

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. W. DOERR)
und der Prosektur des Psychiatrischen Landeskrankenhauses Wiesloch
(Direktor: Regierungsmedizinaldirektor Dr. HOFFMANN-STEUDNER)

Leukodystrophie mit orthochromatischen Abbaustoffen*

Ein Beitrag zur Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit

Von

P. B. DIEZEL, H. FRITSCH und H. JAKOB

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Oktober 1964)

Einleitung

HALLERVORDEN teilt die degenerativen diffusen Hirnsklerosen in solche mit normalem und solche mit verzögertem oder anormalem Myelinabbau ein.

In der Gruppe der degenerativen diffusen Hirnsklerosen mit normalem Myelinabbau wird eine „einfache degenerative diffuse Sklerose“ von der *Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit* abgegrenzt. Beim „normalen Myelinabbau“ bleiben keine Zwischensubstanzen liegen; die Markscheidenlipoide verschwinden vielmehr wie beim Markscheidenzerfall nach hypoxämischer Gewebsschädigung über das Auftreten von Marchi-positiven Substanzen und Neutralfetten aus dem Gewebe. Demzufolge finden sich in frischen Herden Marchi-positive Stoffe und in etwas älteren Herden Neutralfette, während alte Herde weitgehend lipoidfrei sind. Zusätzlich läßt sich nach den Untersuchungen von JOSEPHY, BLACKWOOD und CUMINGS, HALLERVORDEN, LÜTHY und BISCHOFF sowie DIEZEL und HUTH als Besonderheit eine fleckförmige Anordnung der Markscheidenausfälle beobachten.

DIEZEL und HUTH haben die anatomisch untersuchten Literaturfälle von Pelizaeus-Merzbacherscher Krankheit tabellarisch zusammengestellt und weisen darauf hin, daß bei fortgeschrittener Entmarkung der fleckförmige Charakter der Markscheidenlichtung verwischt sein kann; so ist einerseits in dem Fall von JAKOBY bei verhältnismäßig gutem Markscheidenbestand eine nur angedeutete fleckförmige Lichtung der Markscheiden im Hemisphärenmark festzustellen, während andererseits die von SEITELBERGER mitgeteilten Beobachtungen eine so ausgebreitete Entmarkung aufweisen, daß ein fleckförmiger Charakter kaum erkennbar ist. Bei Veränderungen, die in diesen Rahmen hineinpassen, erscheint es berechtigt, von einer Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit zu sprechen.

Eine Durchsicht des Schrifttums einschließlich der rezenten Beobachtungen von CROME und ZAPELLA, NORMAN und TINGEY, PEIFFER und ZERBIN-RÜDIN sowie ZEMAN, DEMYER und FALLS vermittelt den Eindruck, daß den als Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit beschriebenen Fällen keine einheitlichen Veränderungen zugrunde liegen. Neben den genannten Autoren hat der eine von uns (DIEZEL und HUTH) auf die teilweise erheblichen Unterschiede zwischen den

* Herrn Prof. Dr. W. SCHOLZ zum 75. Geburtstag am 15. Dezember 1964 in Verehrung gewidmet.

einzelnen Beobachtungen aufmerksam gemacht. Bei den Fällen dieser Untersucher war bereits die Abgrenzung gegen die einfache degenerative diffuse Sklerose nach HALLERVORDEN bzw. gegen die Leukodystrophie vom Neutralfetttyp (sudanophil leucodystrophy) schwierig.

Eigene Untersuchungen

An Hand von *vier eigenen Beobachtungen*, die sich aus zwei Geschwistern und zwei sporadischen Fällen zusammensetzen, soll unter Berücksichtigung der früher mitgeteilten Befunde versucht werden, die orthochromatischen Leukodystrophien nach morphologisch-anatomischen und histochemischen Gesichtspunkten zu ordnen und die im Schrifttum vorhandenen Widersprüche zu klären.

Fallberichte

Bei zwei Brüdern, die im Abstand von 11 Monaten geboren wurden, traten im Alter von $2\frac{1}{2}$ —3 Monaten vergleichbare motorische und psychische Störungen auf.

Fall 1. Joachim L., geboren am 11. 7. 63, gestorben am 14. 11. 63 im Alter von 4 Monaten (Sektions-Nr. 869/63 des Pathologischen Institutes der Universität Heidelberg; Direktor: Prof. Dr. W. DOERR).

Anamnese. Im 3. Schwangerschaftsmonat traten bei der Mutter Blutungen auf. Am Ende der 28. Schwangerschaftswoche erfolgte die Geburt eines 1560 g schweren Knaben aus Schädellage. Das Kind lag in den ersten 6 Wochen in einer Couveuse. Die Mutter erkrankte 3 Wochen nach dem Partus an einer Hepatitis. Bis zur 12. Lebenswoche gedieh der Säugling gut; danach stellten sich unbeeinflußbare, über Stunden anhaltende Würgkrämpfe ein. Neben Zuckungen und Grimassieren der mimischen Muskulatur fielen bei der Untersuchung (Universitäts-Kinderklinik Heidelberg) ein maskenartiges Salbengesicht, Ohrmißbildungen (Abb. 2 c), eine Craniotabes und an den Rippen ein angedeuteter Rosenkranz auf. Neurologisch bestanden eine Hypotonie der Arm- und Rumpfmuskeln bei erhaltenen Reflexen, ein erhöhter Muskeltonus beider Beine mit Hyperreflexie sowie eine Harnblasenlähmung. Zwei Tage ante finem kam es zu Bewußtseinsverlust mit plötzlichem Atem- und Herzstillstand. Trotz Gaben von Analeptica und künstlicher Beatmung verstarb das Kind 48 Std später.

Klinische Diagnose. Verdacht auf cerebro-spinale familiäre Erkrankung (Speicherkrankheit? Degeneratives Leiden? Stoffwechselerkrankung?).

Fall 2. Hans-Jörg L. (älterer Bruder von Fall 1) geboren am 8. 8. 62, gestorben am 18. 1. 64 im Alter von $1\frac{5}{12}$ Jahren (Sektions-Nr. 52/64 des Pathologischen Institutes der Städt. Krankenanstalten Karlsruhe; Direktor: Prof. Dr. V. BECKER¹; unsere Nr. 223/64).

Anamnese. Während der komplikationslosen Schwangerschaft wurde eine Anämie der Mutter mit Eisenpräparaten behandelt. Der 3 Wochen vor dem errechneten Termin mit einem Gewicht von 2375 g aus Schädellage geborene Knabe entwickelte sich bis zur 14. Lebenswoche normal; von diesem Zeitpunkt an sei er „wie abgeschnitten von der Außenwelt“ gewesen. Das Kind war tagelang somnolent, hatte ein Salbengesicht, und bei der Untersuchung wurden eine Craniotabes sowie ein respiratorischer Infekt festgestellt. Im Liquor fanden sich 40/3 bzw. 12/3 Zellen bei einem Gesamteiweiß von 24 mg-%. Während des stationären Aufenthaltes an den Kinderkliniken Karlsruhe und Heidelberg trat ein doppelseitiges Subdurallämatom auf, das in der Neurochirurgischen Universitätsklinik Gießen ausgeräumt wurde. Nach der Operation befand sich das Kind in häuslicher Pflege; es konnte

¹ Für die Überlassung des Zentralnervensystems dieses Falles zur Untersuchung möchten wir an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. BECKER besonders danken.

weder sitzen noch den Kopf halten, vermochte jedoch zeitweilig mit einem kleinen Löffel zu essen. Nach häufigen Krampfanfällen stellte sich im Alter von 15 Monaten eine Pneumonie ein, die neuerliche stationäre Behandlung in der Kinderklinik Karlsruhe notwendig machte. Hier wurden zahlreiche Blitzkrämpfe mit Blickwendung nach links oben beobachtet; die Extremitäten zeigten keine aktive Beweglichkeit, und die Ernährung war nur mittels Dauer-sonde möglich. Schließlich kam es zur Ausbildung eines Hautemphysems und eines Pneumothorax mit linksseitigem Lungenkollaps sowie 4 Tage vor dem Tode unter Temperaturanstieg zu einer hypostatischen Pneumonie und absoluten Herzarrhythmie. Der Exitus letalis trat im Herz- und Kreislaufversagen ein.

Klinische Diagnose. Zustand nach Operation eines Subduralhämatoms beiderseits; Debilität; Status nach Pneumothorax; Bronchopneumonie.

Familienanamnese. Die nicht blutsverwandten, geistig und körperlich gesunden Eltern dieser beiden Brüder waren zum Zeitpunkt unserer Untersuchung 27 Jahre (Vater) und 25 Jahre (Mutter) alt. Die Geschwister kommen aus einem sauberen häuslichen Milieu; Haustiere werden nicht gehalten. Die erste Schwangerschaft der Mutter unserer beiden Fälle endete im 8. Monat mit der Ausstoßung eines schon seit 6 Wochen abgestorbenen Mädchens.

Die Sippe der Mutter stammt aus dem Sudetenland, die des Vaters aus dem südlichen Schwarzwald. In der väterlichen Linie der Frau starb ein Großonkel im Alter von 6 Monaten an einem ungeklärten Krampfleiden, und dessen Schwester verlor mehrere Kinder im Säuglingsalter an nicht näher bekannten Erkrankungen. Eine Verwandte der Großmutter mütterlicherseits des Mannes litt im Erwachsenenalter an einer Lähmung unbekannter Ursache, erreichte aber ein hohes Alter. Mehrere von insgesamt 18 Kindern der Großeltern väterlicherseits überlebten die Perinatalperiode nicht. Der Großvater beging Suicid. Ein Bruder des Mannes verstarb im Alter von 21 Jahren an einer Leukose.

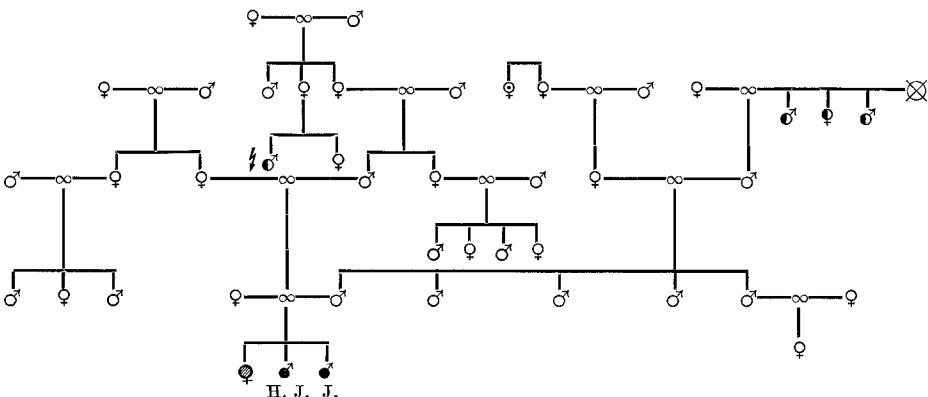


Abb. 1. Stammbaum Fall 1 und 2. ● Tod im Kindesalter; ○ Tod im Kindesalter mit Krämpfen; ✘ Suicid; ○ Lähmungen; ● Probanden; ◻ Totgeburt

Zusammenfassung. Zwei Brüder, die beide vor dem errechneten Termin geboren sind, erkrankten im Alter von $2\frac{1}{2}$ —3 Monaten an einem unbeeinflußbaren Nervenleiden. Die erste Schwangerschaft der Mutter hatte mit einer Totgeburt geendet. In der mütterlichen Familie sind mehrere Todesfälle von Säuglingen, teilweise unter Krämpfen, bekannt. Auf der väterlichen Seite verstarben einige Kinder kurz nach der Geburt. Der Großvater endete durch Suicid; eine Verwandte der Großmutter litt an Lähmungen.

