

Elektronenmikroskopische Befunde an inneren Organen bei Morbus Fabry*

Jürgen Roth und Hannelore Roth

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. sc. med. F. Bolck) und
Klinik für Hautkrankheiten (Direktor: Prof. Dr. sc. med. E. Günther)
der Friedrich-Schiller-Universität Jena, DDR

Electron Microscopic Observations in Internal Organs in Morbus Fabry

Summary. Electron microscopic findings are reported on the localization and fine structure of glycolipid inclusions in different organs (heart, kidney, lymph nodes, arterial blood vessels, pancreas) in Fabry's disease in a female. The intracellular and extracellular inclusions were made up of multilamellar membranous systems in concentric, excentric, and parallel arrangement. This fine structure is characteristic of liquid-crystalline phases of phospholipid-water systems.

The same type of inclusions are found in the internal organs of heterozygotic women as in homozygotic men. The relationship between the glycolipid inclusions and the lysosomes is discussed.

Key words: Morbus Fabry — Electron microscopy — Freeze-fracturing — Heterozygotic women — Homozygotic men.

Zusammenfassung. Es werden elektronenmikroskopische Beobachtungen zur Lokalisation und zur Feinstruktur der Glykolipideinschlüsse in verschiedenen inneren Organen bei Morbus Fabry berichtet. Die intrazellulären und extrazellulären Einschlüsse bestehen aus vielschichtig lamellären Membransystemen in konzentrischer und exzentrischer sowie in stapelförmiger paralleler Anordnung. Diese lamelläre Anordnung ist charakteristisch für flüssig-kristalline Phasen von Phospholipid-Wasser-Systemen. Erstmalig werden ultra-

* Herrn Prof. Dr. F. Bolck, Direktor des Pathologischen Instituts der Friedrich-Schiller-Universität Jena, zum 60. Geburtstag gewidmet.

Sonderdruckanforderungen an: Doz. Dr. sc. med. Jürgen Roth, Pathologisches Institut, Friedrich-Schiller-Universität, Ziegmühlengeweg 1, DDR-69 Jena, Deutsche Demokratische Republik

strukturelle Befunde an den inneren Organen einer erkrankten Frau mitgeteilt. Demzufolge lassen sich bei heterozygoten Frauen gleiche Glykolipidablagerungen wie bei homozygoten Männern nachweisen. Die Beziehung der Glykolipideinschlüsse zu den Lysosomen wird erörtert.

Einleitung

Verschiedene, oftmals systematisierte Erkrankungen innerer Organe können durch das Vorhandensein charakteristischer Hautveränderungen ihr spezielles äußeres Gepräge erhalten. Ein derartiges Krankheitsbild, das mit „angiomatösen“ Hauterscheinungen einhergeht, wurde 1898 sowohl von Fabry als auch von Anderson beschrieben und ist heute allgemein als Angiokeratoma corporis diffusum Fabry bekannt. Jahrzehnte nach der Erstbeschreibung der Hautveränderungen wurde von verschiedenen Autoren (Sibley, 1918; Steiner und Voerner, 1909; Stümke, 1916; Weiksel, 1925) auf das gleichzeitige Vorhandensein von krankhaften Veränderungen an inneren Organen hingewiesen. Der Zusammenhang zwischen den „angiomatösen“ Hautveränderungen und einem kardio-vaso-renalen Symptomenkomplex im Sinne einer Systemerkrankung wurde von Ruiter et al. (1939; 1947) und von Pompen et al. (1947) aufgeklärt. Der Morbus Fabry gehört zur Gruppe der vererbbaeren Stoffwechseldefekterkrankungen (Beutler und Kuhl, 1972; Desnick et al., 1973; Grzeschik et al., 1972; Opitz et al., 1965; Romeo et al., 1972) und stellt eine Sphingolipidose dar (Hornbostel, 1952; Christensen-Lou, 1966; Scriba, 1951). Detaillierte biochemische Untersuchungen ergaben die Speicherung von Trihexose- und Dihexoseceramid (Christensen-Lou, 1966), verursacht durch einen Enzymdefekt an α -Galaktosidase (Brady et al., 1967; Crawlhall und Banfalvi, 1972; Kint, 1970; Mapes et al., 1970).

Wir haben *in einer Familie drei Erkrankungen* an Morbus Fabry beobachtet. Die klinischen Befunde und Verläufe und die autoptischen, histologischen, histochemischen sowie histochematographischen Befunde wurden von uns bereits ausführlich dargestellt (Knopf und Roth, 1973; Roth et al., 1974). In der vorliegenden Mitteilung soll über elektronenmikroskopische Beobachtungen an verschiedenen inneren Organen einer an Morbus Fabry erkrankten Frau und deren erkranktem Sohn berichtet werden.

Material und Methoden

Das Gewebe wurde anlässlich der Autopsie entnommen und stammt aus den Nieren, dem Herz, verschiedenen arteriellen Gefäßen, mesenterialen Lymphknoten und dem Pankreas. Gewebestückchen von etwa 1 mm Kantenlänge wurden mit phosphatgepuffertem Formaldehyd für 24 h fixiert und anschließend ausgiebig in 0,1 m Cacodylatpuffer (pH 7,4) gespült. Die Nachfixierung erfolgte mit 2% Osmiumtetroxid in 0,1 m Cacodylatpuffer (pH 7,4) für 2 h bei 4° C. Nach dem Spülen mit Puffer wurden die Gewebestückchen in der aufsteigenden Azetonreihe und in Propylenoxid entwässert und in Vestopal W eingebettet. In 70%igem Azeton wurde eine en bloc-Kontrastierung mit 1% Phosphowolframsäure und 0,5% Uranylacetat für 1 h vorgenommen. Die Ultradünnschnitte wurden mit dem Ultramikrotom OMU₂ (Fa. Reichert, Österreich) angefertigt. Eine Schnittnachkon-

trastierung erfolgte nicht. Für die Gefrierätzpräparation wurden kleine Gewebeproben des Myokards nach der Aldehydfixierung für 1 h in 30% Glycerin-PBS immersi-ert. Anschließend wurde das Gewebe in Fridohna F 12 bei etwa -150°C eingefroren und in einer BA 360 M (Balzers AG, Liechtenstein) im Hochvakuum gebrochen. Die Bedampfung mit Kohlenstoff und Platin erfolgte mit einem Elektronenstrahlenverdampfer. Die Objektreste wurden mit Salpetersäure von den Replica entfernt. Elektronenmikroskopische Aufnahmen wurden mit dem Elektronenmikroskop JEM 100 B (Jeol Ltd., Tokyo) angefertigt.

Ergebnisse

Die Diagnose eines Morbus Fabry konnte bei dem 44jährigen männlichen Verstorbenen sowohl durch klinische als auch durch histologische, histochemische und histochematographische Befunde eindeutig gestellt werden (Knopf und Roth, 1973; Roth et al., 1974). Die 73 Jahre alt gewordene Mutter des Verstorbenen zeigte weder typische „angiomatöse“ Hautveränderungen noch waren entsprechende klinische Symptome aufgetreten. Die Untersuchung der inneren Organe, insbesondere mit der Histochematographie erbrachte jedoch die typischen Befunde eines Morbus Fabry mit kardio-vaso-renalem Symptomenkomplex infolge der Ablagerung von Di- und Trihexoseceramid (Roth et al., 1974).

