

Biochemisch-pathologische Aspekte der Sphingolipidosen

Autor(en): **Landolt, Ruth**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **24 (1968)**

PDF erstellt am: **25.04.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307723>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Institut für Hirnforschung der Universität Zürich

Biochemisch-pathologische Aspekte der Sphingolipidosen¹

RUTH LANDOLT

Die Fortschritte der Biochemie haben in letzter Zeit das Verständnis der Pathogenese vieler Stoffwechselstörungen wesentlich gefördert. Dies gilt unter anderem auch für die Lipidspeicherkrankheiten, und zwar vor allem für die *Sphingolipidosen*. Bei diesen Krankheiten häufen sich Sphingolipide in abnormen Mengen, besonders in den Zellen des reticuloendothelialen Systems und/oder des Nervensystems, was je nach Intensität und Zeitpunkt des Auftretens zu recht verschiedenartigen Krankheitsbildern führt. Die heute gebräuchlichen Bezeichnungen der einzelnen Sphingolipidosen gehen meist auf ihre Entdecker zurück und lassen die pathogenetische Verwandtschaft nicht erkennen. Soviel man heute weiß, liegt diesen Krankheiten ein Enzymmangel zugrunde, der zu einem gestörten Abbau der Sphingolipide und zu deren Anhäufung im Gewebe führt. Bis jetzt ist bei den folgenden Krankheiten der Enzymdefekt entdeckt worden: beim Morbus Gaucher, bei der Niemann-Pickschen, der Fabryschen Krankheit, der metachromatischen Leukodystrophie und einer Sonderform der Tay-Sachsschen Krankheit. Bei den meisten Formen der amaurotischen Idiotie ist hingegen die metabolische Läsion nicht bekannt. Jedenfalls gelang die chemische Identifizierung der Speichersubstanz, des Gangliosids, nicht durchwegs, obwohl DIEZEL (1957) bei allen Formen (die adulte wurde nicht untersucht) histochemisch eine Gangliosidspeicherung nachweisen konnte.

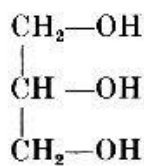
Im folgenden wird eine Übersicht über den heutigen Stand der pathochemischen Kenntnisse der Sphingolipidosen vermittelt, welcher eine kurze Erläuterung der wichtigsten Sphingolipide vorangehen soll.

Vorkommen und chemische Struktur der Sphingolipide

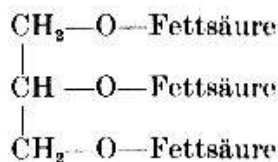
Die Sphingolipide finden sich hauptsächlich im Nervensystem, in geringen Mengen auch im übrigen Organismus; sie gehören zu den Aufbauelementen

¹ Diese Arbeit wurde unterstützt durch Beiträge des Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Nr. 2846, 4445, 4356) sowie der Emil Barell-Stiftung für wissenschaftliche Forschung.

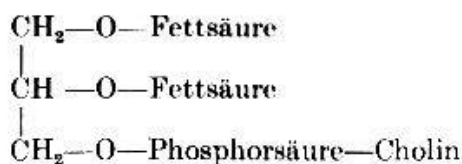
Glycerin



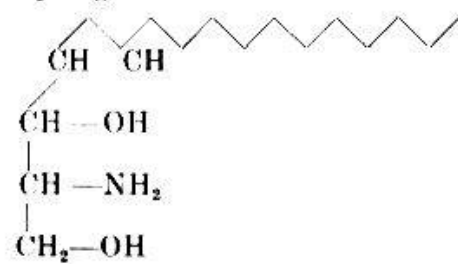
Triglycerid



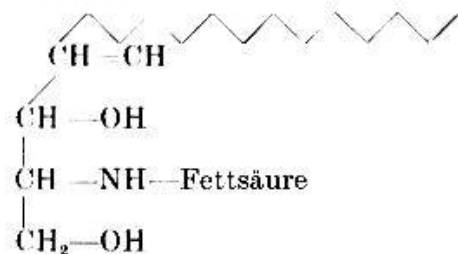
Phosphoglycerid (Lecithin)



Sphingosin



Ceramid



Sphingomyelin

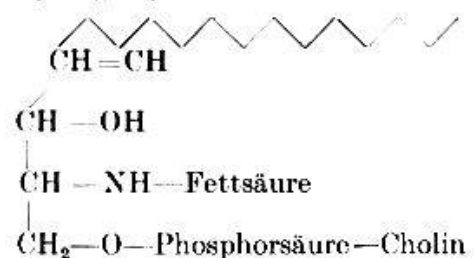


Abb. 1. Gegenüberstellung von Glycerin bzw. Glyceriden und Phosphoglyceriden mit Sphingosin und seinen Abkömmlingen (Ceramid und Sphingomyelin). Die Zickzacklinie bedeutet eine Kette von CH_2 -Gruppen, wobei jede Ecke einem C-Atom entspricht.

der Zellmembranen. Im menschlichen Hirn machen sie ein Drittel der Totallipide aus, welche ihrerseits bis zu ca. einem Drittel für das Trockengewicht der grauen und bis zu zwei Dritteln für dasjenige der weißen Substanz verantwortlich sind. Es ist also nicht verwunderlich, wenn das Nervensystem durch Abnormitäten im Stoffwechsel der Sphingolipide in besonderem Maße betroffen wird und wenn Störungen im Ab- oder Aufbau dieser Fettstoffe zu durchgreifenden Krankheitserscheinungen führen und auf die Dauer mit dem Leben unvereinbar sind.

Obwohl die Lipide – im Gegensatz zu den Proteinen, Nucleinsäuren oder Kohlenhydraten – im allgemeinen eine sehr heterogene Gruppe chemischer Verbindungen darstellen und obwohl ihre Klassifizierung weniger nach strukturellen Ähnlichkeiten als auf Grund gemeinsamer Löslichkeitseigenschaften erfolgte, zeigen die Sphingolipide unter sich sehr weitgehende strukturelle Verwandtschaften. Sie haben als Grundbestandteil einen zweiwertigen Alkohol, der langkettig (meistens 18 C-Atome aufweisend) und basisch ist (Abb. 1, oben rechts). In ihrer Grundstruktur zeigen die Sphingolipide gewisse Ähnlichkeiten mit den Glyceriden, welche ebenfalls einen mehrwertigen Alkohol, das Glycerin (Abb. 1, oben links), enthalten.

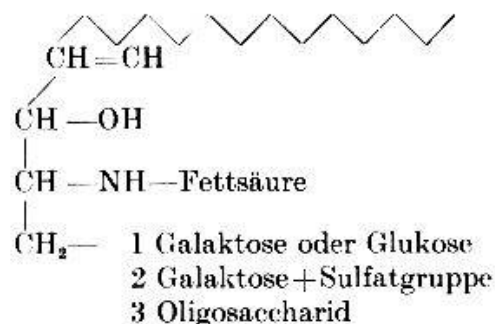


Abb. 2. Abkömmlinge des Ceramid-Moleküls (Varianten der glykosidischen Bindung an der endständigen Hydroxylgruppe). 1 = Cerebrosid, 2 = Cerebrosulfatid, 3 = Ceramid-Oligosaccharid.

Bei den natürlich vorkommenden Verbindungen ist die Aminogruppe des Sphingosins immer mit einer Fettsäure verbunden. Das daraus entstehende Amid nennt man *Ceramid* (Abb. 1. Mitte rechts). Es findet sich bei allen Sphingolipiden. Während das Glycerin durch Veresterung von 1–3 Hydroxylgruppen mit Fettsäuren Mono-, Di- und Triglyceride bilden kann, geht beim Sphingosin nur die endständige Hydroxylgruppe eine Verbindung ein, z. B. eine Esterbindung beim Sphingomyelin (Abb. 1, unten rechts). Dieses trägt in Analogie zum Lecithin (Abb. 1, unten links) eine Phosphorylcholingruppe. Unter den Sphingolipiden ist das Sphingomyelin das einzige Phospholipid. Es enthält langkettige, gesättigte Fettsäuren (neben der Stearin- auch Lignocerinsäure) und ein- bis zweifach ungesättigte Fettsäuren; dagegen kommen Hydroxyfettsäuren darin nicht vor. Die Sphingomyeline finden sich bei der Niemann-Pickschen Krankheit angehäuft.

Neben dem erwähnten Phosphosphingolipid gibt es die Glykosphingolipide, die statt des Phosphorylcholins einzelne oder mehrere Hexosen (Oligosaccharide) aufweisen, und zwar in glykosidischer Bindung. Man nennt sie auch Ceramid-Hexoside. Das am einfachsten gebaute Molekül dieser Art ist ein Ceramid-Monohexosid, das nur eine Hexose (entweder Glukose oder Galaktose) trägt und unter dem Namen *Cerebrosid* bekannt ist (Abb. 2-1). Das Galaktocerebrosid (auch Ceramidgalaktose genannt) findet sich hauptsächlich im normalen Hirn, aber auch in normalen Nieren (MAKITA 1964). Das Glukocerebrosid kommt in der normalen Milz oder als Speichersubstanz bei Morbus Gaucher in verschiedenen Organen (inkl. Hirn) vor.

Cerebroside, die am C-Atom 3 der Galaktose mit Schwefelsäure verestert sind, nennt man *Cerebrosulfatide* (Abb. 2-2). Bis jetzt wurden nur Galakto- und keine Glukocerebrosulfatide nachgewiesen; sie finden sich beim Gesunden hauptsächlich in der weißen Substanz des Gehirns und in den Nieren, bei der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) vermehrt im zentralen und peripheren Nervensystem sowie in Nieren, Leber und Gallenblase. Neben dem Monohexosesulfat kommt auch ein Dihexosesulfat (Ceramid-Glukose-Galaktose-Sulfatid) vor, das sich in den normalen Nieren sowie vermehrt in solchen von Patienten mit MLD befindet (MÄRTENSSON u. Mitarb. 1966).