Die klinische Symptomatik der beiden Geschwister zeigt eine auffallende Ähnlichkeit: Nach zunächst scheinbar ungestörter Entwicklung traten gegen



Abb. 2a—b. Konnatale Form der sudanophilen Leukodystrophie mit orthochromatischen Abbaustoffen. a Fall 1. Frontalschnitt durch das Großhirn. Großherdige Störung der Markkreifung mit schwammiger Durchtränkung und Auflösung der Marksstruktur im Operculum. b Fall 2. Paraffinschnitt durch beide Großhirnhemisphären. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN-WOELCKE 1:1. Erhebliche Störung der Markkreifung

insbesondere das Operculum, betroffen zu sein, wo es zu einer einer schwammigen Durchtränkung mit Auflösung der Gewebsstruktur und Ausbildung feiner Hohlräume gekommen ist (Abb. 2a u. b). Im Bereich der inneren Kapsel hat das Mark eine weiße Farbe; auch

Ende des ersten Trimenon tonisch-klonische, teilweise halbseitige Krämpfe und Blitzkrämpfe auf. Zunächst bestanden eine Hypotonie der Arm- und Rumpfmuskeln, später schlaffe Paresen der Extremitäten und eine Harnblasenlähmung. Auch Somnolenz, Salbengesicht, Craniotabes und fehlende psychische Entwicklung wurden in beiden Fällen beobachtet. Während das erstgeborene Kind (Fall 2) nach der operativen Entfernung eines Subduralhämatoms im Alter von 5 Monaten noch 1 Jahr lang lebte, verstarb der jüngere Bruder schon mit 4 Monaten. Dem Tod gingen jeweils heftige Krampfanfälle mit Periodenkurzdauernden Atemstillstandes voraus. Causa proxima mortis war in beiden Fällen ein im Gefolge einer hypostatischen Pneumonie eingetretenes Herz- und Kreislaufversagen.

Pathologisch-anatomische Hirnbefunde

Fall 1. Die makroskopische Untersuchung des Großhirns auf Frontalschnitten ergibt eine ausgedehnte Störung der Markkreifung im Hemisphärenmark des Frontal-, Parietal-, Temporal- und Occipitalhirns die an einer Graufärbung zu erkennen ist. Am stärksten scheint der Temporallappen,

in der Gegend der Fornixschenkel, in Nähe des Thalamus und des Nucleus ruber, in den Großhirnschenkeln sowie in der Sehbahn sind weiße Faserzüge erkennbar.

Horizontalschnitte durch das *Kleinhirn* zeigen eine verhältnismäßig weiße Färbung des Hemisphärenmarks und der verschmälerten Bindearme. Auch die *Medulla oblongata* weist auf Horizontalschnitten eine weißliche Farbe auf, die am stärksten am Hilus der unteren Olive im Bereich austretender Hirnnerven und im Corpus restiforme zutage tritt. In den neocerebellaren Hemisphärenabschnitten ist das Mark gegenüber Flocke und Wurm weniger ausgereift.

Histologischer Befund. Im Vordergrund steht eine hochgradige Schädigung der Marksubstanz. Die Markscheidenpräparate zeigen, daß nur wenige der stammesgeschichtlich alten Abschnitte myelinisiert sind. Den besten Markgehalt besitzen das Chiasma und der Fasciculus opticus. Eine ganz zarte, blassé Markscheidenreifung erkennt man im Bereich der inneren Kapsel, der Großhirnschenkel, des vorderen Längsbündels sowie der Fasern um den Nucleus ruber. Etwas reichlicher ist der Markgehalt des Kleinhirns; hier sind hauptsächlich die stammesgeschichtlich älteren Hemisphärenanteile relativ gut myelinisiert. Eine angedeutete Myelinisation findet sich in den stammesgeschichtlich alten Bahnen der Medulla oblongata und in den Pyramidenbahnen, wobei letztere jedoch einen erheblich gelichteten Markscheidenbestand zeigen. Deutlich myelinisiert sind die Austrittsstellen der motorischen Hirnnerven. Stammesgeschichtlich junge Gehirnabschnitte erscheinen weitgehend markscheidenfrei. Auf Rückenmarksquerschnitten sieht man eine Lichtung der Markfasern in den Pyramiden. Hingegen sind die austretenden Wurzeln gut myelinisiert. Die aufsteigenden Bahnsysteme des Rückenmarks zeigen einen leicht reduzierten Markscheidenbestand.

Zwischen dem Ausmaß der ungenügenden Myelinisierung und der Ausbildung der Achsenzyylinder besteht eine gewisse Diskrepanz. Nicht nur in den gut myelinisierten Partien, wie dem Tractus und Fasciculus opticus, sondern auch im markgeschädigten Groß- und Kleinhirn sowie im Centrum semiovale lassen sich reichlich Achsenzyylinder mit der Versilberung nach BODIAN darstellen (Abb. 3a u. b).

Auch das Rindenband von Groß- und Kleinhirn weist Reifungsstörungen auf. Im gesamten Kleinhirn ist eine äußere Körnerschicht erhalten. Im Zellband der Großhirnrinde sind vor allem die stammesgeschichtlich jungen Anteile von der Schädigung betroffen; die Hirnrinde ist hier teils zwei-, teils dreischichtig. Die stammesgeschichtlich alten Rindenabschnitte, insbesondere das Ammons-horn, besitzen ein gut ausgereiftes Zellband. In gleicher Weise ist das Ganglien-zellband im Bereich des Corpus geniculatum laterale mit seinen einzelnen Schichten gut ausgebildet.



Abb. 2 c. Fall 1. Deformität der Ohrmuschel

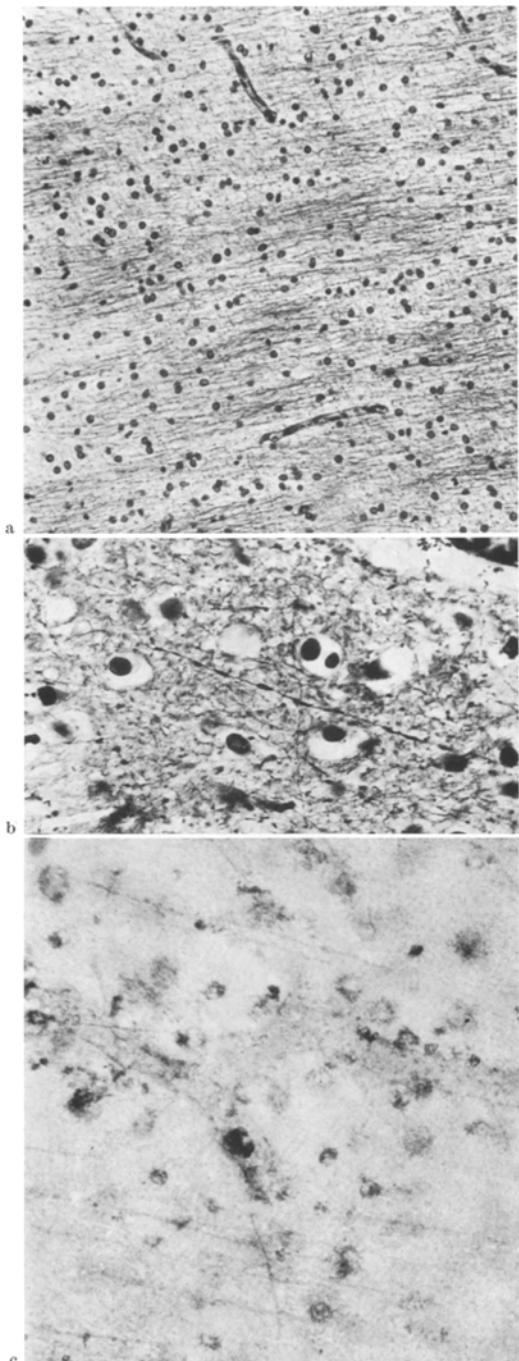


Abb. 3a—c. Konnatale Form der sudanophilen Leukodystrophie mit orthochromatischen Abbaustoffen. a Versilberung nach BODIAN. $140\times$. Verhältnismäßig gut erhaltene Achsenzylinder im Gebiet gestörter Markreifung. Die Oligodendroglia ist vermehrt. b Versilberung nach BODIAN. $350\times$. Kleine perl schnurartige Axonaufreibungen. c Sudan schwarz B. $224\times$. Sudanophile Granula in der Oligodendroglia und in einzelnen gliogenen Körnchenzellen an den Capillaren. Schwache Anfärbung der Axone

Im Bereich der Marksustanzschädigung, vor allem im Bereich der oberen Temporalwindung des Frontalhirns sowie des dorsalen Occipitalhirns ist es zu einer Dekomposition des Zell- und Fasergefüges gekommen, an dessen Stelle sich ein lockeres, aus vermehrten Oligodendrogliazellen bestehendes Faserwerk ausgebildet hat. Fleckförmige Entmarkungen mit stehengebliebenen Markinseln lassen sich nicht sicher erkennen. Die proliferierte Oligodendroglia enthält ein Speichermaterial, das bei der *histochemischen Untersuchung* eine hellrote Anfärbung mit Scharlachrot und eine grauschwarze Färbung mit Sudanschwarz ergibt (Abb. 3a). Das Material, bei dem es sich um Lipoide handelt, besitzt im polarierten Licht eine geringe Doppelbrechung. Mit essigsaurem Kresylviolett lässt sich keine Anfärbung erzielen. Neben Lipoiden enthalten die Gliazellen feinkörnige, schwach PAS-positive Substanzen. Marchi-positives Material findet sich ausschließlich in dem besonders stark geschädigten Operculumareal, in dem eine Desintegration des Fasergefüges, vor allem der Achsenzylinder, imponiert und in dem auch hauptsächlich die lipoidbeladenen gliogenen Körnchenzellen anzutreffen sind.

Aus dem histochemischen Verhalten der in den gliogenen Körnchenzellen gespeicherten Lipoiden geht hervor, daß sie aus einem Gemisch von vorwiegend *Cholesterinestern mit Neutral fetten* bestehen:

Scharlachrotfärbung	blaßrot
Sudanschwarzfärbung	grauschwarz
Marchi-Reaktion	in der Mehrzahl positiv
CP-Reaktion	negativ
Prüfung im polarisierten Licht	Doppelbrechung
PAS-Reaktion	überwiegend negativ
Phosphorlipoid-Reaktion (SMITH-DIETRICH)	negativ
Cholesterinesternachweis (nach FEIGIN)	positiv

Pathologisch-anatomische Diagnose. Orthochromatische Leukodystrophie mit hochgradiger Reifungsstörung der weißen Substanz des Zentralnervensystems besonders der neocerebralen und neocerebellaren Anteile. Geringe Entwicklungsstörung der Groß- und Kleinhirnrinde.

