichtigen Aufbau. Nur an wenigen Stellen, wie im Bereich der vorderen Zentralwindung und des Ammonshornes, ist das Ganglienzellband regelrecht entwickelt. Der in den sehr unreifen fronto- und temporobasalen Abschnitten verhältnismäßig zellreiche Markstrahl weist darauf hin, daß hier der Aufbruch des Keimmaterials zur *Großhirnrinde* offenbar nicht abgeschlossen wurde und einzelne Zellen im Mark liegen geblieben sind.

Im periventrikulären Gebiet, in der Gegend der Ventrikelschlagstellen auf beiden Seiten sowie an den seitlichen äußeren Partien des Unterhorns erkennt man Reste des embryonalen Keimlagers. An diesen Stellen finden sich unmittelbar unterhalb des leicht papillär gefalteten Ependyms größere Zellkomplexe aus sog. *Myelinisationsglia*.

Auf einem Schnitt durch das *Mittelhirn* ist zwischen den beiden vorderen Vierhügeln ein dorsaler Zellmantel sichtbar, der keilartig vom Ependym bis nahe an die Oberfläche des Mittelhirndaches verläuft. Es handelt sich um einen sog. embryonalen, dorsalen Ependymkeil, der aus einer dichten Ansammlung unreifer,

neuroepithelialer Elemente besteht. Auch die hinteren Anteile des Hinterhorns weisen in der seitlichen Umgrenzung Reste des embryonalen Keimlagers auf.

Markscheidenfärbungen lassen am Großhirn neben einer hochgradigen Verschmälerung des Markes auch großherdige, unscharf begrenzte Zonen mangelhafter bzw. fehlender Markreifung erkennen (Abb. 1). Nur die stammesgeschichtlich alten Großhirnbezirke sind unterschiedlich gut myelinisiert, während sich in den jungen Anteilen praktisch keine Markscheiden finden.

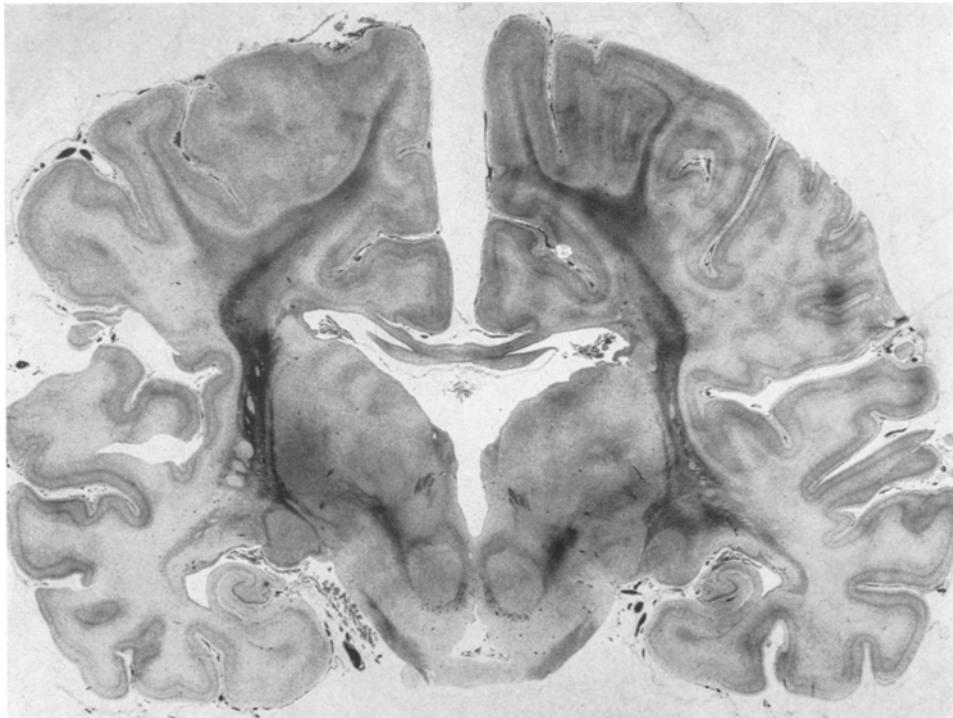


Abb. 1. Ahorn-Sirup-Krankheit (707/61), Großhirn (Paraffinschnitt, Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WÖLCKE), 2:1. Der durch beide Hemisphären gelegte Schnitt zeigt die Ausdehnung der gehemmten Markreifung. Es sind nur stammesgeschichtlich alte Faserzüge unterschiedlich gut myelinisiert (Pyramidenbahn, Sehbahn, Riechbahn)

Im Rindenband des Großhirnes sind ausgebildete Markscheiden nur selten zu sehen. So enthält die verhältnismäßig gut myelinisierte Zentralregion nur vereinzelt feine Markfaserchen. Der erheblich gelichtete Faserbestand der Zentralregion liegt unter dem gleichaltriger gesunder Kinder. Der Streifenkörper ist ungleichmäßig mit Markfasern durchsetzt; der Balken ist nahezu frei von Markfasern.

Unabhängig von den Störungen in der Markreifung und im cellulären Aufbau der grauen Substanz ist als wesentlicher Befund eine hochgradige Auflockerung im Faser- und Zellgefüge des Großhirnmarkes anzusehen. Nahezu im gesamten Marklager sind zwischen den unterschiedlich ausgereiften Faserstrukturen dicht stehende Hohlräume entstanden, die dem Großhirnmark das Aussehen eines feinblasigen Status spongiosus geben. Im Bereich des Hirnstammes ist diese



Abb. 2. Ahorn-Sirup-Krankheit (707/61), Brücke (Paraffinschnitt, formalinfixiert, Hämatoxylin-Eosin), 10 \times . Großblasiger Status spongiosus mit Auflösung von Markfaserzügen

