

**Zeitschrift:** Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire  
ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

**Herausgeber:** Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

**Band:** 105 (1963)

**Heft:** 4

**Artikel:** Leukodystrophie vom Typus Krabbe beim Hund

**Autor:** Fankhauser, R. / Luginbühl, H. / Hartley, W.J.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-591039>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 29.01.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Aus der Abteilung für vergleichende Neurologie (Prof. Dr. E. Frauchiger)  
der Veterinär-ambulatorischen Klinik (Prof. Dr. W. Hofmann) der Universität Bern.

## Leukodystrophie vom Typus Krabbe beim Hund<sup>1,2</sup>

Von R. Fankhauser, H. Luginbühl und W. J. Hartley

### Einleitung

Nach Frauchiger besteht das Wesen vergleichender Betrachtung in der Medizin darin, forschend den Gründen des Vorkommens oder Nichtvorkommens, der Verschiedenheit, Ähnlichkeit oder sogar Gleichheit ursächlicher Faktoren von Menschen- und Tierkrankheiten nachzugehen oder mit andern Worten das Suchen nach einem übergeordneten Prinzip oder einem Tertium comparationis. Ein Weg unter anderen ist das Aussondern von spezifisch menschlichen auf der einen, von Mensch und Tier gemeinsamen Krankheiten oder Krankheitsgruppen auf der andern Seite. Endziel wird dann sein, diese Gruppen untereinander zu vergleichen und der Frage näherzutreten, wodurch sie sich voneinander unterscheiden. Es ist zu erwarten, daß die Mehrung der Kenntnisse über die tierischen Nervenkrankheiten den vermuteterweise spezifisch-menschlichen Bereich immer mehr einengen wird. Dazu soll die vorliegende Arbeit beitragen.

In der menschlichen Neurologie wird eine Gruppe eigenartiger Erkrankungen der weißen Substanz des Zentralnervensystems unter dem Namen der «degenerativen diffusen Sklerosen» (Hallervorden) zusammengefaßt und heute bereits versuchsweise nach neurochemischen Kriterien unterteilt, obschon die Abgrenzung der darin enthaltenen Krankheitsbilder weitgehend durch Klinik und klassische Neuropathologie gegeben war. Hallervorden gibt folgende Übersicht nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnisse:

- A. Degenerative diffuse Sklerose mit normalem Myelinabbau.
  - 1. Einfache degenerative diffuse Sklerose
  - 2. Pelizaeus-Merzbachersche Krankheit
- B. Degenerative diffuse Hirnsklerose mit anormalem (verzögertem) Abbau = Leukodystrophie.
  - 1. Familiäre diffuse Hirnsklerose Typus Scholz, Bielschowsky und Henneberg
    - a) mit einfachen prälipoiden Abbaustoffen
      - $\alpha$ ) im Kindesalter
      - $\beta$ ) im frühkindlichen Alter
      - $\gamma$ ) nach der Pubertät
    - b) mit metachromatischen prälipoiden Abbaustoffen
  - 2. Familiäre infantile diffuse Hirnsklerose Typus Krabbe (mit Globoidzellen)
- C. Besondere Fälle.

Das Wesen dieser Krankheitsprozesse besteht in einer rascher oder langsamer fortschreitenden Zerstörung vorwiegend der weißen Substanz des Zentralnervensystems, insbesondere des Gehirns. Es kann bei genügend langer Dauer zur Ersatzwucherung

<sup>1</sup> Diese Arbeit ist Herrn Prof. Dr. E. Frauchiger zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

<sup>2</sup> Unterstützt durch Grant B-1916 des National Institute for Nervous Diseases and Blindness und durch Grant H-4885 des National Heart Institute, National Institutes of Health, Bethesda MD, USA.

der faserigen Glia und damit zur Verhärtung (Sklerose) des Markes kommen. Da man heute gute Gründe zur Annahme hat, daß es sich letzten Endes um Störungen im Stoffwechsel der Markscheiden beziehungsweise im dafür verantwortlichen Ferment-system handelt (Auf- und Abbau), wird auch von Leukodystrophie gesprochen. Schon die soeben wiedergegebene Einteilung läßt erkennen, daß der Prozeß bei unterschiedlicher Reifungsstufe des Zentralnervensystems einsetzen oder zum Ausdruck kommen kann und daß verschiedene Formen sich durch familiäres Auftreten kennzeichnen, wodurch auch die Frage der Heredität zur Diskussion steht.

Eine dieser Krankheiten wird als «familiäre infantile diffuse Hirnsklerose Typus Krabbe» oder «forme infantile précoce» beziehungsweise «forme à cellules globoïdes» (v. Bogaert) bezeichnet. Sie ist erstmals 1908 von Beneke beobachtet und 1916 vom kürzlich verstorbenen dänischen Neurologen Krabbe eingehend beschrieben worden. Das histologische Charakteristikum dieser Form besteht im Auftreten großer, vorwiegend in perivaskulären Paketen angeordneter, oft mehrkerniger Zellen, die von Collier und Greenfield (1924) «Globoidzellen» genannt wurden. Sie scheinen proteingebundenes Glykolipoid zu enthalten. Bisher sind beim Menschen wenig über zwei Dutzend Fälle beschrieben worden, alles Kinder, die vor dem siebenten Lebensjahr starben.

Wir sind durch die Arbeitsgruppe für vergleichende Neuropathologie der Fédération mondiale de Neurologie in den Besitz zweier Fälle beim Hund gekommen, die ohne Zweifel in dieses Krankheitsbild einzuordnen sind. Den ersten (2973) verdanken wir Herrn Prof. Dr. W. J. C. Verhaart, Leiden, den zweiten (4201) Herrn Dr. W. J. Hartley, damals Wallaceville, Neuseeland.

### Klinisches

*Fall 2973*, Westhighland-Terrier, weiblich.

Am 1.4.1956 in England gekauft, am 4.4. im Alter von 8 Wochen nach Holland gebracht. War anhänglich, lebhaft, fraß mit Appetit und entwickelte sich normal. Sollte mit etwa 12 Wochen gegen Staupe schutzgeimpft werden. Gerade in dieser Zeit erlitt das Tier zwei geringfügige Traumen: beim Versuch, eine Couch zu erklettern, fiel es herab, ferner erhielt es angeblich einen Fußtritt durch einen Besucher, doch schien es keinen Schaden davonzutragen.