Ceramid —		
Mono-	} Hexoside	Cer-Gal = Cerebrosid
Di-		Cer-Glu-Gal = Ceramid-lactosid
Tri-		Cer-Glu-Gal-Galam = Tay-Sachs-Asialogangliosid
Tetra-		Cer-Glu-Gal-Gal-Galam = Globosid

Abb. 3. Weitere Ceramid-Varianten: Ceramid-Hexoside, d. h. Ceramide, welche mit 1-4 Hexose- oder Hexosaminmolekülen verbunden sind. Abkürzungen: Cer = Ceramid, Glu = Glukose, Gal = Galaktose, Galam = Galaktosamin.

Die *Ceramid-Polyhexoside* oder *-Oligosaccharide* (Abb. 2-3) lassen sich je nach Anzahl der mit dem Ceramid verbundenen Hexosen in Ceramid-Di-, Tri- oder Tetrahexoside unterteilen (Abb. 3). Di- und Trihexoside finden sich in den normalen Nieren und Milz sowie bei der Fabryschen Krankheit in mehreren visceralen Organen. Was das Hirn betrifft, wurden sie nur unter pathologischen Bedingungen und beim Foetus (SVENNERHOLM 1964b) nachgewiesen (s. Übersicht bei SCHETTLER 1967).

Eine komplexe Gruppe von Ceramid-Hexosiden, die zusätzlich Galaktosamin und 1-4 Moleküle Sialinsäure enthalten können, sind die *Ganglioside*. Es werden heute mindestens 4 Haupt- und mehr als 6 Nebenganglioside unterschieden, nachdem während längerer Zeit angenommen worden ist, daß das Gangliosid eine einheitliche Substanz sei. Der Strukturunterschied

Struktur	Name
Cer-Glu-Gal-Galam-Gal SS	Hauptmonosialogangliosid GM1
Cer-Glu-Gal-Galam SS	Tay-Sachs-Gangliosid GM2
Cer-Glu-Gal SS	Gangliosid-lactosid GM3
Cer-Glu-Gal-Galam-Gal-SS SS	Hauptdisialogangliosid
Cer-Glu-Gal-Galam-Gal-SS-SS SS-SS	Tetrasialogangliosid

Abb. 4. Ganglioside mit verschiedener Anzahl von Hexose- und Sialinsäuremolekülen. SS = Sialinsäure (beim Menschen ist es immer N-Acetylneuraminsäure). Weitere Abkürzungen: s. Abb. 3.

der einzelnen Ganglioside besteht zur Hauptsache in der Anzahl und Art der Verknüpfung der verschiedenen Hexosen und Sialinsäuren. Einige Beispiele sind in Abb. 4 dargestellt. Eine Übersicht aller bekannten Ganglioside findet sich bei SCHETTLER (1967). Gangliosidspeicherung wird bei gewissen Formen der amaurotischen Idiotie gefunden.

Stoffwechselstörungen der Sphingolipide

1. Glukocerebrosidose (*Gauchersche Krankheit*)

Wie aus dem Namen dieser Krankheit zu erkennen ist, stellt die Speichersubstanz nicht das im Hirn normalerweise vorkommende Galakto-, sondern ein Glukocerebrosid dar. Klinisch steht die Hepatosplenomegalie im Vordergrund; histologisch lassen sich in den vergrößerten Organen typische Speicherzellen («Gaucher-Zellen») nachweisen, die Zellen des reticuloendothelialen Systems sind. Bei der infantilen Form zeigt die Krankheit einen akuten Verlauf, wobei neben Milz und Leber auch das Nervensystem befallen ist. Demgegenüber weist die adulte Form ein mehr chronisches Krankheitsbild auf, meistens ohne Beteiligung des Nervensystems.

Wie verhält sich die Speichersubstanz zu den normalerweise in Milz und Gehirn vorkommenden Cerebrosiden? Das Glukocerebrosid, das in der Milz gespeichert ist, zeigt nur in bezug auf das Fettsäuremuster gewisse Unterschiede gegenüber demjenigen, welches auch in der normalen Milz in geringen Mengen vorkommt (SUOMI und AGRANOFF 1965). Demgegenüber unterscheiden sich die im Hirn bei Morbus Gaucher gefundenen Cerebroside viel mehr von den normalen. Erstens kommt im normalen Hirn wahrscheinlich nur das Galaktocerebrosid vor, hauptsächlich als Bestandteil der Marksubstanz. Zweitens besitzt dieses Galaktocerebrosid zur Hauptsache Sphingosine, die 18 C-Atome aufweisen und nicht 20 wie diejenigen des gespeicherten Glukocerebrosids (SVENNERHOLM 1967). Drittens besteht ein weiterer Unterschied im Fettsäuremuster: Während die normalen Hirncerebroside sehr viele Fettsäuren mit 24 C-Atomen enthalten, weisen diejenigen der gespeicherten Glukocerebroside zu zwei Dritteln solche mit 18 C-Atomen auf.

Als Ursache der Cerebrosidanhäufung kommen zwei Möglichkeiten in Frage: eine Überproduktion oder ein mangelnder Abbau der Cerebroside. TRAMS und BRADY (1960) schlossen das erstere aus. In-vitro-Experimente an Milzbiopsien zeigten, daß bei Gaucher-Patienten keine abnormale Cerebrosidsynthese stattfindet. Als Kontrollfälle dienten allerdings nur zwei Patienten, die auch an einer Sphingolipidstoffwechselstörung litten (Morbus Niemann-Pick) und ein Fall von thrombocytopenischer Purpura. Was nun die zweite Hypothese betrifft, so wäre zu erwarten, daß ein Abbauf ferment fehlt, das normalerweise Cerebrosid in Ceramid und Glukose spaltet. BRADY u. Mitarb. (1965a) versuchten bei Ratten ein solches Ferment nachzuweisen, indem sie Cerebrosid, das eine radioaktiv markierte Glukose enthielt, als Substrat verwendeten. Dieses wurde mit Homogenat von Milz, Leber, Hirn, Nieren und Darmgewebe, welche das fragliche Enzym ent-

halten sollten, inkubiert. Die Enzymaktivität ließ sich als Menge der pro Zeiteinheit abgespaltenen Glukose messen, deren Radioaktivität in einem wäßrigen Extrakt, in dem sich das radioaktive Cerebrosid nicht löste, registriert wurde. Das gesuchte Enzym, eine Cerebrosidase, die für Glukocerebroside spezifisch war und Galaktocerebroside nicht angriff, konnte tatsächlich in allen Homogenaten nachgewiesen werden. Da die Enzymaktivität in der Milz am höchsten war, wurde Milzgewebe auch für die Enzymbestimmung bei Gaucher-Patienten verwendet (BRADY 1966). Dabei stellte BRADY fest, daß die Cerebrosidase in der Milz eine Aktivität aufwies, die durchschnittlich 85% geringer war als bei Gesunden. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß die Cerebroside nicht vollständig abgebaut werden und sich in der Folge im Gewebe ansammeln.

Während BRADY in allen Milzpräparaten von erwachsenen Gaucher-Patienten eine gewisse Residualaktivität beobachtete, die in der Milz einer 61jährigen Gaucher-Kranken am höchsten war, ließ sich bei zwei untersuchten Fällen von infantilem Morbus Gaucher (BRADY 1967) praktisch keine Cerebrosidaseaktivität in der Milz finden. Ähnliche Resultate erhielt PATRICK (1965), der außerdem die Wirkung eines Cerebrosidase-Inhibitors bzw. das Fehlen eines potentiellen Aktivierungsfaktors ausschließen konnte. Analoge Versuche zum Nachweis des Glukocerebrosidase-Mangels im Hirn von Gaucher-Patienten stehen noch aus. Hingegen zeigte BRADY (1967), daß die Aktivität der normalerweise in Leukocyten vorkommenden Cerebrosidase bei Morbus Gaucher so herabgesetzt ist, daß diese Verminderung als diagnostisches Mittel in der Klinik verwertet werden kann.

Nachdem die Ursache der Cerebrosidose in einem Enzymdefekt eine annehmbare Erklärung gefunden hat, erhebt sich die Frage über die *Herkunft der Glukocerebroside*. Sie scheinen von komplexen Glykolipiden abzustammen. Im Hirn lassen sie sich wahrscheinlich von den *Gangliosiden* ableiten. Dafür sprechen folgende Hinweise: Sowohl die von SVENNERHOLM (1967) untersuchten gespeicherten Glukocerebroside und die Ganglioside stammen aus der grauen Substanz. Ganglioside enthalten einen Glukocerebrosidkern, der das gleiche Sphingosinmolekül zu besitzen scheint wie die gespeicherten Glukocerebroside (mit einem Grundgerüst von 20 statt 18 C-Atomen) und Fettsäuren, die hauptsächlich 18 statt 22 und 24 C-Atome aufweisen (im Gegensatz zu den Cerebrosiden der Gaucher-Milz). SVENNERHOLM (1967) nimmt an (s. Schema von JATZKEWITZ in Abb. 6), daß im Hirn der Abbau der Ganglioside zu den Glukocerebrosiden vom Gangliosid GM 1 (Abb. 6 I) über GM 2 (Abb. 6 II) und GM 3 (Abb. 6 III) und schließlich nach Abspaltung der Sialinsäure über das Ceramidlactosid (IIIa) zum Ceramidglukosid (IV), d. h. zum Glukocerebrosid, erfolgt. Diese Zwischenstufen werden tatsächlich bei Morbus Gaucher vermehrt gefunden. Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die im Hirn gespeicherten Cerebroside an Ort und Stelle gebildet werden.

