

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute des Kaiser Franz Josef-Spitales und dem Pathologisch-histologischen Universitäts-Institute in Wien. — Vorstand: Hofrat Professor Dr. Oskar Stoerk.)

## Beitrag zur Pathologie der Gaucherschen Krankheit.

Von

Dr. Emil Epstein.

Mit 23 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Februar 1924.)

Durch *Glauchers* grundlegende Beschreibung der eigenartigen Umwandlung gewisser zelliger Elemente der Milz (1882) war die Aufmerksamkeit auf ein bis dahin unbekanntes Krankheitsbild gelenkt worden, welches sich nach *Gauchers* Darstellung klinisch durch die fortschreitende, langsam verlaufende Milzvergrößerung mit sekundärer Leberhypertrophie ohne Ascites und ohne leukämischen Blutbefund, anatomisch durch die enorme, gleichmäßig vergrößerte Milz, histologisch durch fast vollständigen Ersatz der Milzbestandteile durch große „epithelialartige“ Zellen bei „totaler Destruktion der Malpighischen Körperchen und partiellem Schwund der Gefäße“ kennzeichnet. Die Zahl der diesen Zustand behandelnden Veröffentlichungen war bei der außerordentlichen Seltenheit seines Vorkommens in den der ersten Mitteilung *Gauchers* folgenden Jahren eine verhältnismäßig geringe. Einzelne französische und englische bzw. amerikanische Autoren — *Collier* 1895, *Picou* und *Picou* und *Ramond* 1896, *Bovaird* 1900, *Brill*, *Brill*, *Mandlebaum* und *Libmann* 1905 und 1913 — beschrieben Einzelfälle der gleichen Art und nehmen zu den Ausführungen *Gauchers* Stellung.

Erst seitdem *Schlagenhaufer* im Jahre 1907 in einer eingehenden Bearbeitung eines einschlägigen Falles vom morphologischen und histogenetischen Standpunkte aus neuen Gesichtspunkte entwickelt hatte, steht die *Splenomegalie Typ Gaucher* im Mittelpunkt allgemeinen wissenschaftlichen Interesses.

Der Weltkrieg bedeutete auch für den Fortgang der Forschungen auf dem Gebiet der großzelligen Splenomegalie eine lange dauernde Arbeitspause. Erst das Jahr 1920 brachte neue Gesichtspunkte für die Betrachtungsweise des Gegenstandes. Die Ergebnisse der tierexperimentellen Studien *Goldmanns*, ferner *Aschoffs* und seiner Schüler, allen voran *Kyionos*, brachten die Kenntnis der funktionellen Zusammen-

gehörigkeit von Zellformen des Zwischengewebes, die als Stammzellen der als Histiocytos bezeichneten phagocytären bzw. farbstoffspeichernden Wanderzellen bindegewebiger Abstammung aufzufassen sind. Als zugehörig zum Typus dieser Zellen, welche im „großen und ganzen einerseits den Klastomacyten (*Ranviers*), den rhagokrinen Zellen (*Marchands*), den ruhenden Wanderzellen des Bindegewebes (*Maximows*) entsprechen“, sind die Reticuloendothelien des Knochenmarks, der Milz, der Lymphknoten und der Nebennierenrinde sowie die *Kupfferschen* Sternzellen der Leber anzuführen. Als Elemente des „reticuloendothelialen Apparates“ bilden diese Histiocytos in ihrer Gesamtheit in ähnlicher Weise ein einheitliches Zellsystem im Organismus wie die myeloiden Elemente das myeloide, die lymphatischen Elemente das lymphatische Zellsystem und stehen auch wie diese — allerdings in ganz besonderer Weise — in Beziehung zur Hämatopoiese. Wie nun typische Systemaffektionen der beiden erstgenannten Zellsysteme bekannt sind (lymphatische, myelogene Leukämie), so stellte sich unter dem Einfluß der eben erörterten Forschungsergebnisse der *Aschoffschen* Schule die Notwendigkeit heraus, eine Reihe von Krankheitsbildern als Systemerkrankungen des reticuloendothelialen Gewebes aufzufassen. Insbesondere *Eppinger* gebührt das Verdienst, dies als erster vom Standpunkt der klinischen Betrachtungsweise versucht zu haben. Als ein eigenartiges Beispiel einer solchen Affektion des reticuloendothelialen Systems führt *Eppinger* auch die Splenomegalie *Gaucher* an. Bereits *Schlagenhaufer* hatte dieses Krankheitsbild als eine Systemerkrankung des hämatopoetischen Systems angesprochen, eine Ansicht, welche, wie oben auseinandergesetzt, insofern eine Einschränkung erforderlich macht, als das System des reticuloendothelialen Zellapparates den bisher aufgestellten Systemen des hämatopoetischen Apparates, dem myeloischen und dem lymphatischen, als drittes autochthones System koordiniert erscheint.

*Eppinger* bringt nun in diesem Sinne eine Reihe neuerer Befunde über das Verhältnis der Milz, bzw. des reticuloendothelialen Systems zum Fettstoffwechsel mit den Befunden bei der *Gaucherschen* Splenomegalie in Beziehung, indem er sich auf die Ergebnisse der Arbeiten von *Pocharski*, *Kusunoki*, *Schulze*, *Kawamura* und *Anitschkow* bezieht.

*Eppinger* neigt der Ansicht zu, daß es sich bei der Splenomegalie Typ *Gaucher* um einen Cholesterin-Speicherungsprozeß handeln könnte; er stützt diese Ansicht auf die klinische Beobachtung eines Falles mit vermehrten Cholesterinwerten im Blute. Leider fehlt die histologische Verifizierung, da die Splenektomie in diesem Falle unterblieb.

*Erik Johannes Kraus* stellt sich in einer vorwiegend deskriptiv morphologischen Mitteilung, deren Einzelheiten noch ausführlicher zu besprechen sein werden, bezüglich der Natur der eigenartig gespeicherten Substanz auf einen anderen Standpunkt, indem er von einer Störung des Eiweiß-, Eisen- und Pigmentstoffwechsels spricht.

*Siegmond* (Köln) berichtet über einen Fall von Lipoidzellenhyperplasie der Milz und Splenomegalie *Gaucher*, bei welchem er auf Grund chemischer Unter-

suchungen die eigenartige intraprotoplasmatisch abgelagerte Substanz der Gaucher-Zellen als gespeicherte Phosphatide anspricht.

*H. Lippmann* bespricht in der Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 11. X. 1922 einen Fall von Gaucher-Krankheit, bei dem die Diagnose durch histologische Untersuchung des Milzpunktes festgestellt erscheint. *Lippmann* ist nicht in der Lage, auf Grund seiner chemischen Untersuchungen des Blutes eine „Lipoidablagerung in den Zellen als Ursache der ganzen Affektion anzusprechen“.

*L. Pick* berichtet in derselben Sitzung über 3 Sektionsfälle und kommt zu dem Schlusse, es würde sich „der Morbus Gaucher darstellen als eine systematisierte Erkrankung des reticulären (vielleicht auch endothelialen) Apparates der lymphatisch-hämopoetischen Organe, die sich in einer Störung des Eiweiß- und Eisenstoffwechsels äußere“.

Dieser Bericht über die Angaben der Literatur zeigt also, daß die großzellige Umwandlung des reticuloendothelialen Apparates in Milz, Leber, Knochenmark und Lymphknoten bezüglich der Frage nach der Natur der eigenartigen gespeicherten Substanz noch eine Fülle ungeklärter Rätsel bietet. Da aber nicht nur in den Ansichten über diesen Punkt, sondern auch über andere Fragen, wie die der Histogenese der für die Erkrankung charakteristischen Zellelemente, der Pathogenese dieses Krankheitszustandes usw. noch vielfach Unklarheiten bestehen, so war es naheliegend, den Gegenstand an einem relativ reichen Materiale einer neuerlichen Untersuchung zu unterziehen, um so mehr, als bei dem seltenen Vorkommen der Gaucher-Krankheit — es dürften bisher kaum mehr als 30 Fälle bekannt sein, bei denen die Diagnose durch die histologische Untersuchung bestätigt werden konnte — jeder Fall seine Sonderheiten zeigt. So bot sich mir Gelegenheit, im Jahre 1915 an der Prosektur des Kaiser Franz Joseph-Spitales in Wien einen Fall von *Gaucherscher* Krankheit zu sezieren und in den letzten 4 Semestern 2 exstirpierte Gaucher-Milzen zu untersuchen, die mir Herr Hofrat Prof. *Stoerk*, Vorstand der Prosektur, in gütiger Förderung meiner Studien auf diesem Gebiete zur Bearbeitung übergeben hatte. Eine der beiden Milzen wurde histologisch, die andere chemisch-analytisch untersucht. Daran reiht sich ein vierter, in der Folge an dritter Stelle besprochener Fall, den Dr. *Schnitzler* bei Prof. *Sternberg* an der Prosektur der allgemeinen Poliklinik in Wien in diesem Jahre (1923) obduziert hatte. Das histologische Material wurde mir von Herrn Prof. *Sternberg* für diese Veröffentlichung in überaus freundlicher Weise überlassen, wofür ich mir an dieser Stelle meinen besten Dank auszusprechen gestatte.

### Fall 1.

Zunächst folgt die Mitteilung des Falles, den ich in der Prosektur des Kaiser Franz Joseph-Spitales seziert hatte. Der Fall wurde seinerzeit an dem während des Krieges bestandenen Typhusspital „Asyl

Meidling“ in Wien (Leiter Primarius Dr. *Rudolf Fleckseder*) klinisch beobachtet. Frau Dr. *Coronini*, damals Abteilungsassistentin, stellte in freundlicher Weise folgende Anamnese zur Verfügung.

**Anamnese:** Es handelt sich um den 30jähr. Thomas P. Vor 7 Jahren Sturz von einem Baume, der Sturz durch eine auf dem Boden liegende Lage von Zweigen gemildert, nur Hautabschürfungen am Kopf und Füßen, 14tägiges Krankenlager, seitdem Klage über Schmerzen in den Beinen. Sonst auch nach dem Sturze vollkommen gesund.

Nach bestimmter Angabe der Eltern und Geschwister niemals eine Geschwulst im Leibe bemerkt.

Vater des Pat. 65 Jahre, Mutter 60 Jahre alt, lebten und zeigten laut Angabe des ehemaligen k. k. Bezirksarztes Dr. *Cornel Sekora* in Jajce bei der ärztlichen Untersuchung keinerlei Abweichungen von der Norm. Milz- oder Leberschwellung nicht vorhanden. Ein Bruder, 40 jährig, ein zweiter, 32 jährig, befanden sich als Soldaten im Felde. Zwei Schwestern (31 und 23 Jahre alt) verheiratet und gesund. Eine Schwester starb im Alter von zwei Jahren an Keuchhusten.