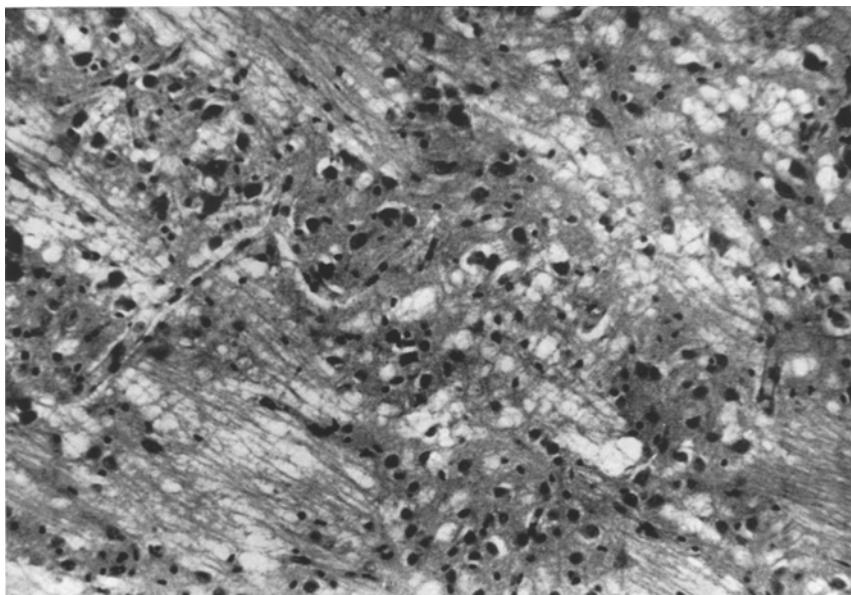


Abb. 3. Ahorn-Sirup-Krankheit (707/61), Brücke (Paraffinschnitt, formalinfixiert, Hämatoxylin-Eosin), 150 \times . Starke ödematöse Auflockerung der weißen und grauen Anteile mit Bildung von Hohlräumen entsprechend dem Befunde eines Status spongiosus, der im Markfasergebiet stärker ausgebildet ist als im Bereich der Brückenganglien

Auflockerung nicht nur auf die weiße Substanz, sondern auch auf das zentralnervöse Grau ausgedehnt; insbesondere das Corpus geniculatum laterale, das Mittelhirn mit den vorderen Vierhügeln, der Brückenfuß (Abb. 2 und 3) und die

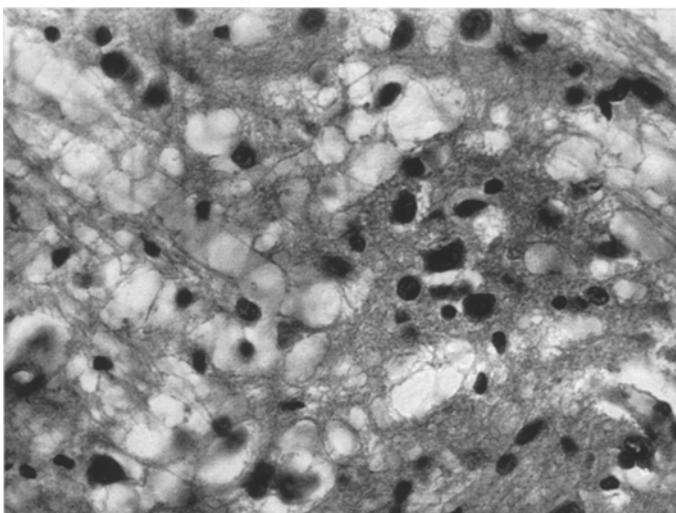


Abb. 4. Ahorn-Sirup-Krankheit (707/61), Brücke, Kryostatschnitt, PAS, 380×. Die feinen Blasen des Status spongiosus enthalten eine schwach PAS-positiv reagierende Substanz; zum Teil sind die Nervenfasern durch die Blasen auseinander gedrängt und einige Nervenzellen von den Blasen unmittelbar umgeben



Abb. 5. Ahorn-Sirup-Krankheit (707/61), Kleinhirn und Medulla oblongata (Paraffinschnitt, Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WÖLKKE), 2:1. Nur die stammesgeschichtlich alten Anteile sind teilweise myelinisiert, wie man an der Flocke besonders anschaulich sieht. Die Pyramidenbahn ist in Höhe der unteren Olive weit weniger myelinisiert als in Höhe der inneren Kapsel

Substantia nigra sind betroffen. Hingegen ist das Corpus striatum von dieser Strukturauflockerung weitgehend verschont geblieben. Bei stärkerer Vergrößerung wird ersichtlich, daß die Markfasern durch die dichtstehenden cystischen Vakuolen zur Seite gedrängt wurden (Abb. 4). Zum Teil sind die Hohlräume in geblähten Gliazellen enthalten, deren Zahl vermehrt ist und die vorwiegend nicht voll ausgereiften Astrogliazellen entsprechen. Häufig hat eine große Vacuole

im Cytoplasma den Zellkern an die Seite gedrängt. Eine eindeutige Vermehrung der Oligodendroglia ist nicht festzustellen. Die äußeren Rindenschichten sind in der Regel von diesen Veränderungen nicht betroffen.

Ein Horizontalschnitt durch das *Kleinhirn* zeigt die Medulla oblongata in Höhe der unteren Olive und des Nucleus trochlearis (Abb. 5). Die äußere Körnerschicht ist überall gut erhalten (Abb. 6). Die Purkinjezellen sind gut ausgereift. Das Kleinhirnmark enthält besonders in den rindennahen Abschnitten vermehrt Astrocyten, die über einen breiten Cytoplasmasaum und feine helle Vacuolen

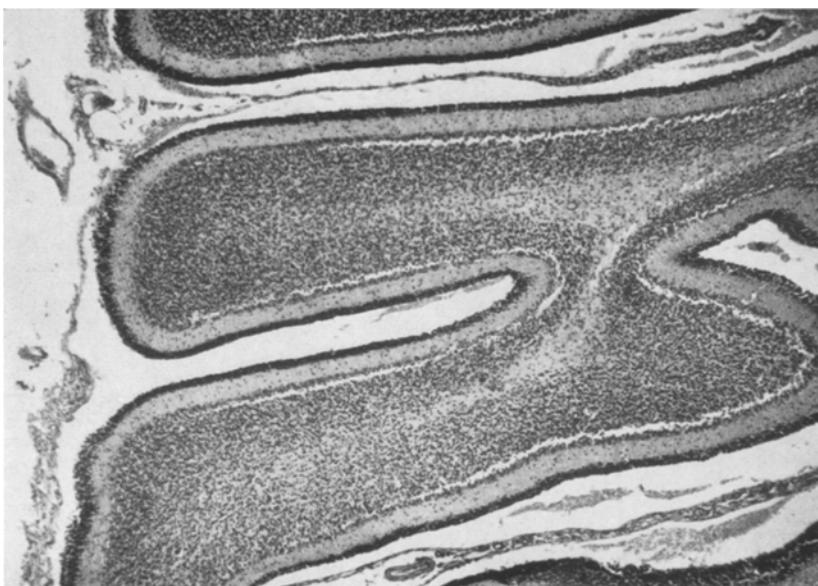


Abb. 6. Ahorn-Sirup-Krankheit (707/61), Kleinhirnhemisphäre (Paraffinschnitt, formalinfixiert, Hämatoxylin-Eosin), 10×. Erhaltene äußere Körnerschicht. Ödematöse Auflockerung des Markstrahles

verfügen. Das Ganglienzellband der unteren Olive ist von feinen Cysten mit einem Durchmesser von etwa $100\text{ }\mu$ durchsetzt. Auch im Kleinhirn und in der Medulla oblongata haben alle zum Mark gehörenden Anteile eine feincystische Auflockerung erfahren; dasselbe gilt für die abgeflachten Pyramiden. Die in Ventrikelnähe besonders starke feinwabige Durchsetzung mit Vacuolen, deren Durchmesser $100\text{ }\mu$ bis 1 mm beträgt, verleiht dem Gewebe das Bild eines feinblasigen Status spongiosus. In der Umgebung der Hohlräume ist es zu einer Vermehrung der Astrocyten gekommen.