Die elektronenmikroskopische Untersuchung ergab bei beiden Erkrankten qualitativ gleiche Befunde, so daß im folgenden eine gemeinsame Besprechung der Beobachtungen erfolgt. Das Ausmaß der Glykosphingolipidablagerungen überwog bei dem männlichen Erkrankten.

Lokalisation der Ablagerungen in den verschiedenen Organen

Im *Myokard* finden sich die elektronendichten Einschlüsse in großer Zahl zwischen den Myofibrillenbündeln, die dadurch auseinandergedrängt und schließlich druckatrophisch werden (Abb. 1, 3). Häufig lassen sich auch Untergänge von Myofibrillenbündeln nachweisen, die, beginnend mit einer herdförmigen Auflösung der Myofibrillen (Abb. 1 B), zu einer kompletten Zerstörung des Myofibrillenbündels führen (Abb. 1 A, 3 A). Zwischen den Ablagerungen und den Mitochondrien besteht oftmals eine enge räumliche Beziehung (Abb. 1 A, 3 B). Mit der Gefrierätzpräparation konnten die Einschlüsse im Myokard ebenfalls eindeutig nachgewiesen werden (Abb. 2).

In der *glatten Muskulatur der arteriellen Gefäße* sind ebenfalls zahlreiche elektronendichte Einschlüsse vorhanden, die zu einer Verdrängung und Zerstörung der Myofibrillen führen (Abb. 4–6). Sie lassen sich sowohl unmittelbar neben dem Zellkern (Abb. 4 A) als auch in den anderen Abschnitten der glatten Muskelzellen (Abb. 4 B, 5 A und B) auffinden. Außer den Muskelzellen der arteriellen Gefäße weisen auch die Gefäßendothelzellen die Ablagerungen auf.

In den *Nieren* können die Einschlüsse in den verschiedenen Abschnitten des Nephrons beobachtet werden. Im Zytoplasma der Tubulusepithelien (Abb. 6 A) und der Endothelzellen (Abb. 6 B) der Glomerulumkapillaren lassen sie sich in regelloser Anordnung nachweisen. Gleichzeitig kann die Speichersubstanz extrazellulär im Lumen der Tubuli beider Erkrankter aufgefunden werden (Abb. 7 A und B).

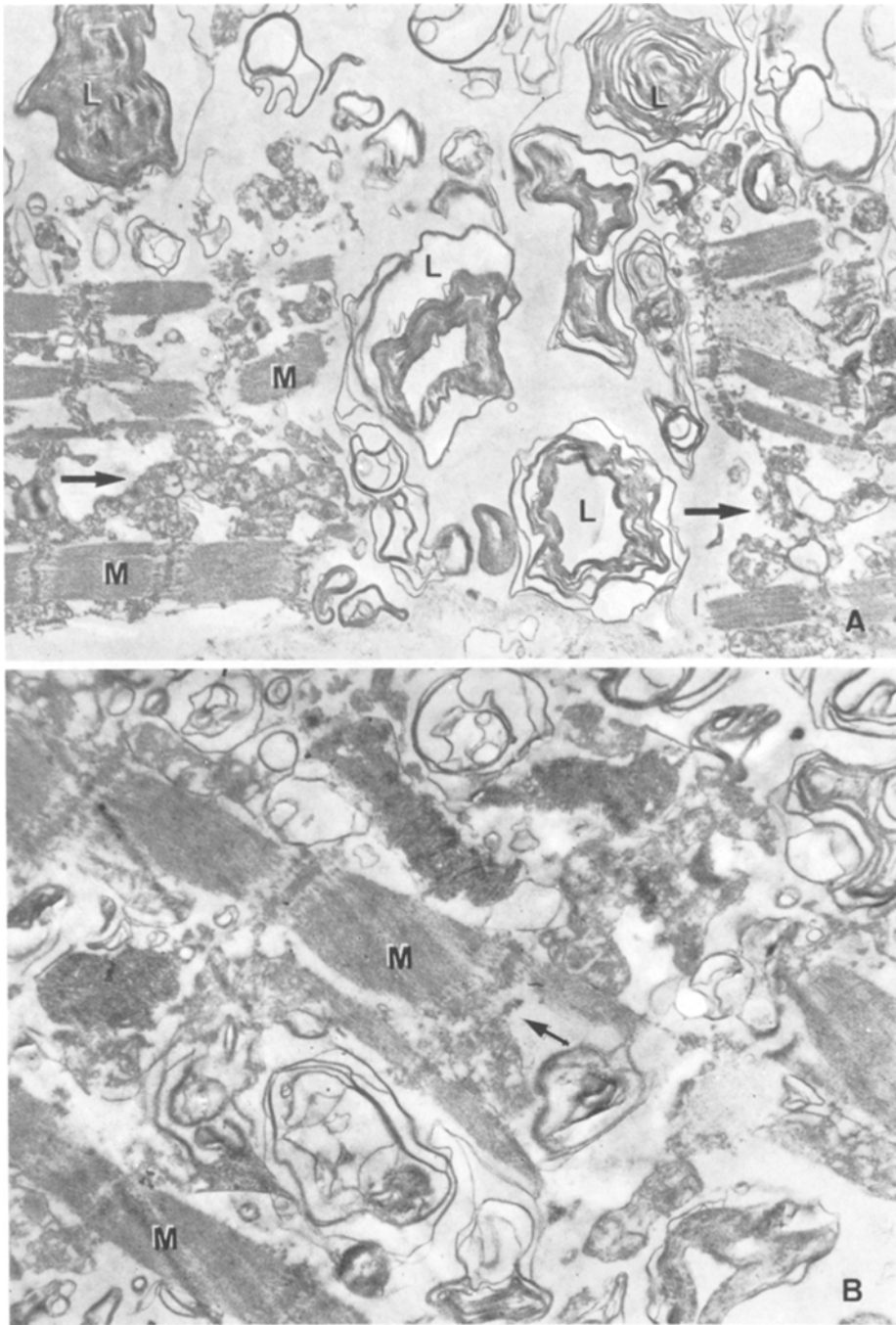


Abb. 1 A und B. Morbus Fabry, 44jähriger männlicher Verstorbener, Myokard. **(A)** Die Glykolipideinschlüsse (L) führen zur Zerstörung der Myofibrillenbündel (M). **(B)** Partielle Zerstörung der Myofibrillen (M) infolge der Einlagerungen (Pfeil). $\times 5500$ (A), $\times 10000$ (B)



Abb. 2. Material wie in Abb. 1; Gefrierätzpräparation. Im Gefrierbruch stellt sich die Binnenstruktur der Ablagerung als vielschichtig-lamelläre, konzentrische oder stapelförmige Anordnung dar (*L*). Ein Einschuß besitzt eine Hüllmembran (*Pfeil*), die durch die Anwesenheit von Partikeln auf der Spaltfläche als zelluläre Membran ausgewiesen ist. *M* — Querbruch durch Myofibrillenbündel. Der eingekreiste Pfeil gibt die Bedampfungsrichtung an. $\times 24000$