In der ersten Maiwoche zeigte das Tier eine geringfügige Lahmheit. Dies wurde dem Tierarzt gesagt, der nichts feststellen konnte und dem Hund die Staupeschutzimpfung applizierte. Am nächsten Tag war er unfähig, auf seinen Hinterbeinen zu stehen und zu gehen. Der zugezogene Tierarzt hatte keine Diagnose, gab aber ein Vitamin-D-Präparat. Am nächsten Tag schien das Tier etwas besser, dann aber trat eine fortschreitende Verschlimmerung ein. In der ersten Juniwoche wurde es an eine Tierklinik zur Beobachtung für etwa 8 Tage eingewiesen; die Untersuchungen einschließlich Röntgen waren ohne Ergebnis. In weiter verschlechtertem Zustand kam es zurück und war nun völlig unfähig zu gehen, obschon die Vorderbeine noch normal bewegt werden konnten. Psychisch schien das Tier vollständig in Ordnung, anhänglich und aufmerksam. Der Appetit blieb immer gut; Augen und Haarkleid schienen normal. Dies blieb noch während etwa 2 Wochen so, dann nahm auch die Bewegungsfähigkeit der Vorderbeine allmählich ab, die Augen wurden trübe, bei noch einigermaßen erhaltenem Appetit wurde die Wasseraufnahme verweigert. Gelegentlich zeigte sich das Tier bissig. Am 4. Juli wurde es euthanasiert.

*Fall 4201*: der Hund, dessen Rasse nicht angegeben wird, wurde als 6 Wochen alter, normaler Welpen erworben. Wenige Wochen später begann er nervöse Symptome zu zeigen: Ataxie des Hinterkörpers, Übererregtheit, ständiges Zucken, Erblindung. Kurz vor dem Tod war das Tier abgezehrt, zeigte hochgradige Inkoordination, der Rücken war aufgekümmert, es machte Kreisbewegungen nach links.

Zusammenfassend haben wir es mit 2 Hunden beiderlei Geschlechts zu tun, die beide anfänglich durchaus normal schienen und im Alter von 2 bis 3 Monaten erkrankten. Übereinstimmend ist der langsame, progressive Verlauf mit allmählicher Verstärkung und Ausweitung des Symptomenbildes, der allgemeine Zerfall und das lange Verschontbleiben der Psyche. Daneben sind die Symptome recht verschieden, beim ersten Tier dominiert die von kaudal nach kranial fortschreitende Lähmung, beim zweiten Koordinationsstörungen, Manegebewegungen und Blindheit. Es ist allerdings der Vorbehalt zu machen, daß bedauerlicherweise bei keinem der Tiere ein eingehender neurologischer Status, der z. B. auch Augen- und Liquorbefund einschließen würde, vorliegt. Bei keinem war offenbar etwas über ähnliche Erkrankungen von Wurf- oder andern Geschwistern bekannt geworden.

### Pathologische Anatomie

a) Bei beiden Tieren ergab die Gesamtsektion nichts Auffälliges. Die inneren Organe wurden histologisch untersucht und zeigten Normalverhältnisse. Bei Fall 4201 wird hervorgehoben, daß in keinem der histologisch untersuchten Organe – Herz, Leber, Milz, Pankreas, Dünndarm, Nieren, Harnblase und Skelettmuskulatur – Globoidzellen wie im Zentralnervensystem nachzuweisen waren.

b) Das makroskopische Aussehen des Zentralnervensystems scheint unauffällig gewesen zu sein. Bei Fall 4201 wurde Ödem der Meningen über den Großhirnhemisphären und Erweiterung des linken Seitenventrikels erwähnt.

c) *Zur histologischen Untersuchung des Zentralnervensystems*, in die im Gegensatz zu vielen menschlichen Fällen das Rückenmark mit einbezogen wurde, sind folgende Färbungen zur Anwendung gekommen: Haemalaun-Eosin, van Gieson, Trichrom nach Goldner, Retikulिन nach Wilder und nach Gomori, Luxolblau-Cresyl und Luxolblau-Silber, Spielmeyers Markscheidenfärbung, Axon-Versilberung nach Bodian, Astrozytendarstellung nach Maurer, Eisenreaktion, PAS, Sudan IV. Da die Befunde in beiden Fällen weitgehend übereinstimmen, sollen sie nachfolgend gemeinsam besprochen werden.

Als auffälligste Veränderungen finden sich Ansammlungen großer runder, ovaler oder polygonaler, gegeneinander abgeplatteter Zellen mit einem oder mehreren exzentrisch liegenden Kernen. Diese Zellen sind häufig in mehreren Reihen um kleine Gefäßchen gelagert (Abb. 3). Mit der Anwesenheit dieser eigenartigen, von keinem andern pathologischen Prozeß her be-

Sämtliche Aufnahmen stammen von Fall 4201 (Hartley).

Abb. 1 Übersicht über Kleinhirnmark mit reichlichen Globoidzellmänteln um die Gefäße, Verschontbleiben der Rinde. Van Gieson, 10 ×

