

Aus dem Max Planck-Institut für Hirnforschung (Frankfurt a. M.),  
Neuropathologische Abteilung (Direktor: Prof. Dr. W. KRÜCKE)

## Über die Ultrastruktur der Speichersubstanzen bei Spätfällen von familiärer amaurotischer Idiotie

Von

J. ESCOLÁ PICÓ

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Juni 1963)

Seit den ersten Beobachtungen von STRÄUSSLER (1906), KUFES (1925, 1929, 1931), HALLERVORDEN (1938 a und b), FRIEDRICH (1938) u. a. wurde eine im höheren Lebensalter vorkommende Form von amaurotischer Idiotie bekannt. Unter der Gruppe der Spätformen faßt man diejenigen Fälle zusammen, die nach dem 20. Lebensjahr ad exitum kamen. Die Krankheit kann mitunter einen äußerst protrahierten Verlauf zeigen — bis zum 62. Lebensjahr in einem Fall von VAN BOGAERT u. BORREMANS (1937). Vom pathologischen Standpunkt stellen die Spätfälle dieser Erkrankung eine wohl abgesonderte Form dar. Von den infantilen Fällen unterscheiden sie sich nicht nur durch die geringere Intensität der Zellerkrankung, sondern auch durch ein abweichendes Verteilungsmuster (ESCOLÁ 1961) und durch die besonderen histologischen und histochemischen Eigenschaften (ALLEGGRANZA 1956; SEITTELBERGER u. NAGY 1958) des gespeicherten Materials. Während die ultrastrukturellen Merkmale der Speicherlipide der infantilen Formen amaurotischer Idiotie durch die Untersuchungen von TERRY u. KOREY (1960), TERRY et al. (1962) sowie TERRY u. WEISS (1963) bekanntgeworden sind, gibt es über Spätfälle dieser Erkrankung noch keine elektronenmikroskopischen Beobachtungen.

### Material und Methoden

Unsere Untersuchungen erstreckten sich bei zwei Spätfällen<sup>1</sup> von amaurotischer Idiotie — gestorben im Alter von 31 bzw. 51 Jahren — auf die Hirngebiete von Ammonshorn, Frontalrinde, Kleinhirnrinde und Stammganglien. Als Kontrolle wurde bei drei Patienten (90, 90 und 92 Jahre), die ohne neurologische oder psychiatrische Symptome gestorben waren, das Gebiet des Ammonshorns untersucht. Die Gehirne wurden einige Stunden nach dem Tode entnommen. Nachdem sie mehrere Jahre in saurem Formalin gelegen hatten, haben wir kleine Hirnstücke mit 1% Osmiumtetroxydlösung behandelt und in eine Mischung von Butyl- und Methylmethacrylat (8:2) eingebettet. Die Schnitte wurden zum Teil mit Bleihydroxyd oder Uranylacetat (WATSON 1958) kontrastiert. Die elektronenoptische Untersuchung erfolgte an einem Siemens Elmiskop I (Strahlenspannung 60 kV, Doppelkondensator, Kondensator- bzw. Objektivaperturbledern 400 bzw. 50  $\mu$ ).

### Krankengeschichten

**Fall 1.** Renn. Gestorben im Alter von 31 Jahren. Als erstes Symptom wurde 5 Jahre vor dem Tode eine Änderung des Charakters bemerkbar, später manische und depressive Krisen. 1 Jahr vor dem Tode zeigte die Pat. eine fortgeschrittene Demenz und starken Gewichtsverlust.

<sup>1</sup> Herrn Prof. PETERS (Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max Planck-Institut, München) danke ich für die liebenswürdige Überlassung des Untersuchungsgutes.

Sie liegt unbeweglich und indifferent, spricht nicht spontan und antwortet nur nach längerer Latenzzeit. Es ließen sich keine neurologischen Symptome feststellen. Pat. starb an einer Pneumonie.

**Fall 2.** Linh. Gestorben im Alter von 51 Jahren. Pat. litt an kurzen und wiederholten depressiven Krisen, die sich mit Elektroschock gut beeinflussen ließen. Keine neurologischen Symptome feststellbar. Nach einer Laparatomie, die wegen Ileusverdacht durchgeführt wurde, kam die Pat. ad exitum.

### Lichtmikroskopische Befunde

Die pathologischen Veränderungen waren in beiden Fällen weitgehend übereinstimmend. Die Betonung des Zellprozesses befand sich im Gebiet des Ammonsorns (Feld  $H_3$ ), dort zeigten alle Nervenzellen starke Blähungen ihres Cytoplasmas. Im Hirnstamm befanden sich vereinzelt stark betroffene (insbesondere im N. XII, N. ambiguus und Substantia reticularis) zusammen mit leicht befallenen bzw. normal aussehenden Nervenzellen. In der Groß- und Kleinhirnrinde sowie in den Stammganglien zeigten die Nervenzellen geringgradigere Lipoideinlagerungen, die von physiologischen Lipofuscineinlagerungen nicht sicher zu differenzieren waren. Bei Fall 2 bestand eine starke Kleinhirnatrophie vom Körnertyp. Das gespeicherte Lipoid war relativ stark sudanophil und positiv bei der PAS-Reaktion, Bial-Test, gekoppelte Tetrazoniumreaktion und Ziehl-Neelsen-Färbung. Bei Fall 1 färbten sich vereinzelte, stark geblähte, Nervenzellen metachromatisch (Essigsäure-Kresylviolett nach HIRSCH-PEIFFER), während bei Fall 2 keine Metachromasie festzustellen war.