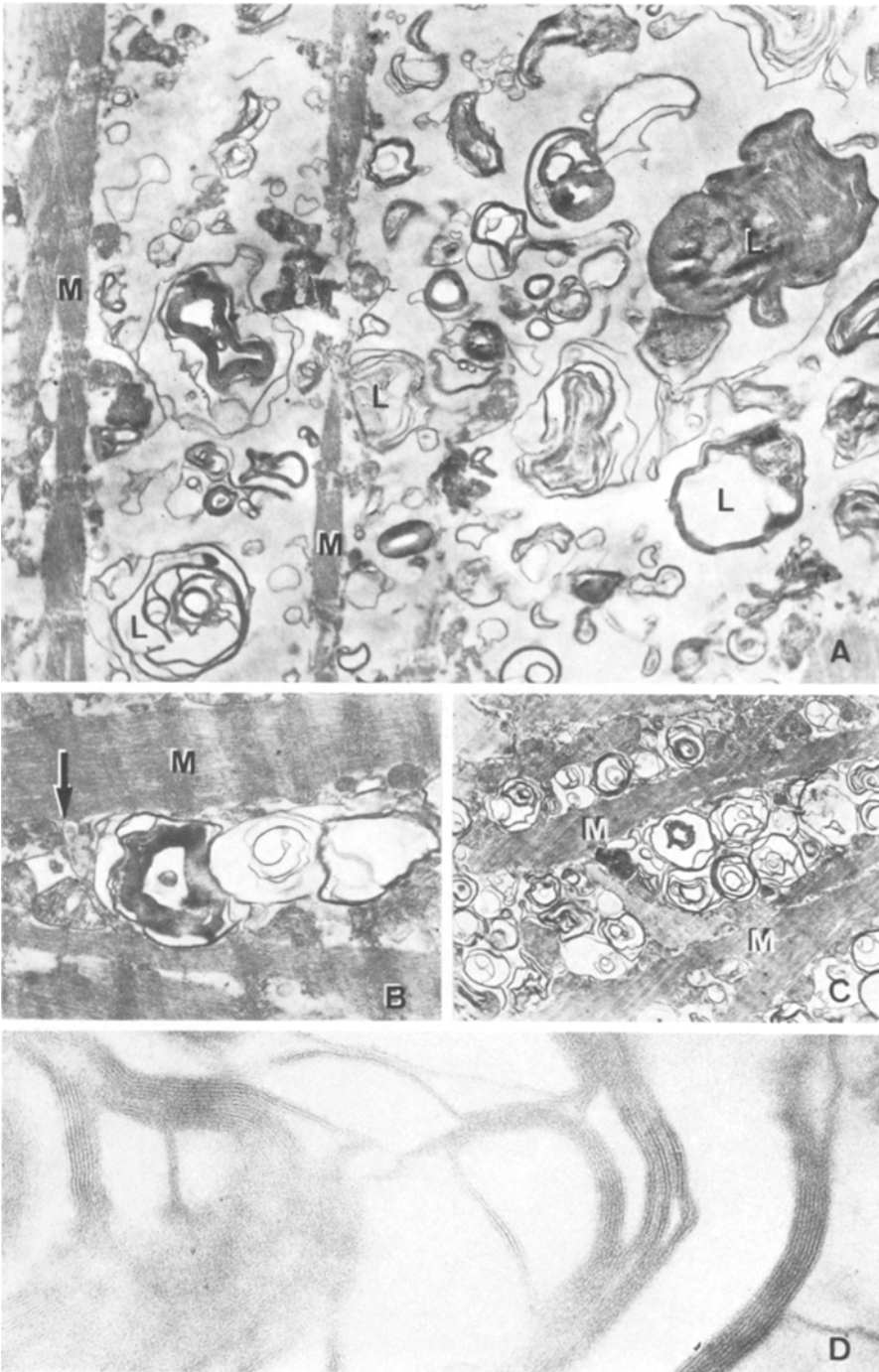


Abb. 3A – D. Morbus Fabry. 73jährige weibliche Verstorbene, Myokard. (A) Zahlreiche konzentrische und exzentrische lamelläre Einschlüsse (L), die zur Zerstörung der Myofibrillenbündel (M) führen. Die massiven Ablagerungen bedingen eine Gefügedilatation der Herzmuskelfasern (B) und eine Druckatrophie (C). Bei starker Vergrößerung erkennt man die lamelläre Grundstruktur der Einschlüsse (D). $\times 8000$ (A), $\times 11000$ (B), $\times 4500$ (C), $\times 90000$ (D)