Familienanamnese frei von Leber- oder Bauchgewächsen oder dgl.

**Obduktionsbefund:** Chronische verkäsende Tuberkulose in beiden Oberlappen mit umfänglicher Kavernenbildung insbesondere der linken, in geringerem Ausmaße der rechten Spitze. Dissemination des tuberkulösen Prozesses in beiden Unterlappen und im rechten Mittellappen. Pleuritis tuberculosa mit Verlötung beider Pleuraablätter, Peritonitis tuberculosa mit Verwachsung zahlreicher Darmschlingen untereinander. Einzelne tuberkulöse Geschwüre im Colon ascendens. Verkäsung zahlreicher regionärer Lymphdrüsen.

Die *Milz stark vergrößert* (*Gewicht 1900 kg, Länge 31 cm, Breite 19 cm*). *Leber gleichfalls vergrößert* (*Gewicht 2900 g*). Schnittfläche der *Milz* eigenartig homogen, von graurötlicher Färbung mit zahlreichen helleren, mehr grauweiß gefärbten, unregelmäßig begrenzten Fleckchen und Streifchen. Außerdem mehrere, bis Kirschkerngröße erreichende, trockene gelblich gefärbte, von der Umgebung gut abgegrenzte Herde.

Schnittfläche der *Leber* von braungelber Farbe mit deutlicher Läppchenzeichnung, sehr zahlreiche, grauweißliche, längliche Fleckchen und Streifchen enthaltend, sowie vereinzelte, wie nekrotische Herde von der auf der Milzschnittfläche beschriebenen Art.

Parenchymatöse Degeneration der *Nieren*; Rindenschnittfläche mit mäßig zahlreichen, bis hanfkorngroßen, blassen Knötchen.

Mark der Röhrenknochen rot. Die Lymphknoten im allgemeinen vergrößert — abgesehen von den erwähnten verkäsenden.

Die Beschreibung der *histologischen Präparate* soll sich auf die Darstellung der strukturellen Verhältnisse der *Leber*, der *Milz*, des *Knochenmarks* und der *Nieren* beschränken. Die Gewebsstücke waren unmittelbar nach der Obduktion in 10 proz. Formol eingelegt und nach der üblichen Paraffinmethode bearbeitet worden.

### Histologische Befunde der Milzveränderungen.

#### Die Zellstruktur.

Schnitte des *Milzparenchyms* zeigen in *Hämalaun-Eosinfärbung* gegenüber dem Bilde der normalen Milz ein vollkommen verändertes Aussehen. Die Hauptmasse bildet ein eigenartiges Gewebe, das aus höchst auffälligen, rundlichen, großen, hellen Zellen besteht, welche weiterhin der Kürze halber als *Gaucher-Zellen* (G.Z.)

bezeichnet werden mögen. Die äußerst schwach gefärbte Leibessubstanz der G.Z. zeigt häufig schon bei mittelstarker Vergrößerung „vakuoläre“ Beschaffenheit; insbesondere bei Immersionsbetrachtung sieht man feine oder größere „Vakuolen“, häufig auch große und kleinste im dichten Nebeneinander (siehe Abb. 1 a und e). Besonders in Formolgefrierschnitten tritt die Umgrenzung der Einzelvakuolen des Wabenwerks an manchen der großen Zellen etwas schärfer hervor und ergibt dann deutlich rundliche Formen. Meist aber ist die Konturierung nicht so scharf ausgeprägt, es macht vielmehr den Eindruck, als ob die „Vakuolen“ vielfach miteinander konfluieren würden (siehe Abb. 1 b und 1 c). Diese „Vakuolen“ sind aber nicht leer, sondern enthalten eine bei Hämalaun-Eosinfärbung zu meist in verschiedener Stärke hellgraubläulich gefärbte, homogene Substanz. In einzelnen Zellen können diese Einlagerungen eine sehr blasse Färbung zeigen, in

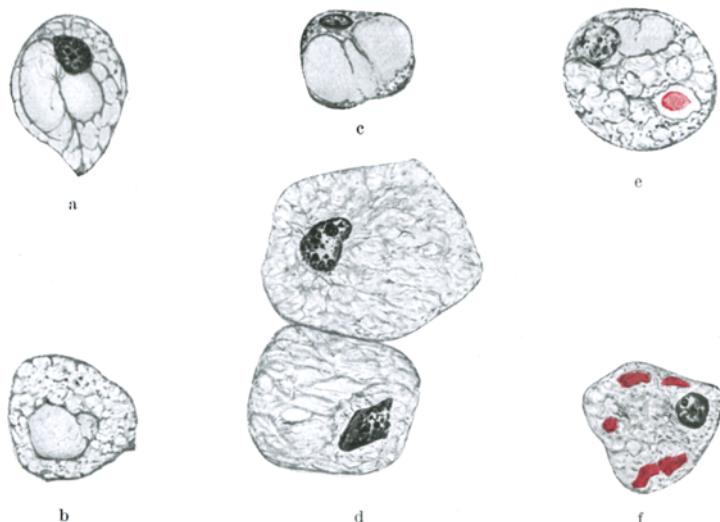


Abb. 1. *Gaucherzellen*: a, b, c und e mit deutlich abgegrenzten, als größere (a, b, c) oder kleinere (e) Vakuolen sich darstellenden Einlagerungen des Protoplasmas, d und f mit knitteriger Zeichnung des Protoplasmas, e und f mit gespeicherten roten Blutkörperchenresten.

anderen erscheinen sie in einem rötlichen, satteren Farbenton. Sie sind dem protoplasmatischen Zelleib fast fremdkörperartig eingelagert, es ergibt sich durchaus nicht der Eindruck, als würden sie in vorgebildeten Vakuolen liegen; vielmehr scheinen sie bei ihrem Anwachsen eher das Zellprotoplasma zu verdrängen, welches in einzelnen Zellen stellenweise auf ein undeutliches, zartes Netzwerk beschränkt erscheint, im großen und ganzen aber eine ganz unregelmäßige, wie knitterige Zeichnung aufweist (siehe Abb. 1 d). Dieser eigentümliche Bau ist es wohl, welcher vielfach als „schaumige“ Beschaffenheit des Protoplasmas der G.Z. beschrieben wird. In zahlreichen G.Z. sieht man in der reichlich gespeicherten Gaucher-Substanz rote Blutkörperchenreste mit gut erhaltenener Eosinfärbbarkeit des Hämoglobins (siehe Abb. 1 e und f).

Die G.Z. zeigen je nach der Lagerung zur Schnittebene in vielen Exemplaren einen scheinbar zentral gestellten, in ihrer Mehrzahl aber einen mehr außerhalb der Mitte oder randständig gelagerten, auffällig plumpen, rundlichen Kern. Die Kerne besitzen ein aufgelockertes Chromatinnetz, sind daher um ein geringeres schwächer gefärbt als die der sonstigen Zellen der Milz. Sie weisen eine eigen-

tümliche durchscheinende Beschaffenheit auf und enthalten 1—2 deutliche Kernkörperchen. Dieser beschriebene Zell- und Kernbau kennzeichnet die G.Z. wohl mit Sicherheit als pathologische Zellformen.

*Erklärung des Zustandekommens des eigenartigen Zellbaus.*

Der Vorgang, welcher zu dem eben beschriebenen pathologischen Zellbau führt, wäre etwa folgendermaßen vorstellbar. Der in das Zellinnere eindringende Stoff durchtränkt das Protoplasma, indem er anscheinend stark quellend sein Netzwerk auseinander drängt. Unter geeigneten physikalischen Bedingungen fließt dann der Stoff an einzelnen Stellen des Zellinneren zu unregelmäßig begrenzten kleinen oder umfänglicheren tropfigen Einlagerungen zusammen, welche einen „vakuolären“ Bau der Zelle sensu strictissimo nur vortäuschen

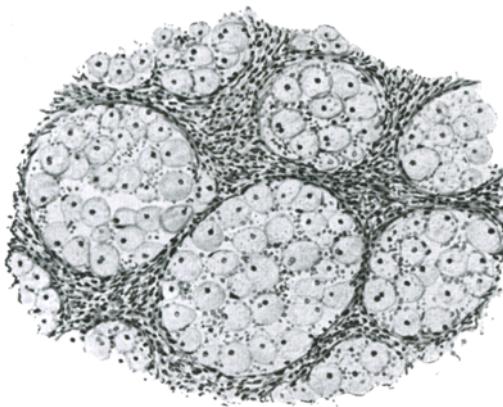


Abb. 2. Anordnung der G.Z. in Sinusnestern. 85fache Vergrößerung.

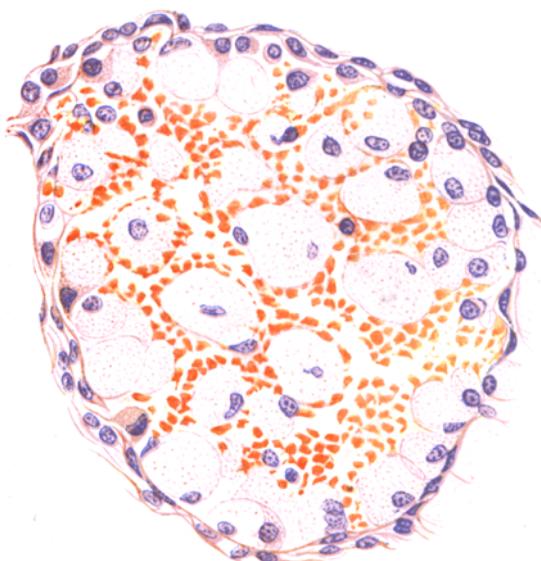


Abb. 3. Milzsinus, zahlreiche G.Z. und rote Blutkörperchen enthaltend. Am Rande spindelige Sinusendothelien und Übergangsformen zu G.Z. Hämalaun-Eosinfärbung. Trockensystem 380fache Vergrößerung.