### Elektronenmikroskopische Befunde

In beiden Fällen zeigten die Speichersubstanzen gleiche ultrastrukturelle Charakteristica. Das Cytoplasma der Nervenzellen enthielt eine mitunter sehr große Zahl von rundlichen oder ovalen mitteldichten, homogen erscheinenden Körperchen von einem Durchmesser zwischen  $0,5$  und  $2 \mu$  (Abb. 1). Sie lagen meistens in kleinen Gruppierungen von — im Anschnitt —  $4-10$  Elementen in einer etwas weniger dichten Substanz eingeschlossen, die in der Regel eine mehr oder minder deutliche Lamellierung erkennen ließ. Die größeren Körperchen zeigten oft wellenförmige bzw. eingedellte Konturen. An manchen Stellen fanden sich auch gelappte Formen, die offensichtlich durch die Konfluenz von zwei, drei oder mehr Einzelementen gebildet waren (Abb. 2a und b). Die Konturen dieser Körperchen erscheinen in der Regel scharf gezeichnet und oft durch eine membranartige osmiophile Linie begrenzt. In den Randpartien ließ sich manchmal eine etwa  $50 m\mu$  breite Zone von etwas stärkerer Dichte darstellen, die ohne scharfe Grenze in die helleren Innenteile des Körperchens übergang.

Neben den beschriebenen Körperchen fanden sich auch sehr dichte kleinere —  $0,1-0,3 \mu$  — etwas unscharf begrenzte Elemente (Abb. 2a und b). Es ist zu fragen, ob es sich hierbei um Anschnitte durch die Randteile der größeren Körperchen handelt. Oft finden sich jedoch solche kleinen Elemente in dichter Gruppierung, so daß sie nicht als polare Anschnitte der größeren Elemente gedeutet werden können. Ein solches Bild könnte bei Tangentialschnitten von Körperchen mit reichlich gelappter Oberfläche entstehen. Entsprechende Formen haben wir jedoch nicht beobachtet. Vielleicht handelt es sich bei den kleinen Elementen um eine frühere Entwicklungsphase der größeren Körperchen.

Als weitere Komponente des Speichermaterials der Spätfälle von amaurotischer Idiotie fand sich eine Substanz, bei welcher sich in der Regel mehr oder minder deutliche lamelläre Strukturen darstellen ließen. Häufig bildeten die homogenen Körperchen den Hauptanteil der Einlagerungen, mitunter bestanden sie aber vornehmlich oder ausschließlich aus multilamellierten Systemen. Manchmal handelte es sich um kurze Lamellen in ziemlich unregelmäßiger lockerer Anlage (Abb. 2b), manchmal zeigte sich eine gewisse Tendenz zur parallelen Anordnung in mehreren nebeneinanderstehenden Lamellengruppen, die in verschiedener Richtung verliefen (Abb. 2c). An anderen Stellen waren die Lamellen länger und kompakter angeordnet (Abb. 3a und b). Sie bildeten parallele Gruppierungen, die eine geradlinige oder leicht gebeugte Richtung aufwiesen. Hierbei bestand jede Einlagerung aus nur ein bis drei Lamellengruppen. Es fanden sich manchmal längliche Einlagerungen mit senkrecht zur Längsachse angeordneten dichten Linien (Abb. 3b), wie bei den infantilen Fällen von amaurotischer Idiotie zu beobachten ist.

Rundliche, aus konzentrisch geschichteten dichten Linien gebildete Elemente, die bei der infantilen Form am häufigsten im Cytoplasma vorkommen, waren nur selten vorhanden.