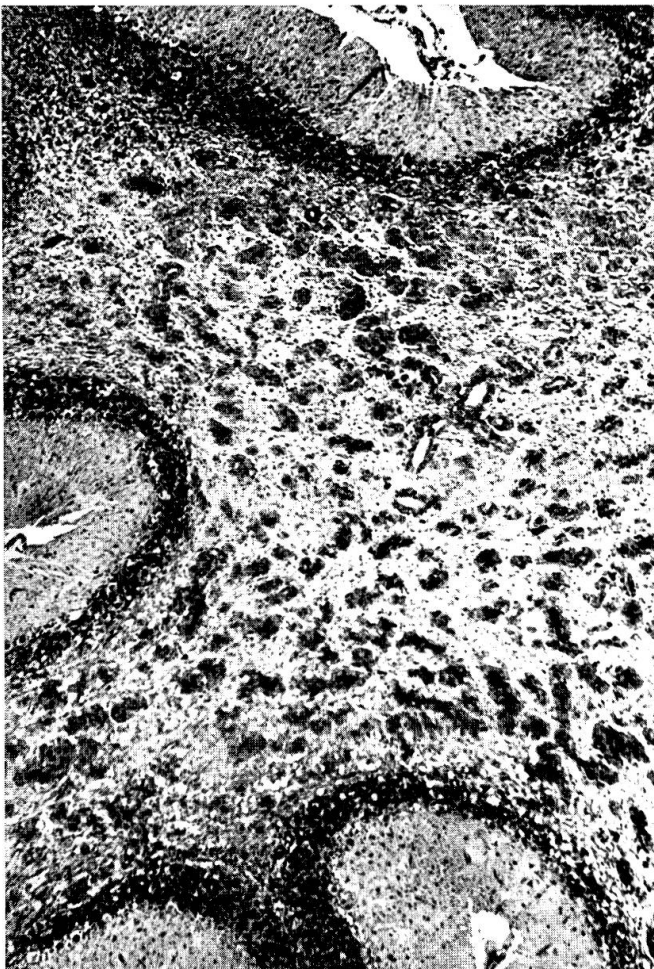
Abb. 2 Gleiche Region, nahezu vollständige Entmarkung, die am Eingang einzelner Folien plötzlich aufhört. Luxolblau-Cresyl, 10 ×

Abb. 3 Corpus callosum; Kapillaren mit Globoidzellpaketen. H & E, 100 ×

Abb. 4 Corpus callosum; perivaskulärer Mantel von globoiden Zellen, umspinnen von retikulärem Netzwerk. Retikulindarstellung nach Gomori, 160 ×



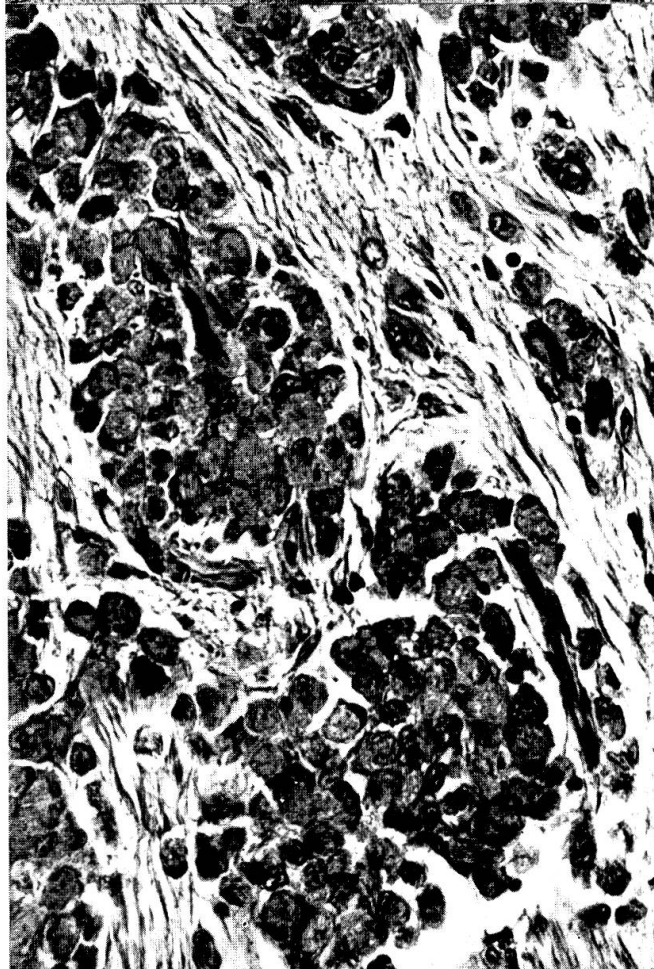
1



2

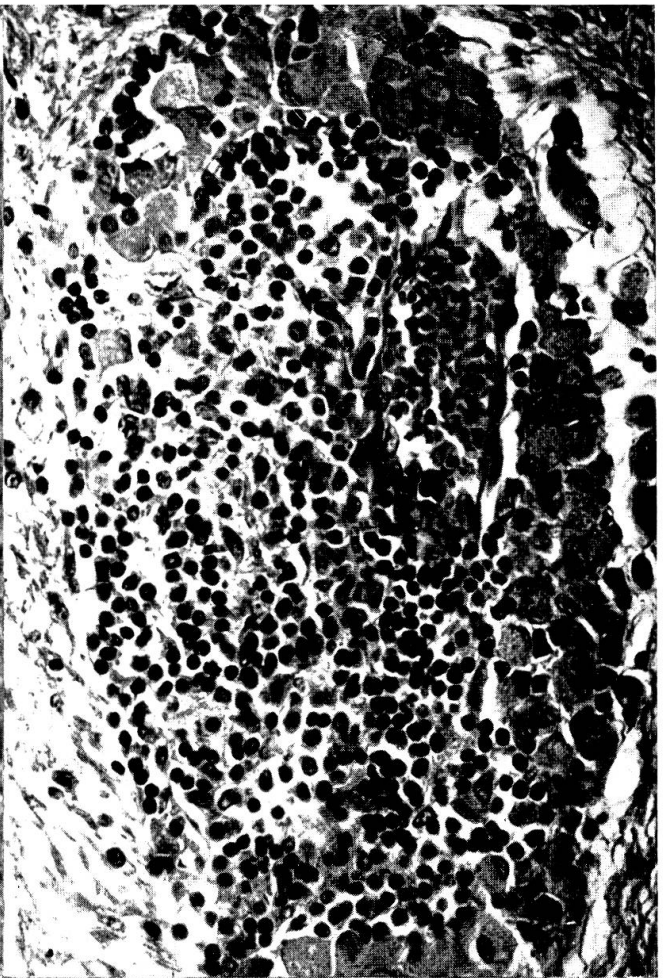
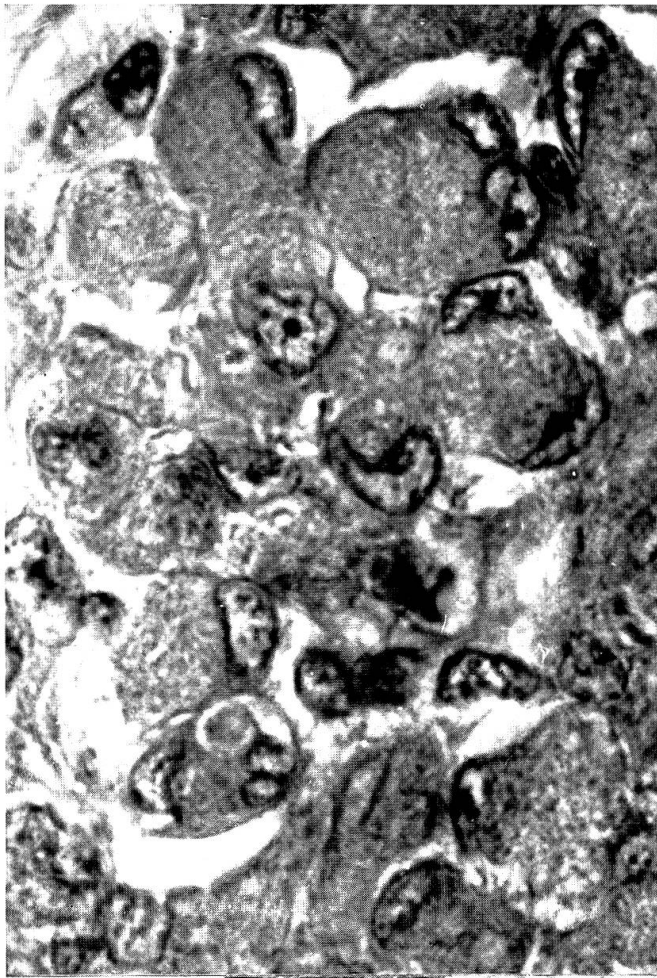