Fall 2. Großhirn: Ein Schnitt in Höhe des Foramen interventriculare Monroi, der durch Thalamus, Streifenkörper und Insel führt, gibt makroskopisch einen guten Einblick in den Entmarkungsprozeß. Nahezu alle Markpartien weisen eine ungenügende Myelinisierung und hochgradige Verschmälerung auf, die an Balken und Centrum semiovale besonders deutlich zu sehen ist. Frontal-, Temporal-, Parietal- und Occipitalhirn sind in gleicher Weise betroffen; dabei tritt die graue Farbe der entmarkten, verschmälerten Markzone occipital und parietal am auffälligsten zutage. Infolge des reduzierten Marklagers erscheinen die einzelnen Windungen schmal. Dasselbe gilt für die innere Kapsel und die Gratioletsche Sehstrahlung, die jedoch offenbar weniger stark entmarkt sind. Die U-Faserzone ist überall gut myelinisiert. Durch die Entmarkung ist es zu einer starken symmetrischen Erweiterung des Ventrikelsystems gekommen. Die weichen Hirnhäute über dem Großhirn sowie der Hirnbasis und hier vor allem über der Fossa interpeduncularis sind leicht verdickt und graurot gefärbt. Auf Horizontalschnitten in Höhe der Balkenkonvexität erkennt man eine angedeutet fleckige Zeichnung im Bereich des Centrum semiovale und des oberen Temporalhirns. Der hauchdünne Nervus olfactorius ist schwach myelinisiert, während der stark verschmälerte Nervus opticus sowie die austretenden Hirnnerven eine gute Myelinisierung aufweisen.

Kleinhirn und Medulla oblongata besitzen einen verhältnismäßig guten Markgehalt. Eine Markscheidenlichtung läßt sich an dem nur wenig verschmälerten Kleinhirn lediglich in der Umgebung des Nucleus dentatus feststellen. Die verschmälerte Pyramidenbahn erscheint teilweise entmarkt. Auch in Höhe des Mittelhirns findet sich eine ungleichmäßige Markreifung.

Histologisch steht eine in allen Abschnitten des Großhirns und zum Teil auch des Kleinhirns nachweisbare Markreifungsstörung im Vordergrund der Veränderungen. Auf Gefrierschnitten sind an Hand der Sudanschwarzfärbung zwei Formen der gestörten Myelinisation zu erkennen: Einmal trifft man überall auf eine diffuse Markscheidenlichtung, wobei die U-Fasern weitgehend verschont sind. Zum anderen erscheinen einzelne Bezirke ausgesprochen markfaserarm, so daß bei Sudanschwarz- und Markscheidenfärbung eine fleckig-schwarze Zeichnung resultiert, die aber nicht einer sog. Tigerung vergleichbar ist. Diese herdförmigen Lichtungen werden im Bereich des Centrum semiovale und des Occipitalmarks angetroffen. Ausgesprochene Markinseln, wie sie zuletzt NORMAN und TINGEY beschrieben haben, fehlen. An den Stellen mit fleckiger Markzeichnung trifft man auf einzelne, zwischen den gelichteten Markscheiden gelegene, lipoidbeladene Körnchenzellen.

Bemerkenswert in diesen Arealen mit fleckiger Markzeichnung ist der Befund an den Gefäßen: Im Bereich des Centrum semiovale, der inneren Kapsel und des Occipitalmarks sind perivasculär weite Räume entstanden, die ein reichlich mit Körnchenzellen angefülltes lockeres, vorwiegend glioses Faserwerk enthalten. Ähnlich wie in unserem Fall 1 sind die weiten perivasculären Räume nicht nur an den Stellen stärkster Entmarkung, sondern auch in den nur wenig entmarkten

Bezirken anzutreffen. Sie müssen als Ausdruck der Parenchymshrumpfung gedeutet werden.

Hervorzuheben ist außerdem eine starke Verschmälerung des Balkens und der Fornixschenkel bei gleichzeitiger erheblicher Reduktion des Markfaserbestandes. Ähnlich sind die Verhältnisse im Tractus und im Fasciculus opticus. Nach Versilberung der Schnitte ist in den Entmarkungszonen eine verhältnismäßig gute Ausbildung des Achsenzyylinderbestandes zu erkennen (Abb. 4). Auch im Nervus opticus und im Balken erscheinen die Achsenzyylinder unversehrt.

Eine hochgradige Verschmälerung der Kleinhirnrinde ist in erster Linie auf eine Reduktion der Körnerzellen und außerdem auf eine Verminderung der

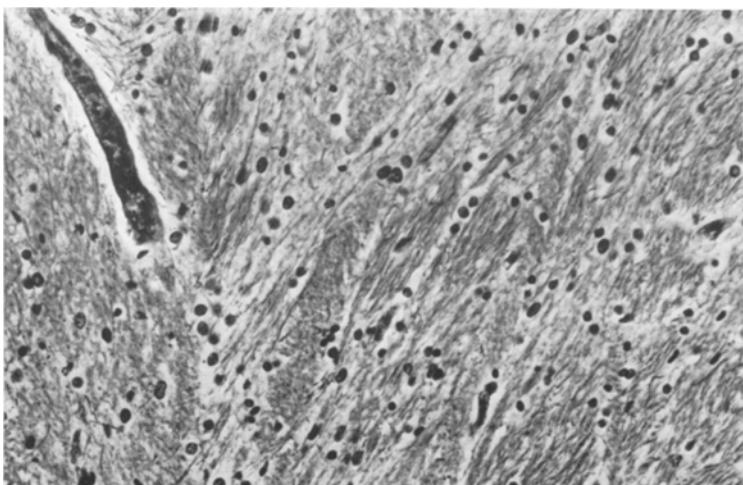


Abb. 4. Fall 2. Konnatale Form der sudanophilen Leukodystrophie mit orthochromatischen Abbaustoffen. Achsenzyllerversilberung nach BODIAN. 224 \times . Verhältnismäßig hoher Achsenzyllergehalt im Gebiet gestörter Markscheidenreifung. Vermehrung der Oligodendroglia

Purkinjezellen zurückzuführen. Letztere sind vielfach tief in das Innere der Körnerschicht verlagert; einige liegen an der Grenze zum Markstrahl (Abb. 5a). Nach Versilberung werden ausgeprägte degenerative Veränderungen an diesen Zellen deutlich. Neben torpedoartigen und hirschgeweihähnlichen Dendritenverzweigungen in der Molekularschicht besitzen die Purkinjezellen häufig einen stark geblähten Zelleib mit Homogenisierung des Cytoplasma bis zur Ausbildung „igelartiger“ Strukturen (Abb. 5a u. b.), wie sie bei degenerativen Kleinhirnerkrankungen beschrieben werden [ULE (1 u. 2)]. Anstelle der ausgefallenen Purkinjezellen trifft man auf „leere Körbe“. Neuroplasmaauftreibungen finden sich gelegentlich auch im Bereich aufsteigender Fasersysteme. Im Nucleus dentatus impionieren Ganglienzellschrumpfungen, Achsenzylladeraufreibungen und Zelluntergänge; im Hilus dieses Kerns ist es zu einer verhältnismäßig schwachen Markreifung gekommen. Neben einer diffusen Lichtung des Markscheidenbestandes weist auch im Kleinhirn das Hemisphärenmark weite perivasculäre Räume auf, die, analog dem Befund am Großhirn, lipoidbeladene Körnchenzellen enthalten.

Schnitte durch den Hirnstamm ergeben eine diffuse Lichtung im Bereich sämtlicher Fasersysteme, wobei besonders die Pyramidenbahnen und die langen,

vom Rückenmark aufsteigenden Fasern betroffen sind. In Höhe des oberen Halsmarks ist der Querschnitt infolge einer diffusen Lichtung aller Fasersysteme mit bevorzugtem Befall der langen Bahnen verschmälert.

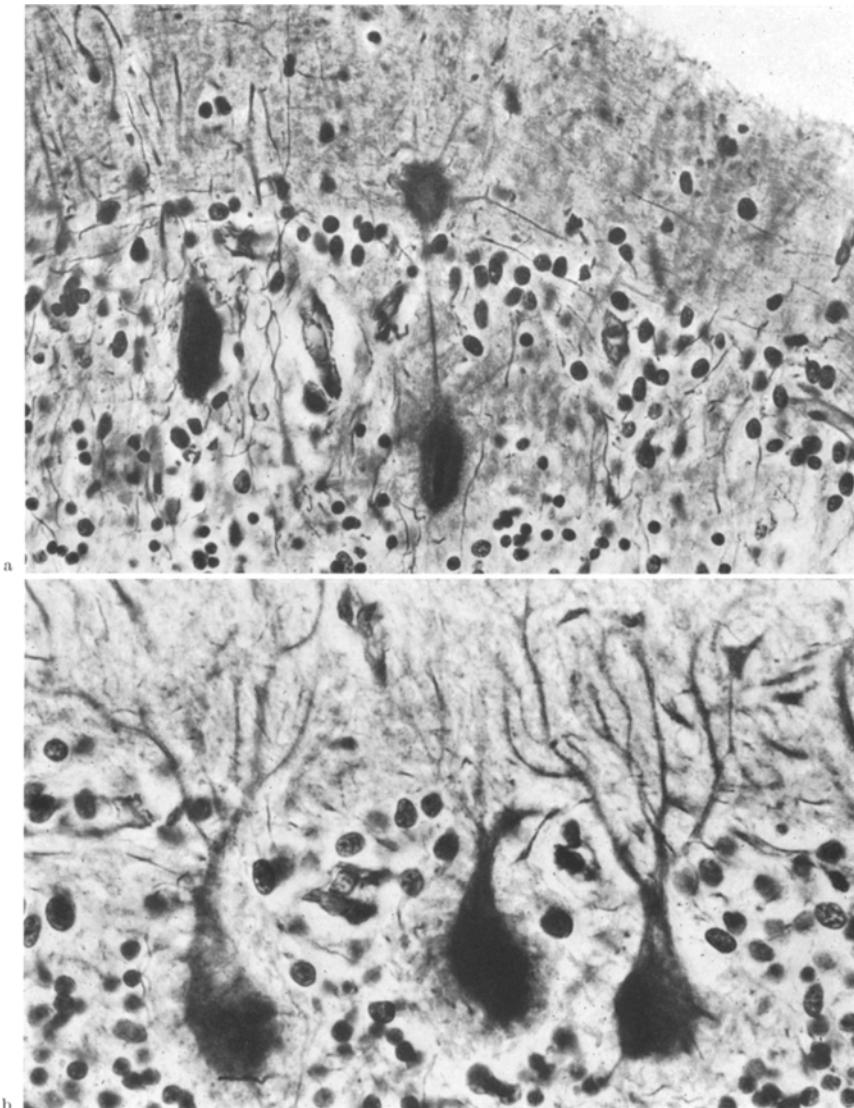


Abb. 5. a Fall 2. Kleinhirn. Versilberung nach BODIAN. 350×. Dislokation und Degeneration der Purkinjezellen. b Kleinhirn. Versilberung nach BODIAN. 560×. Degeneration der Purkinjezellen mit Bildung sog. Stachelkugeln

Bei der *histochemischen Untersuchung* färben sich die in den Körnchenzellen enthaltenen Lipoide mit Sudanschwarz tiefschwarz und mit Scharlachrot blaßgelb an; sie sind Marchi-positiv, PAS-negativ, geben eine schwach positive CP-Reaktion und Doppelbrechung im polarisierten Licht. Sowohl die Markscheiden und Körnchenzellen als auch verhältnismäßig viele Gliazellen reagieren mit dem Feigin'schen Cholesterinesternachweis positiv. Aus diesem Verhalten lässt sich auf das Vorliegen von *Cholesterinestern* mit Beimischung geringer Mengen an Neutralfetten und noch weniger *Phospholipiden* schließen. Am Speichermaterial der in

den weiten perivasculären Räumen enthaltenen Körnchenzellen lassen sich dieselben histo-chemischen Reaktionsausfälle erzielen.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Orthochromatische Leukodystrophie (konnataler Typ).