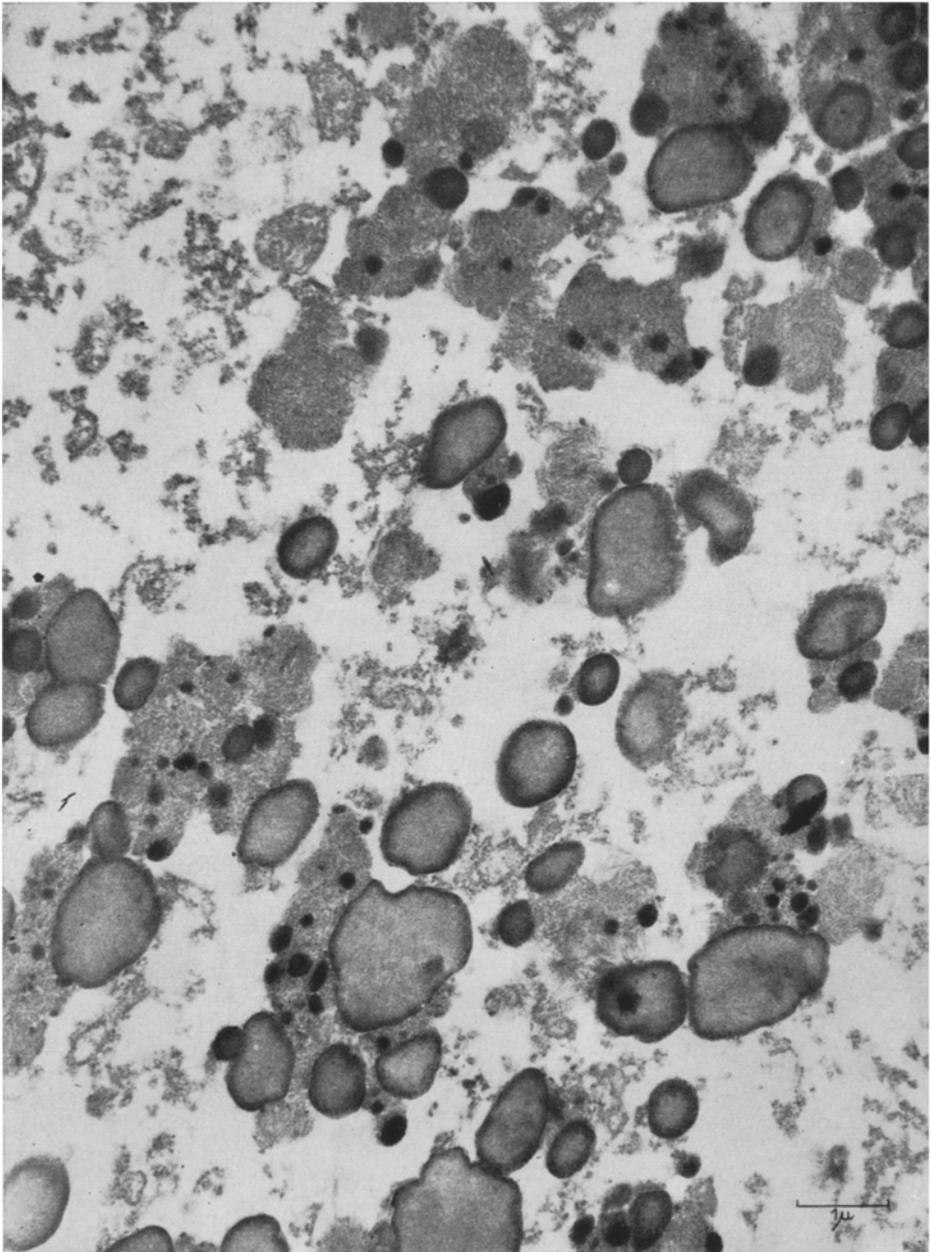


Abb. 1. Homogene Einlagerungen bei der Spätform der amaurotischen Idiotie: man kann größere (0,5—1,5  $\mu$ ) und kleinere (0,1—0,3  $\mu$ ) Elemente erkennen. Sie liegen in umschriebenen Gruppierungen innerhalb einer etwas weniger dichten Substanz eingebettet. Vergr.: 12000:1

Andere Strukturelemente, die bei den infantilen Fällen beschrieben wurden — wie Ansammlungen von kleinen Vesikeln (TERRY et al. 1962; TERRY u. WEISS 1963; ESCOLÁ 1963) oder „tubuläre Gitterstrukturen“ (ESCOLÁ 1963) — haben wir in unseren Spätfällen nicht gesehen.