3

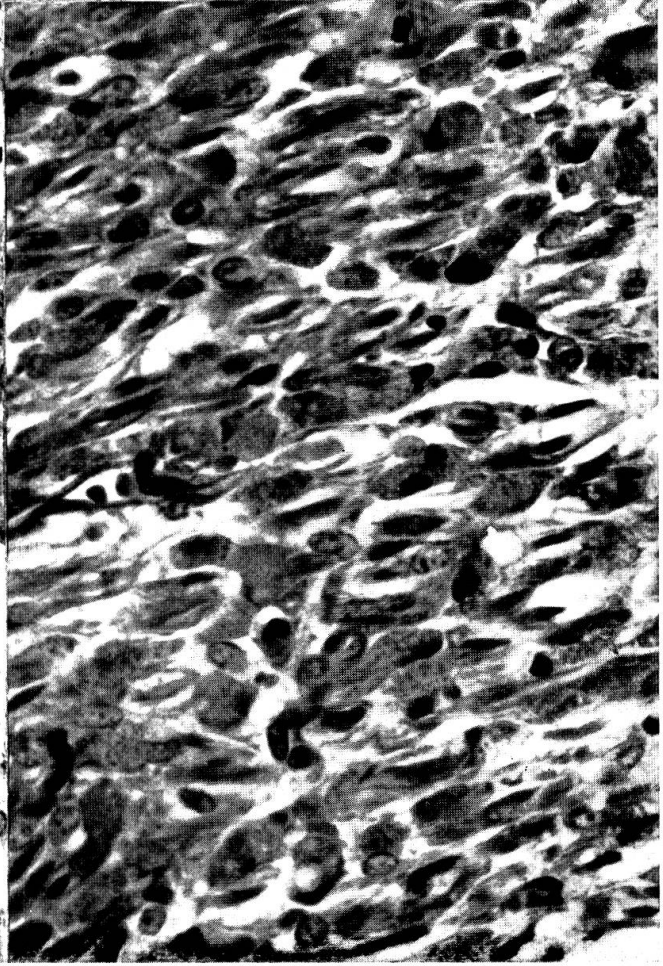
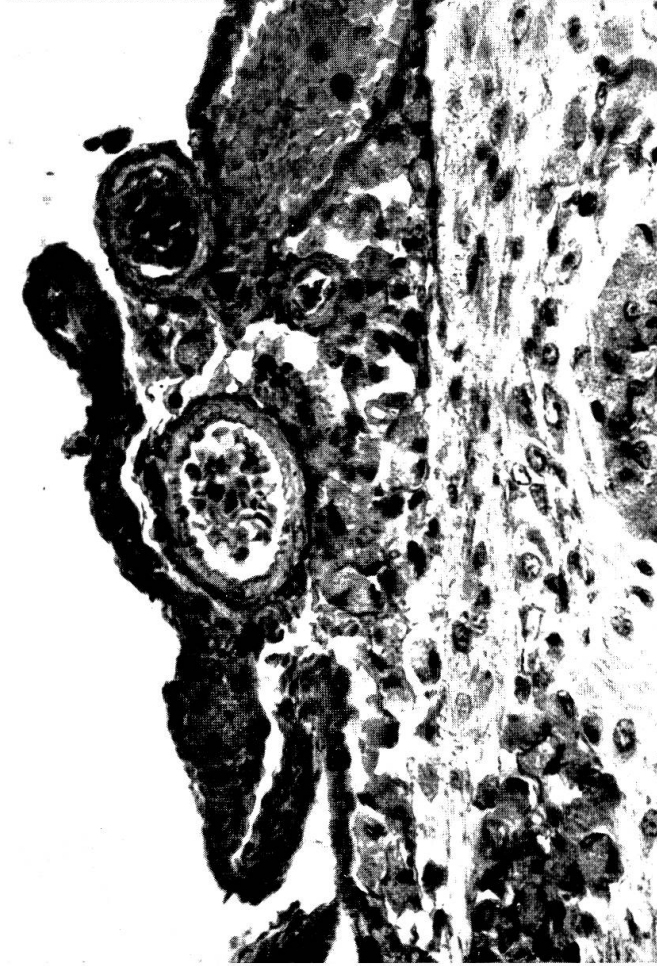


4





6



8



kannten, globoiden Zellen gehen schwere Entmarkungen einher (Abb. 2). Die Läsionen sind im wesentlichen in der weißen Substanz von Groß- und Kleinhirn, in den Optici (Hartley), am Austritt der Hinterwurzeln, in Spinalnervenzwurzeln und stellenweise im Rückenmarkweiß lokalisiert. Hochgradige Veränderungen finden sich vor allem in der dorsalen Partie der Capsula interna mit unscharfem Übergang zum Centrum ovale, im Corpus callosum und im Markkörper des Kleinhirns (Abb. 1 und 2).