Denselben Aspekt bietet ein Schnitt durch den *Hirnstamm* in Höhe der hinteren Vierhügel. Auch die graue Substanz der Brücke ist von der feincystischen Auflockerung betroffen, jedoch in geringerem Umfange als die Markfaserzüge. Am stärksten ausgebildet findet sich der Status spongiosus im Bereich der langen Fasersysteme, während die kurzen Fasersysteme weniger intensiv aufgelockert sind. Darüber hinaus lassen sich in der weißen Brückensubstanz mehrere großblasige Hohlräume von 2–3 mm Durchmesser mit leichter Verdrängung des angrenzenden Gewebes beobachten. Entzündliche Infiltrate oder Markscheiden-

abbauprodukte lassen sich, ebenso wie degenerative Entmarkungsprozesse mit Gliazellreaktion, an keiner Stelle nachweisen.

Auch im Bereich von *Mittelhirn* und *Medulla oblongata* sind die kurzen, stammsgeschichtlich alten Fasersysteme am besten myelinisiert (Fasern des N. trochlearis und des N. abducens), wie an Hand von Markscheidenbildern deutlich zu erkennen ist. Einen besonders guten Markscheidengehalt besitzen die Fasern der motorischen Augenmuskelkerne.

Bei der histologischen Untersuchung der Körperperipherie fand sich eine vacuoläre Degeneration in den Epithelien der *Leber* und der *Nieren*. Auch das *Nebennierenmark* ist, wie das zentralnervöse Weiß, feinporig spongiös aufge- lockert. In der *Lunge* findet sich eine Bronchopneumonie mit Vacuolisierung desquamierter Alveolardeckzellen. An den übrigen Organen (Magen-Darmtrakt, Pankreas, Muskulatur, Mamma, Milz, Lymphknoten, Thymus, Schilddrüse, Uterus und Knochensystem) lassen sich mit der üblichen histologischen Technik keine krankhaften Veränderungen feststellen. An den Wirbelkörpern ist eine Verschmälerung der Spongiosabälkchen auffällig. Eine Störung der enchondralen Verknöcherung liegt nicht vor.

IV. Histochemische Befunde

Die Untersuchung wurde sowohl an frischen Gefrierschnitten als auch an formalin- und alkoholfixiertem Gewebe mehrerer Organe durchgeführt.

An Kryostatschnitten eines kleinen *Großhirnrindenstückes* findet sich in den Maschenräumen des im Sinne eines Status spongiosus veränderten Gewebes eine klare, schwach eosinophile und schwach PAS-positive Flüssigkeit, die außerdem schwach sauer reagiert und sich nach Formalin- und Alkoholfixierung nicht mehr nachweisen lässt. Bei polarisationsoptischer Prüfung der *Kryostatschnitte* des Hirngewebes lassen sich nur vereinzelt kristalline Substanzen im Status spongiosus nachweisen. Nach *Alkoholfixierung* enthalten die *Gliazellen* jedoch doppelt- brechende Kristalle, die denen in den Organen der Körperperipherie gleichen. Sie liegen vorwiegend in Kernnähe und z. T. auch in den Kernen. An einigen Stellen lässt sich zeigen, daß die Kristalle auch in den Hohlräumen gelegen sind. Die *Ganglienzellen* erweisen sich als *frei* von diesen Kristallabscheidungen. Daraus ergibt sich die Tatsache, daß die weiße Substanz eine weit stärkere Kristall- einlagerung aufweist als das Grau. Die Kristalle geben positive Eiweißreaktionen. Eine nähere Charakterisierung ist in Vorbereitung.

An den vom *Lebergewebe* angefertigten Kryostatschnitten ist ein erhaltener Läppchenbau zu erkennen. Die Leberzellen haben in geringem Umfange Neutralfette gespeichert, die, abgesehen von einer etwas stärkeren Anreicherung im azino- zentralen Bereich, in feintropfiger Form nahezu diffus in die Läppchen einge- lagert sind. Die zentrale Läppchenzone enthält außerdem etwas Lipopigment vom Charakter des Lipofuscin. Der Neutralfettgehalt lässt sich an den formal- infixierten Schnitten nach Nilblaufärbung gut beurteilen. Auch nach Färbung mit Sudanschwarz sind in geringer Menge nahezu diffus in die Leberläppchen eingelagerte feintropfige, staubförmige Lipoide nachweisbar. Eine nennenswerte Glykogenspeicherung ist nicht vorhanden; an frischen Gefrierschnitten nach PAS-Färbung (alkoholische PAS-Reaktion) finden sich nur in den zentral

gelegenen Leberzellen ganz vereinzelt PAS-positive feine Granula. Im Läppchenzentrum erscheinen die Zellen etwas kleiner und das Zellgefüge gering dissoziiert.

Fast alle Leberzellen enthalten wechselnd große Vakuolen, die, unabhängig von der Fixierungsart, nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung leer erscheinen (Abb. 7a),