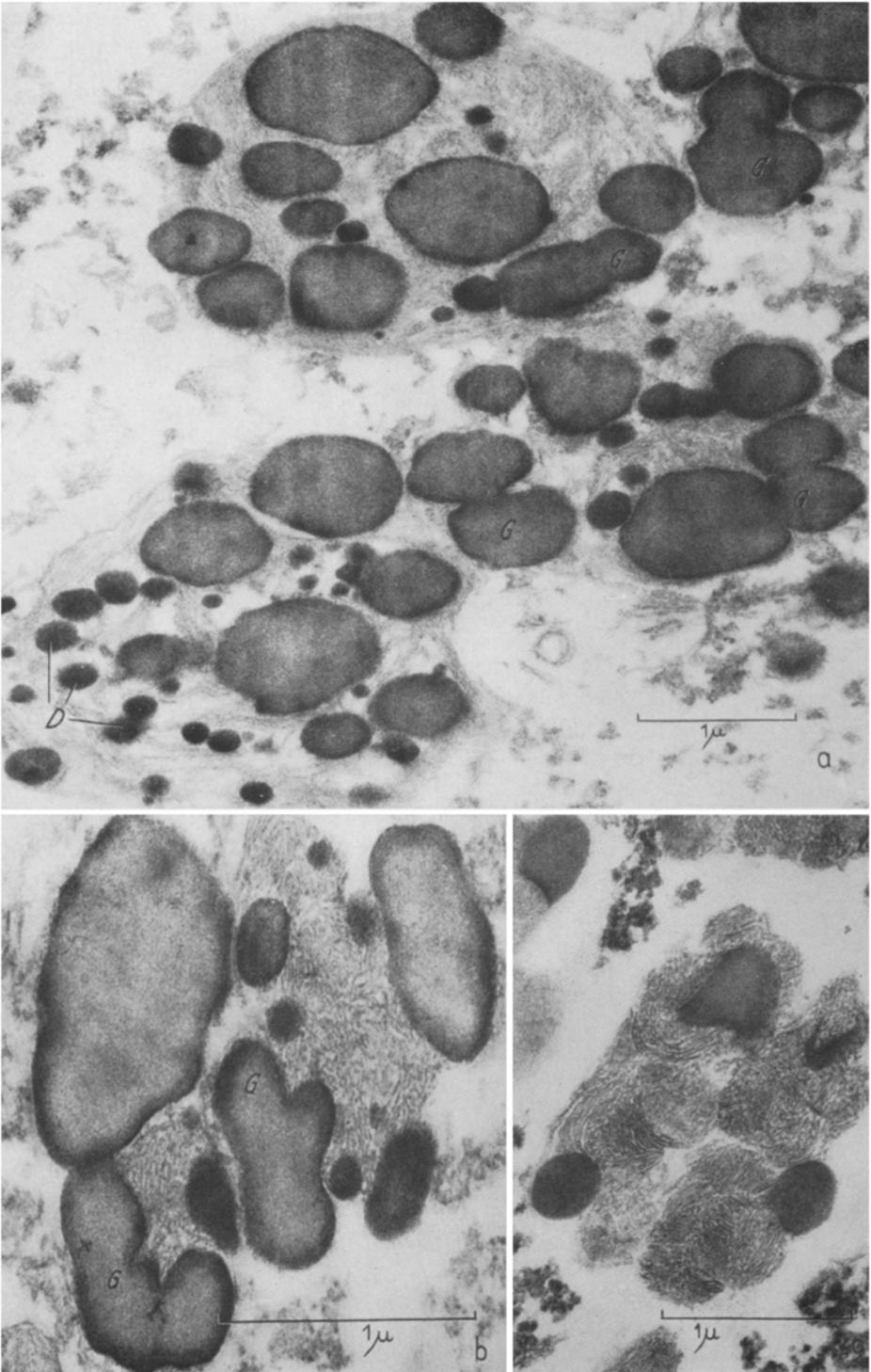


Abb. 2 a-c

Angesichts der lichtmikroskopischen Ähnlichkeit der Speichersubstanzen der Spätfälle und der physiologischen Lipofuscineinlagerungen wurde bei drei alten Patienten eines der bekannten lipophilen Gebiete — das Ammonshorn — untersucht. Das sogenannte Abnutzungspigment erschien im Elektronenmikroskop ebenso in Form von mitteldichten homogenen Körperchen, die zum Unterschied zu denen der amaurotischen Idiotie in der Regel landkartenartige Konturen mit oft spitzen Ecken zeigten; nur selten fanden sich rundliche Formen (Abb. 4a). Die Größe dieser Körperchen schwankte zwischen den gleichen Grenzwerten, wie bei der amaurotischen Idiotie. Am häufigsten fanden sich jedoch Körperchen mit einem Durchmesser von  $1,5 \mu$ , während bei der amaurotischen Idiotie die häufigste Größe bei einem Durchmesser von weniger als  $1 \mu$  lag. Diese Körperchen traten in Zusammenhang mit einem granulären Material auf. Lamelläre Strukturen ließen sich in den Lipofuscineinlagerungen nicht darstellen (Abb. 4b).

### Diskussion

Mit dem Elektronenmikroskop lassen sich zwischen infantilen und Spätfällen von amaurotischer Idiotie sehr markante Unterschiede feststellen. Als charakteristisch für die infantilen Formen sind die von TERRY et al. (1960, 1962, 1963) beschriebenen „membranous cytoplasmic bodies“ anzusehen, d. h. rundliche, konzentrisch geschichtete Körperchen mit einem periodischen Abstand von etwa  $50 \text{ \AA}$  zwischen den dichten Linien. Bei den Spätfällen sind homogene Körperchen die weitaus häufigste Erscheinungsform der Speichersubstanzen. Neben diesen finden sich aber auch multilamellierte Einlagerungen. Oft handelt es sich um rudimentäre unregelmäßig angeordnete Lamellen. Im Falle gut ausgebildeter Lamellen kann man nur selten die typische konzentrische Anordnung der infantilen Form beobachten. Ob sie den gleichen periodischen Abstand wie bei den infantilen Fällen zeigen, konnten wir noch nicht einwandfrei bestimmen.