In den Markstrahlen der einzelnen Großhirnwindungen sind globoide Zellen und Entmarkungszonen etwas unterschiedlich lokalisiert; zum Teil betreffen sie mehr die Basis, zum Teil mehr die peripheren Partien. In einzelnen Gebieten, zum Teil dort, wo die Entmarkung bereits weit fortgeschritten ist wie im Ufergebiet der Seitenventrikel, sind die globoiden Zellen anscheinend kleiner und auch viel spärlicher. Verschont erscheinen die U-Fasern. Im Centrum ovale, im Randgebiet von Corpus callosum und Capsula interna sowie in der Grenzzone zwischen dem stark veränderten dorsalen und dem geringgradiger veränderten basalen Anteil der Capsula interna sind größere Gefäße in diskontinuierlicher Weise massiv von rundkernigen kleinen Zellen infiltriert (Abb. 6).

Weitgehend frei von Läsionen sind die basalen Anteile auf der Höhe der Stammganglien, die ganze Region der Fascia dentata, der ganze Cortex, das mediobasale Grau medial vom Seitenventrikelvorderhorn, der Nucleus caudatus sowie der ventralste Teil der Capsula interna. Hier trifft man wiederum zum Teil recht kleine Zellen von globoidem Typ, oft scheinbar gefäßunabhängig und zum Teil mehr in Reihen zwischen den markhaltigen Faserbündeln angeordnet. Die Meningen zeigen im allgemeinen keine auffälligen Veränderungen. Einzig der Subarachnoidalraum und meningeale Gefäßchen dorsal vom Corpus callosum enthalten kleinere Ansammlungen von Globoidzellen (Abb. 7). Diese sind netzartig von Kollagen- und Retikulinfasern umgeben. Im Markkörper des Kleinhirns folgen die ausgedehnten Ansammlungen von Globoidzellen um Gefäßchen einer breiten Zone entlang den Abgängen der Folien. Sie reichen ein Stück weit in die gröberen Folien hinein, machen aber gewöhnlich an der Grenze der Aufzweigung in die einzelnen Blätter halt (Abb. 1 und 2). Mit Ausnahme der Anwesenheit von einzelnen Globoidzellen in der Lamina granularis interna scheinen die drei

---

Abb. 5 Corpus callosum; Detailaufnahme von Globoidzellen mit großem, scharf begrenztem, granuliertem Zelleib und charakteristischer Form und Lagerung der Kerne; verschiedene Zellen mehrkernig. H & E, 400 ×

Abb. 6 Kleines Gefäß im Gebiet der Einstrahlung des Corpus callosum ins Marklager. Massiver Mantel von rundkernigen «Infiltratzellen» neben globoiden Elementen. H & E, 100 ×

Abb. 7 Oberfläche des Corpus callosum (rechts) und darüberliegende Leptomeninx mit globoiden Zellen (Bild um 90° gedreht). Van Gieson, 100 ×

Abb. 8 Ventrale Rückenmarkswurzel; zahlreiche, etwas kleinere globoide Zellen; der Architektur des Gewebes entsprechend in Reihen angeordnet, weniger abgeplattet. Die ursprüngliche Struktur der Wurzel ist kaum mehr erkennbar. H & E, 160 ×

Schichten der Kleinhirnrinde intakt; ebenso die Meningen und der Plexus chorioideus.

Das Rückenmark zeigt bei Fall 2973 hochgradige Veränderungen fast auf dem ganzen Querschnitt der weißen Substanz, indem nur eine schmale Zone entlang der grauen Figur von der Entmarkung verschont bleibt. Diese verschonte Zone ist in den verschiedenen Abschnitten etwas ungleich breit. Von Fall 4201 liegt nur die kaudale Hälfte des Rückenmarkes zur Untersuchung vor. Im Lendenmark finden sich perivaskulär globoide Zellen im Randgebiet der Hinterstränge und dreieckförmig in den dorso-medialen Hinterstrangarealen; ferner im dorsalen Teil der Seitenstränge, in geringerem Grad auch in der medialen Hälfte der Ventralstränge und entlang von Wurzelbündeln der Vorderwurzeln bei ihrer Durchquerung der weißen Substanz. Die übrige weiße Substanz scheint intakt, ebenso das Grau. Die Hinterwurzeln weisen an ihren Eintrittsstellen Globoidzellen zwischen geschädigten Nervenfasern auf. Hochgradige Entmarkung, unregelmäßige Auftreibung der Achsenzylinder und Einstreuung von Globoidzellen zwischen Nervenfasern können auch an den Bündeln der dorsalen und ventralen Wurzeln beobachtet werden. Die globoiden Zellen sind hier weniger in Form von perivaskulären Paketen als den Nervenfasern folgend in Reihen angeordnet. Gleichzeitig besteht eine Zunahme von kollagenen Fasern und des Gitterfasergerüsts. Die Pia ist über dem dorso-medialen Sulcus und über den medialen Hintersträngen, entlang der Pia-Glia-Grenze, von Globoidzellen durchsetzt. Im übrigen zeigen die Rückenmarkshäute keine Veränderungen.