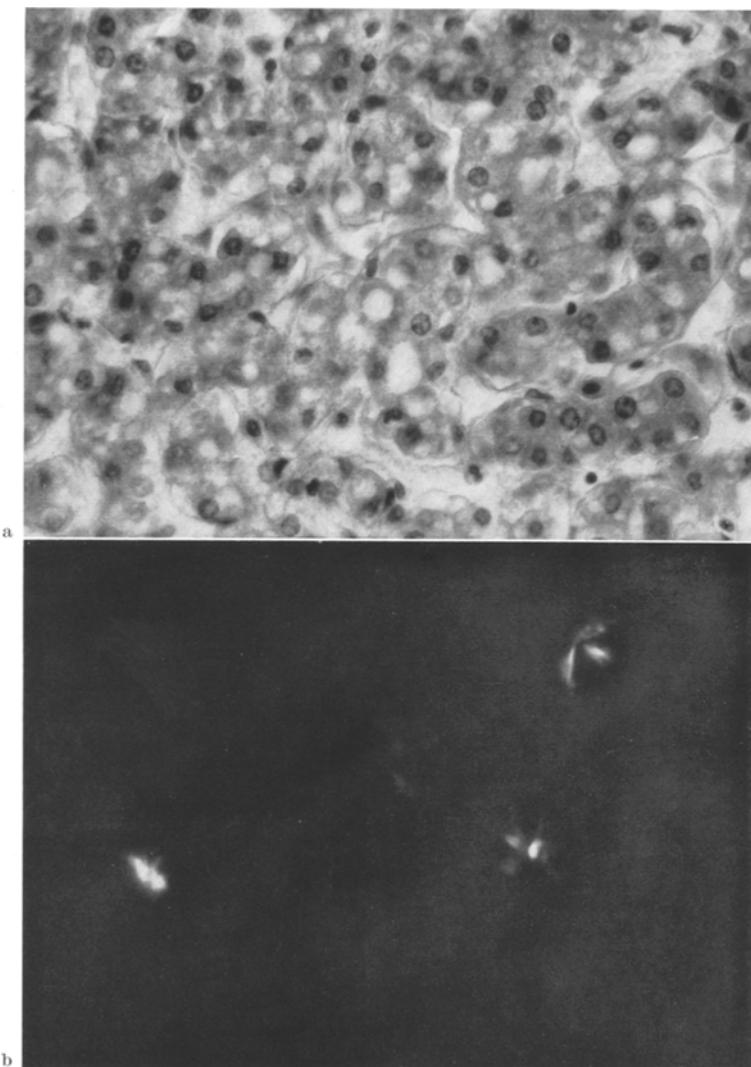


Abb. 7 a u. b. Ahorn-Sirup-Krankheit (707/61), Leber. a Paraffinschnitt, formalinfixiert, Hämatoxylin-Eosin, $240\times$. Fast alle Leberzellen enthalten Vacuolen, die nach Fixierung und Einbettung leer erscheinen. b Ungefärbter Kryostatschnitt, Aufnahme im polarisierten Licht; $300\times$. In zahlreichen Vacuolen leuchten büschelförmige angeordnete Kristalle auf

während in frischen Kryostatschnitten büschelförmige Kristalle zu erkennen sind (Abb. 7b). Letztere reagieren mit der Millionschen Probe positiv. Die mit einer leicht wasserlöslichen Substanz gefüllten Vacuolen sind nicht durch Lipoid- oder Glykogeneinlagerungen entstanden. Kleinere Kristallbildungen sind nach Alkoholfixierung im Kernbereich zu erkennen und können nicht näher bestimmt

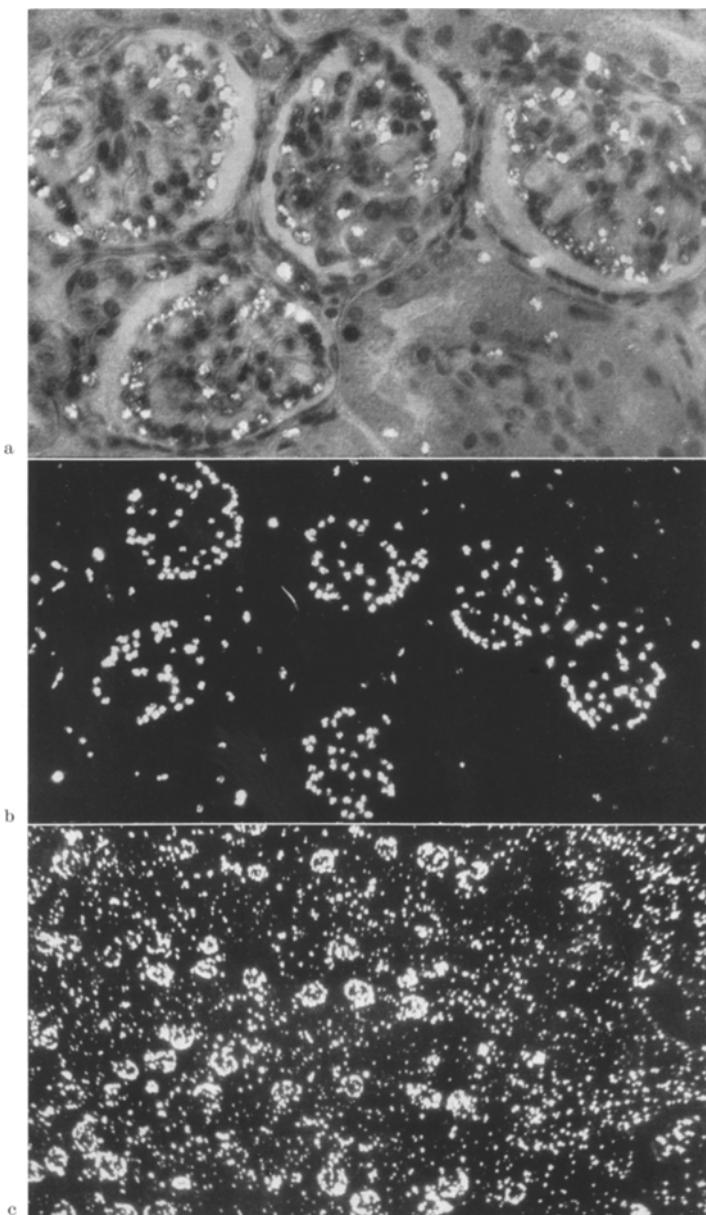


Abb. 8a—c. Ahorn-Sirup-Krankheit (707/61). Niere. a Alkoholfixiert, Hämatoxylin-Eosin, $280\times$. Aufnahme im halbpolarisierten Licht. In zahlreichen Epithelien der Bowmanschen Kapsel (viscerales und parietales Blatt), sowie in den Harnkanälchenepithelien leuchten dicht gepackte, kleine Kristalle auf. b Alkoholfixiert, $150\times$. Im polarisierten Licht wird durch den Kristallreichtum der Glomerulumumriß sichtbar. c Alkoholfixiert, $10\times$. Übersichtsaufnahme im polarisierten Licht. (Alle auf $^{19/20}$ verkleinert)

werden. Diese Kristalle sind PAS-negativ und ihre Umgebung reagiert mit der gekoppelten Tetrazoniumreaktion auf aromatische Aminosäuren positiv, woraus auf die Anwesenheit von Eiweißkörpern geschlossen werden kann. Nach Formalinfixierung und Paraffineinbettung erkennt man in der Randzone des Blockes in

Nähe der vacuolären Hohlräume sowie in den Blutgefäßen braunschwarze Pigmentkörnchen in den Leberzellen, die dem sog. Formalinpigment gleichen. Die zentralen Anteile des Gewebsblockes, die der Formalineinwirkung weniger intensiv ausgesetzt waren, lassen diese Pigmentation vermissen.