Fall 3. Elke St., geboren am 18. 2. 44, gestorben am 13. 3. 56 im Alter von 12 Jahren (Sektions-Nr. 154/56 des Pathologischen Institutes der Städtischen Krankenanstalten Karlsruhe; ehem. Direktor: Prof. Dr. R. BÖHMIG¹; unsere Nr. 49/56).

Anamnese. Das Mädchen ist nach regelrechtem Schwangerschaftsverlauf als zweites Kind gesunder Eltern termingerecht geboren. In der engeren und weiteren Verwandtschaft sind keine Nerven- und Geisteskrankheiten bekannt. Nach normaler frühkindlicher Entwicklung wurde das Mädchen mit 6 Jahren eingeschult und war bis zum 8. Lebensjahr sowohl physisch als auch geistig und psychisch unauffällig. Im Anschluß an einen Sturz auf einer Treppe im Januar 1952 wurde das Kind durch eine Wesensveränderung und Verlangsamtung auffällig, so daß es im April 1952 in die Universitäts-Nervenklinik Köln aufgenommen werden mußte. Klinisch bestanden hemiballistische Bewegungen des linken Armes sowie ein Rigor im linken Bein und eine Hypaesthesia der linken Körperhälfte. Am Augenhintergrund beider Seiten war eine Stauungspapille ausgebildet. Im Elektrencephalogramm fanden sich Zeichen einer gesteigerten Erregbarkeit mit angedeuteter Rechtsbetonung. Es wurde eine „diffuse Sklerose“ diagnostiziert.

Nach Zunahme der Wesensveränderung mit Persönlichkeitsverlust und Entwicklung einer Demenz wurde das Kind im August 1954 in die Universitäts-Nervenklinik Tübingen eingewiesen. Neurologisch fanden sich Seitendifferenzen des Reflexstatus, Pyramidenzeichen an der rechten Hand, Muskelzuckungen einschließlich der Gesichtsmuskulatur und ausfahrende Bewegungsabläufe der linksseitigen Extremitäten. Die Sprache war erheblich verwaschen; es bestand ein hochgradiger geistiger Abbau mit Versagen selbst bei primitiven Denkleistungen. Das Elektrencephalogramm ergab einen rechts parieto-temporal gelegenen Krampffocus bei schweren Allgemeinveränderungen. Das Kind verstarb 1956 in der Kinderklinik Karlsruhe an einer zentralen Atemlähmung. Die *klinische Diagnose* lautete wiederum: Diffuse Sklerose.

Pathologisch-anatomischer Hirnbefund von Fall 3. Am fixierten Gehirn lassen sich makroskopisch in der Occipitalregion beider Seiten in Nähe des Hinterhorns mehrere bis erbsgroße, unscharf begrenzte Entmarkungsherde verschiedenen Alters erkennen. Darüber hinaus finden sich in der Temporalregion beider Großhirnhemisphären fleckige Entmarkungsbezirke. Das Ventrikelsystem ist symmetrisch erweitert. Groß- und Kleinhirnmark erscheinen verschmälert.

Bei der *histologischen Untersuchung* lassen sich auf Hemisphärenschnitten durch das Gehirn unscharf begrenzte Lichtungen im Markscheidenbestand insbesondere der großen Markabschnitte des Großhirns feststellen. In dem stark verschmälerten Centrum semiovale trifft man auf weite perivasculäre Räume (Abb. 6). Ein schmaler Bezirk stärkster Entmarkung mit besonders dichter Körnchenzellansammlung befindet sich im Centrum semiovale in unmittelbarer Nachbarschaft zum Seitenventrikel; hier sind nur noch wenige Markscheiden stehengeblieben. An einigen Stellen wird durch die wechselnd dichte Einlagerung der Körnchenzellen eine feinfleckige Zeichnung der markgestörten Areale hervorgerufen (vgl. Abb. 7 von Fall 4). An Gefrierschnitten stellt sich die Gliazellvermehrung besonders deutlich dar. Zu einer völligen Entmarkung ist es an keiner Stelle gekommen; immer sind noch einzelne, teilweise aufgetriebene Mark-

¹ Herrn Prof. Dr. R. BÖHMIG sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Zentralnervensystems zur Untersuchung besonders gedankt.

scheiden erkennbar. Gelegentlich sieht man kleine kolbige Achsenzyllinder-aufreibungen. Nach Versilberung der Schnitte tritt das Ausmaß des Gewebs-schadens nicht in vollem Umfange zutage, da in den entmarkten Bezirken auch periventrikulär verhältnismäßig reichlich Achsenzyllinder erhalten geblieben sind.

Der Markscheidenbestand des Kleinhirns zeigt nur eine geringe diffuse Lich-tung. An keiner Stelle trifft man auf verbreiterte perivasculäre Räume. Der

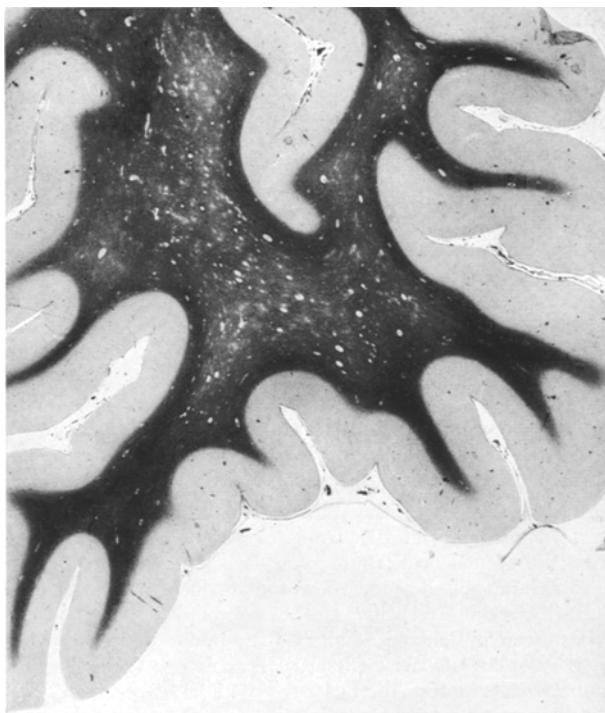


Abb. 6. Fall 3 Orthochromatische Leukodystrophie mit fleckförmiger Entmarkung. Frontalhirn.
HEIDENHAIN-WOELCKE. 2:1. Schummerig-fleckige Markzeichnung. Weite perivasculäre Räume

cerebellare Windungsbau ist regelrecht, und die celluläre Rindenstruktur weist keine Störungen auf.

Histochemisch erweist sich das Speichermaterial in den Körnchenzellen als ein Gemisch aus reichlich Neutralfetten mit Cholesterinestern und geringen Mengen an Phospholipoiden. Mit Scharlachrot wird eine rote, mit Sudanschwarz eine tiefschwarze Anfärbung erzielt. Die ausgeprägt positive Marchi-Reaktion zahlreicher Körnchenzellen ist Ausdruck eines hohen Gehaltes an ungesättigten Fettsäuren. Hingegen besitzen nur einzelne Körnchenzellen ein PAS-positives Cytoplasma, während der größte Teil der Speichersubstanz PAS-negativ reagiert. Auch die Färbung mit essigsaurer Kresylechtviolett ergibt nur eine schwache Basophilie. Metachromatisch reagierende Substanzen sind nicht nachweisbar. Dem schwach positiven Ausfall der CP-Reaktion entspricht der nur geringe Phospholipidgehalt. An Gefrierschnitten lässt sich eine Doppelbrechung der Speichersubstanz bei Prüfung im polari-sierten Licht feststellen, und man erkennt teilweise kleine, nadelförmige Lipoidkristalle. Eine Holzerfärbung veranschaulicht die in allen Bezirken gestörter Markreifung ausgebildete Gliose, die am stärksten im Occipital- und Frontalbereich entwickelt ist.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Leukodystrophie mit orthochromatischen Abbaustoffen (juvenile Verlaufsform).

Fall 4. Jürgen N., geboren am 24. 3. 40, gestorben am 28. 10. 60 im Alter von 20½ Jahren (Krankenblatt vom 8. 1. 57 des Psychiatrischen Landeskrankenhauses Wiesloch; unsere S.-Nr. 105/60).

Anamnese. Der Junge entwickelte sich bis zum 11. Lebensjahr völlig normal. Die Eltern sind nicht blutsverwandt und haben acht weitere, gesunde Kinder. In der Verwandtschaft besteht keine Belastung durch Nerven- oder Geisteskrankheiten. Mit 11 Jahren habe der Junge einen leichten Schlag auf den Kopf erhalten und über „komische Empfindungen im Kopf und über Gedächtnisstörungen“ geklagt. Wenig später erfolgte Aufnahme in der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg wegen einer Meningoencephalitis. Die Schule besuchte der Junge bis zur achten Klasse. Psychisch auffällig wurde er mit etwa 15 Jahren; er neigte zum Exhibitionismus und war „scharf auf Geld aus“. Um diese Zeit wurde wegen einer „Nervenlähmung“ Behandlung in der Psychiatrischen Universitätsklinik Heidelberg erforderlich. Nach zweimaligem Suicidversuch im Alter von 17 Jahren erfolgte Aufnahme im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Heidelberg-Wiesloch. Bei der klinischen Untersuchung waren ein spastischer Gang, seitendifferente Pyramidenzeichen und ein positives Rombergsches Zeichen auffällig. Die mimische Muskulatur neigte zum Grimassieren; die Sprache war undeutlich und verwaschen. Das formale Denken schien nicht wesentlich gestört zu sein. Nachdem die Sehkraft schon längere Zeit nachgelassen hatte, kam es in den folgenden Jahren zu einer Anisokorie und Pupillenstarre. Es bestanden eine bitemporale Abblassung der Pupillen und ein Horizontalnystagmus. Mit 19 Jahren war die Gehfähigkeit völlig aufgehoben; zeitweilige Inkontinenz und eine ausgesprochene Neigung zur Verschmutzung stellten sich ein. Während des letzten Jahres wurde das Krankheitsgeschehen als Multiple Sklerose aufgefaßt. Es kam zu einer fortschreitenden Demenz. Bolustod.

Pathologisch-anatomischer Hirnbefund von Fall 4. Das Gehirn wiegt 1060 g. Groß- und Kleinhirn erscheinen etwas reduziert; die Windungen sind gering verschmälert, die Furchen klaffen. Auf Frontalschnitten zeigt das *Großhirn* bei der *makroskopischen Untersuchung* eine angedeutet fleckige, grauweiße Färbung, von der sich die U-Fasern und die gering verschmälerte innere Kapsel in typisch weißem Farbton abheben. Von der fleckigen Graufärbung sind die großen Markpartien sämtlicher Großhirnabschnitte betroffen. Am deutlichsten treten diese Veränderungen im Centrum semiovale und in der unteren Temporalregion zutage, ohne daß jedoch eine Beteiligung der periventrikulären Zone erkennbar wäre. Die Seitenventrikel sind symmetrisch erweitert; die Fossa Sylvii klafft. Operculum, Balken und Fornixschenkel sowie Chiasma mit Tractus und Fasciculus opticus erscheinen verschmälert und grauweiß gefärbt. Am *Kleinhirn* ist die Reduktion der Markpartien weniger ausgeprägt, und das Mark besitzt eine weiße Farbe. Auf Querschnitten durch die *Medulla oblongata* ist eine geringgradige Verschmälerung und Graufärbung der Pyramidenbahnen zu erkennen.