In Gebieten hochgradiger Veränderungen liegen perikapilläre, seltener auch periarterielle und perivenöse Globoidzellpakete dicht nebeneinander. Wo Gruppen oder einzelne solcher Zellen frei im Parenchym zu liegen scheinen, kann nicht entschieden werden, ob diese zu einem nicht getroffenen Gefäß gehören. Die globoiden Zellen respektieren die durch Endothelproliferation auffällige Gefäßintima. Gegen außen sind die Zellansammlungen recht gut begrenzt. Die Zellen, die die Tendenz hätten, rundlich oder oval zu sein, platten sich gegenseitig ab. Es besteht gewöhnlich eine deutliche äußere Zellkontur. Der oder die Kerne sind meist an die Peripherie der Zelle verlagert (Abb. 5). Im allgemeinen scheinen sie sichel- oder bogenförmig, oft auch birnenförmig. Wahrscheinlich sind sie meistens scheibenförmig und von der Kante zu sehen. Die Kernmembran ist deutlich und das eher spärliche Chromatin in einzelnen Bröckchen und oft kernwandständig gelagert. Der eosinophile Zelleib erscheint gleichmäßig fein granuliert, vakuolisiert oder wie gekammert (Abb. 5). Das Zellplasma ist leicht PAS-positiv. Dazu findet man gelegentlich adventitielle Zellelemente mit leuchtendrotem, PAS-positivem Material, welches in einzelnen, von einem hellen Hof umgebenen großen Granula angeordnet ist (vergl. Norman et al). Solches Material kann auch in Endothelzellen von Kapillaren, welche zum Teil außerhalb der Zonen hochgradiger Veränderungen liegen, gefunden werden. In den stark veränderten Gebieten des Corpus callosum und der Capsula interna sind viele

Globoidzellen zweikernig. Die Kerne finden sich am häufigsten in bipolarer Stellung, können aber auch einseitig wandständig nebeneinander oder an einem Zellpol in Apposition liegen (Abb. 5). Selten findet man auch vielkernige Riesenzellen, welche mit dem Langhans-Typ verglichen werden können.

Viele der Globoidzellen in den typischen perivaskulären Ansammlungen liegen innerhalb eines argentaffinen Fasernetzes (Abb. 4). Gelegentlich laufen die versilberten Fasern außen über die Kontur der äußersten Globoidzellreihe hinweg. Es gibt aber andere Stellen, wo noch eine Reihe oder ganze rundliche Haufen und Gruppen solcher Zellen außerhalb der periphersten Silberfasern liegen.

Die globoiden Zellen selbst sind nicht fetthaltig und enthalten überhaupt keine morphologisch definierbaren phagozytierten Partikel, wie dies sonst in Makrophagen oft der Fall ist. Fettpositives Material findet sich dagegen reichlich in feinst- bis mittelgrobtropfiger Form zwischen den Globoidzellpaketen in den Resten der weißen Substanz. Vereinzelt kann man sehen, daß die Fetttropfen noch die Struktur geblähter und offenbar zerfallender Markscheiden imitieren. Dies gilt für das Corpus callosum und in geringerem Maße für den dorsalen Bereich der Capsula interna. Im Kleinhirn ist auffällig, daß in den mit globoiden Zellen durchsetzten Hauptstrahlen eine periphere, das heißt der Granularis interna anliegende Schicht markführender Fasern mehr oder weniger erhalten bleibt (Abb. 2). Fettpositive Substanzen und Vorkommen globoider Zellen gehen nicht stets parallel. In den Endstrahlen der einzelnen Folien finden sich nur wenige Globoidzellen, und die Markscheiden sind morphologisch wenig verändert. Im Markkörper des Kleinhirns, wo zwischen die gewöhnlich dichte Markfaserung die Nervenzellen der Kleinhirnerkerne eingestreut sind, besteht eine mittel- bis hochgradige Entmarkung. Auffällig ist die weitgehende Intaktheit der Nervenzellen.

Im Fall 2973 finden sich in den Schnitten des Hinterhirnes auch Entmarkung und Globoidzellansammlungen in der Trigeminiwurzel, in den Oblongatapyramiden sowie im ganzen ventrolateralen Randgebiet der Oblongata.

Die eingangs als Infiltratzellen bezeichneten Elemente liegen gelegentlich um ein Gefäß, gemischt mit globoiden Zellen. Manchmal sind die Rundzellen in einer mehr oder weniger fortlaufenden Schicht um ein kleines Gefäßchen angeordnet und werden außen von einem Globoidzellmantel umgeben. Die Infiltratzellen haben rundliche, kleine bis mittelgroße Kerne mit einem deutlichen Kernkörperchen sowie mehr oder weniger zahlreiche Chromatinbröckchen. Ein Zelleib ist nicht zu erkennen. Es scheinen keine Übergänge zwischen den Infiltratzellen und denjenigen vom globoiden Typ zu bestehen. Granulomartige Bildungen, wie sie beim Menschen beschrieben wurden (vergl. Norman et al.), sind nicht anzutreffen.

### Diskussion

Erstmals werden bei jungen Hunden leukodystrophische Prozesse und die Anwesenheit von vorwiegend adventitiell angeordneten eigenartigen, globoiden und «epitheloiden» Zellen in der weißen Substanz des Zentralnervensystems beschrieben. Diese Veränderungen sind beim Menschen pathognomonisch für die histologische Diagnose der infantilen diffusen Hirnsklerose vom Typus Krabbe. Unser Material stammt von zwei jungen Hunden beiderlei Geschlechts, welche im Alter von ungefähr 10–12 Wochen klinische Symptome entwickelten. Der Tod erfolgte mit gut 5 Monaten im Fall Verhaart (2973) und mit 6 Monaten im Fall Hartley (4201).

Nach Hallervorden und Norman et al. bewegt sich das Erkrankungsalter der in der Literatur veröffentlichten Fälle von Krabbe-Krankheit beim Kind von der Geburt oder den ersten Lebensmonaten bis zum Alter von 5 ½ Jahren. Als Sterbealter werden 6 Monate bis ungefähr 10 Jahre angegeben. Das Befalls- und Sterbealter der zur Diskussion stehenden Hunde entspricht also annähernd den Altersklassen der menschlichen Fälle.

Bei der menschlichen Leukodystrophie vom Typus Krabbe besteht eine herdförmige bis diffuse, sehr ausgedehnte Erkrankung der weißen Substanz (Hallervorden). Groß- und Kleinhirn, Brücke und Medulla oblongata, wo untersucht, auch das Rückenmark, sind vom Krankheitsprozeß betroffen. Die U-Fasern und der Markgehalt der Stammganglien bleiben weitgehend verschont.