Die *Nierenepithelien* enthalten weder Lipoide noch PAS-positive Substanzen nach Art des Glykogens. In Bereich der Tubuli contorti I. und II. Ordnung sind

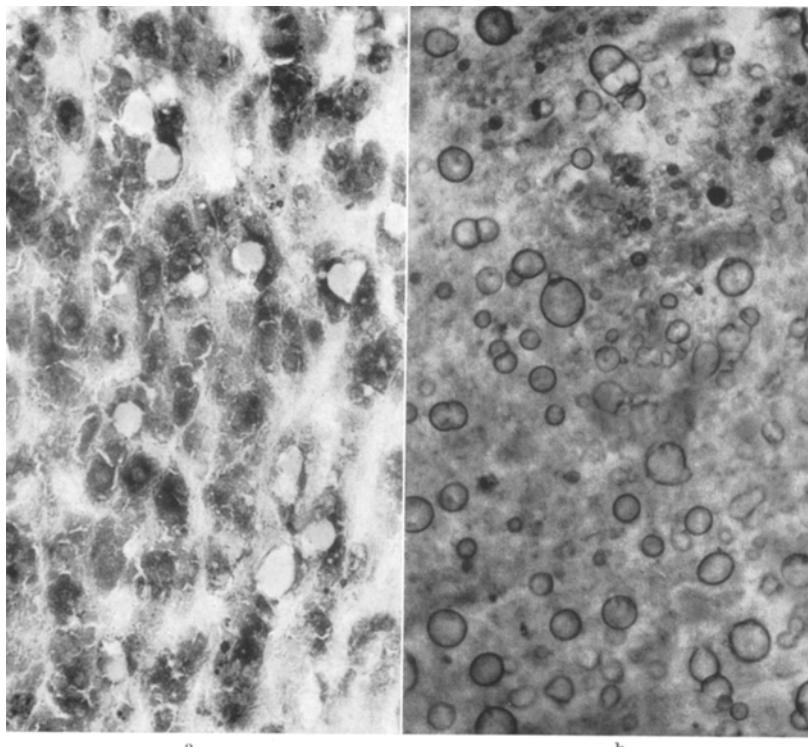


Abb. 9 a u. b. Ahorn-Sirup-Krankheit (707/61), Nebennierenmark. a Kryostatschnitt, Alpha-Naphthol-Esterase, 220×. Das Cytoplasma der Markzellen weist eine deutliche Fermentaktivität auf, die in geringem Umfang auch in den Vacuolen lokalisiert ist. b Ungefärberter Kryostatschnitt des unfixierten Nebennierenmarkes, 220×. Gebiet einer starken Vacuolenansammlung. Im leicht abgedunkelten Licht werden die Konturen der Vacuolen sichtbar. Die vacuoläre Auflockerung gleicht der des Zentralnervensystems

sie, ähnlich den Leberepithelien, von Vacuolen durchsetzt, welche wiederum im Kryostatschnitt des unfixierten Gewebes büschelförmige Kristalle mit positiver Millonscher Probe und positiver gekoppelter Tetrazonium-Reaktion erkennen lassen. Besonders reichlich doppelbrechende kleinere Kristalle sind nach Alkoholfixierung in den Tubulusepithelien und in der Bowmanschen Kapsel nachweisbar (Abb. 8), während man sie im ungefärbten Kryostatschnitt nicht erkennen kann. Möglicherweise entstehen diese geordneten Strukturen mit dem Phänomen der Doppelbrechung erst bei der Alkoholfixierung bzw. dem dadurch bedingten Wasserentzug.

Auch das frische, unfixierte *Nebennierenmark* ist von größeren und kleineren Vacuolen durchsetzt, deren Mehrzahl eine schwach PAS-positive, homogene

Substanz enthält (Abb. 9). Hierdurch ist, ähnlich wie im Zentralnervensystem, eine schwammartige Auflockerung der Marksubstanz zustande gekommen. Bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung läßt der Kryostatschnitt sehr anschaulich den Umfang der Vacuolenbildung in und zwischen den Nebennierenmarkzellen erkennen. Die kompakten, vacuolienfreien Zellschichten der Rinde bilden zu dem aufgelockerten, vacuolisierten Mark einen deutlichen Kontrast. Auch hier wiederum lassen sich im polarisierten Licht einzelne büschelförmige Kristalle neben einer leicht wasserlöslichen Substanz erkennen.

Die entfalteten Alveolen der *Lunge* enthalten eine schwach PAS-positive, geronnene eiweißreiche Flüssigkeit. In einzelnen Alveolen ist es zu einer Desquamation der Deckzellen im Sinne eines Desquamativkatarrhes sowie teilweise

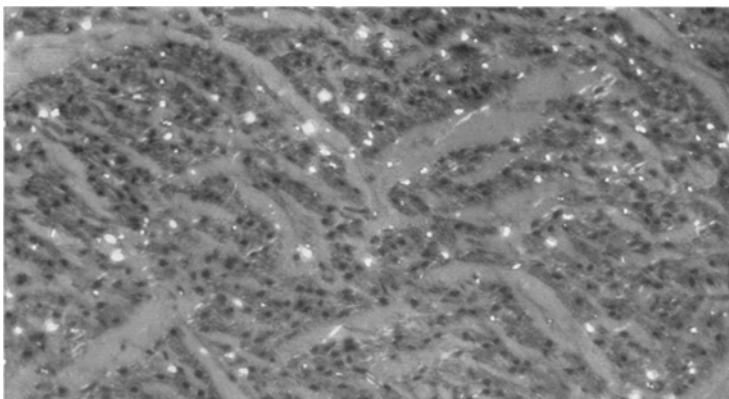


Abb. 10. Ahorn-Sirup-Krankheit (707/61). Herzmuskel. Paraffinschnitt, alkoholfixiert, 10×. Im halbpolarisierten Licht leuchten kleine Kristalle in den Muskelfasern neben den Kernen auf

zu einer Vacuolisierung des Cytoplasmas gekommen. Fibrinnetze, Bakterienhaufen und Pneumocysten sind im Alveolarexsudat nicht nachweisbar. Auch Leukocyten werden so gut wie nicht beobachtet. In den Unterlappen finden sich einzelne bronchopneumonische Herde, die frei von Fibrinnetzen sind, jedoch enthält das eiweißreiche Alveolarexsudat in diesen Bezirken Leukocyten.

In der *Milz* wird eine Vacuolisierung der Zellen vermißt. Die Sinusendothelien der roten Pulpa speichern feintropfige, mit Scharlachrot schwach hellrot anfärbbare PAS-positive Lipoide. Nach Alkoholfixierung lassen sich in den Elementen des retikuloendothelialen Systems vereinzelt kleine doppelbrechende Kristalle beobachten, die mit den kristallinen Bildungen der Leber- und Nierenepithelien vergleichbar sind. Die Zellen im Bereich der Milztrabekel weisen keine Kristallinelagerungen auf.

Auch *Schilddrüse*, *Thymus*, *Lymphknoten*, *Herzmuskel*, *Magen* und *Uterus* wurden nach Alkoholfixierung auf die Anwesenheit von Kristallen überprüft. In allen Organen finden sich, entsprechend dem Leber- und Nierenbefund, kleine Kristalle im Kernbereich. Es fällt auf, daß der Herzmuskel kristallreicher ist (Abb. 10) als die glatte Muskulatur, und daß weit mehr Kristalle in den Schilddrüsenepithelien als in den Epithelien der Nebenschilddrüse enthalten sind. Offenbar hat die stärkste Kristallbildung in den stoffwechselaktiven Geweben stattgefunden. Die Lymphocyten sind in Thymus, Lymphknoten und Milz kristallfrei.