TERRY u. WEISS (1963) beschrieben einen progressiven Verlust der Lamellen und somit eine Homogenisierung der „membranous cytoplasmic bodies“ bei vermutlichen Degradationsformen, die in Gliazellen, Pericyten und Gefäßendothelien vorkommen. Auch wenn diese Art von Einlagerungen sich von den bei der Spätform beobachteten homogenen Körperchen deutlich unterscheidet, kann man nicht ausschließen, daß zwischen den Umwandlungen der gespeicherten Lipide in den Glia- und Gefäßwandzellen bei der infantilen Form und den Ablagerungen in den Nervenzellen der Spätfälle Beziehungen bestehen.

Bei den Spätfällen von amaurotischer Idiotie vermutete KUFs auf Grund der stärkeren Sudanophilie der Speicherlipide in den Nervenzellen, daß dort eine weitere Umwandlung in Richtung der Neutralfette erfolgt. Die histochemischen Untersuchungen (ALLEGRIANZA 1956; DIEZEL 1957; SEITELBERGER et al. 1957; SEITELBERGER u. NAGY 1958) stellten fest, daß hier eine Reihe von Eiweiß-Reaktionen positiv ausfallen. Die Bindung der Speichersubstanzen an Proteine wird als ein reaktives Phänomen gedeutet. In diesem Zusammenhang ist die Ähnlichkeit der von uns gefundenen homogenen Körperchen mit den sogenannten Lysosomen zu vermerken (NOVIKOFF 1961).

Abb. 2. a Durch die Konfluenz von zwei bis drei homogenen Körperchen entstehen an mehreren Stellen gelappte Elemente (G). Es finden sich auch einige dichtere kleinere Körperchen (D). Die begleitende Substanz zeigt angedeutet eine lamellierte Struktur. Vergr.: 21000:1. b Die homogenen Körperchen weisen hier eigentümliche gelappte Formen auf (G). Die Grundsubstanz der Einlagerungen erscheint in Form von kurzen locker angeordneten Lamellen. Vergr.: 36000:1. c Die Lamellen sind hier besser ausgebildet und zeigen eine ausgeprägtere Tendenz zur parallelen Anlage in mehrere Gruppen, die in verschiedenen Richtungen verlaufen. An dieser Stelle werden nur bis zu  $0,5 \mu$  große homogene Körperchen angetroffen. Vergr.: 27000:1