Der makroskopisch auffälligen Graufärbung der Marksustanz entspricht *histologisch* im Markscheidenpräparat eine unscharf begrenzte, großherdige Entmarkung, die sich bis in das Windungsmark, den Balken sowie den Tractus und Fasciculus opticus verfolgen läßt (Abb. 7a). An keiner Stelle ist es aber zu einem völligen Verlust der Markscheiden gekommen. Auch innerhalb der Entmarkungsbezirke in den am stärksten betroffenen Gebieten (Centrum semiovale, Temporallappen) sind einzelne Markscheiden erhalten geblieben, die zum Teil kleine knopfartige Aufreibungen aufweisen. Der Entmarkungsprozeß hat hier ein fleckiges Aussehen, das durch Unterschiede im erhaltenen Markfaserbestand hervorgerufen wird (Abb. 7a u. 8a). Im Bereich ausgeprägter Markscheidenlichtungen sind die perivasculären Räume erheblich verbreitert und von einem lockeren, teils gliösen, teils aus Bindegewebsfasern formierten Fasernetz ausgefüllt, dessen Maschen sudanophile Substanzen speichernde Körnchenzellen enthalten. Eine

perivaskuläre Betonung der Markscheidenlichtung lässt sich nicht feststellen. In den entmarkten Arealen imponiert eine reaktive Gliose, wobei einer stärkeren Markscheidenlichtung eine Vermehrung der Faserglia parallel geht (Abb. 7b). Bei dieser Beobachtung entspricht der Achsenzylindergehalt in den Entmarkungszonen offenbar dem noch intakten Markscheidenbestand; d. h., Partien

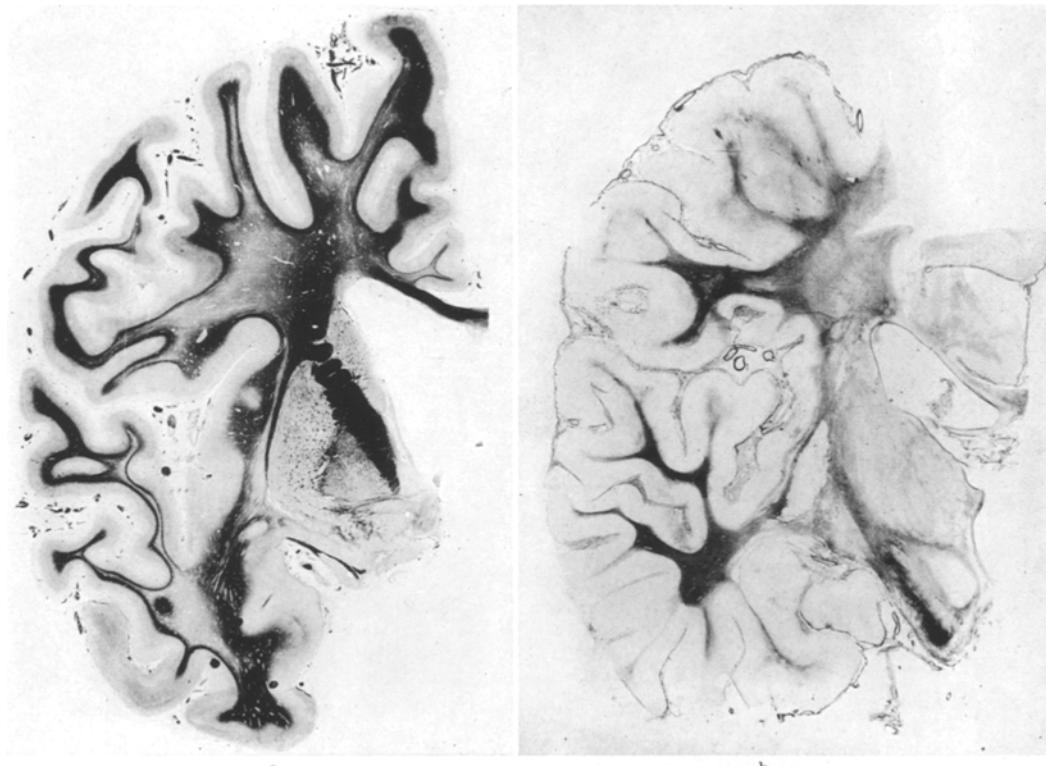


Abb. 7a u. b. Fall 4. Orthochromatische Leukodystrophie mit fleckförmiger Entmarkung. a Horizontalschnitt durch das Großhirn. HEIDENHAIN-WOELCKE. 1:1. Unscharf begrenzte Entmarkung und weite perivaskuläre Räume. Die Entmarkung respektiert die U-Fasern. b Gliafaserfärbung nach HOLZER in Nähe des Schnittes 7a. 1:1. Der Entmarkung entspricht eine Gliose

mit erheblicher Markscheidenzerstörung sind verhältnismäßig arm an Achsenzylindern.

Das *Kleinhirn* ist von dem Prozeß weniger betroffen. Die geringfügige diffuse Markscheidenlichtung erscheint nur angedeutet fleckig, und die perivaskulären Räume sind nur mäßig erweitert. Im Bereich des *Rückenmarkes* und der *Medulla oblongata* weisen die Pyramidenbahn und die Kleinirnseitenstrangbahnen eine erhebliche Lichtung ihres Fasergehaltes auf, während dieser in den Hintersträngen kaum reduziert ist. *Fasciculus* und *Tractus opticus* sind markfaserarm und insbesondere in den zentralen Partien entmarkt; eine reaktive Gliose ist deutlich zu erkennen.

In den Entmarkungsbezirken des Großhirns finden sich sowohl im *Centrum semiovale* als auch im *Temporalbereich* lipoidbeladene Körnchenzellen, die

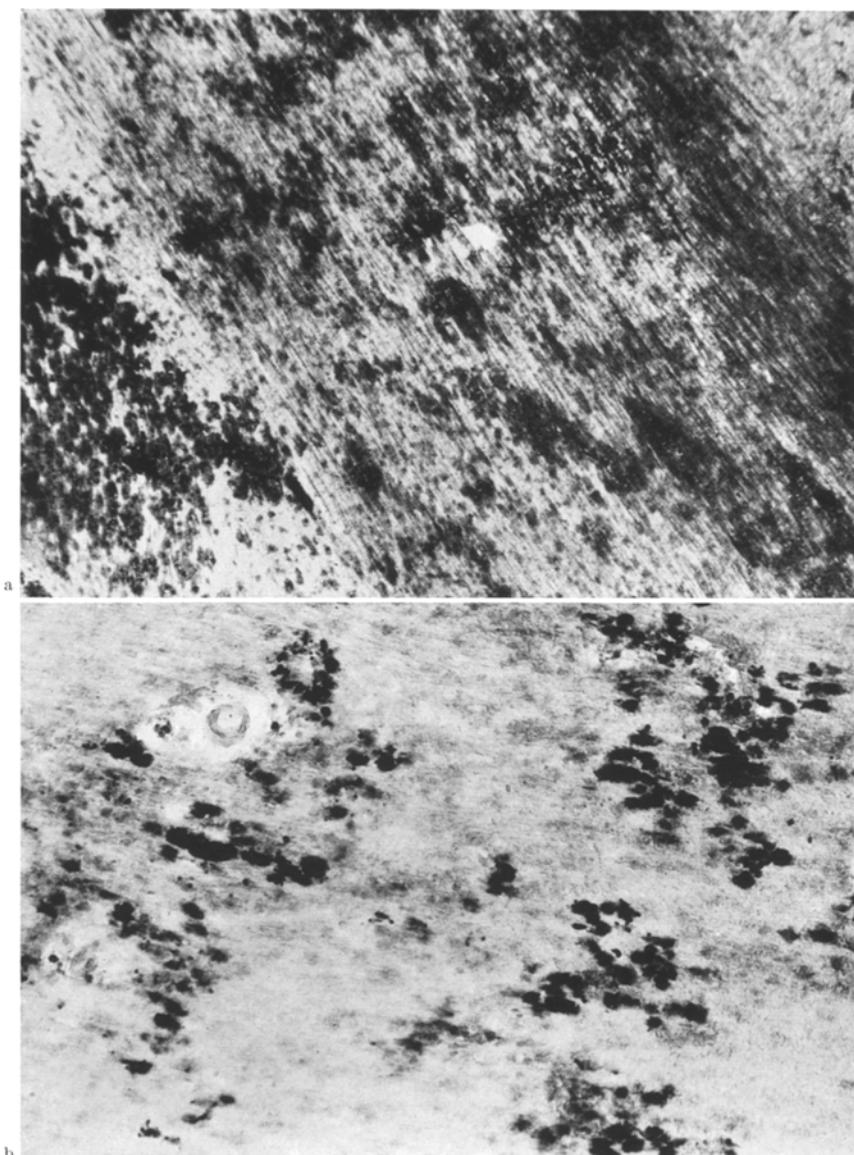


Abb. 8a u. b. Fall 4. Orthochromatische Leukodystrophie mit fleckförmiger Entmarkung. a Großhirnmark. Gefrierschnitt. Sudanschwarz B. $40\times$. Fleckige Ablagerung sudanophiler Substanzen im Gebiet unterschiedlicher Markscheidendichte. b Großhirnmark. Gefrierschnitt. Reaktion nach MARCHI. $88\times$. Fleckförmige Ansammlung gliogener Körnchenzellen mit Marchi-positiven Lipoiden

vorwiegend perivaskulär lokalisiert, an manchen Stellen aber auch mitten im Mark anzutreffen sind (Abb. 8a u. b).

Bei der *histochemischen Untersuchung* färbt sich das Speichermaterial dieser Körnchenzellen mit Scharlachrot blaßrot, mit Sudanschwarz tief grauschwarz an (Abb. 8a); es gibt zum größten Teil eine positive Marchi-Reaktion, verhält sich teilweise schwach positiv bei

Anwendung der CP-Reaktion, ist PAS-negativ und zeigt im polarisierten Licht an manchen Stellen eine deutliche Doppelbrechung. Der Inhalt der Körnchenzellen kann auf Grund dieses Verhaltens als ein Gemisch aus *Cholesterinestern* und *Neutralfetten* mit geringer Beimengung von *Phospholipoiden* angesehen werden. In einigen Körnchenzellen an den Gefäßen lassen sich Lipopigmente vom Charakter des Ceroid bzw. des Lipofuscin mit vorwiegend PAS-positivem Verhalten nachweisen.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Leukodystrophie mit orthochromatischen Abbaustoffen (spätjuvenile bis adulte Verlaufsform).