*Anordnung und Verhalten der Zellen im Gewebe, Auftreten von Blutpigment.*

Die G.Z. liegen vorwiegend in rundlichen oder oval geformten Bezirken (siehe Abb. 2). Betrachtet man den Rand dieser Formationen genauer, so finden sich vielfach an einem Segment des Umfangs endotheliale Zellen angereiht. Sie sind durch ihre spindelige Gestalt und den längs gestellten Kern als Sinusendothelien gekennzeichnet und bilden den erhaltenen Rest des Endothelsaumes von Sinusräumen, deren Inneres mit G.Z. vollgepropft erscheint (siehe Abb. 3). Einzelne dieser Endothelzellen treten deutlich aus ihrem Reihenverbande nach innen vor, es han-

delt sich um größere Formen mit beginnender „Vakuolenbildung“ ihres Protoplasmas. Von diesen Zellen finden sich ziemlich unvermittelte Übergänge zu den immer größeren, frei in das Innere der Sinusräume vorgerückten Formen. Die in Einzlexemplaren noch mehr minder länglichen Zellen nehmen weiterhin eine eirunde Form an. So ergeben sich auch bei den voll entwickelten G.Z. alle Übergänge von kleinen ( $9,1 \mu \times 1,2 \mu$ ) zu ganz großen Formen ( $15,2 \mu \times 21,8 \mu$ ) bis  $30,4 \mu \times 33,4 \mu$ ). Die ersten zeigen vielfach noch deutlich stärkere Färbbarkeit ihres Zelleibs. Die Kerne sind meist kreisrund (Durchmesser durchschnittlich  $6 \mu$ ) oder oval ( $9,1 \mu \times 4,5 \mu$ ), haben also gleichfalls an Umfang zugenommen. Die Zellen werden durch die fortwährend neu angebildeten wandständigen Zell-

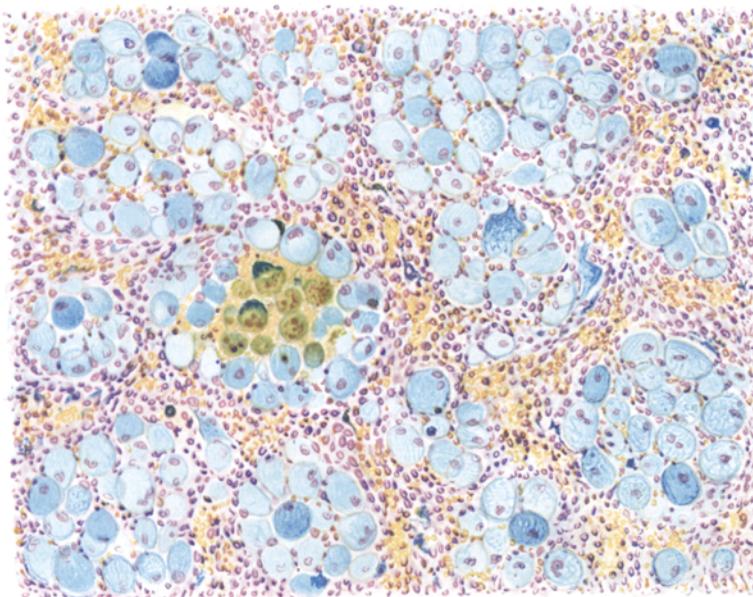


Abb. 4. Milz. Eisenreaktion nach Perls. Diffuse Imbibition der G.Z. mit gelöstem eisenhaltigen Blutpigment (*Hämatoxylin*). Die durch Grünfärbung auffälligen Zellen enthalten neben Eisen ein körniges und krystallinisch scholliges Blutpigment, das durch seine Eigenfärbung den grünen Mischton hervorruft und sich durch sein mikrochemisches Verhalten als *Hämatoxydin* erweist. Trockensystem 85 fache Vergrößerung.

elemente entsprechend ihrer Größenzunahme gegen das Zentrum der Sinusräume vorgeschoben und erfüllen schließlich als typische G.Z. deren Inneres, wobei sie infolge ihrer Vielheit und ihrer beträchtlichen Größe diese Räume hochgradig erweitern. Vielfach liegen im Bereich solcher Nester zwischen den G.Z. einzelne oder zahlreiche rote Blutkörperchen und deren Trümmer, ferner freiliegende *Hämatoxydinschollen* bzw. *Hämatoxydinkristalle*. Reichlich sieht man, umgeben von roten Blutkörperchen, *Gaucher-Zellen*, die von *Hämatoxydin* gleichmäßig zart gelblich bis tief gelbbraun durchtränkt erscheinen, und auch solche, die in ihrem Zellinneren unregelmäßig geformte *Hämatoxydinkristalle* und *Schollen* enthalten.

Dieser Befund, der unser Interesse noch in besonderem Maße in Anspruch nehmen wird, erfährt eine sehr bemerkenswerte Ergänzung bei der Betrachtung von Präparaten, die nach *Perls* und mit *Turnbills*

Blau auf Eisenreaktion behandelt worden sind. Man sieht eine allgemeine diffuse Blaufärbung der G.Z. und im Kontrast hierzu das eben beschriebene intracelluläre Hämatoxin mit deutlich gelbgrünen, vom Blau der G.Z. grell sich abhebenden Farbenton (s. Abb. 4). Das Zustandekommen dieser Farbenreaktionen, die Einzelheiten der Befunde und ihre allgemeine Bedeutung für die Theorie des Blutfarbstoffabbaues werden im Anschluß an die Erörterungen der Befunde des Falles 1 und 2 insbesondere im Kapitel: Die Milzveränderungen bei der *Gaucher-Krankheit* in ihrer Beziehung zum Blutfarbstoffabbau ausführlicher besprochen.

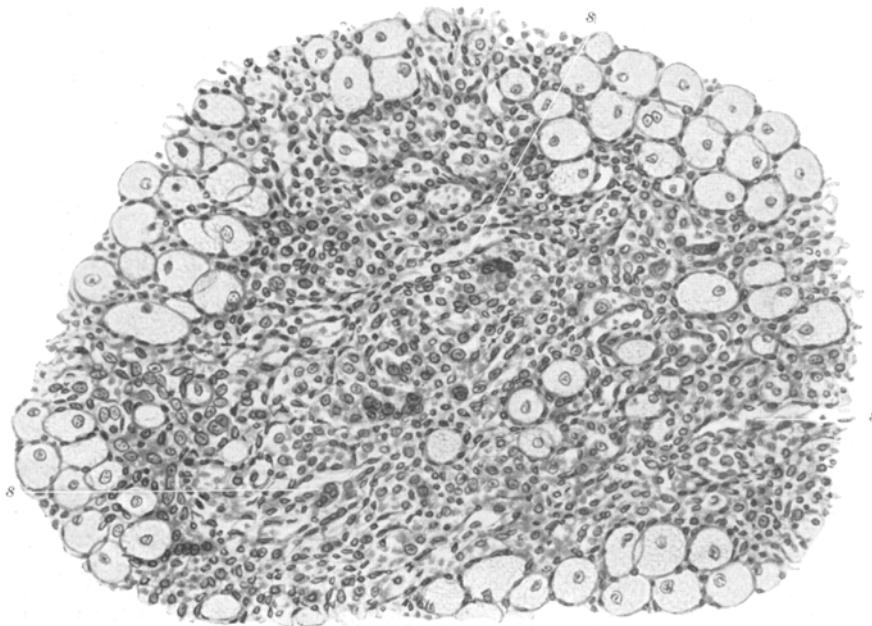


Abb. 5. G.Z.-Formationen außerhalb von Sinusräumen. Leere Sinus (s) im unveränderten Pulpagewebe. Trockensystem 85 fache Vergrößerung.

Andere G.Z.-Formationen sind auch *außerhalb* der Sinusräume gelegen. Einzel oder zu zweit oder dritt befinden sich G.Z. in den erhaltenen Resten des Pulpagewebes. Sie nehmen hier und da auch umfänglichere, ganz unregelmäßig umgrenzte Bezirke ein und scheinen sich förmlich auf Kosten der von ihnen verdrängten Pulpa entwickelt zu haben. Zellkomplexe solcher Art, zusammen mit unverändertem Pulpagewebe, umschließen stellenweise in ihrem Bereich liegende leere Sinusräume von außen her (siehe Abb. 5).

Vielfach gewinnt man jedoch den Eindruck, als ob insbesondere die früher beschriebenen erweiterten Sinusräume mit den erfüllenden Gaucher-Zellnestern andere zwischen ihnen liegende leere, also nicht betroffene Sinusräume umschließen würden, so daß man neben rundlichen, mit G.Z. erfüllten schmale, spaltförmige Sinus zu sehen bekommt, die meist blutleer sind, gelegentlich aber auch rote Blutkörperchen, polynukleäre Leukocyten, kleine, rundliche Zellen mit dunklen Kernen

(Lymphocyten), ganz vereinzelte G.Z. von noch geringem Zellumfang und spindelförmige oder unregelmäßig gestaltete Zellelemente mit hellerem Protoplasma und etwas lockeren Kernchromatin enthalten. Letztere dürften wohl zum Teile histiocytären Wanderzellen entsprechen, welche als von der Wand losgelöste, in die Blutbahn der Milzsinus eingeschwemmte Sinusendothelien anzusprechen sind (siehe Abb. 6).

Die Pulpas selbst ist im allgemeinen nur mehr in spärlichen Strängen erhalten, welche zwischen den von den G.Z. eingenommenen Bezirken liegen. Nur an vereinzelten Stellen sind die Pulpastränge noch deutlicher zu erkennen und zeigen eine Zusammensetzung aus netzartig angeordneten Bindegewebsfasern, ziemlich zahlreichen, protoplasmareicheren, teils rundlichen, teils spindelförmigen Zellen mit zentraler und exzentrischer Stellung ihrer relativ chromatinarmen Kerne (Reticulumzellen), lymphoiden Pulpazellen mit schmalem Protoplasmasaum und kreisrunden dunkel gefärbten Kernen und dazwischen mehr oder minder reichlichen roten Blutkörperchen sowie spärlich polynukleären Elementen.

Unter den Reticulumzellen der Pulpastränge fallen relativ plumpe Formen mit hellerem Protoplasma auf (reticuläre Histiocyten), und von diesen sieht man wieder alle Übergänge zu den typischen G.Z., die hier eine unregelmäßige Anordnung zeigen und stellenweise, wie schon erwähnt, auch größere zusammenhängende Zellkomplexe bilden, welche jedoch in keiner Weise an die alveoläre Gruppierung der die Sinusräume erfüllenden Zellnester erinnern.

Die fortgesetzte Umwandlung der Sinusendothelien und reticulären Zellelemente der Milzpulpa in G.Z. macht eine Wucherung endothelialer und reticulärer Zellen erforderlich, wie sie in zahlreichen Kernteilungen zum Ausdruck kommt (siehe Abb. 7a und b). In einzelnen Exemplaren sind mehr oder minder deutliche Mitosen zu sehen (siehe Abb. 7c). Auch bereits in G.Z. umgewandelte Zellformen besitzen noch die Eigenschaft der Teilungsfähigkeit ihrer Kerne (Abb. 7 d und e).