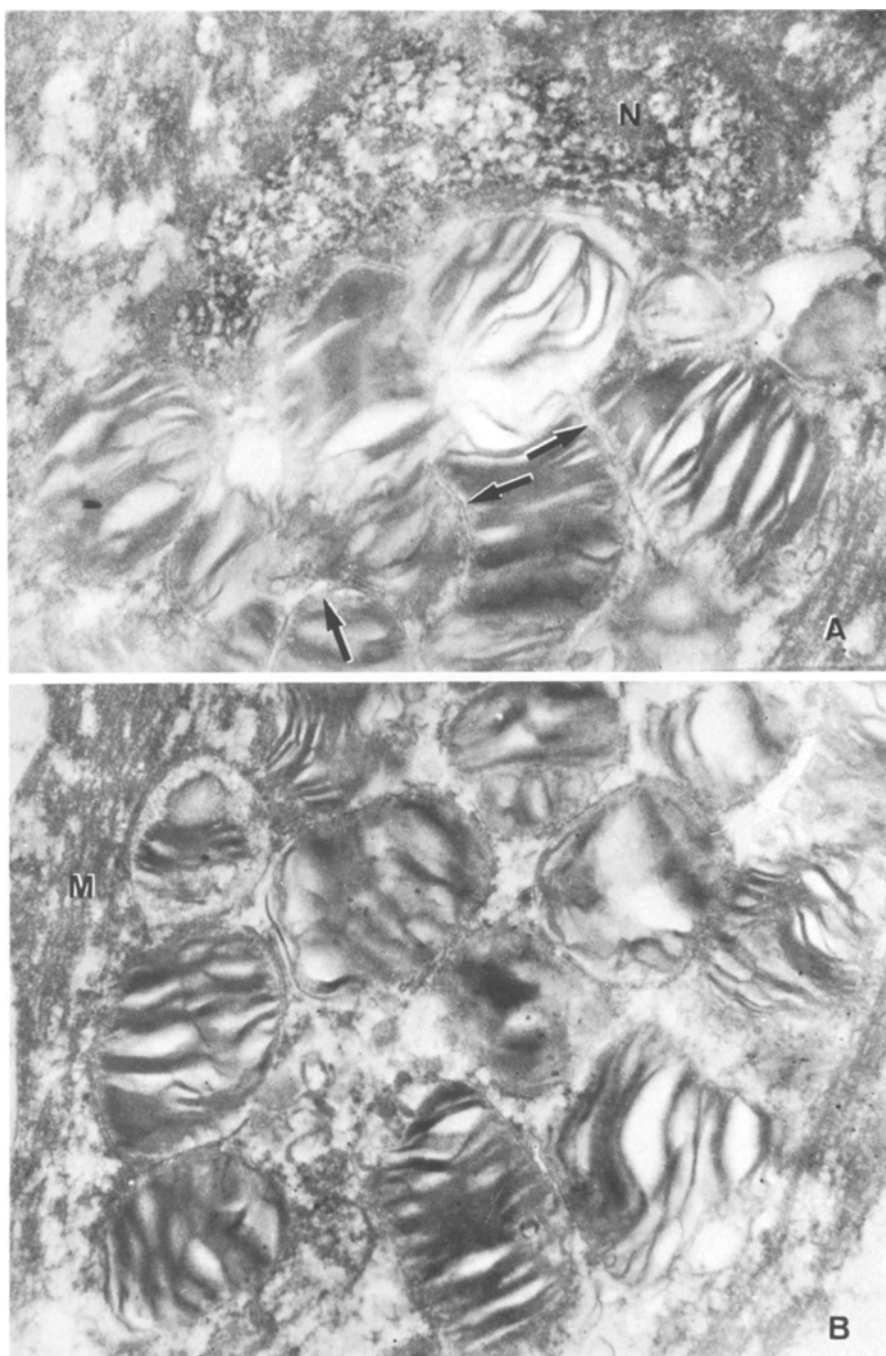


Abb. 4A und B. Morbus Fabry, 44jähriger männlicher Verstorbener, Arterie. Die Glykolipidablagerungen liegen sowohl in juxtanukleärer Position (**A**) als auch in zellkernfernen Zellabschnitten (**B**). Es finden sich stapelförmige lamelläre Anordnungen, die abschnittsweise eine Hüllmembran aufweisen (*Pfeil*). *N* Nukleus, *M* Myofibrillen. $\times 40000$ (**A**), $\times 55000$ (**B**)

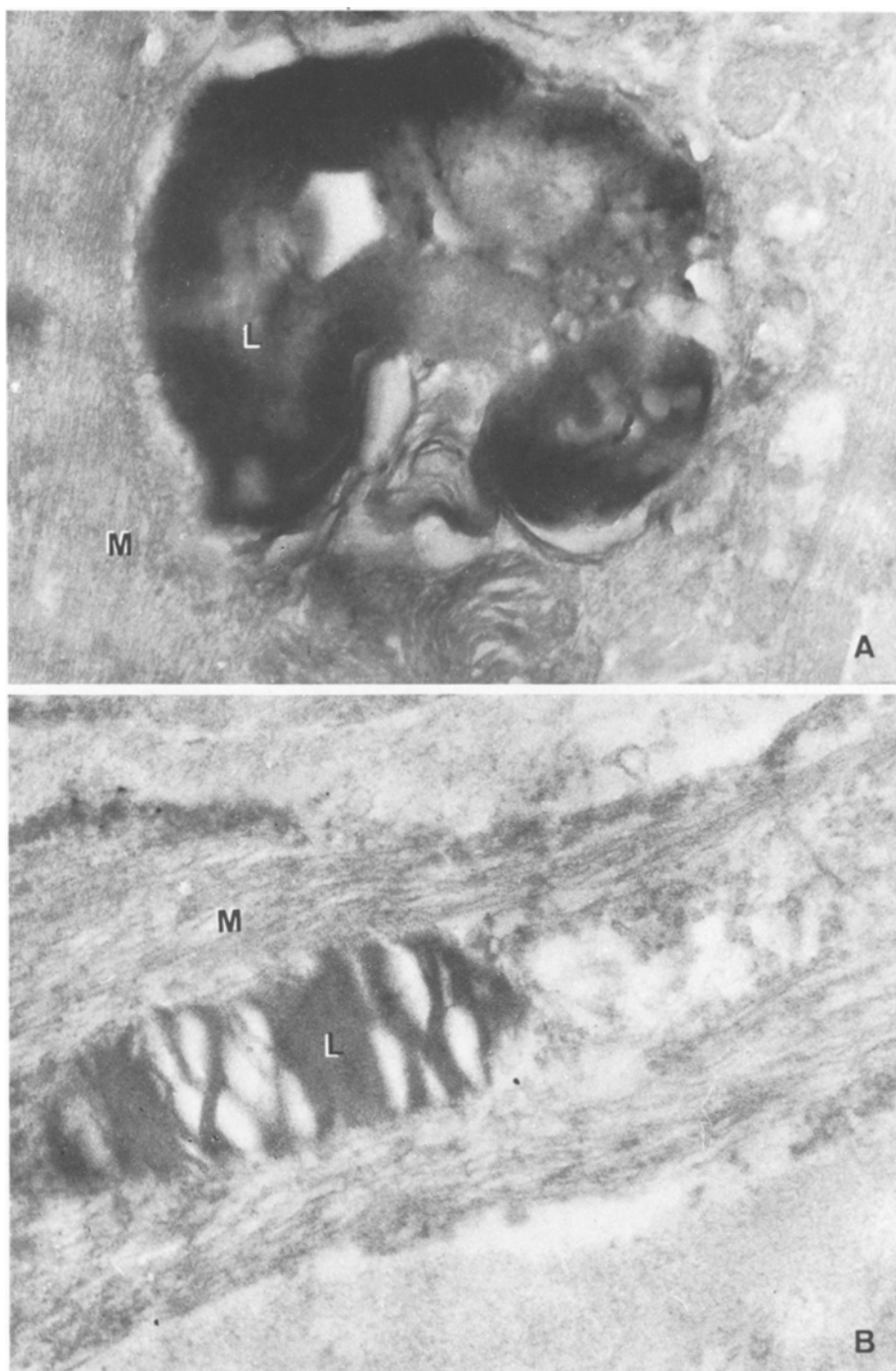


Abb. 5A und B. Morbus Fabry, 73jährige weibliche Verstorbene, Arterie. Glykolipideinschlüsse (L) in der Gefäßmuskulatur, die eine stark elektronendichte, inhomogene (A) oder eine stapelförmige lamelläre Binnenstruktur (B) aufweisen. M Myofibrillen. $\times 31\,000$ (A), $\times 55\,000$ (B)

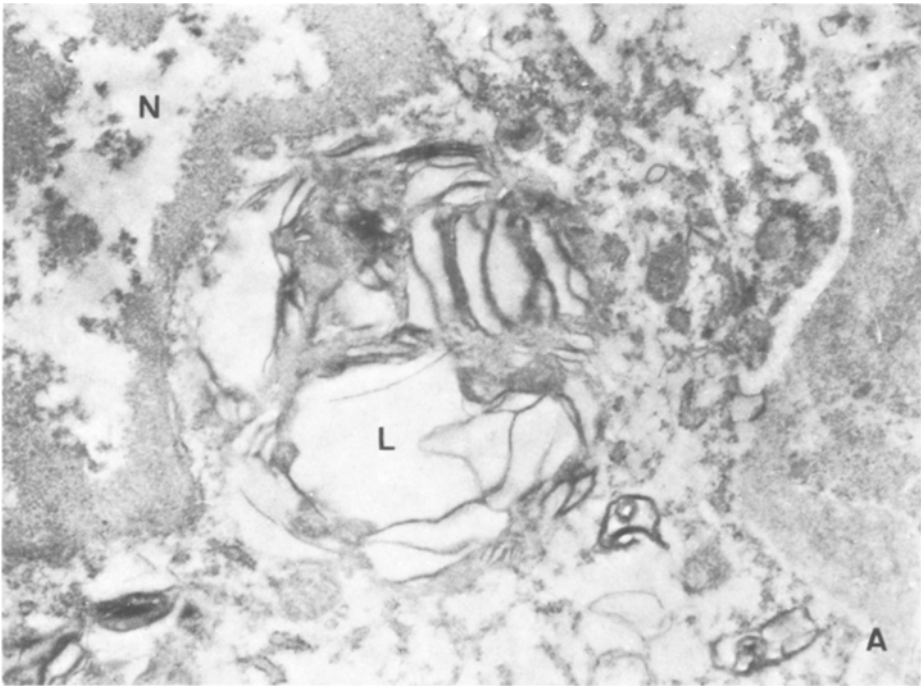


Abb. 6A und B. Morbus Fabry, 44jähriger männlicher Verstorbener, Niere. **(A)** In Nachbarschaft eines Zellkernes (*N*) einer Tubulusepithelzelle ein myelinartig aufgebauter Einschluß (*L*). **(B)** Im Endothel der Glomerulumkapillaren massive Ablagerungen mit stapelförmiger Binnenstruktur. Die vielschichtig lamelläre Grundstruktur stellt sich bei hoher Auflösung deutlich dar (*Inset*). $\times 18\,000$ (*A*), $\times 24\,000$ (*B*), $\times 90\,000$ (*Inset*)