Diskussion

In den letzten Jahren wurde von verschiedenen Autoren auf die Schwierigkeiten, die sich beim Versuch einer Einteilung der bekannten Leukodystrophiefälle mit orthochromatischen Abbaustoffen ergeben, hingewiesen. NORMAN (2) bemühte sich als erster darum, die Beobachtungen mit einer eindeutigen fleckigen Entmarkung als „*Pelizaeus-Merzbacher-Typ*“ zusammenzufassen; dieser Form an die Seite stellt NORMAN einen „*Seitelberger-Typ*“ (subtotaler bis totaler Verlust der Markscheiden) und schließlich als dritte Variante den „*Typ von Löwenberg und Hill*“ (Erwachsenenfälle mit diskontinuierlichen Entmarkungsherden). PEIFFER und ZERBIN-RÜDIN haben diesen Einteilungsmodus übernommen und die Literaturfälle nach den entsprechenden Kriterien zu gruppieren versucht. Bei einer solchen Einteilung der Leukodystrophien mit orthochromatischen Abbaustoffen muß jedoch einschränkend darauf hingewiesen werden, daß immer nur einzelne Beobachtungen den jeweiligen Typus in charakteristischer Weise repräsentieren.

An Hand der von uns mitgeteilten vier neuen Fälle sowie zweier bereits früher (DIEZEL und HUTH) publizierten Beobachtungen halten wir es für gerechtfertigt, das morphologische Erscheinungsbild der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit erneut zu diskutieren. Angesichts des im Schrifttum unternommenen Versuchs einer Einteilung der bisher beschriebenen etwa 25 Fälle steht man vor der Frage, ob man sich bei der Klassifizierung dieser Leukodystrophieformen vom anatomischen Erscheinungsbild oder vom klinischen Verlauf leiten lassen soll. Wir sind der Auffassung, daß bei unserer gegenwärtigen Unkenntnis der eigentlichen Ursache dieser Erkrankung der morphologische Befund als Kriterium gelten sollte, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß Isomorphie nicht identisch mit Isogenie ist.

Das gehäufte familiäre Auftreten der Krankheit ist wohl Ausdruck einer genetisch fixierten Stoffwechselstörung, die sich in erster Linie an den Markscheiden manifestiert. Dabei kann sowohl der Aufbau als auch der Bestandsstoffwechsel der Markscheide gestört sein.

Bei den genetisch bedingten Stoffwechselstörungen mit besonderem Befall des Zentralnervensystems — den Lipoidosen und den Entmarkungskrankheiten — wurden Untergruppen aufgestellt, denen man als ordnendes Prinzip das Erkrankungsalter zugrunde legte. So konnte man z. B. eine konnatale, infantile, spätaffantile, juvenile und adulte Verlaufsform der amaurotischen Idiotie voneinander abgrenzen, die sich nach genetischen und morphologischen Gesichtspunkten gut auseinanderhalten lassen. Wenn auch bei keiner dieser Lipoidosen bisher der Enzymdefekt als solcher bekannt ist, so erscheint eine derartige Unterteilung dennoch berechtigt, da die einzelnen Untergruppen selbständige Verlaufsformen der Erkrankung darstellen.

In gleicher Weise lassen sich die Verhältnisse bei der Leukodystrophie mit metachromatischen Abbaustoffen gut übersehen¹. Hingegen erscheint es uns nicht ohne weiteres möglich, für die Leukodystrophie mit orthochromatischen Abbaustoffen eine völlige Übereinstimmung zwischen klinischem Verlauf und anatomischem Befund herauszuarbeiten. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, daß bei dieser enzymatisch bedingten Stoffwechselstörung der Fermentdefekt einmal mehr, einmal weniger stark ausgebildet ist, so daß beim Vergleich verschiedener Erkrankungsfälle selbst innerhalb ein und derselben Familie die Intensität der Markscheidenaffektion häufig beträchtliche Unterschiede aufweist. Der Enzymschaden kann sowohl vorwiegend an der Markscheidensynthese als auch in erster Linie am Bestandsstoffwechsel der Markscheide angreifen. Bei der Leukodystrophie mit orthochromatischen Abbaustoffen wird das morphologische Bild offenbar ganz wesentlich von der Dynamik des Markscheidenzerfalls bestimmt. Man ist geneigt, anzunehmen, daß *jene kindlichen Fälle* mit fast völligem Verlust der Markscheidenanfärbarkeit dadurch zustande kommen, daß hier der Schwerpunkt der Schädigung die *Markscheidensynthese* betrifft. Dagegen scheint in den Fällen mit fleckigem Markscheidenbild, wie es besonders anschaulich in den Mitteilungen von MERZBACHER (2), LIEBERS, BODECHTEL sowie LÖWENBERG und HILL beobachtet wurde, der Markscheidenbestand ursprünglich ausgebildet gewesen zu sein, so daß die Störung sich in erster Linie am *Bestandsstoffwechsel der Markscheide* abgespielt haben muß. Zwangsläufig wird zu erwarten sein, daß die Fälle mit einer tiefgreifenden Störung der Markscheidensynthese im frühen Kindesalter manifest werden und in der Regel nach kurzer Zeit tödlich enden. Auch läßt sich die Beobachtung, daß der Achsenzylinderbestand verhältnismäßig gut erhalten ist, bei dieser raschen Verlaufsform am ehesten erklären. In diese Gruppe gehörende Fälle wurden von SEITEL-BERGER, NORMAN und TINGEY sowie ZEMAN u. Mitarb. beschrieben.

Nachdem die von NORMAN (2) vorgeschlagene und von PEIFFER und ZERBIN-RÜDIN übernommene Einteilung keine zwanglose Übereinstimmung zwischen Krankheitsverlauf, Erkrankungsalter und anatomischen Charakteristika erkennen läßt und da auch über den mutmaßlichen Enzymdefekt bisher keine Aussage gemacht werden kann, erscheint es angebracht, sich darauf zu beschränken, die eigenen Fälle nach sorgfältiger anatomischer Auswertung und vergleichender Literaturbesprechung einer oder gegebenenfalls auch mehreren Mitteilungen des Schrifttums an die Seite zu stellen.

Die Fälle mit hochgradiger Störung der Markscheidensynthese und durchweg frühkindlichem Erkrankungsbeginn können unserer Ansicht nach am ehesten innerhalb einer Gruppe zusammengefaßt werden. Bei diesen Beobachtungen fehlen die charakteristischen Markscheideninseln, und die Achsenzylinder sind verhältnismäßig gut erhalten; sie wurden lediglich wegen ihres „Neutralfettabbaues“ in den spärlich myelinisierten Achsenzylindern mit der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit in Verbindung gebracht. Wir haben die hierher gehörenden Mitteilungen in Tabelle 2 zusammengestellt. Wie bereits früher (DIEZEL

¹ W. SCHOLZ hat kürzlich die Unterschiede in der Ausbreitung des Entmarkungsvorganges bei den metachromatischen Leukodystrophien behandelt.

und HUTH) ausgeführt, ist es das Verdienst SEITELBERGERS, diese Form einer besonders tiefgreifenden Markscheidenstörung eingehend beschrieben zu haben.

Alle übrigen mit orthochromatischen Abbaustoffen einhergehenden Störungen der Markreifung haben wir ungeachtet des unterschiedlichen Ausmaßes der im Markscheidenbild zutage tretenden „Tigerung“ bzw. fleckigen Zeichnung in einer weiteren Gruppe zusammengestellt (s. Tabelle 3), die zweifellos nicht ganz einheitlichen Charakter hat. Das sämtlichen hier aufgeführten Fällen gemeinsame Kennzeichen besteht lediglich in einer degenerativen Markscheidenstörung mit dem Auftreten sudanophiler Substanzen und häufig familiärem Vorkommen.

Unsere im Rahmen dieser Studie besprochenen Fälle 1 und 2 unterscheiden sich deutlich von der früheren Mitteilung (DIEZEL und HUTH), die PEIFFER und ZERBIN-RÜDIN den Fällen von SEITELBERGER an die Seite gestellt haben. Auf die von dem früher publizierten Fall abweichenden Befunde an den neuen Beobachtungen möchten wir deshalb ausdrücklich hinweisen, weil sie dazu dienen können, zu einer möglichst sauber abgegrenzten morphologischen Darstellung wenigstens *einer* Form dieser Entmarkungskrankheiten mit orthochromatischen Abbaustoffen zu gelangen. Bei dem älter gewordenen Kind unserer beiden Geschwisterfälle (Fall 1 und 2) ließen sich fleckige Ansammlungen von Körnchenzellen bei feinst ausgebildeten Markscheiden in den Marklagern beobachten. Die beiden Fälle besitzen nicht nur hinsichtlich der Intensität der Markscheidenstörung, sondern auch bezüglich des Achsenzyllindergehaltes weitgehende morphologische Ähnlichkeit mit den Fällen von SEITELBERGER. Eine endgültige Zuordnung der Beobachtungen mit fleckförmiger Entmarkung in eine bestimmte Gruppe wird erst dann möglich sein, wenn wir genaue Kenntnis von Art und Lokalisation des der Störung zugrunde liegenden Enzymdefektes haben. Wir vermuten, daß die unterschiedliche Entmarkung in den einzelnen Fällen, die von deutlich fleckigen Herden bis zu nur angedeuteten Lichtungen des Markscheidenbestandes mit wechselnd dichtem Körnchenzellgehalt reichen kann, durch Intensitätsunterschiede in der Wirkung eines bisher unbekannten Enzyms erklärt werden kann.

Unser Fall 2 weist als anatomische Besonderheit Veränderungen am cerebellaren Rindenband auf, die einer Kleinhirndegeneration mit starker Lichtung der Körnerzellen und degenerativen Purkinjezellveränderungen entsprechen, wie sie bei der Degeneration vom Körnertyp [ULE (1)] beschrieben werden. Die kaktusartigen bzw. kolbigen Dendritenaufreibungen der Purkinjezellen sind schon seit den Untersuchungen von CAJAL, SANTHA und NORMAN (1) bekannt; nach NORMAN müssen sie als Ausdruck einer Stoffwechselstörung gewertet werden, nach HECHST und SANTHA werden sie durch eine endogene Stoffwechselstörung der Neuren hervorgerufen. Unter Hinweis auf CAJAL diskutiert NORMAN (1) einen reaktiven Charakter dieser Veränderungen. Nach ULE (1) können die Dendritenaufreibungen der Purkinjezellen verschiedenste Ursachen haben. Wir vermuten in ihnen den Ausdruck einer neuronalen Stoffwechselstörung. Diese Kleinhirnveränderungen konnten wir nur bei einem der beiden Geschwister feststellen, während der in gleicher Weise erkrankte Bruder mit allerdings kürzerem Krankheitsverlauf über nur 6 Wochen keine tiefgreifende cerebellare

Rindendegeneration aufwies. Es läßt sich nicht entscheiden, ob sich bei längerer Erkrankungsdauer entsprechende Veränderungen entwickelt hätten; jedoch sei darauf hingewiesen, daß auch SEITELBERGER Kleinhirnveränderungen (torpedoartige Auftreibungen der Purkinjezellaxone in einer gelichteten Körnerschicht) beim ältesten Kind seiner drei Geschwisterfälle gesehen hat. LÜTHY und BISCHOFF beschreiben in ihrem Fall 2, einem 41 Jahre alt gewordenen Mann mit fleckförmigem Entmarkungsprozeß, eine Atrophie der Körnerschicht und Rarefizierung der Purkinjezellen vor allem im Wurm mit Torpedobildungen in der Körnerschicht. Einen Untergang der Körnerzellen beobachteten PEIFFER und ZERBIN-RÜDIN bei einem $7\frac{9}{12}$ Jahre alt gewordenen Mädchen; gleichzeitig war es in der Körnerschicht zu mächtigen Axonaufreibungen und Torpedobildungen gekommen, während die Molekularschicht unversehrt erschien. Schließlich sahen ZEMAN u. Mitarb. in ihrem Fall 2 geringe cerebellare Achsenzyllinderanschwellungen und -untergänge, in ihrem Fall 3 eine diffuse Lichtung der Körnerzellen sowie einen fleckförmigen Purkinjezellausfall.