Immer wieder fällt es auf, daß neben den mächtig speichernden zahlreichen nicht speichernden Sinusendothel- und Reticulumzellen angetroffen werden. Dies ist aber eine Eigentümlichkeit des reticuloendothelialen Systems, wie sie auch bei den experimentellen Speicherungsversuchen behufs vitaler Färbung regelmäßig in Erscheinung tritt. Kuczynski betont dies in einer jüngst erschienenen Mitteilung besonders: „Die Erfahrung lehre stets aufs neue, daß die Farbstoffaufnahme der einzelnen Zellindividuen eine ganz außerordentlich verschiedene sei.“

Die lymphoiden Pulpazellen bilden sehr vereinzelte follikuläre Häufchen, daneben sieht man äußerst spärliche, hyalinisierte, rundliche Bildungen, die vielleicht ursprünglichen Malpighischen Körperchen



Abb. 6. Milzsinus mit Loslösung einzelner in G.Z. umgewandelten Endothelien aus ihrem Reihenverbande. Trockensystem 380-fache Vergrößerung.

entsprechen könnten. Jedenfalls scheint das fast vollständige *Fehlen* unveränderter *typischer Milzfollikel* für die *Gauchersche Krankheit* im allgemeinen charakteristisch zu sein. Sie ist demnach in jene Gruppe der Splenomegalien einzureihen, bei welcher ausschließlich die endothelialen bzw. reticulären Elemente an dem zur Vergrößerung der Milz führenden Prozeß beteiligt sind und nicht die spezifischen Elemente des lymphatischen Gewebes (vgl. hierzu *Josselin de Jong* und *Kyiono*).

Im Vergleich mit der Norm sind die größeren Elemente des Stützgewebes, vor allem Bindegewebskapsel und ebenso die Milztrabekel so ziemlich unverändert.

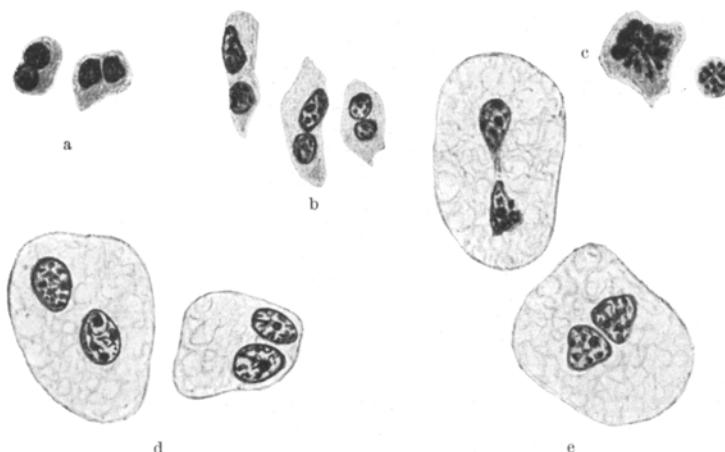


Abb. 7. a und b = Reticulo-Endothelien (Gewebshistiocyten) mit amitotischer Kernteilung, c = mit Kernmitosen, d und e = G.Z. mit Doppelkernen. Optik: Reichert  $1/12$  homogen. Immersion, Okular 3.

Mittels *Silberimprägnation* (nach *Bielschowsky-Maresch*) behandelte Milzschnitte zeigen in höchst anschaulicher Weise ein System ziemlich kräftiger Fasern mit relativ starrer Verlaufswweise. An sehr zahlreichen Stellen sieht man, daß die den Sinusräumen entsprechenden rundlichen bzw. ovalen Zellnester von einem locker geflochtenen Netzwerk von blauschwarz gefärbten Fasern umspalten sind (s. Abb. 8). Gelegentlich trifft man zwischen solchen Gaucher-Zellnestern auf Spalträume, die entweder ganz leer sind oder nur spärliche, kleinzelige Elemente enthalten. Es handelt sich um die erwähnten leeren, nicht betroffenen Sinus, die von den benachbarten im Sinne der *Gaucherschen Krankheit* veränderten Sinusräume umschlossen werden. An anderen Stellen zeigt sich ein engmaschiges, zierliches Fasernetzwerk mit eingelagerten lymphoiden und reticulären Zellen (Pulpareste), an anderen wieder in den reticulären Maschen eingelagerte Einzel-Gaucher-Zellen; treten sie in Verbänden auf, so wird dabei *jede Einzelzelle* von der Nach-

barzelle durch Gitterfasern getrennt. Nur stellenweise sind die Gitterfasern in solchen Zellkomplexen nicht ganz so regelmäßig verteilt, so daß die Maschen dieser Faserung dann auch ein oder zwei bzw. drei oder mehr Zellen enthalten können. Im Späteren komme ich zusammenfassend auf die Erörterung dieser Bilder noch zurück.

Die *Phosphormolybdänsäure-Hämatoxylinfärbung nach Mallory* zeigt die Einscheidung der G.Z.-Gruppen durch lebhaft blau gefärbte Fasern, an anderen Stellen das sehr deutliche Eindringen solcher blau gefärbter Fasern zwischen Gaucher-Einzelzellen und in die Zellhaufen



Abb. 8. Milz. G.Z., in Sinusnestern und einzeln gelagert, von Gitterfasern umsponten. Silberimprägnation nach *Bielschowsky-Maresch*. Trockensystem 380 fache Vergrößerung.

in der bei den Silberimprägnationsbildern beschriebenen Weise. Dabei ist der Zusammenhang zwischen Fibrillen und G.Z. häufig ein so inniger, daß das Faserbild den Eindruck eines entsprechend stark gefärbten Zellkonturs vortäuschen kann.

Speziell hinsichtlich der Struktur der G.Z. selbst erweist sich, worauf auch schon *Riesel* aufmerksam gemacht hat, die Mallory-Färbung als sehr brauchbar, indem sie in den feineren Bau der Zelleiber einen besonders klaren Einblick gewährt. Schon mit starker Vergrößerung, Trockensystem (normale Tubuslänge Objektiv Nr. 8a, Okular 4 nach *Reichert*) zeigen die Zellen im allgemeinen das früher beschriebene netzige bzw.

knitterig-wolkige Protoplasma im dunkelblauen Farbenton und in dieses eingelagert die heller blau gefärbte, mehr oder minder durchscheinend homogene Gaucher-Substanz, die stellenweise recht umfängliche, unregelmäßig begrenzte, teilweise zusammenfließende Bezirke des Zellinnern einnimmt. Abb. 9a und b läßt diese spezielle Überlegenheit der Mallory-Färbung über die Hämalaun-Eosinfärbung besonders gut erkennen; während bei Hämalaun-Eosinfärbung die Vakuolen fast farblos und von spärlichen, ganz zarten Fäserchen in blaßvioletter Färbung durchzogen erscheinen (a), fällt bei der Mallory-Färbung in einer etwa analogen Zelle die Vakuole durch ziemlich satte Blaufärbung der sie erfüllenden Substanz auf (b). Die Gaucher-Substanz bildet vielfach im netzigen Protoplasma der G.Z. ausgesparte Inseln von sehr unregel-

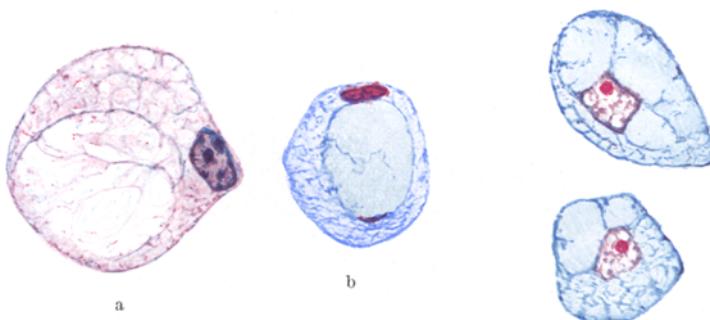


Abb. 9. Gaucherzellen. a = Hämalaun-Eosinfärbung, b = Malloryfärbung. Optik: Reichert  $1/12$  homogen. Immersion. Okular 3.

Abb. 10. Gaucherzellen. Malloryfärbung. Optik: Reichert  $1/12$  homogen. Immersion. Okular 3.

mäßiger Begrenzung, die bisweilen etwa die Form zusammenfließender Tropfen annimmt. Sowohl die Lücken der ganz zarten Plasmamaschen als die größeren, zwischen den Netzfasern des Plasmas sich ergebenden wabenartigen Räume („Vakuolen“) sind von Gaucher-Substanz restlos erfüllt (s. Abb. 9 b u. 10). Auch im Mallory-Präparate gewinnt man den Eindruck, daß es sich wohl kaum um präformierte Vakuolen handeln dürfte, sondern daß die Tropfen der Gaucher-Substanz, im Innern der Zelle zu größeren Gebilden konfluierend, das Zellplasma selbst auseinandergedrängt hätten. Der unregelmäßig konturierte, rundliche Kern liegt meist exzentrisch; in vielen Exemplaren fehlt er, wie früher bereits erwähnt. Das Chromatinnetz der Kerne zeigt eine rötlichviolette Färbung während die scharf umgrenzten, kreisrunden Nucleolen durch ihre hochrote Färbung förmlich aufleuchten (s. Abb. 10); die exzentrische bzw. wandständige Kernstellung (s. Abb. 9) dürfte als Verdrängungserscheinung zu erklären sein.

Die *Eisenhämatoxylinfärbung nach Heidenhain* zeigt im großen und ganzen Bilder, welche mit den beschriebenen bei Mallory-Färbung über-

einstimmen. Die kleinen und größeren Ansammlungen der Gaucher-Substanz werden von schwärzlich gefärbten, oft spinnweibeartigen Fädchen eingesäumt und zeigen eine durchwegs ungleichmäßige und regelmäßige Gestalt. In manchen Zellen zeigt das mehr diffus gefärbte dabei aber noch gut lichtdurchlässige, dunkle Zellplasma eine mehr feinkörnig Struktur. Das Zustandekommen dieser Zeichnung ließe sich, falls es nicht etwa wenigstens zum Teil durch Farbniederschläge bedingt wäre, vielleicht mit einer gleichmäßigen Durchtränkung des Zellplasmas mit Gaucher-Substanz erklären, während beim Zustandekommen des wabigen Baues eine Art Zusammenballung dieser Substanz zu größeren, teils tröpfchenartigen, teils inselförmigen, zusammenhängenden Massen stattfinden dürfte (s. Abb. 11).

Die Färbung nach *van Gieson* lässt keine weiteren erwähnenswerten Einzelheiten erkennen.

#### Histologische Befunde der Leberveränderungen.

Eine sehr wesentliche Ergänzung der Milzbefunde ergibt sich aus dem Studium der Leberpräparate.

Mit schwacher Vergrößerung sieht man in Hämalaun-Eosinschnitten auffällige, stellenweise mächtige, stellenweise geringgradigere Verbreiterung der interlobulären Bindegewebszüge, zwischen welchen die Leberläppchen in ungleichmäßiger, häufig deformierter Gestalt von sehr wenig einheitlicher Größe angeordnet erscheinen (siehe Abb. 12). Gallengangswucherungen fehlen, dagegen finden sich hier und da Leberzellbalken, deren Leberzellen durch Größe, Färbungsintensität und Verdoppelung ihrer Kerne sowie durch sattre Färbung des Protoplasmas regenerative Zellvermehrung annehmen lassen.