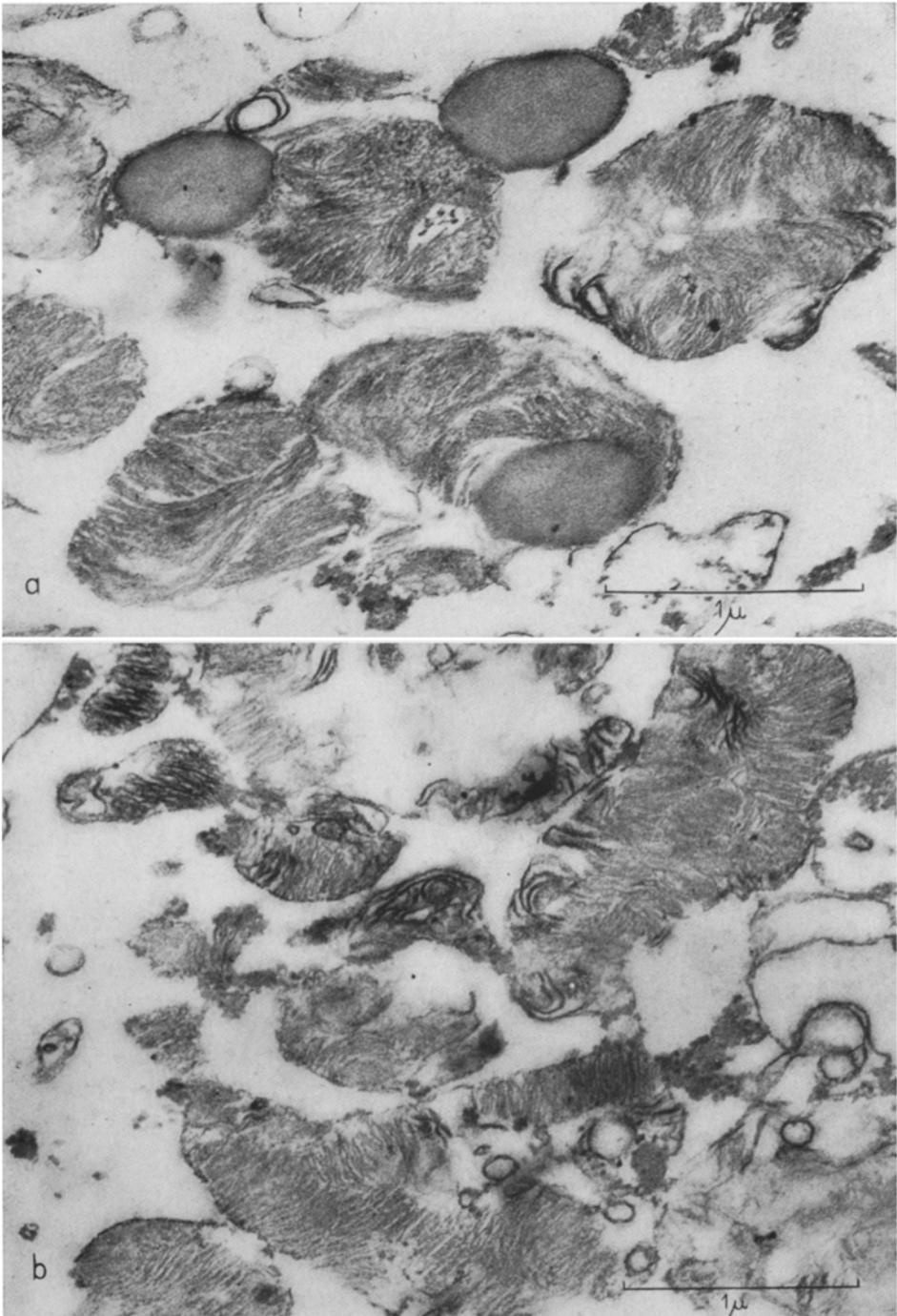


Abb. 3. a Die Lamellen bilden hier kompakte Gruppierungen von geradlinigen oder leicht gebogenen Elementen. Die homogenen Körperchen erreichen nur einen Durchmesser von etwa  $0,5 \mu$ . Vergr.: 35000:1. b In diesem Anschnitt finden sich nur geschichtete Einlagerungen. Sie bestehen aus parallelen relativ dicht angeordneten geradlinigen Lamellen. Vergr.: 32500:1