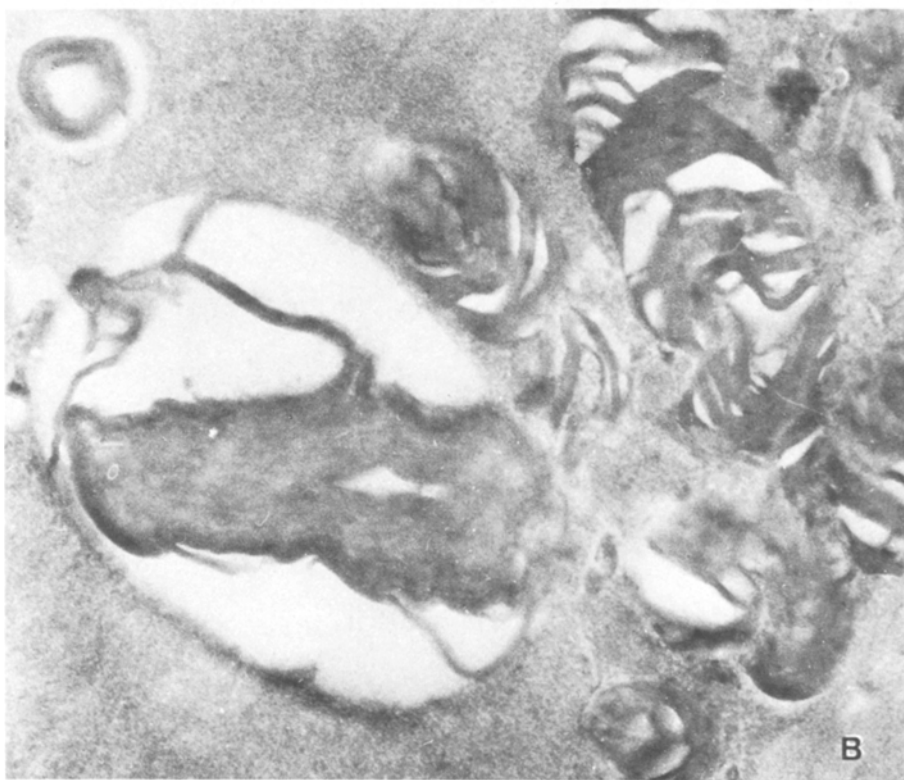
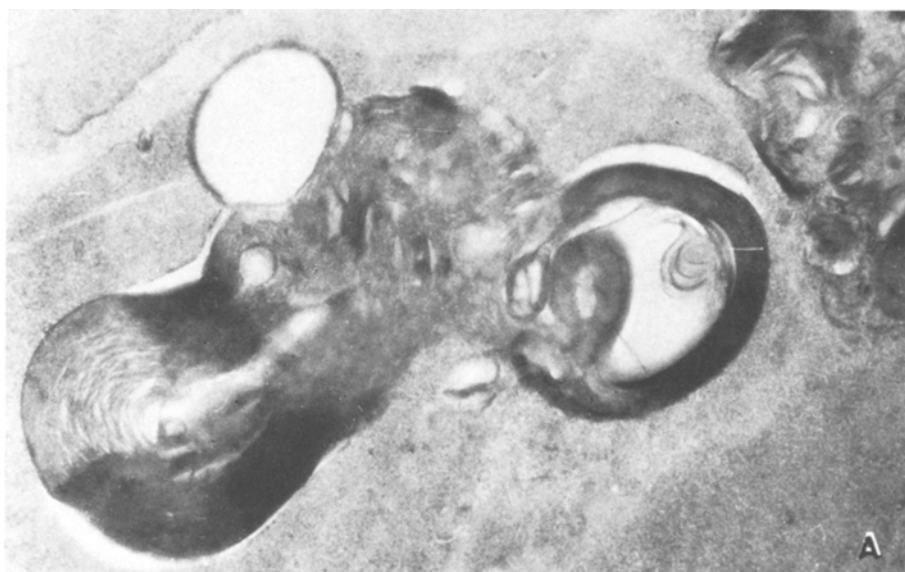


Abb. 7A und B. Niere. Frei im Tubuluslumen liegende Glykolipide mit lamellärer Grundstruktur. Neben konzentrischen sind auch stapelförmige Anordnungen nachweisbar. $\times 30\,000$ (A, 44-jähriger Verstorbener), $\times 20\,000$ (B, 73-jährige Verstorbene)

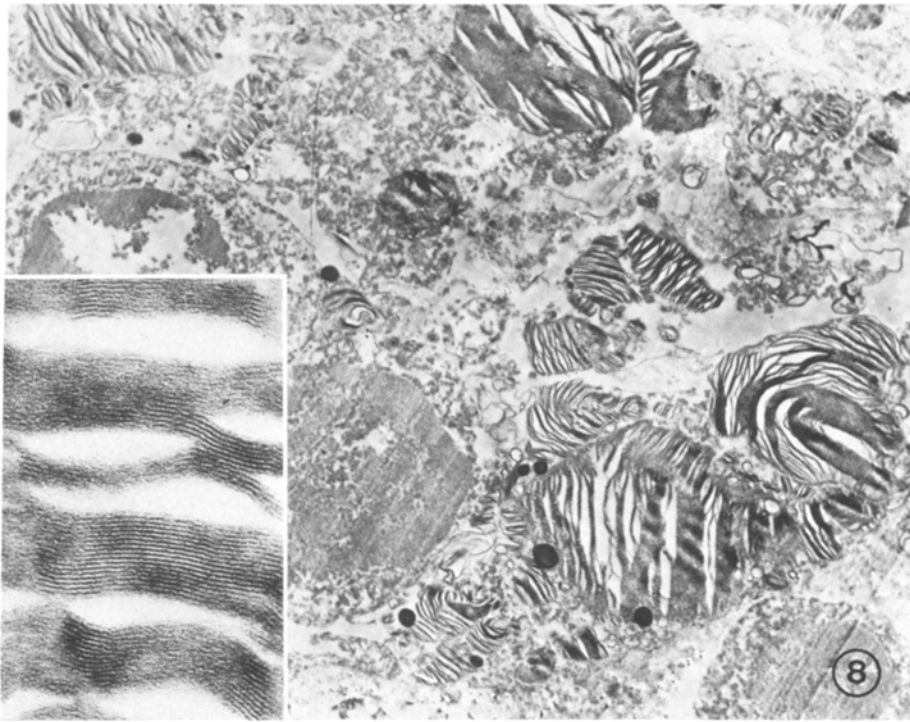


Abb. 8. Morbus Fabry, 44-jähriger männlicher Verstorbener, Lymphknoten. Bei schwacher Vergrößerung sind zahlreiche exzentrische und stapelförmige lamelläre Einschlüsse erkennbar. Die lamelläre Grundstruktur wird bei hoher Auflösung sichtbar (*Inset*). $\times 6000$, $\times 130000$ (*Inset*)

In den *Lymphknoten* sind bereits bei schwacher Vergrößerung massive Ablagerungen sichtbar. Sie lassen sich im Zytoplasma der Gefäßendothelzellen und der Histozyten (Abb. 8) und auch extrazellulär in Nachbarschaft von Kollagenfasern auffinden.