In der *Milz* bestehen für die *Herkunft der Glukocerebroside* bessere Anhaltspunkte. Die Milzcerebroside gleichen im Gegensatz zu den Hirncerebrosiden

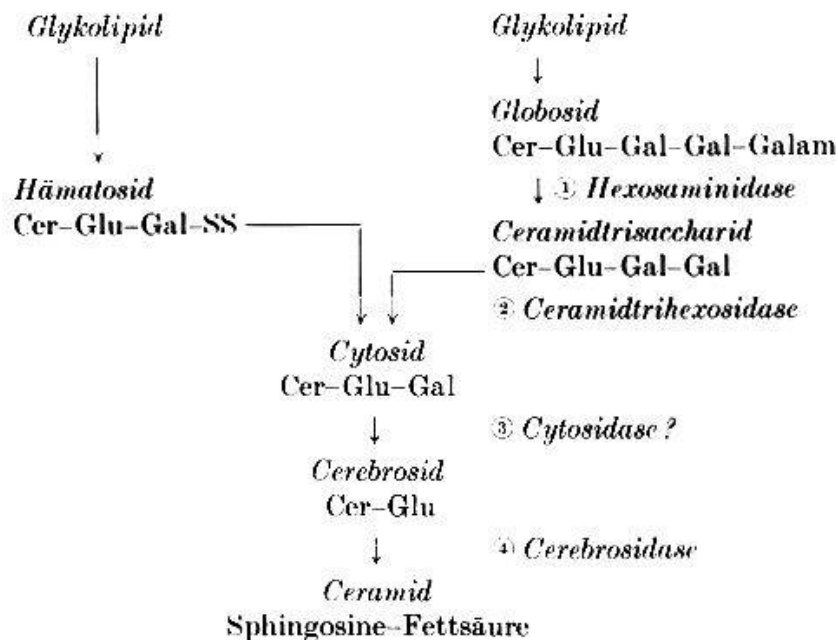
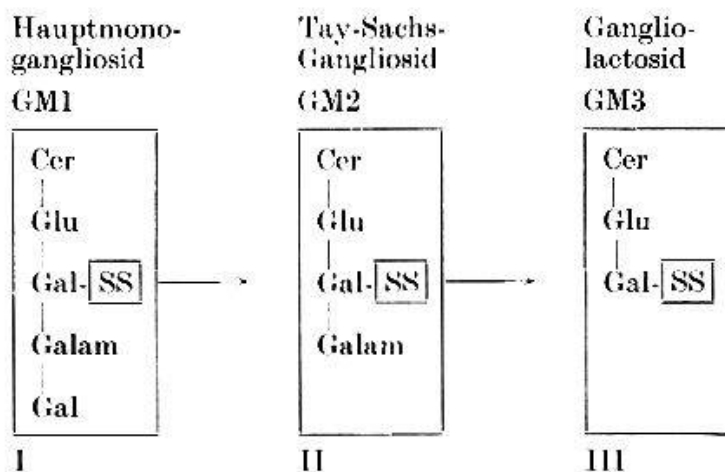


Abb. 5. Links: Abbau nach PHILIPPART u. Mitarb. (1965). Rechts: Abbau nach SUOMI und AGRANOFF (1965) sowie nach STATTER und SHAPIRO (1965). Abkürzungen s. Abb. 3 und 4.

GANGLIOSIDE



ASIALOGANGLIOSIDE

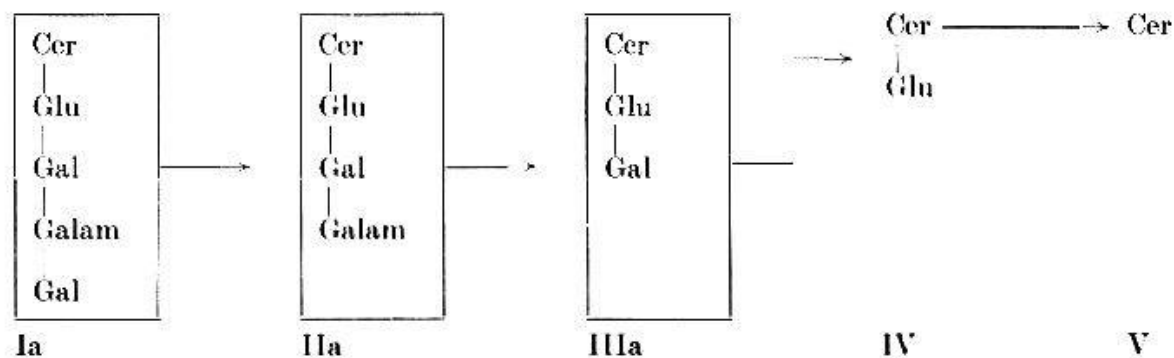


Abb. 6. Möglichkeiten des Gangliosidabbaus. Erklärungen s. Text. Abkürzungen s. Abb. 3 und 4 (JATZKEWITZ 1965).

strukturell den Glykolipiden der Erythrocyten (YAMAKAWA u. Mitarb. 1963; STATTER und SHAPIRO 1965). Diese Tatsache bestätigt die Annahme, daß die Milzcerebroside Abkömmlinge komplexer Glykolipide alternder Blutzellen darstellen, die in der Milz abgefangen werden. Abb. 5 zeigt zwei Hypothesen, die für den Katabolismus der in den Erythrocyten vorkommenden Vorstufen des Cerebrosids in der Milz vorgeschlagen wurden. Die eine Hypothese stammt von PHILLIPART u. Mitarb. (1965). Diese Autoren haben in der Milz neben einer 400–700fachen Cerebrosidvermehrung auch eine 8–15fache Hämatosid-(Ceramid-Glukose-Galaktose-Sialinsäure-) und eine 1–4fache Cytosid-(Ceramid-Glukose-Galaktose-)erhöhung gefunden. Sie nahmen deshalb das Hämatosid als Vorstufe des Cerebrosids an. Die zweite Hypothese wurde von SUOMI und AGRANOFF (1965) sowie von STATTER und SHAPIRO aufgestellt (1965). Diese Autoren schlugen das Globosid als Vorstufe des Cerebrosids vor. Sowohl Hämatosid wie Globosid sind Hauptglykolipide des Stromas der Säugetier-Erythrocyten. Da es auf Grund der Struktur dieser Glykolipide unwahrscheinlich ist, daß sich das eine vom andern ableitet, stammen die Cerebroside möglicherweise von beiden ab.

MOTULSKY u. Mitarb. (1958) fanden bei Morbus Gaucher eine verkürzte Lebensdauer der roten Blutkörperchen. Dadurch könnte ein erhöhtes Angebot von Glykolipiden und folglich von Cerebrosiden in der Milz entstehen. Dies würde eine Ansammlung von Cerebrosiden in der Milz, die infolge Enzymmangels nicht degradiert würden, beschleunigen. Der Abbau von Globosid umfaßt mehrere Stufen bzw. Zwischenprodukte, die von verschiedenen Enzymen katalysiert werden. Das Fehlen eines jeden dieser Fermente kann zur Anreicherung von Metaboliten führen; denn der Organismus scheint unfähig diese weiter zu verwerten.

2. Cytosidose

Diese Krankheit entsteht durch Ansammlung des Cytosids, der unmittelbaren Vorstufe des Cerebrosids (Abb. 5). Bis jetzt wurde erst ein Fall beschrieben, und zwar von JERVIS u. Mitarb. (1962). Sie beobachteten eine dem Morbus Gaucher ähnliche Krankheit, bei der das in der Milz gespeicherte Material nicht ein Cerebrosid, sondern hauptsächlich ein Cytosid (ROSENBERG 1962) war. Leider fehlt der Nachweis eines Enzymmangels, nämlich der Cytosidase. Auch ist zu erwähnen, daß das Fettsäuremuster des gespeicherten Cytosids weder mit demjenigen der potentiellen Vorstufen (Erythrocytenglykolipide) noch seiner Derivate (Cerebroside) übereinstimmt; denn es weist mehr kurzkettige Fettsäuren (mehr solche mit 18 und 20 C-Atomen, statt mit 24) auf. Der Grund für diese Abweichung ist unklar. Es ließe sich zwar denken, daß der Körper versucht, das angereicherte Material irgendwie abzubauen und folglich die Degradation des Cytosidmoleküls mit einer Kettenverkürzung der Fettsäuren beginnt. GERSTL u. Mitarb. (1962) sowie JATZKEWITZ u. Mitarb. (1962) zeigten, daß bei bestimmten Demyelinisationen (u. a. auch in Plaques von multipler Sklerose) die Fettsäuren mit 24 C-

Atomen in geringeren Mengen vorkommen als bei Gesunden; allerdings beziehen sich die genannten Befunde nicht speziell auf Fettsäuren der Cerebroside, sondern auf diejenigen von Totallipidextrakten oder Fraktionen, die keine Cerebroside enthalten.