Bei stärkerer Vergrößerung betrachtet, erweist sich das interlobuläre Bindegewebe vielfach als ein lockeres, zellreiches Netzwerk mit meist länglichen Maschen ungleichmäßiger Dimensionen. In den engen Maschen liegen einzelne, in den weiteren Maschen Gruppen von G.Z., zu dritt und auch in größerer Zahl. Die Zellen weisen zumeist im Gegensatze zu den Bildern in der Milz eine mehr in die Länge gestreckte Form auf. Sie bilden oft förmliche Zellzüge, dem Verlaufe der Bindegewebszüge angepaßt. Die G.Z. sind hier vermutlich aus den interfibrillär gelagerten, präexistenten Klastmatocyten des interacinösen Bindegewebes der Leber hervorgegangen; diese Klastmatocyten dürfen wohl als Wandbelag der interfibrillären Lymphspalträume aufgefaßt werden. Häufig sieht man inmitten solcher Gaucher-Zellgruppen den Längs- oder Querschnitt eines Pfortaderastes. An keiner Stelle der Präparate lassen sich im Lumen der Pfortaderäste G.Z. nachweisen.

Es macht den Eindruck, als ob der netzförmige Bau des fibrillären Zwischen gewebes durch das Auftreten der G.Z. insofern bedingt sei, als letztere bei ihrer Volumzunahme die Zwischengewebselemente auseinanderdrängen und so erst deren verästigte Faserung sichtbar machen würden. Dadurch, daß nun an den



Abb. 11. Gaucherzellen. Eisenhämatoxylinfärbung nach *Heidenhain*. Optik: Reichenh.  $1/12$  homogen. Immersion. Okular 3.

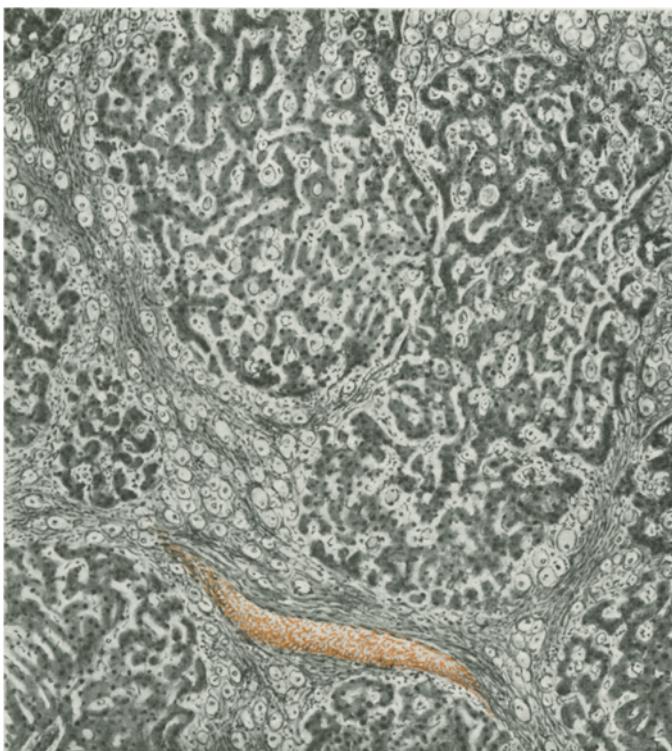


Abb. 12. Übersichtsbild der Leberveränderungen. Trockensystem 85fache Vergrößerung.

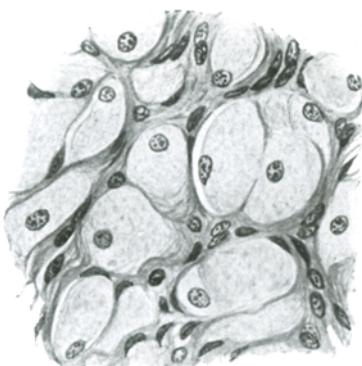


Abb. 13. Lagerung der G.Z. in den Spalten der netzförmig auseinander gedrängten Zwischengewebelemente des interlobulären Bindegewebes der Leber. Trockensystem 380fache Vergrößerung.

Knotenpunkten dieser Verzweigungen gelegentlich Zellkerne zu sehen sind, kommt ein Bild zustande, welches an das eines reticulären Bindegewebes erinnert (siehe Abb. 13).

Nicht nur im interacinösen Bindegewebe sondern auch im Lumen der intertrabeculären Lebercapillaren finden sich G.Z. meist einzeln, gelegentlich zu zweit und dritt angeordnet, häufig vergesellschaftet mit roten Blutkörperchen. Vermutlich handelt es sich um frei liegende Kupffersche Sternzellen, die, durch Speicherung in G.Z. umgewandelt, sich von der Capillarwand losgelöst haben.

Eine Aufnahme von roten Blutkörperchen in G.Z. der Leber kann im auffälligen Gegensatz zu den Befunden der Milz nicht festgestellt werden.

Bei Färbung nach *Bielschowsky-Maresch* treten die Gitterfasern, welche die G.Z. bzw. Gaucher-Zellkomplexe umspinnen, sehr scharf, im spezifischen Farbton gefärbt, hervor (siehe Abb. 14).

Besonders lehrreiche Bilder in bezug auf die Anordnung der G.Z. in der Leber bietet die Phosphormolybdähämatoxylinfärbung nach *Mallory*, welche sich auch hier als vorzügliche Färbung für die Verhältnisse der Gaucher-Veränderung erweist; die Leberzellen zeigen eine kupferbraune, die G.Z. eine hellgraublaue, die Bindegewebsfasern eine tiefblaue, die roten Blutkörperchen und Zellkerne eine hellrote Färbung.

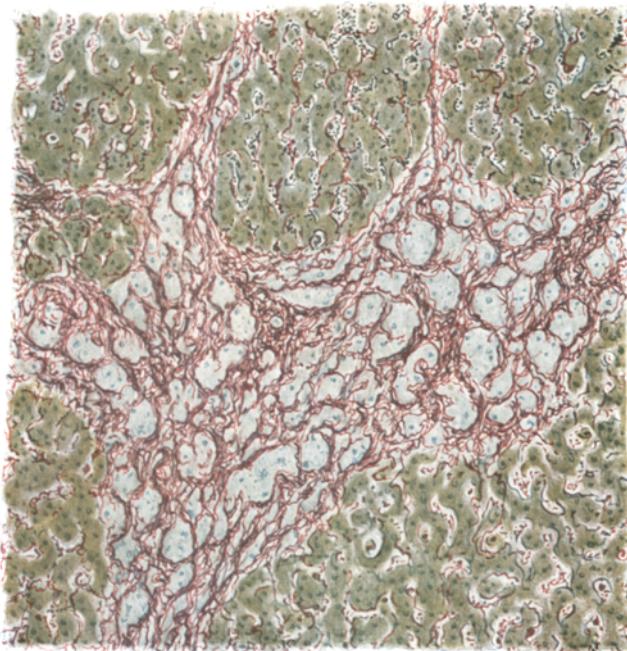


Abb. 14. Leber. Anordnung der G.Z. im interacinösen Bindegewebe. Silberimprägnation nach *Bielschowsky-Maresch*. Trockensystem 140 fache Vergrößerung.

Man sieht dabei in klarster Weise die intracapillar gelagerten G.Z., dann die in Zügen angeordneten G.Z. im Bereich des interacinösen Bindegewebes, ebenso deutlich die netzförmig verästelten Zwischengewebsfaserzüge, die die G.Z. bzw. deren Gruppen umrahmen.

Man gewinnt den Eindruck, als würden die zügig angeordneten G.Z. des interacinösen Bindegewebes sich auf Kosten des Leberparenchym ausbreiten, indem sie förmlich von außen her gegen die Leberacini heranzudrängen und die Leberzellen zu erdrücken scheinen. Man sieht auch von breiteren Gaucher-Zellbezirken aus schmälere Gaucher-Zellzüge in das acinöse Gewebe hinein abzweigen, denen sich von einer anderen

Seite her ähnliche Stränge entgegenstrecken. Durch die zu gewärtigende Konfluenz solcher Stränge und ihre Zunahme in die Breite werden sichtlich weitere Gebiete des Leberparenchys in den Zerstörungsprozeß einbezogen. Weiterhin scheint es, als ob die intracapillar gelagerten G.Z., die sich, wie bereits erwähnt, aus Sternzellen gebildet haben mögen, hauptsächlich in den peripheren Bezirken der Leberacini liegen würden, wenn zweifellos auch weiter zentral gelegene Gebiete der Leberacini des öfteren derartige intracapillare G.Z. beherbergen, und wenn auch gelegentlich die periadventitiellen Histiocyten der Zentralvenen durch Einlagerung von Gaucher-Substanz in G.Z. umgewandelt erscheinen. Es wäre auch vorstellbar, daß unter gesteigerter Anbildung und Volums-

zunahme der Sternzellen Leberzellbalken zugrunde gehen, so daß es auf diese Weise dann zur Vereinigung ursprünglich intracapillar gelagerter G.Z. mit den im interacinösen Bindegewebsbereiche gelegenen G.-Z.-Verbänden kommen könnte; manche Stellen in den Leberpräparaten scheinen diese Deutung zu gestatten.

Im Grenzgebiete zwischen diesen Gaucher-Zell-arealen und der Peripherie der Leberläppchen finden sich nicht so selten geschädigte Leberzellbalken, in denen das Protoplasma der Leberzellen schon bei Hämalaun-Eosinfärbung sichtlich an Färbbarkeit eingebüßt hat und wie aufgelockert aussieht. Daneben kommen auch schwerere Läsionsformen der Leberzellen mit Verkleinerung und eigenartiger Unschärfe der Kontur vor.

In Präparaten, die mit Lithioncarmin gefärbt und mit salzaurem Alkohol differenziert wurden, zeigt sich spärliches, goldgelbes Pigment in tröpfchenförmiger und scholliger Ausscheidung meist frei liegend, gelegentlich in Leberzellen und ganz vereinzelt auch innerhalb von G.Z. Diese Pigmentkörnchen geben bei Turnbulls Blaufärbung teilweise positive Eisenreaktion, teilweise verändern sie ihre Färbung nicht, erstere bestehen also aus einem eisenhaltigen (Hämosiderin), letztere aus einem eisenfreien Blutfarbstofferivate (Hämatoidin bzw. Bilirubin).

#### **Histologische Knochenmarksbefunde.**

Schnitte aus dem Knochenmark zeigen zwischen den Fettzellen neben zahlreichen lymphoiden Rundzellen, reticulären Zwischengewebszellen, Erythrocyten,



Abb. 15. Knochenmark. Trockensystem 380 fache Vergrößerung.