Die exokrinen Zellen des *Pankreas* sind frei von Ablagerungen. Einschlüsse können lediglich in Fibroblasten des Interstitiums gefunden werden (Abb. 9).

Struktur der Ablagerungen

Die Gestalt der Ablagerungen in den verschiedenen Zellarten und im Extrazellarraum ist weitgehend einheitlich in Form zweier Typen: Es finden sich runde bis ovale stark elektronendichte Gebilde. Im Myokard sind ausschließlich runde, sich oftmals gegenseitig deformierende Einschlüsse vorhanden, die sich aus konzentrisch und exzentrisch gelagerten vielschichtig lamellären Membranen zusammensetzen (Abb. 3D). Vereinzelt treten stark elektronendichte, relativ inhomogene Einschlüsse auf, die eine vielschichtig lamelläre Binnenstruktur vermissen lassen (z.B. in Abb. 3). Die gleiche Anordnung ergibt sich auch für die Einschlüsse in der Gefäßmuskulatur (Abb. 4), den Nephronen (Abb. 6A),

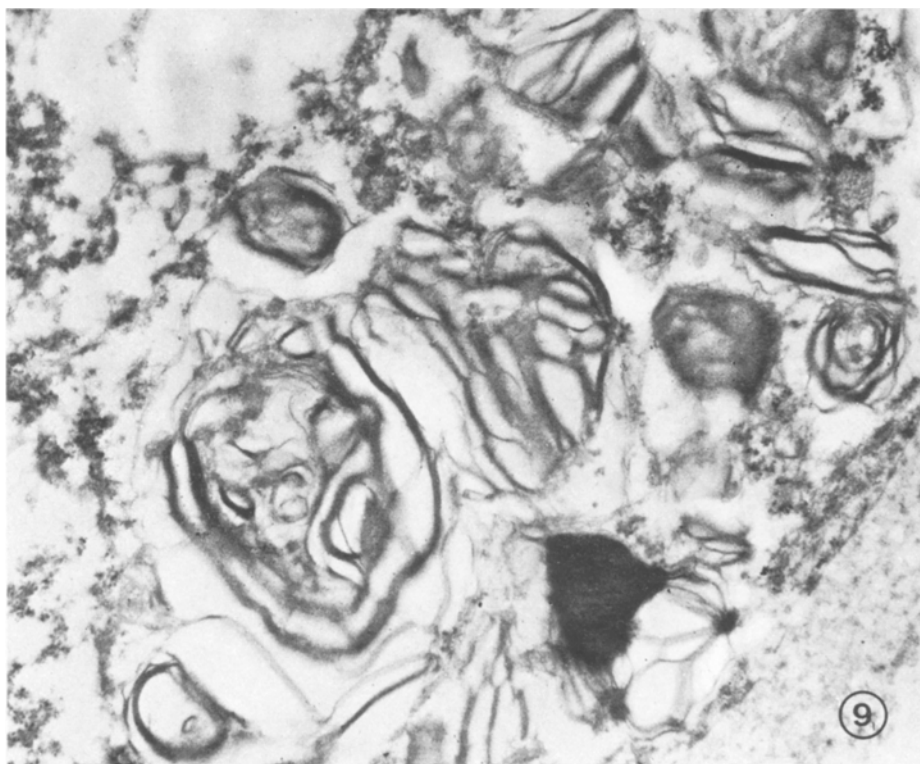


Abb. 9. Morbus Fabry, 44jähriger Verstorbener, Pankreas. Myelinartig strukturierte Ablagerungen in einem Fibroblasten des Interstitiums. $\times 29000$

den Lymphknoten und dem Pankreas. Zusätzlich treten zu diesen zwiebel-schalenförmig angeordneten auch parallel stapelförmig angeordnete Membransysteme in den Muskelzellen, dem Endothel und den Lymphknoten auf (Abb. 4, 5B). Diese Binnenstruktur charakterisiert den zweiten Typ von Einschlüssen. Bei tangentialer Schnittrichtung erscheinen letztere als dichte inhomogene Körperchen (z.B. in Abb. 4B, 5A, 7A). In der überwiegenden Zahl kann eine die Einschlüsse begrenzende zytoplasmatische Membran nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Lediglich die Einschlüsse mit einer stapelförmigen lamellären Binnenstruktur weisen eine oftmals deutlich erkennbare Hüllmembran auf (Abb. 4A). Auch mit der Gefrierätzpräparation kann eine die Ablagerungen begrenzende Hüllmembran nur selten nachgewiesen werden. Sie ist dann jedoch aufgrund ihres Partikelbesatzes auf den Membranspalitflächen von den partikel-freien Spaltflächen der Ablagerungen deutlich zu unterscheiden (Abb. 2, Pfeil).

Diskussion

Die erste Beschreibung elektronenmikroskopisch erfaßbarer Veränderungen bei Morbus Fabry wurde von Henry et al. (1963) veröffentlicht, die Nierenbiopsie-

material untersuchten. Inzwischen sind weitere Einzelbeobachtungen vornehmlich an der Haut und an der Niere und zum anderen an der Leber, der Milz, dem Knochenmark, der Lunge, der Konjunktiva, dem Darm und am Nervengewebe berichtet worden (Bagade et al., 1968; Canlett et al., 1967; Frost, 1966; Hartley et al., 1963; Hashimoto et al., 1965; Henry und Rally, 1963; Kocen und Thomas, 1970; Loeb et al., 1968; Machinami, 1972; Perrelet et al., 1969; Rae et al., 1967; Ruiter und Mullem, 1969; Roth et al., 1974; Tarnowski und Hashimoto, 1968; Tondeur und Resibois, 1969; Mullem und Ruiter, 1970; Tanaka et al., 1966). Die eigenen elektronenmikroskopischen Befunde bestätigen und erweitern diese Befunde. In der verfügbaren Literatur findet sich unseres Wissens nach keine elektronenmikroskopische Beschreibung der Organmanifestationen des Morbus Fabry bei einer Frau. Auch sind die Veränderungen am Herzmuskel und am Pankreas bislang noch nicht elektronenmikroskopisch untersucht worden. Das klinische Bild der Herzvergrößerung und der Herzinsuffizienz bei Morbus Fabry (Weiksel, 1925) kann durch das von uns beobachtete morphologische Bild gut erklärt werden.