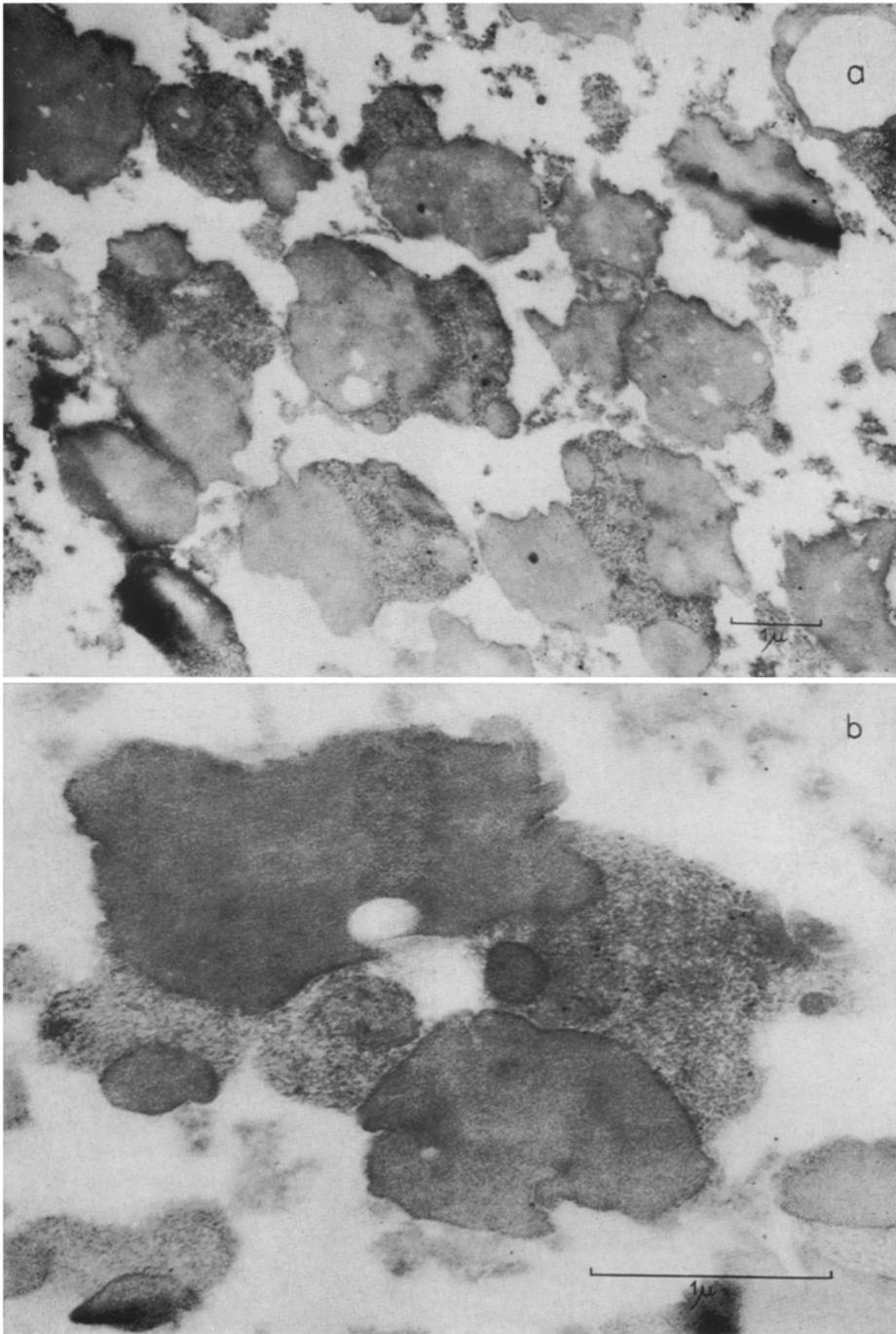


Abb. 4. a Kontrollfall von Pigmentatrophie. Das Lipofuscin erscheint ebenso in Form von homogenen Körperchen, die jedoch etwas größer sind und landkartenartige Konturen mit oft spitzen Ecken zeigen. Die Substanz, die diese Körperchen begleitet, weist eine körnige Struktur auf. Vergr.: 12000:1. b Bei stärkerer Vergrößerung sind hier die gleichen Verhältnisse dargestellt. Vergr.: 32500:1

Die klassische Neuropathologie hat sich schon mit der Frage befaßt, ob die sogenannten Spätfälle amaurotischer Idiotie zum gleichen Prozeß wie die infantilen Fälle gehören. Angesichts der Unterschiede, die im ultrastrukturellen Bereich ermittelt wurden, soll hier auf dieses Problem erneut eingegangen werden. Bekanntlich stehen die färberischen Eigenschaften der Speichersubstanzen der Spätfälle denen des physiologischen Abnutzungspigments sehr nahe. ALLEGHANZA (1956) fand, daß eine Reihe von histochemischen Reaktionen, die als typisch für das Lipofuscin betrachtet werden, ebenso positiv bei Spätfällen amaurotischer Idiotie verlaufen. Die Metachromasie der Speichersubstanzen ist nach SEITELBERGER u. SIMMA (1962) für die Diagnose amaurotische Idiotie sehr bezeichnend. Die metachromatischen Lipotide finden sich aber höchstens in einzelnen — stark geblähten — Zellen, während sie sich in den weniger stark betroffenen Zellen orthochromatisch färben (SEITELBERGER u. NAGY 1958; ESCOLA 1961). In unseren Fällen fanden sich mit dem Lichtmikroskop in bestimmten Gebieten typische amaurotische Zellveränderungen, während an anderen Stellen die Einlagerungen vom Abnutzungspigment nicht zu unterscheiden waren. VAN BOGAERT u. BORREMANNS (1937) haben schon die Möglichkeit erwähnt, daß an einem Gehirn beide Prozesse — amaurotische Idiotie und Pigmentatrophie — nebeneinander verlaufen können. Zwischen den Speichersubstanzen dieser Gebiete können jedoch elektronenoptisch keine Unterschiede festgestellt werden.

Die Erscheinung von multilamellierten Einlagerungen, wie bei den infantilen Formen, dürfte die Zuordnung unserer Fälle zur amaurotischen Idiotie erlauben<sup>1</sup>. Bei den homogenen Körperchen könnte man annehmen, daß es sich um unabhängig auftretendes Lipofuscin handelt. Das Abnutzungspigment erschien in unseren Kontrollfällen in vergleichbarer Form von mitteldichten homogenen Körperchen, die jedoch gewisse Unterschiede in Form und Größe zu den Einlagerungen der amaurotischen Idiotie aufwiesen. Die enge topographische Beziehung, die die lamellierten und homogenen Körperchen bei der Spätform der Krankheit zeigen, spricht mehr für eine koordinierte Genese im Rahmen des Zellprozesses der amaurotischen Idiotie. Weitere Aufschlüsse über die Bedeutung der homogenen Körperchen können vielleicht chemische Untersuchungen bringen. Ihr Auftreten in den leichter und länger verlaufenden Fällen legt die Vermutung nahe, daß die von der Zelle eingeleiteten reaktiven Phänomene für ihre Entstehung eine maßgebliche Rolle spielen.

### Zusammenfassung

Es wurden zwei Spätfälle von amaurotischer Idiotie — gestorben im Alter von 31 bzw. 51 Jahren — elektronenmikroskopisch untersucht. Die gespeicherten Produkte traten überwiegend in Form von rundlichen, mitteldichten homogenen Einlagerungen mit einem Durchmesser von 0,5—2  $\mu$  auf. Diese Körperchen waren von einer Substanz umgeben, die in der Regel eine lamellierte Struktur erkennen ließ. Es handelte sich meistens um rudimentäre, locker angeordnete Lamellen, an anderen Stellen jedoch um gut ausgebildete und kompakt angeordnete Elemente.

<sup>1</sup> In einer soeben erschienen Arbeit [Acta neuropath. (Berl.) 3, 144—149 (1963)] haben ZEMAN u. DONHAUE bei der juvenilen Form dieser Erkrankung Lipotideinlagerungen von granulärer oder multiloculärer Beschaffenheit, aber keine multilamellierten Strukturen beobachtet. Aus diesem Grunde vermuten sie, daß sich diese Verlaufsform in der Pathogenese von der infantilen amaurotischen Idiotie unterscheidet.