Normoblasten und Myelocyten die charakteristischen großen, Vakuolen führenden G. Z. (siehe Abb. 15), die hier in besonders großer Anzahl Erythrocyten, Erythrocytenträümmer und deren Abkömmlinge enthalten. Die roten Blutkörperchen sind vielfach in Form und Färbbarkeit so gut erhalten, daß man wohl anzunehmen berechtigt ist, daß sie erst zu einer Zeit in die Phagocyten aufgenommen wurden, als diese bereits mehr oder weniger reichlich Gauchersubstanz eingeschlossen hatten. Durch die Fixation der Gewebe war es zur Gerinnung bzw. Erstarrung der Gauchersubstanz (Gelbildung) gekommen, die tatsächlich wohl als flüssiges Kolloid gespeichert worden war, so daß im Schnittbilde die phagozytierten zelligen Gebilde von der nunmehr erstarrten Gaucher-Substanz gewissermaßen umflossen erscheinen. Vielfach sind sie von einem zarten, farblosen Hofe umgeben, als ob sich die Gaucher-Substanz an ihrer Umgebung etwas zurückgezogen hätte (siehe Abb. 16).

Wie die Färbungen nach *Mallory*, *van Gieson* und *Bielschowsky-Maresch* ergaben, ist an zahlreichen Stellen des Knochenmarks die Abgrenzung der

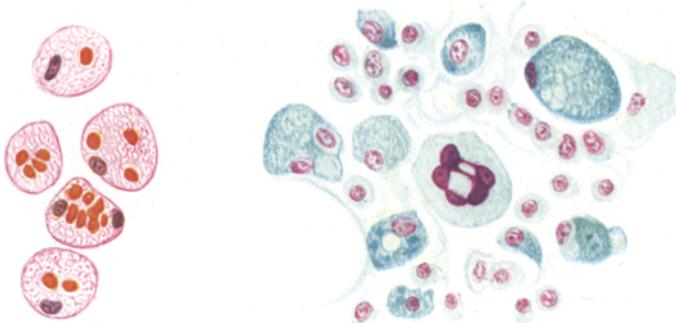


Abb. 16. Gaucherzellen mit phagozytierten roten Blutkörperchen. Hämalaun-Eosinfärbung. Trockensystem 380 fache Vergrößerung.

Abb. 17. Knochenmark. Eisenspeicherung in G.Z. Diffuse Imbibition der übrigen Zellen und eines Megakaryocyten. (Turnbulls Blaureaktion). Trockensystem 380 fache Vergrößerung.

Territorien mit G. Z. gegen unverändertes Knochenmarkgewebe mangels entsprechender bindegewebiger Umröhrung weit weniger scharf ausgesprochen als in Leber und Milz. Auch hier handelt es sich um Zellelemente, die aus reticulären, bzw. aus endothelialen Histiocyten der Lymphräume autochthon entstanden sind. In sehr überzeugender Weise lassen sich gerade in den Knochenmarkspräparaten alle Zwischenstufen zwischen unveränderten reticulären Elementen und den typischen G. Z. zeigen.

Die Färbung mit Turnbulls Blau ergibt diffuse Durchtränkung der Gewebs-elemente mit gelöstem Hämosiderin, die sich im allgemeinen durch blaßblaue Färbung anzeigt. Zahlreiche G.Z. heben sich jedoch durch ihre satte Blau-färbung von den übrigen Elementen des Knochenmarks ab (siehe Abb. 17). Das Eisen scheint hier in gelöster Form von den Zellen gespeichert zu werden. (Auf die Art des Eisentransportes nach dem Knochenmark wird im späteren genauer einzugehen sein.) Ferner finden sich auch noch extracellulär gelagerte, die Eisenreaktion gebende Tropfen, deren tiefblaue Färbung an ihrem Rand abblässend diffus in das umgebende Gewebe überzugehen scheint.

#### Nierenbefund.

Die Untersuchung der Nieren bietet keinerlei für die Beurteilung der *Gaucher-Krankheit* bemerkenswerte Befunde.

### Tuberkulose Herde in Milz und Leber.

Die beschriebenen, *makroskopisch erkennbaren*, gelblich gefärbten, von der Umgebung gut abgegrenzten Herde in Leber und Milz erwiesen sich bei der histologischen Untersuchung als umfängliche *Verkästungsherde*. Stellenweise reichen die G.Z. unvermittelt an diese Herde heran, so daß die Annahme gerechtfertigt erscheint, daß zum Teile Zellen dieser Art in Nekrose aufgegangen sind. Zahlreiche Riesenzellen an der Peripherie der Herde vervollkommen das Bild der *tuberkulösen Verkästung*. Neben diesen ausgedehnten verkästen Partien finden sich auch frischere Herden von noch geringerer Ausdehnung, welche den typischen Bau von Epitheloidzellentuberkeln aufweisen.

### Zur Histogenese der Gaucher-Zellen.

Die beschriebenen Befunde in Milz und Leber geben ganz bestimmte Anhaltspunkte für die *Aufstellung einer Histogenese der G.Z.* Zunächst sei aber aus der älteren Literatur das Wichtigste zu diesem Punkte in aller Kürze zusammengefaßt.

*Gaucher* beschreibt die Zellen als epithelartige Elemente, *Picou* und *Ramond* bezeichnen sie als „entodermale Keime in abnormer Wucherung, anfangs benignes, im Verlaufe des Leidens aber malignes Wachstum zeigend“. *Cornil* dagegen behauptet, es handle sich um primäre Hypertrophie der Milz mit Proliferation des *reticulären* Gewebes. *Bovaird* charakterisiert den Prozeß als eine Endothelwucherung und Umwandlung des Organes (Milz) in dichtes Bindegewebe unter Mitbeteiligung der Endothelzellen; die Herde in Lymphknoten und Leber seien an Ort und Stelle entstanden und keine Metastasen. Zu dieser Ansicht bekennen sich auch *Brill*, *Mandlebaum* und *Libmann*. *Schlagenhaufer* schließt sich *Cornils* Ansicht, nach welcher es sich um eine primäre Hyperplasie der Milz mit Wucherung des *reticulären* Gewebes handeln soll, mit der Erweiterung an, daß die Krankheit, bei der es zu einer Proliferation des *reticulären* Gewebes komme, das ganze hämopoetisch-lymphatische System betreffe.

Am eingehendsten beschäftigt sich *Risel* mit der Frage der Histogenese und kommt bezugnehmend auf die Untersuchungen *Weidenreichs*, *v. Ebners* und *Hellys* über den normalen Bau der Milz und der hämopoetischen Organe zu dem Schluß, daß die großen Zellen des bindegewebigen Reticulums, vielleicht auch aus den Stabzellen des Sinusendothels und aus den Lymphsinusendothelien hervorgegangen sein könnten.

Erst die Forschungsarbeit *Goldmanns*, *Aschoffs* und seiner Schule, allen voran *Kyionos* haben die Unterlage geliefert, der Beantwortung der die Histogenese der G.Z. betreffenden Fragen von neuem näherzutreten.

*Kyiono* sah nach intravenösen Carmineinspritzungen beim sonst gesunden Tiere das reichliche Auftreten von großen mononukleären Leukocyten, welche im Gegensatz zu den kleinen und großen Lympho-

cyten ein schwach basophiles, mit Carminkörnchen angefülltes Protoplasma besitzen. „Sie treten im Venenblute in großer Zahl aus der Milz, der Leber und dem Knochenmarke aus. Die histologische Untersuchung dieser Organe ergibt mit größter Sicherheit, daß es im wesentlichen sich ablösende Endothelien, aber auch die sich bei der Carminspeicherung ganz gleich verhaltenden MilzpulpaZellen (Splenocytēn) sind, welche hier nach Loslösung und Abrundung als neues Element in die Blutbahn eintreten.“

„Jedenfalls bringen diese Befunde einen weiteren Beweis dafür, daß neben den Leukocyten und Lymphocyten noch eine besondere Zellart im Blut vorhanden ist, die von den eigentümlichen fixen Zellen bzw. aus den Reticulum- und Endothelzellen der blutbildenden Organe (Milz, Leber, Knochenmark usw.) stammt.“

Zu diesen „fixen Stammzellen der freien Histiocytēn“ rechnet *Kyiono*, auf die Ergebnisse seiner Carminspeicherungsversuche gestützt, die Sinusendothelien der Milz und Lymphdrüsen, die *Kupfferschen Sternzellen*, welche lebhafte, und die fixen *Reticulumzellen* der *Lymphdrüse* und *Milz*, die eine geringfügigere Carminspeicherung aufweisen. Bei Ablösung aus dem fixen Lagerungszustande tritt eine Abrundung ihrer Gestalt mit deutlicher Zunahme der Carminspeicherung ein, die fixen Zellen sind zu freien Histiocytēn geworden.

*Kyiono* sondert somit einerseits den Begriff der fixen „histiocytēnbildenden Zellen“ von dem der freien „Histiocytēn“ im engeren Sinne, subsumiert aber beide Zellarten unter die gemeinsame Gruppe der histiocytären Zellelemente. „Ihrem histologischen Bau nach treten sie in verschiedener Form und Gestalt auf, nämlich als *Kupffersche Sternzellen*, *Reticuolendothelien* der hämatopoetischen Organe, *Klasmatocyten* usw. Alle diese Zellformen verbinden sich zu einer biologischen Einheit und liefern im normalen Zustand, noch mehr aber unter bestimmten pathologischen Verhältnissen eine isolierte Zellart (Histiocytēn) mit gleichen biologischen Eigenschaften“ (nämlich der *Speicherungs- und Wanderungsfähigkeit*).

Da die monographische Arbeit *Kyionos*, welche die Grundlage dieser Lehre bildet, relativ schwer zugänglich ist, sei es gestattet, hier die Abbildungen zweier Präparate einzufügen, welche die Betätigung solcher histiocytärer Elemente in klarer Weise zur Anschauung bringen. (Die Präparate wurden mir in freundlicher Weise von Herrn Kollegen *K. Paschkis* überlassen, welcher seit längerem an der Prosektur des Kaiser Franz Joseph-Spitals mit einem einschlägigen Thema beschäftigt ist, und röhren von einer weißen Maus, bzw. von einer weißen Ratte her, die nach den Angaben *Kyionos* mit subcutanen Injektionen wässriger, 2 proz. Lithioncarminlösung behandelt worden waren.) Ratte Nr. 7 bekam im Verlaufe von 6 Wochen im ganzen 8 ccm und Maus Nr. 30 im Verlaufe von 2 Wochen 2 ccm der Lithioncarminlösung.