Die massiven Ablagerungen von Tri- und Dihexoseceramid führen zur Wandverdickung und insgesamt zur Herzvergrößerung. Neben diesen, den Nährstoff- und Sauerstofftransport erschwerenden Veränderungen dürften vor allem die Druckatrophie und die Zerstörung von Herzmuskelfasern durch die Ablagerungen von ursächlicher Bedeutung für das Auftreten der Herzinsuffizienz bei Morbus Fabry sein. Eine solchermaßen verursachte Herzinsuffizienz stellt häufig die Todesursache bei Morbus Fabry dar; auch im Falle der von uns untersuchten 73jährigen Frau.

Die biochemisch nachgewiesenen Ablagerungen von Glykolipiden im Pankreas bei Morbus Fabry (Wherrett und Hakomori, 1973) stehen im Einklang mit den jetzigen elektronenmikroskopischen und den früheren lichtmikroskopischen Untersuchungen (Roth et al., 1974). Eine Beteiligung des exokrinen Pankreas ließ sich nicht nachweisen. Die Einschlüsse fanden sich in Fibroblasten des Interstitiums sowie in vegetativen Ganglienzellen und Blutgefäßen (Roth et al., 1974).

Der Krankheitsverlauf bei Morbus Fabry wird in der Mehrzahl der Erkrankungen durch die Nierenveränderungen bestimmt (Falck, 1955; Pompen et al., 1947; Wallace, 1958). Die Veränderungen manifestieren sich sowohl im Gefäßsystem der Niere als auch in den Nephronen. Die sowohl histochemisch als auch polarisationsmikroskopisch nachweisbaren Glykolipidablagerungen in den Gefäßendothelien und in der Gefäßmuskulatur (Colley et al., 1958; McNary und Loewenstein, 1965; Knopf und Roth, 1973; Roth et al., 1974) führen zu einer elektronenmikroskopisch nachweisbaren Auftreibung der Endothelien und zur Druckatrophie oder Zerstörung der Myofibrillen der Gefäßmuskelzellen. Auch die Endothelzellen der Glomerulumkapillaren sind in den von uns beobachteten Fällen derartig verändert. Des weiteren läßt sich eine massive Speicherung auch in den Tubulusepithelien nachweisen. Die Gesamtheit dieser Nierenveränderungen bedingte bei dem 44jährigen männlichen Verstorbenen eine Nierenschumpfung mit Niereninsuffizienz.

Die exakte qualitative Analyse der abgelagerten Substanzen ist beispielsweise mit der Dünnschichtchromatographie und der Infrarotspektroskopie möglich

(Christensen-Lou, 1966). Auch mit elektronenmikroskopischen Techniken können bestimmte Hinweise auf die chemische Natur der Einschlüsse gewonnen werden. Sowohl künstliche als auch natürliche Phospholipid-Wasser-Systeme lagern sich in Abhängigkeit von ihrem Sättigungsgrad und der Temperatur in Form von membranartigen Anordnungen zusammen (Deamer et al., 1970; Fluck et al., 1969; Roth et al., 1972; 1973; Tanaka et al., 1966). Im elektronenmikroskopischen Bild entspricht dieser Zustand unterschiedlich aufgebauten lamellären Anordnungen, die eine bestimmte Phase flüssig-kristalliner Systeme charakterisieren. Derartige Strukturen, oftmals als myelinartige Figuren gestaltet, konnten von uns in beiden Fällen in den verschiedenen Organen gefunden werden. Es handelte sich ausschließlich um vielschichtige lamelläre Phasen. Fingerabdruckähnliche Anordnungen wie sie von Machinami (1972) beschrieben wurden, traten nicht auf. Von Perrelet et al. (1969) wurde ein weiterer Typ der Binnenstruktur der Einschlüsse in Form eines Netzwerkes sich überkreuzender Lamellen beschrieben. Die von uns gefundenen stark elektronendichten, inhomogenen, strukturlosen Einschlüsse stellen keinen weiteren Typ dar. Es handelt sich um Anschnitte von lamellären Phasen in der Ebene der Lamellen.

Die progressive Akkumulation von Tri- und Dihexoseceramid in den verschiedenen Organen bei Morbus Fabry ist durch einen Mangel an α -Galaktosidase bedingt. Von Hashimoto et al. (1965) wurde angenommen, daß die Bildung der Lipideinschlüsse in Beziehung zur Bildung von Lysosomen steht. Anhand der Untersuchungen von Tarnowski und Hashimoto (1968) und von Perrelet et al. (1969) ist die Einordnung des Morbus Fabry als eine „inborn lysosomal disease“ fraglich. Auch die eigenen Befunde geben keinen schlüssigen Hinweis auf einen Mechanismus der Ablagerung der Glykolipide unter Einbeziehung von Lysosomen. Insbesondere ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß eine Hüllmembran um die Einschlüsse nur gelegentlich beobachtet werden konnte. Offensichtlich sind die elektronenmikroskopischen Beobachtungen von membranlosen zytoplasmatischen Lipideinschlüssen das morphologische Korrelat des Endzustandes eines gestörten Lipidstoffwechsels.

Literatur

- Anderson, N.: A case of "angiokeratoma". Brit. J. Derm. **10**, 113–117 (1898)
- Bagade, J.D., Parker, F., Ways, P.O., Morgan, T.E., Lagunoff, D., Eidelman, S.: Fabry's disease. A correlative clinical, morphological and biochemical study. Lab. Invest. **18**, 681–688 (1968)
- Beutler, E., Kuhl, W.: Biochemical and electrophoretic studies of α -galactosidase in normal man, in patients with Fabry's disease, and in Equidea. Amer. J. Human. Genet. **24**, 237–249 (1972)
- Brady, R.O., Gal, A.E., Bradley, R.M., Martensson, E., Warshaw, A.L., Laster, L.: Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidtrihexosidase deficiency. New Engl. J. Med. **276**, 1163–1167 (1967)
- Canlett, R., Germain, R., Adnet, C., Hopfner, C., Pluot, M.: Deux cas familiaux de maladie de Fabry. Etude ultrastructurale et structurale. Ann. Anat. Path. **12**, 49–70 (1967)
- Colley, J.R., Miller, L.D., Hutt, M.S.R., Wallace, H.J., de Wardener, H.E.: The renal lesions in angiokeratoma corporis diffusum. Brit. med. J. **1**, 1266–1268 (1958 I)
- Crawhall, J.C., Banfalvi, M.: Fabry's disease: differentiation between two forms of α -galactosidase by myoinositol. Science **177**, 527–528 (1972)
- Christensen-Lou, H.O.: A biochemical investigation of angiokeratoma corporis diffusum. Acta path. microbiol. scand. **68**, 332–343 (1966)