3. Ceramid-Trihexosidose (Fabrysche Krankheit)

Die Fabrysche Krankheit, die auch als Angiokeratoma corporis diffusum bezeichnet wird, haben SWEELEY und KLIONSKY (1963) erst kürzlich als Sphingolipidose erkannt, indem sie das Ceramid-Trihexosid, die Vorstufe des Cytosids, und auch das Ceramid-Dihexosid als Speichersubstanz aus formalinfixiertem Nierenmaterial isolierten. Das Trihexosid überwog. Auch fanden BRADY u. Mitarb. (1967) in unfixiertem, frischem Gewebe von Lymphknoten und Dünndarmmucosa nur Ceramid-Trihexosid, so daß der Name Ceramid-Trihexosidose für diese Krankheit berechtigt scheint. Sie ist geschlechtsgebunden und rezessiv vererbbar. Das Krankheitsbild ist nur beim männlichen Geschlecht voll ausgeprägt. Frauen können als Trägerinnen des Gens symptomfrei sein oder milde Krankheitserscheinungen aufweisen. Die Krankheit beginnt meistens mit Hautsymptomen. Histologisch findet man neben einer Verdickung der Arterienmedia, die durch Ablagerungen von hellem, hyalinem Material entsteht, hauptsächlich Speicherzellen in den reticuloendothelialen Geweben neben einer generalisierten Lipidspeicherung in den Nervenzellen. Die Erkrankung des Nervensystems betrifft besonders Neurone, die zum autonomen Nervensystem gehören, daneben aber auch solche, die in verschiedenen Regionen des Zentralnervensystems lokalisiert sind. Wie weit die klinischen Symptome des Nervensystems durch Lipidspeicherung in den Neuronen oder durch eine cerebrovasculäre Beteiligung bedingt sind, ist nicht immer mit Sicherheit zu entscheiden. Läsionen treten außer im Nerven- und reticuloendothelialen System auch in Haut, Nieren, Muskeln und in der Darmwand auf.

Das Fettsäuremuster des Ceramid-Trihexosids ist demjenigen des Globosids so ähnlich, daß eine metabolische Verwandtschaft zwischen den beiden angenommen werden kann.

Daß die Speicherung des Ceramid-Trihexosids durch einen Enzymdefekt zustande kommt, haben BRADY u. Mitarb. (1967) erst kürzlich gezeigt. Sie normierten die Ceramid-Trihexosidase-Aktivität in Biopsien von Dünndarmmucosa von sechs Patienten mit bösartigen Tumoren und sechs Freiwilligen mit Hilfe von Mikromethoden. In der Dünndarmmucosa von zwei an Fabryscher Krankheit leidenden Männern fehlte die Ceramid-Trihexosidase-Aktivität vollständig, während sie bei einer heterozygoten Frau um 60–80% vermindert war.

4. Globosidose

Diese Krankheit wurde von SANDHOFF u. Mitarb. (1967) beschrieben. Sie berichteten von einem Fall, dessen Stoffwechselstörung sie als Tay-Sachs-

sche Krankheit mit visceraler (Nieren, Milz, Leber) Speicherung von Globosiden (Abb. 5) bezeichneten. Im frischen Hirngewebe war das Tay-Sachs-Gangliosid (GM2) und das entsprechende Asialogangliosid gespeichert (Abb. 6). Das letztere kam in höherer Konzentration als beim gewöhnlichen Morbus Tay-Sachs vor. Da alle drei erwähnten Speichersubstanzen als Endgruppe ein Galaktosamin aufweisen, wurde das Fehlen einer Hexosaminidase vermutet. Die Aktivität der letzteren wurde deshalb gemessen. Es zeigte sich, daß die N-Acetylhexosaminidase fast vollständig fehlte, und zwar nicht nur in den visceralen Organen, sondern auch im Hirn. Die beiden gleichzeitig untersuchten gewöhnlichen Tay-Sachs-Fälle wiesen normale Aktivitäten auf. Somit kommt auch bei dieser Lipidspeicherkrankheit ein Enzymdefekt als Ursache in Frage.

5. Sphingomyelinose (Niemann-Picksche Krankheit)

Diese Krankheit ist durch Anhäufung von Sphingomyelin in Endothel-, Mesenchym- und Parenchymzellen fast aller Organe und Gewebe charakterisiert. Das Fettsäuremuster des Sphingomyelins im Gehirn bei infantilen Fällen von Niemann-Pickscher Krankheit gleicht stark demjenigen beim normalen Foetus, indem die Stearinsäure gegenüber den langkettigen Fettsäuren verhältnismäßig vermehrt ist. Dies scheint jedoch ein unspezifischer Befund zu sein, da STÄLLBERG-STENHAGEN und SVENNERHOLM (1965) gezeigt haben, daß diese Abnormität allen infantilen Formen von erblichen Lipidstoffwechselstörungen eigen ist.

Neben der Sphingomyelinansammlung besteht in vielen Organen gleichzeitig eine so große Cholesterinvermehrung, daß FREDRICKSON (1966) die Niemann-Picksche Krankheit eine Sphingomyelin-Sterol-Lipidose nannte. Die Bedeutung der Cholesterinspeicherung ist allerdings nicht bekannt.

Wie bei Morbus Gaucher scheint auch bei dieser Krankheit nicht die Synthese (CROCKER und MAYS 1961), sondern der Abbau des Sphingomyelins gestört zu sein. Die Messung der Aktivität des sphingomyelin-spaltenden Enzyms wurde beim Menschen an Leberbiopsien durchgeführt, da Vorversuche an gesunden Ratten gezeigt hatten, daß die Leber die höchste Fermentaktivität besitzt. BRADY u. Mitarb. (1966) fanden, daß die Sphingomyelinase-Aktivität in der Leber von Niemann-Pick-Kranken nur 7% derjenigen von Kontrollpatienten ausmachte. Es handelte sich bei allen untersuchten Fällen um die infantile Form der Krankheit. In einem Fall von Sphingomyelinose wurde auch in der Niere das Fehlen jeglicher Enzymaktivität festgestellt. BRADY (1967) zeigte zudem eine starke Verminderung (auf 0–20% normal) der Sphingomyelinase-Aktivität in den weißen Blutkörperchen sowie in Extrakten von Hautgewebekulturen.

6. Galaktocerebrosulfatidose (metachromatische Leukodystrophie)

Bei der metachromatischen Leukodystrophie (MLD), die im Gegensatz zu früheren Ansichten auch eine Lipidspeicherkrankheit darstellt, wird eine

übermäßige Ansammlung von Cerebrosulfatiden in verschiedenen Geweben, so besonders im Hirn (Phagocyten, Neuronen und Glia) und in den Nieren gefunden. Es handelt sich beim Speicherprodukt um das normalerweise vorkommende Galaktocerebrosulfatid. MALONE und STOFFYN (1966 und 1967) wiesen nach, daß bei der MLD die Sulfatide der weißen Substanz des Gehirns 5fach, der Nieren 20fach und des peripheren Nerven 2fach vermehrt waren. Die Sulfatide besaßen die gleiche chemische Struktur wie diejenigen des normalen Gewebes. Ihre Fettsäuren zeigten zur Hauptsache ein normales Muster, welches aber für jedes Gewebe charakteristisch war. Daraus geht hervor, daß sich das Fettsäuremuster der Sulfatide (wie es auch für die Cerebroside zutrifft) als für ein bestimmtes Organ spezifisch erwies. Diese Tatsache schließt einen Transport von überschüssigen Sulfatiden vom Hirn zu den Nieren bei der MLD aus und macht eine Synthese in loco wahrscheinlich.

Der metabolische Defekt scheint in einem Mangel an Schwefelsäureesterasen zu liegen. Im normalen menschlichen Gewebe wurden drei verschiedene, als Arylsulfatasen A, B und C bezeichnete Fermente gefunden (AUSTIN u. Mitarb. 1965), welche die Hydrolyse von Schwefelsäureestern katalysieren. Die Arylsulfatasen A und B sind lösliche, d. h. im Cytoplasma vorkommende Enzyme, die sich durch elektrophoretisches Verhalten und pH-Optimum voneinander unterscheiden, während die Arylsulfatase C unlöslich ist. Bei MLD-Patienten wurde eine herabgesetzte Aktivität der Arylsulfatase A gefunden; unter den gleichen Patienten befanden sich zwei Geschwister, die zusätzlich eine Verminderung der andern Sulfatasen aufwiesen. Der Enzymmangel wurde im Rindengrau, in der weißen Substanz sowie in Nieren und Leber gefunden (AUSTIN u. Mitarb. 1965). MEHL und JATZKEWITZ (1965) konnten mit natürlichem Substrat (S^{35} -Cerebrosulfat) zeigen, daß die Arylsulfatase A dasjenige Enzym ist, das normalerweise die Cerebroside-sulfatid-Hydrolyse katalysiert. Sie bestätigten die vollkommene Abwesenheit dieser Enzymaktivität in den Nieren von Patienten mit MLD. Zudem fanden sie, daß die Cerebroside-sulfatase normalerweise aus zwei Fraktionen bestand, einer hitzelabilen und einer hitzestabilen. Die hitzelabile Komponente zeigte Arylsulfatase-A-Aktivität und fehlte beim MLD-Patienten, während die hitzestabile Komponente in normalen Mengen vorkam. Die mit dieser Entdeckung in Zusammenhang stehenden Ergebnisse sind von JATZKEWITZ (1966) kürzlich zusammengefaßt worden.