Das Verteilungsmuster der Veränderungen bei den Hunden läßt sich, soweit das vorhandene Material eine Beurteilung erlaubt, mit der Topographie der menschlichen Läsionen vergleichen. In beiden Fällen sind Corpus callosum, dorsale Teile der Capsula interna und Markkörper des Kleinhirns am stärksten betroffen. Veränderungen finden sich auch im Rückenmark. Die U-Fasern und die basalen Großhirnteile sind nicht völlig, aber doch weitgehend verschont. Im Fall Hartley (4201) fallen zusätzlich hochgradige Veränderungen an dorsalen und ventralen Spinalwurzeln auf, ferner sind sie für die Fasciculi optici erwähnt. Diese Veränderungen bestehen aus Entmarkung, Achsenzylinderänderungen, der Anwesenheit globoider Zellen sowie der Vermehrung von kollagenen und Retikulinfasern. Periphere Nerven wurden in keinem der 2 Fälle untersucht. Veränderungen in Spinalwurzeln werden in den Berichten über menschliche Fälle nicht erwähnt.

Über die Herkunft der globoiden Zellen bestehen unterschiedliche Auffassungen. Verschiedene Autoren leiteten sie von Astrozyten ab.

Blackwood und Cumings glauben anhand von Versilberungen (Hortega-Methode) demonstrieren zu können, daß es sich um Makrophagen handelt, die ihren Ursprung in Mikrogliazellen haben. C. de Lange spricht – in Übereinstimmung mit der histologischen Erstbeschreibung von Krabbe – von pathologischen Gliiformen ohne genauere Festlegung ihrer Herkunft. Wieder andere Autoren nehmen einen mesodermalen Ursprung an und leiten die globoiden Zellen aus adventitiellen Elementen intrazerebraler und intraspinaler Gefäße her oder glauben schließlich an eine Beteiligung sowohl von adventitiellen wie mikroglialen Elementen. In einer kürzlich erschienenen Arbeit verfechten Norman et al. erneut die These, daß die Globoidzellen und weitere, PAS-positives Material enthaltende Fibroblasten in größeren Ge-



fäßen aus der Gefäßadventitia entstehen, und zwar als Antwort auf die Anwesenheit von Cerebrosiden im Gewebe. Diese Autoren denken auch an die Möglichkeit einer für die Speicherung von lipoiden Substanzen verantwortlichen Abnormalität in den Adventitiazellen selbst. Im allgemeinen herrscht heute die Ansicht vor, daß es sich bei den globoiden Zellen um Elemente retikulo-histiozytärer Herkunft handle (v. Bogaert).

An unserem Hundematerial fehlt eine neurochemische Bearbeitung, und wir können nichts zur chemischen Zusammensetzung des gespeicherten oder transportierten Materials in den globoiden Zellen beitragen. Die globoiden Zellen in unseren tierischen Fällen sind nach morphologischen Kriterien denjenigen menschlicher Fälle gleichzustellen. Manches scheint auch nach unserem Material für eine adventitielle Herkunft der globoiden Zellen zu sprechen; so ihre Lagebeziehungen und Affinität zum Adventitialraum und ihre Anwesenheit im meningealen Bereich an Stellen über dem Corpus callosum und über den Dorsalsträngen des Lendenmarkes, obschon beides kritische Stellen in der Lage der dorsalen Raphe sind. Dies ist ein für Gliazellen ungewöhnliches Verhalten. Zudem sind die um Gefäßchen angeordneten Globoidzellen wenigstens teilweise von Retikulinfasern und delikaten Kollagenfasern netzartig umgeben. Diese Fasern haben eine innige Lagebeziehung zu den Globoidzellen. Es läßt sich zwar nicht entscheiden, ob sie ein Globoidzellprodukt sind oder unter deren Anreiz von adventitiellen Elementen gebildet werden. Die Beziehungen zwischen Kollagen- beziehungsweise Retikulinfasern und globoiden Zellen wären aber ungewöhnlich für Glia und dürften als charakteristisch für retikulo-histiozytäre Elemente gewertet werden.

C. de Lange hat die pathologischen Gliaelemente, die bei der Krabbeschen Leukodystrophie auftreten, in Beziehung zur sogenannten fötalen Polymorphie oder Myelinisationsgliose (Roback und Scherer) des fötalen und frühkindlichen Gehirns gebracht und vermutet, daß der Beginn der Anomalie bereits ins Fötalleben zu verlegen sei. Man könnte sich vielleicht fragen – nachdem fast alle Möglichkeiten in die Diskussion geworfen wurden – weshalb nicht auch an die Oligodendroglia gedacht wurde (vergleiche v. Bogaert). Gerade ihr schreibt man ja eine wichtige Funktion für den Metabolismus der Markscheide zu, der offenbar bei den Leukodystrophien grundlegend wenn auch in unterschiedlicher Weise gestört ist. Auffällig mag sein, daß sie in den erkrankten Markgebieten so wenig in den Vordergrund tritt (C. de Lange) oder weitgehend fehlt (Norman et al.). Vielleicht können in absehbarer Zeit die Standpunkte einander genähert werden, wenn sich einmal zeigt, was von der klassischen Unterteilung der verschiedenen Gliaarten und ihrer Herleitung aus den einzelnen «Keimblättern» übrig bleiben wird; diese Fragen sind gegenwärtig wieder weitgehend in Fluß geraten (Literatur siehe bei Fankhauser).

Es mag schließlich ein Vergleich in klinischer Hinsicht von Interesse sein. Beim Menschen ist in ungefähr 50% der Fälle familiäres Vorkommen nachgewiesen. Bei unseren beiden Hunden konnte offenbar nichts über gleiche

oder ähnliche Erkrankungen bei Wurf- oder weiteren Geschwistern in Erfahrung gebracht werden. Beim Kind ist das Krankheitsbild charakterisiert durch ataktische Erscheinungen, Gangstörungen, Schwäche in den Beinen bis zu allgemeiner Hypotonie, gelegentlich Blindheit, im weiteren Verlauf vor allem durch Rigidität, die sich bis zur Enthirnungsstarre steigern kann. Letzteres fehlt bei den Tierfällen vollständig, woran wohl nicht nur die Krankheitsdauer schuld ist, da auch menschliche Fälle mit einem Verlauf von nur wenigen Monaten bekannt sind.