*Befund der Rattenmilz.* (Immersionsbetrachtung. Hämalaunfärbung.) Die Abb. 18 zeigt Sinusräume, deren Endothelzellen lebhafteste Carminspeicherung

aufweisen. Die reihenförmig angeordneten Zellen haben die Gestalt langgezogener, *schmächtiger* und *breiterer* Spindeln mit länglichen, häufig plumpen Kernen. Der leuchtend rote Farbstoff findet sich in Form zarter Granula gleichmäßig im Zellprotoplasma verteilt. Das übrige Milzgewebe ist hellblau, die Zellkerne sind dunkelblau gefärbt. Stellenweise finden sich einzelne Zellindividuen, welche aus dem endothelialen Reihenverbande losgelöst erscheinen und, mit Carminkörnchen beladen, *frei* im Innern der Sinusräume liegen. Außerdem sieht man carmingespeicherte Reticulumzellen im reticulären Zellverbande und frei in der Pula liegende, vom Reticulum losgelöste Elemente, letztere von deutlich rundlicher Gestalt. Hier und da treten Zellen mit Vakuolenbildung auf. Die Vakuolen, deren Auftreten wohl als der Ausdruck einer ganz allgemein gesteigerten Speicherungstendenz aufzufassen ist, sind von einer hell gefärbten, transparenten Substanz erfüllt. Neben den farbstoffspeichernden histiocytären Elementen finden sich in unmittelbarer Nachbarschaft auch nicht speichernde Elemente, ein Beleg der differenten, „individuellen“ Speicherungstendenz der einzelnen Zellen.

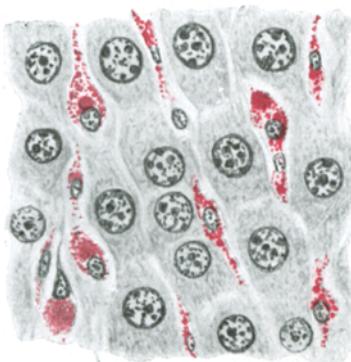


Abb. 18. Maus. Milz mit experimenteller Carminspeicherung der histiocytären Elemente (Sinusendothelien und Reticulumzellen der Pula). Trocken- system 880 fache Vergrößerung.

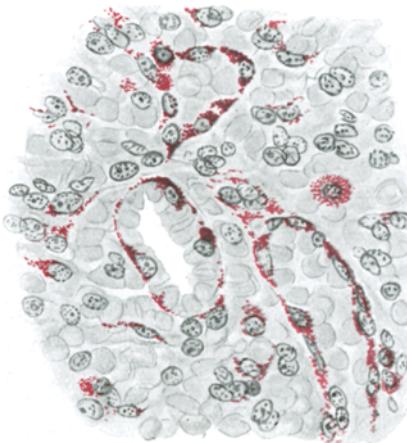


Abb. 19. Maus. Leber mit experimenteller Carminspeicherung der Kupfferischen Sternzellen. Optik: Reichert  $1/2$  homogen. Immersion. Okular 8.

*Befund der Mausleber* (siehe Abb. 19). Die spaltförmigen Linien der intrabecularen Capillaren enthalten länglich geformte Zellen, deren ziemlich chromatinreicher, ovaler, hellblau gefärbter Kern sich deutlich von den dicht gelagerten, leuchtend rot gefärbten Granulis des Zelleibes abhebt. Diese im allgemeinen spindelförmigen Sternzellen haben recht mannigfaltige Gestalt. Neben schlanken finden sich breitere Spindeln, außerdem pyramidenartige und verzweigte Zellformen. Einzelne (quer getroffene) erweiterte Capillarräume enthalten 1—2 größere ovale Rundformen, vermutlich Sternzellen, die nach Lösung von der Capillarwand eine rundlichere Form angenommen und sich zu freien Histiocytten umgewandelt haben. Die Mausleber enthält nur sehr spärliche Bindegewebszüge und -inseln, durchwegs als Stroma größerer Gefäßästchen, in deren unmittelbarer Umgebung ziemlich zahlreiche spindelige Elemente von schmächtiger Gestalt (Klastomacyten) mit deutlicher Ablagerung von Carminkörnchen zu sehen sind.

Die Befunde entsprechen durchaus den Ergebnissen der Carminspeicherungsversuche *Kyionos*, sie zeigen in deutlicher Weise die phagocytische Aktion und

Formveränderung, sodann die Loslösung der Endothel- und Reticulumzellen aus ihrem fixen Zellverbande und ihre Umwandlung in freie Histiocyten, wobei sie eine mehr rundliche Gestalt annehmen.

Vergegenwärtigt man sich nunmehr zusammenfassend nochmals die Anordnung der *G.Z.* in der *Milz*, so ergibt sich, daß sie überwiegend in mit Endothelien ausgekleideten, durch Bindegewebsfasern deutlich umgrenzten Räumen liegen, die sich mit überzeugender Wahrscheinlichkeit mit Sinusräumen identifizieren lassen (s. Abb. 2, 3, usw.). An anderen Stellen sind die Zellen in den erhaltenen Pultasträngen einzeln anzutreffen und liegen gewissermaßen in den Maschen eines Netzwerkes, das von Gitterfasern gebildet ist (s. Abb. 8), an anderen wieder treten sie, die Pulpa verdrängend, zu zusammenhängenden, unregelmäßig gestalteten, umfänglichen Arealen zusammen, welche durch Gitterfasern in ungleich große Fächer geteilt erscheinen.

In Erwägung der experimentellen Feststellungen *Kyionos*, daß die *histiocytären Elemente* der Milz, und zwar sowohl die *Reticulumzellen* als auch die diesen sehr nahe verwandten *Sinusendothelien* durch Speicherungsneigung und Wanderungsfähigkeit charakterisiert sind, ist die Annahme wohl naheliegend, daß die *G.Z. histogenetisch* mit den *Sinusendothelien und reticulären Pultaelementen* in Zusammenhang stehen. Sie schwellen, soweit es sich um Sinusendothelien handelt, durch intraplasmatische Einlagerung eines als Gaucher-Substanz bezeichneten Stoffkomplexes — über dessen chemische Beschaffenheit ich auf Grund neuer Untersuchungen an anderer Stelle ausführlich berichtet habe<sup>1)</sup> — mächtig an, lösen sich zum Teil aus ihren Verbänden und rücken in das Innere der Sinusräume. In ähnlicher Weise wandeln sich auch die Reticulumzellen der Pulpa zum Teile in *G.Z.* um. Nach Ablösung aus ihrem endothelialen bzw. reticulären Verbande nehmen die Zellen eine rundliche Gestalt an.

Ohne hier auf die Frage der von *Goldmann* übernommenen Anschaupunkt *Kyionos* einer aktiven „Migrationsfähigkeit“ der als „Wanderzellen“ angesprochenen Histiozyten des näheren eingehen zu wollen, möchte ich mich eher der Ansicht *Kuczynskis* anschließen, welcher gegenüber der Annahme einer aktiven Lokomotionsfähigkeit mit großer Reserve Stellung nimmt. Das „Wandern“ kann sich lediglich auf den Vorgang der Loslösung der Zellen aus ihren Verbänden in amöboider Art beziehen, niemals aber auf die Möglichkeit einer Lokomotion auf größere Entfernung.

Die *Histogenese* der *G.Z.* der *Milz* führt auf die *Sinusendothelien* der *Milzsinus* und auf die *Reticulumzellen* der *Milzpulpa* als Ursprungs-

<sup>1)</sup> *E. Epstein*: Beitrag zur Chemie der *Gaucher* schen Krankheit. Biochem. Zeitschr. **145**, H. 5/6. 1924.

zellen zurück. Der überwiegenden Mehrheit nach erfüllen sie als Abkömmlinge von Sinusendothelien das Innere der Sinusräume, liegen aber auch in zahlreichen Exemplaren, genetisch den Reticulumzellen der Pulpa entstammend, von den Gitterfasern des Reticulums umspannen teils einzeln, teils aber in zusammenhängenden Komplexen im Bereiche der Pulpastränge und ersetzen auf relativ ausgedehnte Gebiete hin das ursprüngliche Pulpagewebe.

Auch die histologischen Befunde der *Leber* scheinen bezüglich der Histogenese der G.Z. besondere Aufschlüsse zu geben imstande zu sein, besonders auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Tierfütterungsversuche *Kuczinskys*.

*Kuczinsky* zeigte an weißen Mäusen und Ratten, daß bei ausschließlicher Lipoid- und Eiweißfütterung sowie bei parenteraler Einverleibung von Nutrose-Caseinogennatrium durch Resorption nicht entsprechend abgebauter Substanzen in Leber und Milz gleichartige Zellreaktionen auftreten. Eine gemeinsame *Schädigung* trifft demnach bei den Versuchen *Kuczinskys* Milz und Leber. Auch die defensive Reaktion in beiden Organen, auf deren biologischen Zusammenhang gerade in letzter Zeit von verschiedenen Seiten, so von *Eppinger, Aschoff, Kyiono* und von anderen immer wieder hingewiesen wurde, ist eine gleichgeartete, die bei Überfütterung mit vorwiegend eiweißreicher Nahrung mehr als *lymphocytäre*, bei solcher mit lipoid-eiweißhaltigen Stoffen mehr als *histiocytäre* Reaktion, insbesondere in der Leber, klar in Erscheinung zu treten scheint. Die lymphocytäre (lymphoblastische) Reaktion äußert sich in einer Steigerung der Anbildung lymphocytärer Zellelemente, die histiocytäre in einer Steigerung der phagocytären Tätigkeit der Histiocyten und in einer vermehrten Anbildung der Stammzellen dieser histiogenen Elemente. Die histiocytäre Reaktion hat in einigen Fällen bei länger dauernder Käsefütterung bzw. kurzwährender Einspritzung des Käsestoffes (Nutrose-Caseinogennatrium) „zu Bildern geführt, die außerordentlich an die beim Menschen als Splenomegalie des Typus Gaucher bekannten Veränderungen erinnern“<sup>1)</sup>.

Überdies hat *Kuczinsky* gezeigt, daß sowohl fortgesetzte Käsebrotfütterung als auch die parenterale Einverleibung beträchtlicher Nutrosemengen zu allgemeiner Amyloidose führt.

Bei der *Gaucherschen Krankheit* scheinen somit im Blute kreisende fremdartige Stoffe als irritativ gleichartiger Reiz eine *gleichgeartete Abwehrreaktion in Milz und Leber* zu bewirken, an welcher ausschließlich die *histiocytären* Zellelemente beteiligt sind. Der Vorgang wäre dabei hinsichtlich der Leber derart vorzustellen, daß diese Stoffe einerseits auf dem Wege des Bluttransportes den der unmittelbaren Berühring

<sup>1)</sup> L. c. S. 244.

mit der Blutflüssigkeit ausgesetzten *Kupfferschen Sternzellen* zugeführt werden, andererseits aber von den größeren Pfortaderverzweigungen aus osmotisch in das periadventitielle Bindegewebe eindringen, um dann von den *periadventitiell* und *interfibrillär gelagerten Histiocyten* der periportalen Felder aufgenommen bzw. weiterverarbeitet zu werden. Die fortdauernde Reizwirkung des fremdartigen Stoffgemenges würde nicht nur zur pathologischen Umwandlung dieser Zellelemente führen, die durch die enorme Volumszunahme, die eigenartige Struktur des Zellplasmas und die Schwellung der Kerne gekennzeichnet ist, sondern auch zur Anbildung junger Histiocyten, wie aus deren zahlreichen Doppelkernen zu erschließen ist.