7. Gangliosidosen (amaurotische Idiotien)

Amaurotische Idiotien sind ein Sammelbegriff für eine klinisch definierte Krankheitsgruppe, deren gemeinsame Ätiologie aber noch keineswegs gesichert ist. Im Gegensatz zu den übrigen Sphingolipidosen stehen durchwegs die neurologischen Symptome im Vordergrund. Am besten bekannt ist die infantile Form, die als Tay-Sachssche Krankheit bezeichnet wird (Auftreten der Symptome innerhalb der ersten 10 Monate, Lebensdauer 2-3 Jahre). Sie ist klinisch durch Retinopathie und Schwachsinn, histochemisch durch

Speicherung von Gangliosiden im zentralen Nervensystem und Auge charakterisiert. KLENK (1939) legte den Grundstein für die weitere Forschung der Ganglioside und Gangliosidosen, indem er als erster Ganglioside aus Gehirnen von Tay-Sachs-Patienten isolierte. Die einzelnen Formen der amaurotischen Idiotien unterscheiden sich voneinander durch verschiedenes Erkrankungsalter und im Krankheitsverlauf. Die kongenitale Form zeichnet sich durch einen rasch letalen Verlauf von nur wenigen Wochen aus. Die spätinfantile Form beginnt in den ersten 2–4 Jahren (Überlebensdauer mehrere Jahre), die juvenile zwischen dem 4. und dem 10. Altersjahr (Lebensdauer höchstens bis zum 20. Altersjahr) und die adulte mit der Pubertät (Patient überdauert das 20. Lebensjahr). Bei allen Formen findet man histopathologisch eine Glykolipidspeicherung, besonders in den Ganglienzellen des Nervensystems. Meist geht mit der Speicherung eine Nekrobiose der Speicherzellen, eine Gliaproliferation und bei den infantilen Fällen eine Demyelinisation einher.

Neben den erwähnten klassischen Formen von amaurotischen Idiotien gibt es noch sogenannte neuroviscerale Gangliosidosen, die aus einem heterogenen Krankheitsgut bestehen. Die Krankheitsbilder manifestieren sich meistens im ersten Lebensjahr (Lebensdauer 1–2 Jahre). Neben den Veränderungen am Nervensystem finden sich glykolipidbeladene Histiocyten in Leber, Milz und andern visceralen Organen.

Gangliosidose bedeutet Speicherung oder Vermehrung einzelner oder mehrerer Ganglioside. Bei den klassischen Formen der amaurotischen Idiotie gelang es bis jetzt nur für die infantile Form (Tay-Sachs), die Art des gespeicherten Gangliosids zu ermitteln (s. im folgenden Abschnitt: GM2-Gangliosidose). Bei den übrigen Formen steht die Identität des gespeicherten Gangliosids noch nicht fest. Es ist überhaupt nicht sicher, ob wirklich in jedem Fall eine Gangliosidose vorliegt, da nicht selten die chemische Bestimmung keine oder nur eine geringe Vermehrung des Gangliosidgehaltes ergeben hat. Dafür wurden in letzter Zeit einzelne Fälle von generalisierten Gangliosidosen beschrieben, deren Ganglioside chemisch identifiziert wurden. Darunter finden sich eine sogenannte GM1-, aber auch eine GM2- und eine GM3-Gangliosidose; die letztere stellt eher eine Mischform dar. Solche Gangliosidosen sind zwar bisher nur in Einzelfällen bekannt, beanspruchen aber ein erhebliches theoretisches Interesse und werden deshalb auch in den folgenden Abschnitten kurz behandelt.

Bei den bis jetzt sicher identifizierten Speichersubstanzen handelt es sich um Monosialoganglioside (GM1, GM2, GM3, Abb. 6). Diese lassen ähnliche Fettsäuremuster erkennen (SVENNERHOLM 1967) und scheinen deshalb metabolisch miteinander verwandt zu sein. Für den Katabolismus der Monosialoganglioside werden zwei Wege vermutet (Abb. 6). Entweder erfolgt der Abbau nach Abspaltung der Sialinsäure über die neuraminsäurefreien Derivate (Abb. 6 Ia–IIIa) oder vor der Abspaltung, von den höheren zu den niederen Homologen der Ganglioside mit anschließender Abtrennung der Sialinsäure und Abbau zum Ceramid (I–V). Es gelang SANDHOFF u. Mitarb. (1964), an Hand von In-vitro-Versuchen mit Nieren-, Milz- und Hirngewebe

von Säugern nachzuweisen, daß das Ceramid-Tetrasaccharid (= Asialogangliosid von GM1) über das Ceramid-Tri- und Disaccharid (Abb. 6 Ia-IIIa) sowie über das Glukocerebrosid zu Ceramid abgebaut werden kann. Diese Beobachtung schließt allerdings einen möglichen Weg über die sialinsäurehaltigen Zwischenstufen nicht aus.

Es sei noch bemerkt, daß nach JATZKEWITZ (1966) die Vermehrung eines bestimmten Gangliosids immer von derjenigen eines sialinsäurefreien Derivats (= entsprechendes Asialogangliosid) begleitet ist. Diese Tatsache ließe sich vielleicht damit erklären, daß das vermehrte Gangliosid den Abbau des entsprechenden Asialogangliosids hemmt. Z. B. stellten FROHWEIN u. Mitarb. (1967) fest, daß das GM2 den Abbau des entsprechenden Asialogangliosides, also die Hexosaminidase hemmte.

a) *GM2-Gangliosidose* (Tay-Sachssche Krankheit): Das Gangliosid GM2, das in Abb. 6 dargestellt ist, besitzt ein Galaktosemolekül weniger als das GM1-Gangliosid. Das letztere ist dasjenige Monosialogangliosid, das im normalen Hirn in größter Menge vertreten ist (20% der Ganglioside). Das GM2 kommt normalerweise im Gehirn nur in sehr geringen Mengen vor (0.5-6%), während es im Tay-Sachs-Hirn außerordentlich stark vermehrt ist (80-90% des Gesamtgangliosidgehaltes).

Einen Fall von Morbus Tay-Sachs mit generalisierter Beteiligung beschrieben EEG-OLOFSSON u. Mitarb. (1966) sowie SVENNERHOLM (1967). Der Verlauf dieser Krankheit war für die Tay-Sachssche Krankheit typisch, abgesehen von der etwas verlängerten Lebensdauer (4 Jahre). Im *Hirn* ließ sich neben der sehr starken Vermehrung von GM2 und des entsprechenden Asialogangliosids auch eine geringe von GM3 sowie dessen Asialogangliosid und Glukocerebrosid nachweisen. An sich würde man bei einem Block im Abbau vom GM2 zu GM3 das Gegenteil erwarten: Verminderung von GM3 und Vermehrung von GM1. Eine Störung im Aufbau von GM2 zu GM1 wäre deshalb naheliegender, was durch das Fehlen einer Galaktotransferase bedingt sein könnte.

Besonders beachtenswert ist bei diesem Fall, daß in den *visceralen* Organen (Milz und Leber) die Gangliosidkonzentration erhöht war. Neben der Vermehrung von GM3, dem normalen Hauptgangliosid der visceralen Organe, wurde auch eine solche von GM2 in gleichem Ausmaß beobachtet. Die Analyse des Fettsäuremusters und das Vorkommen von Sphingosin mit 20 C-Atomen läßt vermuten, daß ein Teil des GM2-Gangliosids der Leber im Nervensystem synthetisiert und erst anschließend in die Leber und Milz transportiert wurde. Die zur GM2-Speicherung im Hirn hinzukommende Vermehrung von Gangliosiden in extraneuralen Organen weist darauf hin, daß vom biochemischen Standpunkt aus die Tay-Sachssche Krankheit eine generalisierte Stoffwechselstörung zu sein scheint. Dies wird durch die elektronenmikroskopische Arbeit von WALLACE u. Mitarb. (1967) bestätigt, die bei Tay-Sachs-Patienten in der Leber lamellierte Körperchen fanden, die den Speicherprodukten in Nervenzellen glichen. Ähnliche Befunde scheinen in der klassischen Literatur zu fehlen, da früher die Methoden für den Nach-

weis von Glykolipiden nicht genügten. Es ist vorauszusehen, daß zukünftig auch bei andern Tay-Sachs-Fällen eine extraneurale Gangliosidspeicherung gefunden wird.

b) *GM1-Gangliosidose*: Diese Krankheit entspricht klinisch einer neurovisceralen Gangliosidose. Sie manifestiert sich innerhalb der ersten zwei Lebensjahre, und zwar zuerst mit neurologischen Symptomen. Unter verschiedener Bezeichnung wurde sie schon einige Male beschrieben, und zwar von JATZKEWITZ und SANDHOFF (1963), von GONATAS und GONATAS (1965) sowie von O'BRIEN u. Mitarb. (1965). Die letzteren Autoren fanden, daß das GM1-Gangliosid 84% aller Ganglioside der grauen Substanz ausmacht und daß es auch das einzige in der Leber und Milz vorkommende Gangliosid ist. GONATAS und GONATAS zeigten an ihrem Fall – allerdings nur histologisch –, daß neben Leber und Milz auch Lymphknoten, Knochenmark und Lungen am Speicherungsprozeß beteiligt sein können. Als Ursache für die GM1-Gangliosidose läßt sich ein Mangel an Ceramid-Tetrahexosidgalaktosidase vermuten, der den Abbau von GM1 zu GM2 erschwert. Der Nachweis eines entsprechenden Enzymdefektes steht noch aus.

c) *Mischformen*: Als Beispiel sei auf einen interessanten Fall hingewiesen, bei dem es sich um eine neuroviscerale Gangliosidose mit Speicherung von zwei Gangliosiden handelt. Dieser wurde von JÖRGENSEN u. Mitarb. (1964) beschrieben und als Niemann-Picksche Krankheit mit neuronaler Speicherung von sauren Glykolipiden bezeichnet. Die Krankheit manifestierte sich im Alter von 6 Monaten, wobei die Splenomegalie als klinisches Symptom hervorstach. Auf Grund dieses Befundes würde eine Vermehrung des GM3-Gangliosids erwartet, da dieses das Hauptgangliosid der normalen Milz ist. Chemische Analysen wurden von PILZ u. Mitarb. (1966) leider nur an der Hirnrinde durchgeführt, da für die Untersuchung der visceralen Organe nicht genügend Material zur Verfügung stand. Diese Autoren fanden in der Hirnrinde eine Vermehrung des Ceramidlactosids (Cytosid oder Asialogangliosid des GM3) sowie des GM3- und GM2-Gangliosids. Das Mengenverhältnis betrug 10:2:3, während sich in der normalen grauen Substanz praktisch weder Cytosid noch GM3 und nur kleine Mengen von GM2 nachweisen lassen. Geringe Mengen von Glukocerebrosid, das normalerweise nicht im Hirn vorkommt, wurden ebenfalls in der Rinde beobachtet. Die Übereinstimmung der Fettsäuremuster ließ vermuten, daß wahrscheinlich auch das Ceramidlactosid vom Gangliosidstoffwechsel stammt.