V. Fermenthistochemische Untersuchungen

1. Alpha-Naphthol-Esterase. Eine starke Reaktion wird an den eiweißreichen, büschelförmige Kristalle enthaltenden Vacuolen der Leber- und Nierenepithelien sowie des Nebennierenmarkes erzielt (Abb. 9a). Auch die eiweißreiche Flüssigkeit in den Alveolen der Lunge weist eine positive Fermentreaktion auf.

2. Saure Phosphatase. Gegenüber dem übrigen Cytoplasma zeigen die intracellulären Eiweißtropfen eine leicht verstärkte Fermentreaktion. Zum Teil lassen sich in diesen Vacuolen doppelbrechende Kristalle nachweisen.

Die Nierenschnitte besitzen eine mäßig stark positive Fermentreaktion in den Tubuli contorti, wobei die Tubuli contorti II. Ordnung etwas stärker reagieren als diejenigen I. Ordnung. In der Nebenniere lässt sich in den inter- und intracellulären Vacuolen eine wechselnd starke, aber deutliche Fermentaktivität beobachten.

VI. Pathologisch-anatomische Diagnose

Feinporiger Status spongiosus des Groß- und Kleinhirnmarkes. Mangelhafte Markreifung besonders der neocerebralen und neocerebellaren Regionen. Erhaltene äußere Körnerschicht des Kleinhirns. Embryonales Rindenband im Neocerebrum. Hirnödem. Kristallablagerung in Gliazellen und zum Teil in den Räumen des Status spongiosus. Feinporige spongiöse Auflockerung des Nebennierenmarkes. Vacuoläre Degeneration der Leber- und Harnkanälchenepithelien als Ausdruck einer Eiweißkörperspeicherung von teilweise kristalliner Struktur. Eiweißreiches Lungenödem; Desquamativkatarrh einzelner Lungenabschnitte. Vacuolisierung der Alveolardeckzellen. Büschelförmige Kristallabscheidungen in den Vacuolen des Cytoplasma der Leber- und Nierenepithelien sowie des Nebennierenmarkes. Die Kristalle sind nur an unfixierten Gewebsschnitten sowie nach Alkoholfixierung nachweisbar. *Grundleiden:* Ahornsirupkrankheit. *Todesursache:* Bronchopneumonie.

C. Besprechung der Befunde

Die klinische Symptomatik der Ahornsirupkrankheit veranlaßte schon MENKES zu einer pathologisch-anatomischen Untersuchung des Zentralnervensystems. Bereits 1954 stellte dieser Autor in einem Falle ein Hirnödem und eine mangelhafte Markreifung fest. Eingehende neuropathologische Untersuchungen wurden von DANCIS u. Mitarb. (1960), CROME u. Mitarb. (1961) sowie SILBERMAN u. Mitarb. (1961) durchgeführt. Übereinstimmend wird ein vergrößertes, ödematoses Gehirn mit ungenügender Myelinisierung und Vacuolisierung der Marksubstanz beschrieben. CROME et al. (1961) bezeichneten diese Gewebsauflockerung als einen „Status spongiosus“.

Neben diesen regelmäßig bei der Ahornsirupkrankheit beobachteten zentralnervösen Veränderungen ist es in unserem Falle zu einer leichten Störung im cellulären Aufbau der stammesgeschichtlich jungen Groß- und Kleinhirnanteile gekommen. Diese bisher nicht beschriebene Entwicklungsstörung ist vermutlich Ausdruck der bereits intrauterin aufgetretenen Stoffwechselstörung.

Degenerative Ganglienzellveränderungen sind in den Literaturfällen nicht erwähnt; hingegen sahen SILBERMAN u. Mitarb. (1961) eine Verminderung bzw. DANCIS u. Mitarb. (1960) eine leichte Vermehrung der Oligodendroglia. In unserer Beobachtung fand sich eine leichte Gliazellvermehrung, an der wohl die Astroglia am stärksten beteiligt war. CROME u. Mitarb. (1961) beschreiben in

einem Fall runde oder ovale nackte Astrocytenkerne und als weitere degenerative Veränderung eine starke Kalksalz-Inkrustation der Nervenzellen des Globus pallidum. In den Gliazellen konnten wir wie CROME u. Mitarb. (1961) nirgends die Speicherung sudanophiler Substanzen nachweisen.

Sämtliche Untersucher stellen die Veränderungen an der weißen Substanz in den Vordergrund des Gehirnbefundes. SILBERMAN u. Mitarb. (1961) verweisen auf die Beziehungen zu der von CANAVAN (1931) beschriebenen infantilen spongiosis Degeneration. In diesem Zusammenhang werden von CROME u. Mitarb. (1961) die Publikationen von VAN BOGAERT und BERTRAND (1949), I. E. MEYER (1950), GREENFIELD (1958) und WOLMAN (1958) zitiert. Das von diesen Autoren beschriebene morphologische Symptom der schwammigen Degeneration der weißen Hirnsubstanz läßt sich heute wohl kaum mehr *einer* bestimmten Erkrankung zuordnen. Nachdem wir kürzlich bei einer *Glycinose* vergleichbare Veränderungen in der Markssubstanz gesehen haben, darf die spongiosis Auflockerung vermutlich nur als Symptom einer Stoffwechselstörung der weißen Substanz gewertet werden, der verschiedene Ursachen zugrunde liegen können. Folglich reicht die Feststellung eines Status spongiosus in einem kindlichen Gehirn allein nicht aus, um eine Ahornsirupkrankheit mit Sicherheit zu diagnostizieren.

Die Störung in der Markscheidenreifung betrifft in erster Linie die stammesgeschichtlich jungen Gehirnanteile. Neben der in den Literaturfällen bisher ausschließlich in der Markssubstanz beobachteten schwammigen Auflockerung (feinporiger Status spongiosus) wurden im eigenen Fall vergleichbare Veränderungen an einigen Stellen der grauen Rindensubstanz sowie im Nebennierenmark festgestellt.