- Deamer, D.W., Leonard, R., Tardieu, A., Branton, D.: Lamellar and hexagonal lipid phases visualized by freeze-etching. *Biochim. Biophys. Acta* **219**, 47–60 (1970)
- Desnick, R.J., Allen, K.Y., Desnick, S.J., Raman, M.K., Bernlohr, R.W., Krivit, W.: Enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes, α -galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leucocytes. *J. Lab. Clin. Med.* **81**, 157–171 (1973)
- Fabry, J.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch. Derm. Syph.* **43**, 187–200 (1898)
- Fabry, J.: Über einen Fall von Angiokeratoma circumscriptum am linken Oberschenkel. *Derm. Z.* **22**, 1–4 (1915)
- Fabry, J.: Zur Klinik und Ätiologie des Angiokeratoma. *Arch. Derm. Syph.* **123**, 294–307 (1916)
- Falck, J.: Angiokeratoma corporis diffusum mit vasorenalem Symptomenkomplex. Sammlung seltener klinischer Fälle **9**, 20–28 (1955)
- Fluck, D.J., Hanson, A.F., Chapman, D.: The structure of diluted lecithin-water systems revealed by freezeetching and electron microscopy. *J. Ultrastruct. Res.* **29**, 5–6 (1969)
- Frost, P.: Fabry's disease—Glycolipid lipoidosis. Histochemical and electron microscopic studies of two cases. *Amer. J. Med.* **40**, 618–622 (1966)
- Grzeschik, K.H., Grzeschik, A.M., Bauhof, S.: X-linkage of human α -galactosidase. *Nature New Biol.* **240**, 48–50 (1972)
- Hartley, M.W., Miller, R.E., Lupton, C.H.: Light and electron microscopy of the kidney in a case of Fabry's disease. *Lab. Invest.* **12**, 850–860 (1963)
- Hashimoto, K., Gross, B.G., Lever, W.F.: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). Histochemical and electron microscopic studies of the skin. *J. Invest. Derm.* **44**, 119–128 (1965)
- Henry, E.W., Rally, C.R.: The renal lesions in angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). *Canad. Med. Ass. J.* **89**, 206–213 (1963)
- Hornbostel, H.: Das Angiokeratoma corporis diffusum universale mit cardio-vaso-renalem Symptomenkomplex als Allgemeinerkrankung auf dem Boden einer Thesaurismoseform. *Helv. Med. Acta* **19**, 388–396 (1952)
- Kint, J.A.: Fabry's disease: α -galactosidase deficiency. *Science* **167**, 1268–1269 (1970)
- Knopf, B., Roth, J.: Klinik und Pathologie des Angiokeratoma corporis diffusum Fabry. *Derm. Mschr.* **159**, 1105–1113 (1973)
- Kocen, R.S., Thomas, P.K.: Peripheral nerve involvement in Fabry's disease. *Arch. Neurol.* **22**, 81–88 (1970)
- Loeb, H., Jonniaux, G., Tondeur, M., Danis, P., Gregoire, P.E., Wolff, P.: Etude clinique, biochimique et ultrastructurale de la maladie de Fabry chez l'enfant. *Helv. Paed. Acta* **23**, 269–286 (1968)
- Machinami, R.: An autopsy case of Fabry's disease. *Acta Path. Jap.* **22**, 409–426 (1972)
- Mapes, C.A., Anderson, R.L., Sweeley, C.C.: Trihexosyl ceramid: galactosyl hydrolase in normal human serum and plasma and its absence in patients with Fabry's disease. *FEBS Letters* **7**, 180–182 (1970)
- McNary, W., Loewenstein, L.M.: A morphological study of the renal lesions in angiokeratoma corporis diffusum universale. *J. Urol.* **93**, 641–648 (1965)
- Opitz, P.M., Stiles, F.C., Wide, D.: The genetics of angiokeratoma corporis diffusum, and its linkage with Xg(a) wans. *Amer. J. Hum. Genet.* **17**, 325–342 (1965)
- Perrelet, A., Forssmann, A.W.G., Franceschetti, Th., Rouiller, Ch.: A study of Fabry's disease. II. Light and electron microscopy. *Dermatologica* **138**, 222–237 (1969)
- Pompen, A.N.M., Ruiter, M., Wijers, H.J.G.: Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta med. scand.* **128**, 234–255 (1947)
- Rae, A.L., Lee, J.C., Hopper, J.: Clinical and electron microscopic studies of a case of glycolipid lipoidosis (Fabry's disease). *J. Clin. Path.* **20**, 21–27 (1967)
- Romeo, G., Childs, B., Migeon, B.R.: Genetic heterogeneity of α -galactosidase in Fabry's disease. *FEBS Letters* **27**, 161–166 (1972)
- Roth, J., Meyer, H.W., Winkelmann, H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Säugertierlunge mit der Gefrierätztechnik. II. Morphologische Befunde zum Stoffwechsel des „surfactant“. *Exp. Path.* **6**, 291–302 (1972)
- Roth, J., Winkelmann, H., Meyer, H.W.: Electron microscopic studies in mammalian lungs by freeze etching. IV. The formation of the superficial layer of the surfactant system by lamellar bodies. *Exp. Path.* **8**, 354–362 (1973)

- Roth, J., Schulze, E., Raabe, G., Waldmann, G.: Analytische Studie des Morbus Fabry. *Virchows Arch. A Path. Anat. Histol.* **363**, 287–301 (1974)
- Ruiter, M., Pompen, A.W.M.: Angiokeratoma corporis diffusum universale mit kardio-renalem Symptomenkomplex bei drei Brüdern. *Arch. Derm. Syph.* **179**, 165 (1939)
- Ruiter, M., Pompen, A.W.M., Wijers, M.J.G.: Über interne und pathologisch-anatomische Befunde beim Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). *Dermatologica* **94**, 1–12 (1947)
- Ruiter, M., van Mullem, P.J.: Electron microscopy of angiokeratoma corporis diffusum. *Dermatologica* **138**, 346 (1969)
- Ruska, C.: Phasenbildung von Lysolecithin bei Gefrierätzung. *Naturwissenschaften* **56**, 637–638 (1969)
- Scriba, K.: Zur Pathogenese des Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit kardio-vaso-renalem Symptomenkomplex. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **34**, 221–226 (1951)
- Sibley, W.K.: Case for diagnosis (demonstration). *Brit. J. Derm.* **30**, 103–112 (1918)
- Steiner, L., Voerner, H.: Angiomatosis miliaris. Eine idiopathische Gefäßerkrankung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **96**, 105–116 (1909)
- Stümpke, G.: Ein Fall von Angiokeratoma corporis diffusum. *Arch. Derm. Syph.* **121**, 291–295 (1916)
- Tanaka, Y., Frost, Ph., Spaeth, G.L.: Figures myeliniques dans les cellules spumeuses de la maladie de Fabry. *Nouv. Rev. franc. Hemat.* **5**, 425–430 (1966)
- Tarnowski, W.M., Hashimoto, K.: Lysosomes in Fabry's disease. *Acta dermat.-venerol.* **48**, 143–152 (1968)
- Tondeur, M., Resibois, A.: Fabry's disease in children. An electron microscopic study. *Virchows Arch. B Zellpath.* **2**, 239–254 (1969)
- Van Mullem, P.J., Ruiter, M.: Fine structure of the skin in angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). *J. Path.* **101**, 221–226 (1970)
- Wallace, H.J.: Angiokeratoma corporis diffusum. *Brit. J. Derm.* **70**, 354–360 (1958)
- Weiksel, J.: Angiokeratosis universalis (Demonstration) *Deutsch. med. J.* **1**, 585 (1925)
- Wherrett, J.R., Hakomori, S.I.: Characterization of a blood group B glycolipid, accumulating in the pancreas of a patient with Fabry's disease. *J. Biol. Chem.* **248**, 3046–3051 (1973)

Eingegangen am 11. August 1977