Trotzdem dieser Fall als Mischform imponiert, ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß es sich primär um eine GM3-Gangliosidose handelte. Dies würde bedeuten, daß die zusätzlich vorhandenen Speichersubstanzen, nämlich das Cytosid (Asialogangliosid von GM3) und das GM2-Gangliosid sekundär angefallen wären, als Derivat bzw. Vorstufe des gespeicherten GM3-Gangliosids. Zudem scheint es möglich, daß das Cytosid zufolge jahrelanger Formalineinwirkung eventuell erst post mortem aus dem GM3-Gangliosid hervorgegangen war (Formalin bewirkt eine Abspaltung von Sialinsäure, wobei das Gangliosid in ein Asialogangliosid übergeführt

werden kann). Somit wäre das Mengenverhältnis der Speichersubstanzen ursprünglich zugunsten des GM3-Gangliosids verschoben gewesen und die Bezeichnung dieses interessanten Falles als GM3-Gangliosidose wäre berechtigt.

Schlußfolgerungen

1. Sphingolipidosen: Eine neue Gruppe von enzymatisch bedingten Stoffwechselentgleisungen

Das Verständnis der hier geschilderten Stoffwechselkrankheiten ist seit kurzem in das für unsere Zeitepoche typische Stadium der molekularbiologisch-genetischen Orientierung eingetreten. Bereits sind andere Leiden bekannt (klassisches Beispiel: die Glykogenspeicherkrankheit vom Typ I, zuerst als hepato-renale Glykogenose bezeichnet), die in ähnlicher Weise zuerst als seltene Organkrankheiten aufgefaßt wurden und sich durch den Nachweis eines Enzymdefektes als «inborn error of metabolism» (GARROD 1908) entpuppten. Genau so scheint es sich mit den nunmehr unter dem Sammelbegriff der «*Sphingolipidosen*» vereinigten Krankheitsbildern (Tab. 1) zu verhalten. Zwar durfte man auf Grund einfacher histochemischer Untersuchungen (Sudan-Färbung) schon seit längerer Zeit vermuten, daß z. B. zwischen der Gaucherschen Hepatosplenomegalie und der amaurotischen Idiotie von Tay-Sachs gewisse verwandtschaftliche Beziehungen herrschen, aber auch der scharfsinnigste Kliniker wäre seinerzeit nicht in der Lage gewesen, die Fabrysche Hautkrankheit ebenfalls in den gleichen Symptomenkreis einzuordnen oder dessen Verwandtschaft mit der Niemann-Pickschen Krankheit vorauszusagen. Dank den bahnbrechenden Untersuchungen von AUSTIN (1965), BRADY (1965, 1966, 1967), JATZKEWITZ (1962, 1963, 1966) und SVENNERHOLM (1964, 1967) und ihren Mitarbeitern können wir heute annehmen – in einigen Fällen mit Sicherheit –, daß diesen scheinbar so verschiedenartigen Speicherkrankheiten bestimmte *Enzymdefekte* zu Grunde liegen. Und zwar handelt es sich um Enzyme, welche normalerweise an definierter Stelle beim Abbau (und eventuell auch beim Aufbau) der komplexen Sphingolipidmoleküle eingreifen müssen, um einen geregelten Zellstoffwechsel zu gewährleisten. Fehlt eines (oder eventuell mehrere) dieser Enzyme, so häufen sich bestimmte Metaboliten an Ort und Stelle an und lösen ihrerseits jene Manifestationen aus, die auf klinischer Ebene die Symptomatologie der Krankheit bestimmen.

2. Systematik der Sphingolipidosen: Wandel der Kriterien

Die Sphingolipidosen stehen gegenwärtig mit im Vordergrund des Interesses der *neurochemischen* Forschung. Das hat seine Bewandnis darin, daß diese Lipidmoleküle zu den besonders wichtigen Bausteinen des Nervensystems gehören. Diese Tatsache darf aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß Sphingolipide ubiquitär im Organismus vorkommen und daß die Erfor-

Tabelle 1

GM1 = Gangliosid GM1 (Nomenklatur von SVENNERHOLM 1964). GM2 = Gangliosid GM2. GM3 = Gangliosid GM3. Asialo 1 = GM1 minus Sialinsäure. Asialo 2 = GM2 minus Sialinsäure. Asialo 3 = GM3 minus Sialinsäure.

Krankheit	Speichersubstanzen	Mangelndes Enzym
M. Tay-Sachs mit visceraler Globosidspeicherung	Globosid	Hexosaminidase (SANDHOFF u. Mitarb. 1967)
M. Fabry	Ceramidtrihexosid	Ceramidtrihexosidase BRADY u. Mitarb. 1967)
Abnormer M. Gaucher	Cytosid	Cytosidase? (Nachweis fehlt)
M. Gaucher	Glukocerebrosid	Cerebrosidase (BRADY 1966)
M. Niemann-Pick	Sphingomyelin	Sphingomyelinase (BRADY u. Mitarb. 1966)
Metachromatische Leukodystrophie	Cerebrosulfatid	Cerebrosidsulfatase (MEHL und JATZKEWITZ 1965, AUSTIN u. Mitarb. 1965)
GM1-Gangliosidose	GM1 Asialo 1	Nachweis fehlt
GM2-Gangliosidose	GM2 Asialo 2	Nachweis fehlt
Gemischte Gangliosidose	GM2 GM3 Asialo 3	Nachweis fehlt

schung ihres normalen und pathologischen Stoffwechsels keineswegs nur in die Domäne der Neurobiologie gehört. Bezeichnenderweise setzte die biochemische Abklärung an jenen Organen ein, wo die Speichersubstanzen in auffallenden Mengen anfielen, also beim Morbus Gaucher in Milz und Leber und bei der Tay-Sachsschen Krankheit im Gehirn. Dennoch lehrt uns die Enzymmangel-Hypothese, daß hier keine Organkrankheiten, sondern molekuläre Fehlleistungen vorliegen. *Die zwar offenkundige und oft scheinbar einseitige Organlokalisation ist lediglich Ausdruck einer normalerweise besonders großen Substratmenge bestimmter Organe oder Organsysteme.* Die Gaucherschen Speichersubstanzen sind deshalb in der Milz stark vermehrt, weil hier infolge des fehlenden Enzyms die Glykolipide der im Mäuserungsprozeß massenhaft anfallenden Erythrocyten nicht mehr abgebaut werden können. In andern Organen kommt wahrscheinlich das Enzym normalerweise auch vor, jedoch fällt das Substrat quantitativ weniger ins Gewicht und dementsprechend zeitigt der Enzymmangel keine nennenswerten klinischen Folgen. Immerhin kann das Speicherprodukt in submikroskopischen Mengen erfaßt

werden, sofern empfindliche Methoden zur Anwendung kommen. So haben kürzlich BISCHOFF u. Mitarb. (1967) bei Morbus Gaucher auch im peripheren Nerven (Biopsiepräparate) mit Hilfe des Elektronenmikroskopes typische Speicherprodukte gefunden, die im Lichtmikroskop nicht eindeutig als solche erkannt werden konnten. Ähnlich bei der Niemann-Pickschen Krankheit! Hier findet man mit Hilfe moderner Untersuchungsmethoden die fehlende Enzymaktivität in Milz, Leber, Leukocyten und Hautgewebekultur (BRADY 1967), das gespeicherte Sphingomyelin oder mindestens die auf Speicherung verdächtigen Schaumzellen nicht mehr allein in Milz und Leber, sondern auch in den Lymphknoten, im Knochenmark, in der Haut, in Lunge und Nieren und auch im Nervensystem. Ähnliche Verhältnisse bestehen auch bei den andern Sphingolipidosen. Das hat nun in letzter Zeit dazu geführt, daß die Systematik dieser Krankheiten das frühere, klinisch-pathologische Kriterium der Organmanifestation zu Gunsten des chemischen, also des gespeicherten Moleküls oder des fehlenden Enzyms abgelöst hat (s. Tab 1). *Das bedeutet, daß in Zukunft nicht mehr Symptome, sondern Kausalfaktoren die Systematik dieser Krankheiten bestimmen sollen.*

3. Zur Frage der sogenannten Unterformen

Die bei einzelnen Sphingolipidosen vorgeschlagene Einteilung in Unterformen basiert heute zum großen Teil auf dem Manifestationsalter, weil sich damit gewisse Unterschiede im Krankheitsverlauf und in der Symptomatologie am besten erfassen lassen. Als Beispiel sei an die verschiedenen Unterformen der amaurotischen Idiotien erinnert, bei denen man neben kongenitalen auch infantile, spätinfantile, juvenile und adulte Formen differenziert. Da sich jedoch aus einer solchen Systematik kein innerer Zusammenhang ergibt, blieb sie weitgehend unbefriedigend. Allerdings weisen andere Sphingolipidosen weniger Unterformen auf, z. B. nur zwei wie bei Morbus Gaucher, die im Lichte der Enzymmangel-Theorie leicht verständlich sind; *denn es scheint eine Korrelation zu bestehen zwischen der Schwere des Enzymdefektes einerseits und dem zeitlichen Auftreten und der Schwere des Krankheitsbildes anderseits.* BRADY (1967) beobachtete, wie schon weiter oben ausgeführt wurde, daß bei der infantilen Form des Morbus Gaucher das Enzym in der Milz vollständig fehlte, wogegen bei den adulten Formen eine Erniedrigung der Enzymaktivität in größerem Ausmaß, bei einer 61jährigen Patientin aber nur eine geringfügige vorkam. Man wird deshalb den Schluß ziehen dürfen, daß sich die Anhäufung von Metaboliten bei geringgradigen Enzymdefekten nur langsam vollzieht und infolgedessen die Speicherkrankheit erst im späteren Lebensalter und in milder Form auftritt. Umgekehrt ist der Krankheitsverlauf bei einem schweren Enzymdefekt akut: Es kommt hier zur infantilen Form, bei welcher die rasch einsetzende Speicherung zudem noch die Vulnerabilität des heranreifenden Gehirns belastet, was zu schwersten Läsionen und rasch letalem Verlauf führt. Sollten sich die bei Morbus Gaucher erhobenen Befunde mehren und sich auch bei den Unterformen

anderer Sphingolipidosen beobachten lassen, werden zukünftige Untereinteilungen nicht mehr in erster Linie auf dem Krankheitsbeginn, sondern auf der Schwere des Enzymdefektes basieren und damit das Verständnis der verschiedenen Erscheinungsformen merklich erleichtern.