Die in unserem Fall 2 beobachteten Dendritenaufreibungen (Abb. 5) der Purkinjezellen in der Molekularschicht sind bisher noch nicht beschrieben worden. Als weitere Besonderheit seien die in unserem Fall 3 im Entmarkungsbereich (Centrum semiovale) festgestellten Achsenzylladeraufreibungen erwähnt, wie sie im Schrifttum nur von PEIFFER und ZERBIN-RÜDIN in einer Beobachtung (Fall 1 dieser Autoren) angeführt werden. Die Läppchennekrosen im Kleinhirn unseres Falles 4 haben mit dem fleckigen Entmarkungsprozeß nichts zu tun, sie sind Ausdruck kreislaufbedingter Gewebsschäden.

Bei einer vergleichenden Betrachtung unserer Fälle mit den Mitteilungen der Literatur ist die Ähnlichkeit im klinischen Verlauf und anatomischen Befund unserer Geschwisterfälle (Fall 1 und 2) mit den Beobachtungen von SEITELBERGER, NORMAN und TINGEY sowie ZEMAN u. Mitarb. unbestreitbar. Wesentlich weniger einfach liegen die Verhältnisse bei unseren Fällen 3 und 4. Nach sorgfältiger Durchsicht der Gehirnschnitte sind zwar fleckige Entmarkungsareale erkennbar, diese treten jedoch an keiner Stelle so ausgeprägt und deutlich abgegrenzt zutage wie in den klassischen Beobachtungen von MERZBACHER (1, 2, 3), LIEBERS, BODECHTEL sowie NORMAN und TINGEY. Legt man einer Klassifizierung als Hauptmerkmal die scharf konturierten Markinseln zugrunde, so können nur diese vier Fälle angeführt werden. Berücksichtigt man außerdem das Erkrankungsalter und die Krankheitsdauer sowie den familiären Befall, so läßt sich sogar zwischen diesen wenigen Mitteilungen keine Übereinstimmung feststellen. Altersunterschiede und verschieden lange Krankheitszeiten verbieten es, diese

Tabelle 1. Zusammenstellung der vier in der Literatur beschriebenen Fälle von Pelizaeus-Merzbacherscher Krankheit mit typischen Markinseln (sog. Tigerfell)

Autor	Ge-schlecht	Erkrankungs-alter	Sterbealter	Dauer	Familiäre Belastung
MERZBACHER (Fall 7) . . .	♂	4 Monate	20. Jahr	$19\frac{8}{12}$ Jahre	Sippe
LIEBERS	♀	4 Monate			Sippe
BODECHTEL	♀	5 Jahre	15. Jahr	10 Jahre	+
NORMAN u. TINGEY (Fall 1)	♂	9 Jahre	12. Jahr	3 Jahre	+

wenigen Fälle von Pelizaeus-Merzbacherscher Krankheit mit typischen Markinseln einer bestimmten Altersgruppe zuzuordnen.

Diese unterschiedlichen klinischen Daten bei Fällen mit vergleichbarem anatomischen Befund legen den Gedanken nahe, in dem morphologischen Bild der Entmarkung mit Auftreten ziemlich scharf begrenzter Markinseln einen passageren Zustand zu sehen, der auf eine totale Entmarkung hinausläuft. Es mag einem Morphologen schwer fallen, den eklatanten Befund der getigerten weißen Substanz im Markscheidenpräparat nur als Ausdruck der prolongierten Entmarkung bis zum völligen Markscheidenuntergang zu werten. Diese Vorstellung wäre jedoch geeignet, sowohl die Fälle mit nur mäßiger Lichtung des Markscheidenbestandes als auch die Beobachtungen mit starken Abbauvorgängen und geringen Markscheidenresten zu erklären und ließe die Schlußfolgerung zu, daß neben der Intensität der Reifungsstörung auch das Ausmaß des Entmarkungsprozesses und der Zeitfaktor das morphologische Bild mitbestimmen. In sämtlichen Fällen sollte das Auftreten sudanophiler, Marchi-positiver, teils intra-, teils extracellular gelegener Substanzen gesichert sein.

Unsere Beobachtungen 3 und 4 sowie der früher mitgeteilte Fall eines 3 Jahre alt gewordenen Knaben (DIEZEL und HUTH) gehören in die große Gruppe jener Fälle mit uneinheitlichem Entmarkungsbild; d. h., es werden einmal mehr, einmal weniger deutlich fleckige Areale erhaltener Markscheiden oder auch fleckige Entmarkungen bei im wesentlichen erhaltenem Markscheidenbestand (LÖWENBERG und HILL, JAKOBY, RICHTER) beobachtet. Sämtliche hier aufgeführten Beobachtungen können unter der Bezeichnung *Leukodystrophie-Fälle mit orthochromatischen Abbaustoffen* zusammengefaßt werden. Diese Substanzen erweisen sich histochemisch in erster Linie als Cholesterinester sowie Neutralfette und Spuren von Phospholipoiden; sie zeigen zum größten Teil ein Marchi-positives Verhalten. Die Namen „Sudanophile Leukodystrophie“ (GREENFIELD und NORMAN) sowie „Neutralfett-Leukodystrophie“ (POSER und VAN BOGAERT) halten wir nicht für geeignet, da auch das Material der metachromatischen Leukodystrophie in geringem Umfange sudanophil ist und zudem die in den Körnchenzellen sowie extracellulär gespeicherten Stoffe nicht nur aus Neutralfetten bestehen. Nachdem wir eine metachromatische Leukodystrophie mit verschiedenen Unterformen kennen, erscheint es berechtigt, auch bei der Leukodystrophie mit orthochromatischen Abbaustoffen der Namengebung das färberische Verhalten der anfallenden Lipoide gegen basische Farbstoffe zugrunde zu legen.

In Anlehnung an GREENFIELD und NORMAN schlagen wir vor, die orthochromatische Leukodystrophie in folgende Untergruppen zu unterteilen:

1. Konnatale Form (Typ Seitelberger) (s. Tabelle 2). Bei den hierzu gehörenden Fällen manifestiert sich die Krankheit in den ersten Lebensmonaten und führt innerhalb der ersten Lebensjahre zum Tode. Familiäres Auftreten und Erkrankung des männlichen Geschlechts sind als Charakteristika zu nennen. Die anatomischen Kriterien bestehen in einer nahezu totalen Entmarkung bei relativ gut erhaltenen Achsenzylinern, dem Auftreten von nur wenig Körnchenzellen mit sudanophilen, Marchi-positiven, orthochromatischen Lipoiden und in weiten perivasculären Räumen.

Tabelle 2. Zusammenstellung der bisher bekannten Fälle von orthochromatischer Leukodystrophie mit totaler Entmarkung (Konnataler Typ)

Autor	Ge-schlecht	Erkrankungs-alter	Sterbealter	Dauer	Familiäre Belastung
SEITELBERGER					
Fall 1	♂	seit Geburt	7 Jahre	7 Jahre	+ Sippe Geschwister
Fall 2	♂	seit Geburt	2 Jahre	2 Jahre	+
Fall 3	♂	seit Geburt	1 Jahr	1 Jahr	+
NORMAN u. TINGEY					
Fall 2	♂	seit Geburt	2 Jahre	2 Jahre	
ZEMAN u. Mitarb.					
Fall 1	♂	seit Geburt	3 Jahre	3 Jahre	+ Sippe
Fall 2	♂	seit Geburt	2 $\frac{5}{12}$ Jahre	2 $\frac{5}{12}$ Jahre	+
Fall 3	♂	seit Geburt	3 $\frac{1}{2}$ Jahre	3 $\frac{1}{2}$ Jahre	+
Eigene Fälle					
Fall 1	♂	3 Monate	4 Monate	1 Monat	+ Geschwister
Fall 2	♂	3 Monate	1 $\frac{5}{12}$ Jahre	1 $\frac{2}{12}$ Jahre	+ Geschwister

Tabelle 3. Zusammenstellung der bekannten Fälle von orthochromatischer Leukodystrophie mit fleckförmiger Entmarkung

Autor	Ge-schlecht	Erkrankungs-alter	Sterbealter	Dauer	Familiäre Belastung
BIELSCHOWSKI u. HENNEBERG	♂	vor 6 Jahren	15. Jahr	10 Jahre	
LÖWENBERG u. HILL (=CAMP u. LÖWENBERG) . .	♂	43. Jahr	54. Jahr	11 Jahre	+
JOSEPHY	♂	früheste Kindheit	6. Jahr	6 Jahre	+
EINARSON u. NEEL, Fall 2 . .	♂	frühe Kindheit	24. Jahr	24 Jahre	-
WICKE	♂	1. Jahr	25. Jahr	24 Jahre	+
JAKOBY	♂	seit Geburt	5. Jahr	5 Jahre	-
BLACKWOOD u. CUMINGS . .	♀	seit Geburt	13. Jahr	13 Jahre	?
YOKOI, Fall 4	♀	früheste Kindheit	20. Jahr	20 Jahre	-
LÜTHY u. BISCHOFF					
Fall 1	♂	1. Jahr	42. Jahr	41 Jahre	+
Fall 2	♂	11. Jahr	41. Jahr	30 Jahre	+
RICHTER	♀	11. Jahr	30. Jahr	19 Jahre	+
DIEZEL u. HUTH	♂	2 $\frac{1}{2}$ Jahr	3. Jahr	1/2 Jahr	+
PEIFFER u. ZERBIN-RÜDIN					
Fall 1	♀	40. Jahr	53. Jahr	13 Jahre	(+)
Fall 2	♀	seit Geburt	7 $\frac{3}{4}$ Jahre	7 $\frac{3}{4}$ Jahre	+
Eigene Fälle					
Fall 3	♀	8. Jahr	12. Jahr	4 Jahre	-
Fall 4	♂	12. Jahr	20. Jahr	8 Jahre	-

2. Fälle mit fleckigen Entmarkungen (Typ II). In dieser sicher nicht einheitlichen Gruppe lassen sich solche Fälle, die dem klassischen, von MERZBACHER (2) beschriebenen anatomischen Bild entsprechen (s. Tabelle 1), von jenen Beobachtungen abgrenzen, bei denen der fleckförmige Charakter der Markscheidenstörung zurücktritt und sich gut erhaltene Markinseln innerhalb der entmarkten Zonen nicht leicht nachweisen lassen. In diese Gruppe sollten auch alle diejenigen Fälle eingeordnet werden, die bei gut erhaltenem Markscheidenbild miteinander vergleichbare Körnchenzelleinlagerungen zeigen.

Sowohl bei den Fällen mit scharf konturierten Markinseln, die den *klassischen Typ* der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit repräsentieren, als auch bei den Beobachtungen mit nur *angedeutet fleckigen Entmarkungen* sind gemeinsames anatomisches Substrat einmal sudanophile, Marchi-positive Speichersubstanzen und zum anderen weite perivasculäre Räume. Diese Kriterien finden sich in gleicher Weise in den Fällen von orthochromatischer Leukodystrophie mit *völliger Entmarkung (konnataler Typ)*.