### Zusammenfassung

Es werden zwei voneinander unabhängige Fälle einer Leukodystrophie bei Hunden beschrieben. Die Tiere erkrankten im Alter von 10 bis 12 Wochen und wurden – vermutlich kurz vor dem zu erwartenden natürlichen Ende – mit 5 beziehungsweise 6 Monaten euthanasiert. Bewegungsstörungen mit Lähmung und Ataxie, in einem Fall Blindheit, körperlicher Zerfall bei relativ lange normaler Psyche beherrschten klinisch das Bild. Der makroskopische Befund am Gehirn war unauffällig, die mikroskopische Untersuchung der übrigen Organe ergab nichts besonderes. Der histologische Befund am Zentralnervensystem wird durch hochgradige Entmarkungsprozesse der weißen Substanz insbesondere in Corpus callosum, zentralem Marklager, Kleinhirnmark und Rückenmark, zum Teil auch im Fasciculus opticus sowie in der Trigeminiwurzel und in den Spinalnervenzwurzeln mit vorwiegend perivaskulärer Ansammlung sogenannter globoider Zellen geprägt. Morphologisch dürften daher die beiden Fälle der menschlichen infantilen, diffusen Hirnsklerose vom Typus Krabbe nahestehen.

### Résumé

Description de deux cas distincts d'une leucodystrophie chez des chiens. Ceux-ci tombèrent malades, âgés de 10 à 12 semaines, et furent supprimés par euthanasie à l'âge de 5 et 6 mois, probablement parce que leur fin ne faisait pas de doute. Troubles de la locomotion avec paralysie et ataxie, dans un cas cécité, déchéance corporelle mais psyché relativement normale, tels étaient les symptômes généraux relevés. Le résultat de l'examen macroscopique du cerveau fut négligeable et l'examen microscopique des autres organes ne donna rien de significatif. Résultat de l'examen histologique du système nerveux central: dégénérescence de la substance blanche, spécialement du corps calleux, de la capsule interne, du cervelet et de la moelle allongée, en partie aussi du fascicule optique, ainsi que des racines nerveuses du trigeminus et du nerf spinal, avec prédominance d'un amas périvasculaire des cellules globoïdes. Du point de vue morphologique, ces deux cas pourraient se rapprocher de la sclérose cérébrale infantile diffuse humaine, du type Krabbe.

### Riassunto

Si descrivono due casi indipendenti di una leucodistrofia canina. Gli animali si ammalarono a 10–12 settimane di vita e furono soggetti rispettivamente ad eutanasia a 5–6 mesi, probabilmente poco prima di aspettare la morte naturale. Si verificarono disturbi della motilità con paralisi e atassia, in un caso cecità e rovina corporea in seguito a una psiche normale relativamente lunga. Il reperto macroscopico al cervello non fu evidente e l'esame microscopico degli altri organi non diede alterazioni. Il reperto istologico del sistema nervoso centrale diede notevoli processi di degenerazione midollare della sostanza bianca, soprattutto nel corpo calloso, nello strato midollare centrale,

nella capsula interna, nel midollo del cervelletto e in quello spinale, in parte anche nel fascicolo ottico nonché nelle radici del trigemino ed in quelle spinali, in prevalenza con raccolta perivascolare delle cosiddette cellule globoidee. Perciò i due casi dovrebbero avvicinarsi alla sclerosi cerebrale infantile diffusa del tipo Krabbe.

### Summary

Two cases of leucodystrophy in dogs, independent from each other, are described. The animals went sick at the age of 10 to 12 weeks and were destroyed with 5 and 6 months, respectively, probably shortly before natural death. Motor disturbances with paresis and ataxia, general deterioration while psychically remaining normal, blindness in one case, were the prominent clinical features. Macroscopically, the CNS showed no peculiarity, and on histological examination, all the other organs proved to be normal. Microscopically, the CNS showed widespread and severe damage of the white matter with demyelination and axonal degeneration especially in the corpus callosum, the centrum ovale, internal capsule, cerebellum and spinal cord. The optic nerves in one case the roots of the trigeminal and spinal nerves were also involved. The grey matter, especially the cerebral and cerebellar cortex, the basal ganglia and the one in the spinal cord, were essentially preserved. A great many vessels, especially capillaries, in the affected white matter were surrounded by large, round or polygonal, sometimes multinucleated cells staining pink with the PAS-method. These cells are morphologically similar to those described in children as a pathognomonic feature of Krabbe's leucodystrophy.

### Literatur

Beneke: Ein Fall hochgradigster ausgedehnter Sklerose des Zentralnervensystems bei einem 1 $\frac{3}{4}$ jährigen Knaben. Ber. 7. Vers. Vereinigg. Südwestdtsch. Kinderärzte, Marburg; Arch. Kinderheilk. 47; 420-422 (1908). - Blackwood W. and J.N. Cumings: A histological and chemical study of three cases of diffuse cerebral sclerosis. J. Neurol. 17; 33-49 (1954). - Bogaert, L. van: Maladies nerveuses génétiques d'ordre métabolique. Leçons de la Chaire Francqui 1961/62. Rev. méd. de Liège 1962. - Collier J. and J.G. Greenfield: Encephalitis periaxialis of Schilder; a clinical and pathological study with an account of two cases, one of which was diagnosed during life. Brain 47; 489-519 (1924). - Fankhauser R.: Cerebrale Melanose bei der Ziege. Wien. tierärztl. Mschr. 50; 4 (1963). - Greenfield J.G.: Neuropathology. London (E. Arnold) 1958. - Hallervorden J.: Die degenerative diffuse Sklerose. In: Handb. der spez. path. Anat. und Histol. (Lubarsch-Henke-Rössle), Bd. 13, I A, pg. 716-782. Springer (Berlin-Göttingen-Heidelberg) 1957. - Krabbe K.: A new familial, infantile form of diffuse brain-sclerosis. Brain 39; 74-114 (1916). - Lange, C. de: Über die familiäre infantile Form der diffusen Gehirnsklerose (Krabbe). Annal. Paediat. (Basel) 154; 140-179 (1939-40). - Norman R.M., D.R. Oppenheimer and A.H. Tingey: Histological and chemical findings in Krabbe's leucodystrophy. J. Neurol. 24; 223-232 (1961). - Roback H.N. und H. J. Scherer: Über die feinere Morphologie des frühkindlichen Gehirns unter besonderer Berücksichtigung der Gliaentwicklung. Virch. Arch. 294; 365-413 (1935).