Die Beziehung zwischen Schwere des Enzymdefektes und des Krankheitsbildes äußert sich übrigens bei der Fabryschen Krankheit in der Form, daß die homozygoten Männer den totalen Enzymdefekt (Ceramid-Trihexosidase-Mangel) und ein vollentwickeltes Leiden aufweisen, während die heterozygoten Frauen nur eine Verminderung der Enzymaktivität und entsprechend schwach ausgeprägte Symptome haben.

4. Sphingolipidosen als Modell der biochemischen Forschung

Am Beispiel der Sphingolipidosen wird aufs neue die Bedeutung gewisser Krankheiten für die biochemische Forschung aufgezeigt. Die Anreicherung der Sphingolipid-Metaboliten in bestimmten Organen bzw. Zellen ließ erkennen, daß hier ein Naturexperiment vorliegt, in welchem die Folgen eines spezifischen Enzymmangels ad oculos demonstriert werden. KLENK war der erste, der die einmalige Gelegenheit des ungewöhnlichen Lipidangebots bei der Tay-Sachsschen Krankheit erfaßte, um nähere Aufschlüsse über Struktur und Stoffwechsel dieser komplexen Moleküle zu erhalten. Zunächst isolierte er ein saures Glykolipid, dessen Säureanteil er später als Neuraminsäure identifizierte. An die Konstitutionsaufklärung dieses Moleküls, welches er als Gangliosid bezeichnete, leistete er in jahrelangen Bemühungen einen wesentlichen Beitrag.

Ein besonders schönes Beispiel sind auch die Arbeiten von JATZKEWITZ (Zusammenfassung 1966) und von AUSTIN (1965), die bei der metachromatischen Leukodystrophie zuerst das gespeicherte Lipid als Cerebrosulfatid identifizierten und dann das Fehlen des entsprechenden Abbauf fermentes, einer Sulfatase, ebenso nachwiesen.

Die weitere Forschung wird zunächst noch zahlreiche Lücken mit exakten Beweisführungen schließen müssen, die heute erst durch Vermutungen überbrückt werden. Besonders interessant wäre die Aufklärung der Frage, wie weit es sich bei den Enzymdefekten der Sphingolipidosen um Mutationen der Struktur- oder der Kontrollgene handelt.

So betrachtet scheint die biochemische Forschung ganz einseitig als Nutznießer der durch die Natur in Form seltener Krankheitsbilder angebotenen Forschungsmöglichkeiten. Es darf aber zum Schluß doch auch erwähnt werden, daß die neuen Erkenntnisse schon heute dem Kliniker leistungsfähige Werkzeuge für die diagnostische Abklärung dieser seltenen, aber schweren Leiden geliefert haben, und es steht zu hoffen, daß bald einmal auch der Weg zu deren kausaler Therapie gangbar gemacht werden kann.

Zusammenfassung

Es wird eine Übersicht über den heutigen Stand der Kenntnisse der Sphingolipidspeicherkrankheiten gegeben. Die wichtigsten Sphingolipide, von den einfachen Ceramid-Monohexosiden bis zu den Ceramid-Oligosacchariden, wurden besprochen. Es wird gezeigt, daß die Sphingolipidosen Stoffwechselstörungen darstellen, denen ein generalisierter Enzymdefekt zu Grunde liegt. Bis jetzt wurden bei Morbus Gaucher (Glukocerebrosidose), bei der Niemann-Pickschen (Sphingomyelinose), der Fabryschen Krankheit (Ceramid-Trihexosidose), bei der metachromatischen Leukodystrophie (Galaktosulfatidose) und bei einer Sonderform der Tay-Sachsschen Krankheit (Globosidose) Enzymdefekte gefunden, die in Tabelle 1 aufgeführt sind. An Hand von Morbus Gaucher und der Fabryschen Krankheit wurde von BRADY gezeigt, daß eine Korrelation zwischen Enzymmangel und Beginn bzw. Schwere des Krankheitsbildes zu bestehen scheint.

Zu den Sphingolipidosen mit noch weitgehend unbekannter Ätiologie gehören die als Gangliosiden bezeichneten amaurotischen Idiotien. Erst wenn die Natur der Speichersubstanz der verschiedenen Untergruppen genau bekannt sein wird, kann nach den Enzymdefekten gesucht werden. Die Identifizierung der Ganglioside gelang bis jetzt erst bei den GM1- und GM2-Gangliosiden sowie bei einer Mischform, bei der eine Speicherung von mindestens zwei Gangliosiden (GM2 und GM3) vorkommt.

Résumé

L'auteur fait une revue générale de nos connaissances sur les maladies de thésaurisation aux sphingolipides. Puis il discute des principaux sphingolipides, des simples céramide-monohexosides aux plus compliqués tels que les céramide-oligosaccharides. L'auteur montre que les sphingolipidoses sont l'expression d'altérations métaboliques basées sur une déficience enzymatique généralisée. On a réussi jusqu'à présent à mettre en évidence les déficiences enzymatiques, présentées au tableau 1, dans la maladie de Gaucher (glucocérébrosidose), dans la maladie de Niemann-Pick (sphingomyélinose), dans la maladie de Fabry (céramide-trihexosidose), dans la leucodystrophie métachromatique (galactosulfatidose) et dans une forme particulière de la maladie de Tay-Sachs (globosidose). BRADY a montré, à l'aide de la maladie de Gaucher et de celle de Fabry, qu'il existe une corrélation entre le déficit enzymatique et le début, resp. la gravité du tableau clinique.

C'est au groupe des sphingolipidoses à étiologie encore inconnue que l'on relie les idioties amaurotiques décrites comme gangliosidoses. Ce n'est que lorsque l'on connaîtra la nature des substances thésaurisées dans les différents sous-groupes, qu'il sera possible de rechercher la déficience enzymatique. La mise en évidence de gangliosides n'a pu être possible jusqu'à présent que dans les gangliosidoses GM1 et GM2, ainsi que dans une forme mélangée, dans laquelle une rétention d'au moins deux gangliosides se produit (GM2 et GM3).

Riassunto

Nel presente lavoro si cerca di dare una veduta d'assieme di quello che oggi si conosce sulle sfingolipidosi. Si discutono gli sfingolipidi più importanti, a partire dai semplici ceramide-monoesosidi fino ai ceramide-oligosaccaridi. Si dimostra che le sfingolipidosi rappresentano dei disturbi metabolici causati da un difetto enzimatico. Fino ad oggi furono messi in evidenza dei difetti enzimatici nelle seguenti malattie, elencate anche nella prima tabella: Morbo di Gaucher (glucocerebrosidose), malattia di Niemann-Pick (sfingomielinose) e di Fabry (ceramide-triososidose), leucodistrofia metacromatica (galattosulfatidose) ed in una forma speciale della malattia di Tay-Sachs (globosidose). Servendosi come esempio del morbo di Gaucher e della malattia di Fabry, BRADY riuscì a dimostrare che esiste una correlazione fra il difetto enzimatico e l'inizio, rispettivamente la gravità della malattia.

Le idiozie amaurotiche, definite come gangliosidosi, fanno parte delle sfingolipidosi la cui etiologia è ancora del tutto sconosciuta. Il difetto enzimatico potrà essere ricercato solo quando la natura della sostanza accumulata dei differenti sottogruppi sarà conosciuta esattamente. L'identificazione dei gangliosidi fu coronata finora da successo solo nelle gangliosidosi GM1 e GM2 come pure nel caso di una forma composta nella quale esiste un accumulo di almeno due gangliosidi (GM2 e GM3).

Summary

A short review about the recent advances in the field of sphingolipidoses is presented. Up to the present time the metabolic lesion has become known in the diseases of Gaucher, Niemann-Pick, Fabry, in metachromatic leucodystrophy and in a special form of Tay-Sachs. A decrease or a lack of cerebrosidase, sphingomyelinase, ceramid-trihexosidase, cerebrosulphatase and hexosaminidase, respectively, has been found. BRADY has been able to demonstrate a direct relationship between the level of enzyme activity and onset and severity of clinical signs and pathological changes in Gaucher's and Fabry's disease.

In the group of amaurotic family idiocies the storage material has been identified in GM1 and GM2 gangliosidosis and in a mixed form in which both GM2 and GM3 gangliosides were increased. Definite enzyme defects have not yet been established.