Die im Kryostat hergestellten frischen, unfixierten Gewebsschnitte wurden einer histochemischen Untersuchung unterzogen, um die stoffliche Zusammensetzung des Vacuoleninhaltes zu ermitteln. Sowohl in der weißen Substanz des Gehirnes als auch im Nebennierenmark ist das Material unterschiedlich stark PAS-positiv und reagiert positiv bei Anwendung der Millonschen Probe auf Eiweißkörper. Darüber hinaus sind die Vacuolen Alcianblaunegativ, geben hingegen eine positive gekoppelte Tetrazoniumreaktion und verhalten sich bei Anwendung der Einschlußfärbung nach FEYRTER orthochromatisch. Schließlich färben sie sich mit essigsaurer Kresylviolett blaßrosa an. Die in den Leber- und Nierenepithelien gefundenen doppelbrechenden Substanzen lassen sich in den Vacuolen des Zentralnervensystems ebenfalls nachweisen. Nach Fixierung in absolutem Alkohol enthalten die Gliazellen im kernnahen Cytoplasma reichlich kleine doppelbrechende Kristalle. Das Weiß ist von der Kristallabscheidung stärker betroffen als das Grau. Die Ganglienzellen sind kristallfrei. Aus dem histochemischen Verhalten des Vacuoleninhaltes darf auf die *Anwesenheit von Aminosäuren und Peptiden* geschlossen werden.

Von den Veränderungen an den Körperorganen sind in erster Linie die kristallinen Substanzablagerungen vor allem im Leber- und Nierengewebe zu nennen, die durch eine Untersuchung von unmittelbar nach der Sektion entnommenem, frischen Gewebe nachgewiesen werden konnten. Am ausgeprägtesten tritt die Kristallbildung in den großen Leberzellvacuolen in Erscheinung; die gerichteten Strukturen sind hier teilweise büschelartig angeordnet, wie man es bei der Kristallisation von Leucin findet. Nach Formalinfixierung lassen sich die Kristall-

abscheidungen nicht mehr feststellen; es ist lediglich eine feinblasige Vacuolisierung der Leberzellen wahrnehmbar. Hingegen gelingt nach Alkoholfixierung die Darstellung von durchweg kleineren, nicht büschelförmig angeordneten Kristallen in zahlreichen Organen. Wir haben solche kleinen, im Kernbereich der Zellen lokalisierten kristallinen Strukturen in fast allen Leberepithelien, in den Nierenepithelien, in den Endothelzellen der Gefäße, den Herzmuskelzellen, den Schilddrüsenepithelien sowie in den Zellen des retikulohistiocytären Systems von Milz, Leber und Thymus gefunden; sie gleichen denen in der Glia nach Alkoholfixierung.

Durch eine an frischen Gefrierschnitten durchgeführte fermenthistochemische Untersuchung ließ sich in den Vacuolen der Leber- und Nierenepithelien sowie des Nebennierenmarkes die Aktivität der alpha-Naphthol-Esterase und, in geringerem Grade, auch der sauren Phosphatase nachweisen. Die stoffliche Natur der Kristalle ist noch nicht geklärt. Wir vermuten in dem Auftreten dieser gerichteten Strukturen einen Zusammenhang mit der Stoffwechselstörung im Bereich der Verzweigtkettenaminosäuren, ohne angeben zu können, welche im Stoffwechsel durch den Enzymblock anfallende Substanz für die Kristallbildung verantwortlich zu machen ist. Die unterschiedlich starke Beteiligung der einzelnen Organe bzw. Gewebe an der Kristallisation steht in Abhängigkeit vom Grad des Aminosäurenstoffwechsels. Sind in einem Gewebe besonders die Verzweigtkettenaminosäuren am intermediären Stoffwechsel beteiligt, dann kann mit einer erhöhten Kristallbildung gerechnet werden. Hierfür spricht auch der Umstand, daß das Binde- und Fettgewebe von der Kristallisation überhaupt nicht und die glatte Muskulatur nur in geringem Umfange betroffen sind. Die an frischen Gefrierschnitten von uns beobachteten größeren, büschelförmig angeordneten Kristalle sowie die nach Alkoholfixierung wahrnehmbaren kleineren kristallinen Abscheidungen in Kernnähe sind im Schrifttum bisher nicht beschrieben worden.

In den Literaturfällen werden Pigmentabscheidungen nur von LANE (1961) und ohne nähere Charakterisierung erwähnt. Unsere Beobachtung zeichnet sich durch ein besonders reichliches Auftreten von sog. Formalinpigment in der Leber nach Formalinfixierung aus. Diese im Bereich der Leberepithelien und Zellvacuolen festgestellte Pigmentbildung kommt jedoch nur in den Randpartien eines Gewebsblockes, die der Formalineinwirkung am stärksten ausgesetzt sind, zustande. Nach der Feststellung von RATZENHOFER und LEMBECK (1959) wird durch das Formalinpigment die Ansammlung von aromatischen Aminosäuren und Peptiden markiert.

Die morphologische und histochemische Untersuchung des eigenen Falles einer Ahornsirupkrankheit ergab, wie ausführlich besprochen, sowohl im Zentralnervensystem als auch an den Körperorganen gewebliche Veränderungen. Im Gehirn sind in erster Linie eine mangelhafte Markreifung sowie ein feinporiger Status spongiosus der weißen Substanz auffällig. Letzterem entspricht eine schwammige Auflockerung des Nebennierenmarkes durch Vacuolenbildung. Eine Vacuolisierung wird auch in den Leber- und Nierenepithelien beobachtet. Schließlich lassen sich in zahlreichen Organen sowie im Gehirn Kristallabscheidungen nachweisen, die Eiweißreaktionen geben. Wir sehen in diesen Organ- und Gewebs schäden eine gestaltliche Auswirkung des im Bereich der Verzweigtkettenaminosäuren lokalisierten, genetisch bedingten Enzymschadens.

Zusammenfassung

Ein am 8. Lebenstag an einer Ahornsirupkrankheit verstorbener weiblicher Säugling konnte pathologisch-anatomisch untersucht werden. Eine Schwester war 2 Jahre zuvor am 10. Lebenstag an derselben Erkrankung gestorben. Die Geschwister entstammen einer Ehe, bei der sowohl auf der väterlichen als auch auf der mütterlichen Seite eine latente familiäre Störung im Bereich des Aminosäurenstoffwechsels vorliegt.

Morphologisch können als Ausdruck der Aminosäurenstoffwechselstörung folgende Befunde erhoben werden:

1. Im Zentralnervensystem eine gestörte Markreifung vor allem der stammesgeschichtlich jungen Gehirnanteile, in der weißen Substanz des Gehirns ein feinporiger, im Bereich der Brücke, der grauen Substanz und des Nebennierenmarkes ein grobporiger Status spongiosus;

2. in den Maschenräumen histochemisch schwach PAS-positive, leicht wasserlösliche, eiweißreiche Flüssigkeit;

3. Ablagerung von kristallinen Eiweißkörpern in den Gliazellen sowie in den Räumen des Status spongiosus;

4. Leber- und Harnkanälchenepithelien-Vacuolisierung. In frischen Gefrierschnitten in den Vacuolen teilweise auskristallisierte und büschelförmig angeordnete Eiweißkörper. Nach Alkoholfixierung in zahlreichen Organen kleinere kristalline Strukturen im Bereich der Zellkerne, deren Menge von der Intensität des Eiweißstoffwechsels der einzelnen Gewebe abhängig zu sein scheint.