Vor allem bei Erwachsenenfällen mit spätem Krankheitsbeginn kann die nähere Bestimmung des Entmarkungsprozesses Schwierigkeiten bereiten. Kommt es zum Auftreten von Lipopigmenten, wie in den von DIEZEL und RICHARDSON mitgeteilten Fällen, oder stehen wie in den Beobachtungen von POSER u. Mitarb. cerebellare Veränderungen im Vordergrund, so sollten diese Formen von der orthochromatischen Leukodystrophie abgegrenzt werden.

Den von LÜTTGE im Jahre 1913 beschriebenen Fall eines $2\frac{2}{12}$ Jahre alt gewordenen Knaben mit totaler Entmarkung des Gehirns haben wir nicht in unsere tabellarische Zusammenstellung aufgenommen, da die Ganglienzellveränderungen in der Großhirnrinde an Speicherungsvorgänge denken lassen. Hierauf wurde auch schon von PEIFFER und ZERBIN-RÜDIN hingewiesen. Wenn auch die von HALLERVORDEN apostrophierte Totalentmarkung des Zentralnervensystems an die Beobachtungen SEITELBERGERS erinnert, so spricht doch das Fehlen von Ganglienzellveränderungen in sämtlichen Fällen von Pelizaeus-Merzbacherscher Krankheit dagegen, den Fall von LÜTTGE diesem Formenkreis zuzuordnen.

Unberücksichtigt blieben in unserer Aufstellung auch die umstrittenen Beobachtungen von ZAHN, v. HAGEN und SULT sowie von SHERMAN und LIEBERT.

Zusammenfassung

In Anlehung an GREENFIELD und NORMAN werden zwei Untergruppen der Leukodystrophie mit orthochromatischen Abbaustoffen aufgestellt: Zur *konnatalen Form* werden die Fälle mit frühzeitig einsetzendem, raschen Krankheitsverlauf und dem anatomischen Bild einer nahezu völligen Entmarkung gerechnet; in einer zweiten Gruppe werden die *Fälle mit fleckförmigen Entmarkungen* zusammengefaßt. Von vier eigenen Beobachtungen können Fall 1 und 2 (Geschwister) zum konnatalen Typ gerechnet werden, während Fall 3 und Fall 4 (sporadische Fälle) zum Typ mit *angedeutet fleckförmiger Entmarkung* gehören. Das anatomische Bild der getigerten weißen Substanz ist vermutlich nur als Ausdruck der prolongierten Entmarkung bis zum völligen Markscheidenuntergang zu werten. In sämtlichen Entmarkungstypen der orthochromatischen Leukodystrophie lassen sich sudanophile, Marchi-positive Substanzen nachweisen.

Leukodystrophy with Orthochromatic Breakdown Products. A Contribution to the Pelizaeus-Merzbacher Disease

Summary

In reference to GREENFIELD and NORMAN, two subgroups of leukodystrophy with orthochromatic breakdown products are proposed: The cases with an early onset, with a rapid clinical course, and with the anatomical picture of an almost complete demyelination are classified with the congenital form. Included in the second subgroup are those cases with spotty demyelination whereby the observations (with characteristic islands of myelin), corresponding to the classical form of Pelizaeus-Merzbacher disease, are to be differentiated from those in which only a suggestion of a spotty demyelination is to be seen. Of four personal observations, cases 1 and 2 (siblings) are to be classed with the congenital type, whereas cases 3 and 4 (sporadic cases) belong to the type with suggestive spotty demyelination. The anatomical picture of the "tigered" white matter presumably is to be regarded as an expression of prolonged demyelination up to complete degeneration of the myelin sheath. In all types of demyelination of the orthochromatic leukodystrophy, sudanophilic Marchi-positive substances may be demonstrated.

Literatur

- BIELSCHOWSKY, M., u. R. HENNEBERG: Über familiäre diffuse Sklerose (Leukodystrophia cerebri progressiva hereditaria). *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **36**, 131—181 (1928).
- BLACKWOOD, W., and J. N. CUMINGS: A histological and chemical study of three cases of diffuse cerebral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **17**, 33—49 (1944).
- BODECHTEL, G.: Zur Frage der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **121**, 487—507 (1929).
- CAJAL, R. Y.: Degeneration and regeneration of the nervous system, Bd. I. u. II. London: Oxford University Press 1928.
- CAMP, D. D., and K. LÖWENBERG: American family with Pelizaeus-Merzbacher disease. *Arch. Neurol. (Chic.)* **45**, 261—264 (1941).
- CROME, L., and M. ZAPELLA: Schilder's disease (sudanophilic Leucodystrophy) in five male members of one family. *J. Neur., Neurosurg. Psychiat.* **26**, 431—438 (1963).
- DIEZEL, P. B.: Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipoide. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- , u. K. HUTH: Pelizaeus-Merzbachersche Erkrankung mit familiärem Befall. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **184**, 264—287 (1963).
- , and E. P. RICHARDSON: Histochemical and neuropathological studies in leukodystrophy (degenerative diffuse cerebral sclerosis, Scholz, Bielschowsky and Henneberg Typ). *J. Neuropath. exp. Neurol.* **16**, 130—132 (1957).
- EINARSON, L., u. A. V. NEEL: Beitrag zur Kenntnis sklerosierender Entmarkungsprozesse im Gehirn mit besonderer Berücksichtigung der diffusen Sklerose. *Acta jutlandica* **10**, 2—160 (1938).
- GREENFIELD, J. G., and R. M. NORMAN: Demyelinating diseases. In: GREENFIELD's Neuropathology (second ed.). London: Edward Arnold (publ.) LTD 1963.
- HAGEN, K. O. v., and C. W. SULT: Familial diffuse sclerosis (Pelizaeus-Merzbacher disease). *Bull. Los Angeles neurol. Soc.* **4**, 23—30 (1939).
- HALLERVORDEN, J.: Die degenerative diffuse Sklerose (Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit, Leukodystrophie Typus Scholz. Diffuse Sklerose Typus Krabbe). In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/1. 1957.

- HECHST, B.: Gehirnanatomische Untersuchung eines Hingerichteten. Arch. Psychiat. Nervenkr. **89**, 131 (1930).
- JACOBI, M.: Über Leukodystrophie und Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. Virchows Arch. path. Anat. **314**, 460—480 (1947).
- JOSEPHY, H.: Familiäre diffuse Sklerose (Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit). In: O. BUMKE u. O. FOERSTER, Handbuch der Neurologie. Berlin: Springer 1936.
- LIEBERS, M.: Zur Histopathologie des zweiten Falles von Pelizaeus-Merzbacherscher Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat. **115**, 487—509 (1928).
- LÖWENBERG, K., and T. S. HILL: Diffuse sclerosis with preserved myelin islands. Arch. Neurol. (Chic.) **29**, 1232—1245 (1933).
- LÜTHY, F., u. A. BISCHOFF: Die Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. Ihre Zuordnung zu den Leukodystrophien, an Hand von drei eigenen familiären Fällen. Acta neuropath. (Berl.) **1**, 113—134 (1961).
- LÜTRGE: Über einen besonderen histologischen Befund aus dem Gebiete der frühinfantilen familiären Erkrankungen des Nervensystems. Dtsch. Z. Nervenheilk. **50**, 30—35 (1913).
- MERZBACHER, L.: (1) Weitere Mitteilungen über eine eigenartige hereditär familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Med. Klin. **4**, 1052—1055 (1908).
— (2) Eine eigenartige familiär-hereditäre Erkrankungsform (Aplasia axialis extracorticalis congenita). Z. ges. Neurol. Psychiat. **3**, 1—138 (1910).
— (3) Über die Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat. **32**, 202 (1923).
- NORMAN, R. M.: (1) Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum: an unusual form of familial cerebellar atrophy occurring in early life. Brain **63**, 365 (1940).
— (2) Lipoid diseases of the brain. In D. WILLIAMS: Modern trends in neurology. London: Butterworth & Co. 1962.
- , and A. H. TRINGEY: Sudanophil leucodystrophy and Pelizaeus-Merzbacher disease. VII the Internat. Congr. of Neurology. Neurochemistry Symposium 13. 9. 1961 Rom. Referateheft und Brain Lipids and Lipoproteins, edit. by J. FOLCH-Pi and H. J. BAUER, p. 169—186. Amsterdam and New York: Elsevier Publ. Co. 1963.
- PEIFFER, J., u. E. ZERBIN-RÜDIN: Zur Variationsbreite der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit. (Zugleich ein Beitrag zu familiärer multipler Sklerose.) Acta neuropath. (Basel) **3**, 87—107 (1963).
- PELIZAEUS, F.: Über eine eigentümliche Form spastischer Lähmung mit Cerebralerscheinungen auf hereditärer Grundlage (Multiple Sklerose). Arch. Psychiat. **16**, 698—710 (1885).
- POSER, C. M., A. DEWULF, and L. VAN BOGAERT: Atypical cerebellar degeneration associated with leucodystrophy. J. Neuropath. exp. Neurol. **16**, 209—237 (1957).
- RICHTER, R. B.: An unusual example of degenerative diffuse sclerosis (form Peilizaeus-Merzbacher). IV. Internat. Kongr. für Neuropathologie 4.—8. September 1961 München, Bd. III, Thema IV. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- SANTHA, K. v.: Über das Verhalten des Kleinhirns in einem Falle von endogen-familiärer Idiotie. Z. ges. Neurol. Psychiat. **123**, 117 (1930).
- SCHOLZ, W.: Über die Ausbreitung des Entmarkungsvorganges bei den Metachromatischen Leukodystrophien. Extrait du Livre Jubilaire du Dr LUDO VAN BOGAERT, S. 704—712. 1962.
— Über Wesen, nosologische und pathogenetische Bedeutung der atypischen Abbauvorgänge bei den familiären Markerkrankungen. Mschr. Psychiat. Neurol. **86**, 111 (1933).
- SEITELBERGER, F.: Die Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit. Wien. Z. Nervenheilk. **9**, 228—289 (1954).
- SHERMAN, J. C., and E. LIEBERT: Diffuse demyelinating disease of the central nervous system (Pelizaeus-Merzbacher type). Report of a case. Arch. Neurol. (Chic.) **63**, 329—330 (1950).
- ULE, G.: (1) Kleinhirnrindenatrophie vom Körnertyp. Dtsch. Z. Nervenheilk. **168**, 195—226 (1952).
— (2) Die systematischen Atrophien des Kleinhirns. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XII/1, S. 934—988. 1957.

- WICKR, R.: Ein Beitrag zur Frage der familiären diffusen Sklerosen einschließlich der Pelizaeus-Merzbacherschen Krankheit und ihrer Beziehungen zur Amaurotischen Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **162**, 741—766 (1938).
- YOKOI, S.: Histopathological and histochemical aspects of leucodystrophy in the Japanese. In: *Brain lipids and lipoproteins and the leucodystrophies*, Proc. of the Symposium held in Rome, 1961, ed. by J. FOLCHI-Pi and H. J. BAUER, p. 153—160.
- ZAHN, TH.: Zur Kenntnis der infantilen Pseudobulbärparalysen und der angeborenen allgemeinen Bewegungsstörungen. *Münch. med. Wschr.* **48**, 1649—1651, 1702—1705 (1901).
- ZEMAN, W., W. DEMEYER, and H. F. FALLS: Pelizaeus-Merzbacher disease. A study in nosology. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **23**, 334—354 (1964).

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