Die Befunde werden dem bekannten elektronenoptischen Bild der Speicherlipide der infantilen Fälle amaurotischer Idiotie gegenübergestellt. Bei den Früh- und Spätformen der Erkrankung dürfte ein im Prinzip gleicher Zellprozeß vorliegen. Das Zustandekommen der Abweichungen im ultrastrukturellen Bild der Spätfälle wurde diskutiert.

### Summary

Two cases of late amaurotic idiocy (exitus at the ages of 31 and 51 years respectively) were examined electron-microscopically. Stored material was found predominantly as roundshaped homogeneous bodies of medium density with  $0.5-2 \mu$  diameter. These were surrounded by a substance which generally showed a multilayered structure. It appeared mostly as rudimental, loosely arranged lamellae, sometimes, however, as wellformed and compactly arranged elements. The findings are compared with the known electronoptic observations on stored lipids of infantile amaurotic idiocy. In the early and in the late forms of the disease an essentially equal cell process is apparently taking place. The origin of differences in ultrastructural features of the late form is discussed.

### Literatur

- ALLEGGRANZA, A.: Studio istologico ed istochimico di un caso di idiozia amaurotica dell'adulto (tipo Kufs). *Acta neurol. (Napoli)* **11**, 596—520 (1956).
- BOGAERT, L. VAN: Sur une forme familiale très tardive de l'idiotie amaurotique. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **168**, 267—280 (1952).
- , u. P. BORREMANS: Über eine adulte, sich bis ins Praesens hinziehende Form der familiären amaurotischen Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **159**, 136—157 (1937).
- DIEZEL, P. B.: Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipide. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- ESCOLÁ, J.: Über die Prozeßausbreitung der amaurotischen Idiotie im Zentralnervensystem in verschiedenen Lebensaltern und Besonderheiten der Spätform gegenüber der Pigmentatrophie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **202**, 95—112 (1961).
- Über die Feinstruktur der Speichersubstanzen bei der infantilen Form der familiären amaurotischen Idiotie. *Acta neuropath. (Berl.)* **3**, 289—294 (1964).
- FRIEDRICH, G.: Untersuchungen über Fett- und Lipoidabbau in anaemischen Nekroseherden bei einem Spätfall von amaurotischer Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **160**, 713—727 (1938).
- HALLERVORDEN, J.: Spätform der amaurotischen Idiotie unter dem Bilde der Paralysis agitans. *Mschr. Psychiat. Neurol.* **99**, 74—80 (1938a).
- Spätfälle von amaurotischer Idiotie. *Verh. dtsch. Path. Ges.* **31**, 103—107 (1938b).
- KUFS, H.: Über eine Spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredo-familiären Grundlagen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **95**, 169—188 (1925).
- Über einen Fall von Spätform der amaurotischen Idiotie mit atypischem Verlauf und mit terminalen schweren Störungen des Fettstoffwechsels im Gesamtorganismus. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **122**, 395—415 (1929).
- Über einen Fall von spätester Form der amaurotischen Idiotie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **137**, 432—448 (1931).
- NOVIKOFF, A. B.: Lysosomes and related particles. In: J. BRACHET and A. E. MIRSKY: *The Cell*, Vol. II, p. 423—488. New York and London: Academic Press 1961.
- SEITELBERGER, F., u. K. NAGY: Zur Histopathologie und Klinik der Spätform von amaurotischer Idiotie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **177**, 577—596 (1958).
- G. VOGEL u. H. STEPHAN: Spätinfantile amaurotische Idiotie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **196**, 154—190 (1957).
- , and K. SIMMA: On the pigment variant of amaurotic idiocy. In ARONSON, S., and B. VOLK: *Cerebral Sphingolipidoses*, p. 29—47. New York and London: Academic Press 1962.

318 ESCOLÁ PICÓ: Ultrastruktur der Speichersubstanzen bei Spätfällen amaurotischer Idiotie

STRÄUSSLER, E.: Über eigenartige Veränderungen der Ganglienzellen und ihre Fortsätze im Zentralnervensystem eines Falles von kongenitaler Kleinhirnatrophie. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **25**, 194—205 (1906).

TERRY, R. D., and S. R. KOREY: Membranous cytoplasmic granules in infantile amaurotic idiocy. *Nature (Lond.)* **188**, 1000—1002 (1960).

— — and M. WEISS: Electron microscopy of the cerebrum in Tay-Sachs' disease. In ARONSON, S., and B. VOLK: *Cerebral Sphingolipidoses*, p. 49—56. New York and London: Academic Press 1962.

—, and M. WEISS: Studies in Tay-Sachs' disease. II. Ultrastructure of the cerebrum. *J. Neuro-path. exp. Neurol.* **22**, 18—55 (1963).

WATSON, M. L.: Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 727—730 (1958).

Dr. med. José Escolá Picó,

Max Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt a.M.-Niederrad, Deutschordenstraße 46