Maple Syrup Disease with Familial Occurrence

Summary

A necropsy was performed on an infant girl which died on the eighth day of life with maple syrup disease. Two years before a sister had died at ten days of age with the same disease. These two siblings were born of a marriage, in which the mother's as well as the father's family revealed a latent disturbance of amino acid metabolism. The following findings are regarded as morphological expressions of disturbed amino acid metabolism:

1. In the central nervous system there was a disturbed maturation of the white matter, especially of the phylogenetically young parts of the brain; in the white substance of the brain there was a finely porous Status spongiosus, and in the region of the pons, the gray matter, and the adrenal medulla there was a coarsely porous Status spongiosus.

2. In the retiform spaces there was a weakly PAS positive, slightly water soluble, protein rich fluid.

3. In the cytoplasma of gliacells there is a storage of crystallized proteins, if the material is unfixed or only treated with ethanol.

4. There was vacuolization of the hepatic and renal tubular epithelia. In fresh frozen sections there were partially crystallized protein bodies arranged in tufts located in the vacuoles. After alcohol fixation, in many organs there were smaller crystalline structures in the region of the cell nucleus. The amount of these structures appeared to be dependent upon the intensity of the protein metabolism of the respective tissue.

Literatur

- BICKEL, H.: Zuckerahorn (maple sugar)-Krankheit. In: *Klinische Physiologie. Aktuelle Probleme in Übersichten.* Bd. I, S. 97—98. Stuttgart: Georg Thieme 1963.
- BOGAERT, L. VAN: Maladies nerveuses génétiques d'ordre métabolique. *Rev. méd. Liège* **17**, 115—118 (1962).
- , et I. BERTRAND: Sur une idiotie familiale avec dégénérescence spongieuse du névraxe. *Acta neurol. belg.* **49**, 572—587 (1949).
- CANAVAN, M. M.: Schilders encephalitis periaxialis diffusa. Report of a case in a child 6½ months. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **25**, 299—302 (1931).
- CROME, L., G. DUTTON, and C. F. ROSS: Maple syrup urine disease. *J. Path. Bact.* **81**, 379—384 (1961).
- DANCIS, J., J. HUTZLER, and M. LEVITZ: The metabolism of the white blood cells in maple syrup urine disease. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* **48**, 342—343 (1960).
- , and M. LEVITZ: Maple syrup urine disease. In: *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*, p. 473—485. New York: McGraw-Hill Book Co. 1960.
- , — S. MILLER, and R. G. WESTALL: Maple syrup urine disease. *Brit. med. J.* **1959 I**, 91—93.
- , —, and R. G. WESTALL: Maple syrup urine disease; Branched chain ketoaciduria. *Pediatrics* **25**, 72—79 (1960).
- DENT, C. E., and R. G. WESTALL: Studies in maple syrup urine disease. *Arch. Dis. Childh.* **36**, 259—268 (1961).
- GREENFIELD, J. G. in: J. G. GREENFIELD, W. BLACKWOOD, W. H. McMENEMY, A. MEYER and R. M. NORMAN, *Neuropathology*, S. 470—474. Edward Arnold (Publishers) LTD: London 1958.
- HOLT jr., L. E.: Ahorn-Sirup-Krankheit. *Msch. Kinderheilk.* **110**, 165—166 (1962).
- S. SNYDERMAN, J. DANCIS, and P. NORTON: The treatment of a case of maple syrup urine disease. *Fed. Proc.* **19**, 10 (1961).
- LANE, R.: Maple syrup urine disease. *J. Pediat.* **58**, 80—85 (1961).
- MACKENZIE, D. Y., and L. I. WOOLF: Maple syrup urine disease, an inborn error of the metabolism of Valine, Leucine and Isoleucine associated with gross mental deficiency. *Brit. med. J.* **1959 I**, 90—91.
- MENKES, J. H.: Maple syrup urine disease: Isolation and identification of organic acids in the urine. *Pediatrics* **23**, 348—353 (1959).
- Maple syrup urine disease. Investigations into the metabolism defect. *Neurology (Minneapolis.)* **9**, 826—835 (1959).
- Treatment of maple syrup urine disease. *Pediatrics* **23**, 815 (1959).
- The pattern of urinary alpha-keto-acids in various neurological diseases. *Amer. J. Dis. Child.* **99**, 500—506 (1960).
- Maple syrup urine disease. *Maandschr. Kindergeneesk.* **28**, 54—59 (1960).
- P. L. HURST, and J. M. CRAIG: New syndrome: Progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with unusual urinary substances. *Pediatrics* **14**, 462—467 (1954).
- MEYER, J. E.: Über eine Ödemkrankheit des Zentralnervensystems im frühen Kindesalter. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **185**, 35—51 (1950).
- MORRIS, M. D., B. D. LEWIS, and P. D. DOOLAN: Biochemical observations in ketoaciduria, a variant of maple syrup urine disease. *Fed. Proc.* **20**, 4 (1961).
- MÜLLER, W., u. K. SCHREIER: Die Ahorn sirupkrankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 2479—2481 (1962).
- NORTON, P. M., E. ROITMAN, S. E. SNYDERMAN, and L. E. HOLT jr.: A new finding in maple syrup urine disease. *Lancet* **1962 I**, 26—27.
- PATRICK, A. D.: Maple syrup urine disease. *Arch. Dis. Childh.* **36**, 269—272 (1961).
- RATZENHOFER, M., u. F. LEMBECK: Modellversuche zur Histochemie silberreduzierender Substrate. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 83—100 (1959).
- SCHREIER, K.: Die Ahorn-Sirup-Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 2495—2496 (1962).
- Die angeborenen Stoffwechselanomalien, S. 41—45. Stuttgart: Georg Thieme 1963.

- SILBERMAN, J., J. DANCIS, and I. FEIGIN: Neuropathological observations in a maple syrup urine disease. Branched-chain ketoaciduria. *Arch. Neurol. (Chic.)* **5**, 351—363 (1961).
- WESTALL, R. G.: Dietary treatment of a child with maple syrup urine disease (Branched-chain ketoaciduria). *Arch. Dis. Childh.* **201**, 485—488 (1963).
- J. DANCIS, and S. MILLER: A maple sugar urine disease. *Amer. J. Dis. Childh.* **94**, 571—572 (1957).
- WOLMAN, M.: The spongy type of diffuse sclerosis. *Brain* **81**, 243—247 (1958).
- WOOLF, L. I.: Maple syrup urine disease. In: LINNEWEH, *Erbliche Stoffwechselkrankheiten*, S. 159—165, München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1962.

Die histochemischen Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Prof. Dr. P. B. DIEZEL, Pathologisches Institut der Universität,
69 Heidelberg, Voßstr. 2