AUSTIN J., ARMSTRONG D. and SHEARER L.: Metachromatic form of diffuse sclerosis. V: Nature and significance of low sulfatase activity. A controlled study of brain, liver, kidney in 4 patients with metachromatic leucodystrophy. *Arch. Neurol. Psychiat.* 13, 593-614 (1965).

BISCHOFF A., REUTTER F. W. and WEGMANN T.: Erkrankung des peripheren Nervensystems beim Morbus Gaucher. *Schweiz. med. Wschr.* 97, 1139-1146 (1967).

BRADY R. O.: The sphingolipidosis. *New Engl. J. Med.* 275, 312-318 (1966).

- BRADY R. O.: Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism. *Clin. Chem.* 13, 565-577 (1967).
- BRADY R. O., GAL A. E., KANFER J. N. und BRADLEY R. M.: Metabolism of glucocerebrosides. III: Purification and properties of glucosyl- and galactosylceramide-cleaving enzyme from rat intestinal tissue. *J. biol. Chem.* 240, 3766-3770 (1965a).
- BRADY R. O., GAL A. E., BRADLEY R. M., MÅRTENSSON E., WARSHAW A. L. und LASTER L.: Enzymatic defect in Fabry's disease. *New Engl. J. Med.* 276, 1163-1167 (1967).
- BRADY R. O., KANFER J. und SHAPIRO D.: Metabolism of glucocerebrosides. I: Purification and properties of glucocerebroside-cleaving enzyme from spleen tissue. *J. biol. Chem.* 240, 39-43 (1965b).
- BRADY R. O., KANFER J. N., MOCK M. B. und FREDRICKSON D. S.: Metabolism of sphingomyelin. II: Evidence of enzymatic deficiency in Niemann-Pick disease. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 55, 366-369 (1966).
- CROCKER A. C. und MAYS V. B.: Sphingomyelin synthesis in Niemann-Pick disease. *Amer. J. clin. Nutrit.* 9, 63-67 (1961).
- DIEZEL P. B., in: *Stoffwechselstörungen der Sphingolipide*, Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie, H. 80. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1957.
- EEG-OLOFSSON O., KRISTENSSON K., SOURANDER P. und SVENNERHOLM L.: Tay-Sachs disease. A generalized metabolic disorder. *Acta paediat. scand.* 55, 546-562 (1966).
- FREDRICKSON D. S.: Sphingomyelin lipidosis: Niemann-Pick disease. In: *Metabolic basis of inherited disease*, hrsg. von J. B. STANBURY, J. B. WYNGAARDEN und D. S. FREDRICKSON. McGraw-Hill, New York/Toronto/Sydney/London 1966.
- FROHWEIN Y. Z. und GATT S.: Enzymatic hydrolysis of sphingolipids. VI: Hydrolysis of ceramide glycosides by calf brain β -N-acetylhexosaminidase. *Biochemistry* 6, 2783-2787 (1967).
- GARROD A. E.: Inborn errors of metabolism. *Lancet* 1908/II, 73-79.
- GERSTL B. H., TAVASTSTJERNA M. G. und SMITH J. K.: Fatty acids of white matter of human brain. *Experientia (Basel)* 18, 131-133 (1962).
- GONATAS N. K. und GONATAS J.: Ultrastructural and biochemical observation on a case of systemic late infantile lipidosis and its relationship to Tay-Sachs disease and gargoylism. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 24, 318-340 (1965).
- JATZKEWITZ H.: Über Sphingolipidosen. 16. Colloquium Ges. physiol. Chemie, April 1965, Mosbach/Baden. Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1966.
- JATZKEWITZ H. und MEHL E.: Zum Schicksal der C_{24} -Fettsäuren beim sudanophilen Myelinabbau im Zentralnervensystem. I: C_{24} -Fettsäuren-Defizit in den lipophilen Abbau- und Umwandlungsprodukten. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 329, 264-277 (1962).
- JATZKEWITZ H. und SANDHOFF K.: On a biochemically special form of infantile amaurotic idiocy. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 70, 354-356 (1963).
- JERVIS G., HARRIS R. C. und MENKES J. H.: Cerebral lipidosis of unclear nature. In: *Cerebral sphingolipidosis* (hrsg. von S. M. ARONSON und B. W. VOLK). Academic Press, New York/London 1962.
- JÖRGENSEN L., BLACKSTADT TH. W., HARMARK W. und STEEN J. A.: Niemann-Pick disease with neuronal storage of acid glycolipids. *Acta neuropath. (Berl.)* 4, 90-106 (1964).
- KLENK E.: Beiträge zur Chemie der Lipidosen. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 262, 128-143 (1939).
- MAKITA A.: Biochemistry of glycolipids. II: Isolation of human kidney glycolipids. *J. Biochem.* 55, 269-276 (1964).
- MALONE M. und STOFFYN P.: A comparative study of brain and kidney glycolipids in metachromatic leucodystrophy. *J. Neurochem.* 13, 1037-1045 (1966).
- MALONE M. und STOFFYN P.: Peripheral nerve glycolipids in metachromatic leucodystrophy. *Neurology (Minneapolis)* 17, 1033-1040 (1967).

- MÄRTENSSON E., PERCY A. und SVENNERHOLM L.: Kidney glycolipids in late infantile metachromatic leucodystrophy. *Acta paediat. (Uppsala)* 55, 1-9 (1966).
- MEHL E. und JATZKEWITZ H.: Evidence of the genetic block in metachromatic leucodystrophy. *Biochem. biophys. Res. Comm.* 19, 407-411 (1965).
- MOTULSKY A. G., CASSERD F., GIBLETT E. R., BROUN G. O. und FINCH C. A.: Anemia and the spleen. *New Engl. J. Med.* 259, 1164-1169, 1215-1219 (1958).
- NORMANN R. M., TINGEY A. H., NEWMAN C. G. H. und WARD S. P.: Tay-Sachs disease with visceral involvement and its relation to gargoylism. *Arch. Dis. Childh.* 39, 634-640 (1964).
- O'BRIEN J. S., STERN M. B., LANDRING B. H., O'BRIEN J. K. und DORMEL G.: Generalized gangliosidosis. *Amer. J. Dis. Child.* 109, 338-346 (1965).
- PATRICK A. D.: A deficiency of glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *Biochem. J.* 97, 17C-18C (1965).
- PHILIPPART M., ROSENSTEIN B. und MENKES J. H.: Isolation and characterization of the main splenic glycolipids in the normal organ and in Gaucher's disease: Evidence for the site of the metabolic block. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 24, 290-303 (1965).
- PILZ H., SANDHOFF K. und JATZKEWITZ H.: Eine Gangliosidstoffwechselstörung mit Anhäufung von Ceramid-lactosid, Monosialoceramid-lactosid und Tay-Sachs-Gangliosid im Gehirn. *J. Neurochem.* 13, 1273-1282 (1966).
- ROSENBERG A.: The sphingolipids from the spleen of a case of lipidosis. In: *Cerebral Sphingolipidoses* (hrsg. von S. M. ARONSON und B. W. VOLK). Academic Press, New York/London 1962.
- SANDHOFF K., ANDREAE U. und JATZKEWITZ H.: Deficient hexosaminidase activity in an exceptional case of Tay-Sachs disease with additional storage of kidney globoside in visceral organs. Abstracts. 2nd Symposium of cerebral Lipidosis, Coimbra 1967.
- SANDHOFF K., PILZ H. und JATZKEWITZ H.: Über den enzymatischen Abbau von N-acetylneuraminsäure-freien Gangliosidresten (Ceramid-oligosacchariden). *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* 338, 281-285 (1964).
- SCHETTLER G. (Hrsg.): *Lipids and lipidoses*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1967.
- STÄLLBERG-STENHAGEN S. und SVENNERHOLM L.: The fatty acid composition of human brain sphingomyelins: Normal variation with age and changes during myelin disorders. *J. Lipid Res.* 6, 146-156 (1965).
- STATTER M. und SHAPIRO B.: Studies on the etiology of Gaucher's disease. I: Catabolism of glycolipids by rat liver in vivo. *Israel J. med. Sci.* 1, 514-520 (1965).
- SUOMI W. D. und AGRANOFF B. W.: Lipids of the spleen in Gaucher's disease. *J. Lipid Res.* 6, 211-220 (1965).
- SVENNERHOLM L.: The gangliosides. *J. Lipid Res.* 5, 145-155 (1964).
- SVENNERHOLM L.: The distribution of lipids in the human nervous system. *J. Neurochem.* 11, 839-853 (1964 b).
- SVENNERHOLM L.: Metabolism of gangliosides in cerebral lipidosis. In: *Inborn disorders of sphingolipid metabolism* (hrsg. von S. M. ARONSON und B. W. VOLK). Pergamon Press, Oxford/London/Edinburgh/New York/Toronto/Sydney/Paris/Braunschweig 1967.
- SWEETLEY C. C. und KLIONSKY B.: Fabry's disease: Classification as sphingolipidosis and partial characterization of novel glycolipid. *J. biol. Chem.* 238, PC 3148-PC 3150 (1963).
- TRAMS E. G. und BRADY R. O.: Cerebroside synthesis in Gaucher's disease. *J. clin. Invest.* 39, 1546-1550 (1960).
- WALLACE B. J., LAZARUS S. S. und VOLK B.: Electron microscopic and histochemical studies of viscera in lipidoses. In: *Inborn disorders of sphingolipid metabolism* (hrsg. von S. M. ARONSON und B. W. VOLK). Pergamon Press, Oxford/London/Edinburgh/New York/Toronto/Sidney/Paris/Braunschweig 1967.
- YAMAKAWA T., YOKOYAMA S. und HANDA N.: Structure of globoside, the main mucopolipid of human erythrocytes. *J. Biochem.* 53, 28-36 (1963).