Wohl unter dem Einfluß dieser pathologischen Anbildung und Umbildung der histiocytären Zellen (Sternzellen und Reticulumzellen) kommt es, insbesondere in der Acinusperipherie, aber auch intraacinös, zum herdförmigen Schwunde der Leberzellbalken. Es finden sich alle Übergänge von veränderten Bindegewebshistiocyten zu den ausgebildeten G.Z., welche nunmehr, das untergehende Lebergewebe ersetzend, mehr oder minder zusammenhängende Komplexe bilden.

Eine Möglichkeit bedarf noch der Erwägung: ob neben der im vorstehenden als autochthon angenommenen Entstehung der G.Z. der Leber nicht auch in beschränktem Maße eine Einschwemmung aus der Milz in die Leber durch das Pfortaderblut stattfinden könnte. Dagegen scheint mir die Tatsache ins Gewicht zu fallen, daß in den Querschnitten der größeren Pfortaderverzweigungen im Gegensatze zu den Befunden bei *Riesel* nirgends G.Z. zu finden sind. Die Ausschwembarkeit von G.Z. aus der Milz dürfte bei dem relativen Mißverhältnisse zwischen Größe der G.Z. und Enge der Ursprungsstellen der abführenden Milzvenen jedenfalls auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen.

Die *Analogie* zwischen *experimenteller Speicherung* saurer Farbstoffe, wie Carmin oder Pyrrolblau durch *Histiocyten* nach *Kyiono* mit der Aufnahme von Stoffen, die möglicherweise erst unter Mitwirkung dieser Zellen zur Gaucher-Substanz aufgebaut würden, von Erythrocytenresten, Abkömmlingen des Blutfarbstoffes usw. durch die gleichen zelligen Elemente bei der Gaucher-Krankheit ist eine sehr weitgehende und verdient daher bei der Erklärung der Histogenese der G.Z. und Pathogenese der Gaucher-Krankheit volle Berücksichtigung.

Die Umwandlung histiocytärer Elemente zu G.Z. scheint mit einer eingreifenden Strukturänderung des Protoplasmas einherzugehen, indem es von der aufgenommenen Gaucher-Substanz förmlich zerteilt und auseinandergedrängt wird und, wie beschrieben, in einzelnen Zellen auf ein undeutliches, feines Netzwerk reduziert erscheint, im großen und ganzen aber ganz unregelmäßige, knitterige Zeichnung aufweist. Es wäre immerhin möglich, daß diese Zeichnung dadurch zu-

stande käme, daß die Gaucher-Substanz quellend<sup>1)</sup> das Protoplasma förmlich durchtränken würde, wobei sich die knitterige Struktur vielleicht erst unter dem Einfluß von Fixation und Härtung ergibt. Die G.Z. erscheint durch Einlagerung der Gaucher-Substanz auf ein Vielfaches des Volumens ihrer histiocytären Ausgangsform angewachsen, ebenso hat der Kern der Zelle beträchtlich an Umfang zugenommen und zeigt eine deutliche Auflockerung seines Chromatins. Die *carmingespeicherte* Zelle scheint hingegen in bezug auf Form, Größe und Plasmastruktur in beträchtlich geringerem Ausmaß von ihrer Ausgangsform abzuweichen; dennoch muß es auch hier zu wesentlichen Abänderungen der inneren Zellstruktur gekommen sein. Es scheint sich dabei wiederum ähnlich wie bei der Gaucher-Substanz um Ablagerung zellfremder Massen zu handeln, in diesem Falle durch Fällung des kolloiden Farbstoffes in feineren und größeren Granulis (vgl. hierzu *Goldmann, Schulemann*). Es wäre dies ein Vorgang, welcher eine Änderung des kolloiden bzw. elektrophysikalischen Gleichgewichtszustandes des Zellprotoplasmas zur Voraussetzung hätte und so das Eindringen der anodischen Farbstoffteilchen in das Zellinnere erklärlich machen würde. Die jüngst veröffentlichten Mitteilungen von *Manaj Seki* bringen eine experimentelle Bestätigung dieser Ansicht speziell in bezug auf die Zellen des histiocytären Zellsystems. Auch bei der Gaucher-Krankheit scheint es sich um elektronegativ geladene Kolloide zu handeln, die von histiocytären Zellen aufgenommen werden, eine Vorstellung, die mit der chemischen Beschaffenheit dieser Substanzen ganz gut vereinbar wäre.

*Kuczinsky* äußert sich zur Frage der Zellumwandlung bei Farbstoffspeicherungsversuchen folgendermaßen: „Man sollte niemals außer acht lassen, daß die Speicherung der in lebenden Zellen eindringenden und in ihnen verdichteten Farbstoffe nur in seltenen, man möchte fast sagen, idealen Grenzfällen ‚physiologisch‘ bleibt. Es besteht kein Zweifel darüber, daß auch die Lebendfärbung an eine Tätigkeit der Zelle geknüpft ist. Daraus ergibt sich aber zwingend, daß hier in nuce — wie vor allen *Weigert* gezeigt hat — nutritive und formative Reize gegeben sind.“

Wenn also die farbstoffspeichernde histiocytäre Zelle ihr Volumen auch nur um geringes vergrößert, die G.Z. sich dagegen allmählich zu einem mächtigen Gebilde umgewandelt hat, das kaum mehr an seine Ausgangsform erinnert, so handelt es sich wesentlich doch nur um Gradunterschiede im biologischen Geschehen.

Wie bei der Farbstoffspeicherung die Farbstoffe, bei der Eisen-

<sup>1)</sup> Ein wichtiger Bestandteil dieses als Gaucher-Substanz bezeichneten Stoffkomplexes, über den in der bereits erwähnten Veröffentlichung (Biochem. Zeitschr. 145, H. 5/6, 1924) näher berichtet wurde, hat unter anderem die Eigenschaft starker Quellbarkeit.

speicherung die Eisensalze, bei der von *Kuczinsky* beschriebenen histiocytären Reaktion in Milz und Leber der mit Fett und Eiweiß überfütterten Versuchstiere die Moleküle abbaubedürftiger Nährstoffe, im Blutkreislaufe zirkulierend, einen „nutritiven und formativen Reiz“ setzen, so ruft bei der Gaucher-Krankheit ein fremdartiger Stoffkomplex einerseits vermehrte Anbildung histiocytärer Zellelemente hervor, andererseits *facht er die Fähigkeit zu phagocytärer Betätigung dieser Zellen an*, die nicht nur das reichlich gebotene Stoffgemenge, sondern auch anderes speichern und phagocytieren, wie Erythrocyten, Erythrocytentrümmer, Blutpigment u. dgl.

Nicht nur vom Standpunkt der Histogenese, sondern auch von dem der Pathogenese handelt es sich bei dem *Vergleich der G.Z. mit den farbstoffgespeicherten Zellen* nur um *Gradunterschiede*. Bei der experimentellen Farbstoffspeicherung muß der pathogenetische Reiz relativ rasch zur Auswirkung gelangen, kann also gar nicht zu so hochgradigen Zellveränderungen führen als der lange Zeit hindurch ständig wirkende Reiz durch Substanzen, deren Auftreten ja wohl eine schwere Störung des intermediären Stoffwechsels zur Voraussetzung haben muß. Daß die bei der Farbstoffspeicherung in Anwendung gebrachten Einspritzungen von Farblösungen keineswegs als harmlose, die Gesundheit des Tieres in keiner Weise schädigende Eingriffe anzusehen sind, beweist der Umstand, daß trotz sorgfältigster Injektionstechnik Tiere eingehen, so daß mancher Versuch ohne den beabsichtigten Endeffekt vorzeitig seinen unerwünschten Abschluß findet.

### Fall 2.

Es sei nun die Beschreibung der Milzbefunde eines zweiten (Ende 1921) zur Untersuchung gelangten Falles angeschlossen, dessen Befund einige Besonderheiten aufweisen, die im allgemeinen zwar eine Bestätigung, in mancher Hinsicht aber eine nicht unwesentliche Ergänzung des bisher Ausgeführten bieten.

Es hatte sich um eine 28jähr. Pat. mit der klinischen Diagnose „hämolytischer Ikterus“ gehandelt, bei welcher die Exstirpation der bedeutend vergrößerten Milz vorgenommen worden war. Allgemeine Lymphknotenschwellungen waren nach klinischer Angabe nicht vorhanden, ebenso ergab sich kein Anhaltspunkt für eine etwa vorhandene Lungentuberkulose. Das Gewicht der Milz betrug 1600 g, die größten Durchmesser ergaben die Maße von 24 cm × 15 cm × 8 cm. Die Milzkapsel war gespannt; die Schnittfläche, von gleichmäßig fester Konsistenz und dunkelbraunrötlicher Färbung, zeigte insbesondere bei genauerer Betrachtung mit Lupenvergrößerung kleine, über ihre Fläche sich erhebende Hervorragungen und außerdem an zahlreichen Stellen punktförmige Blutungen, die nur hier und da größeren Umfang erreichen. Besonders hervorgehoben zu werden verdient, daß in der Familie der Pat. *keine* ähnliche, mit Splenomegalie einhergehende Erkrankung vorgekommen sein soll.

### Histologische Befunde der Milzveränderungen.

(Anordnung und Verhalten der Zellen im Gewebe.)

Die mikroskopische Untersuchung der mit Hämalaun und Eosin gefärbten Schnittpräparate der von mehrfachen Stellen der Milz entnommenen Gewebsstückchen zeigte nicht durchwegs gleichartige Bilder. In einem Teile der Präparate sieht man die G.Z. überwiegend in rundlichen und längsovalen, gut abgegrenzten Nestern liegen, in einem anderen Teile bilden sie viel umfanglichere, unregelmäßig begrenzte, meist längs gestreckte, aber auch querovale und rundliche Komplexe. In sämtlichen Präparaten befinden sich zwischen den Gaucher-Zellnestern bzw. Komplexen zellreiche *Pulpastränge* mit verschiedenen Breitendimensionen, die gegenüber den spärlichen, schmalen Pulparesten des ersten Falles im allgemeinen relativ beträchtlichere Ausdehnung besitzen; weiters ist der Blutkörperreichtum des Organes auffällig. Rote Blutkörperchen, Blutkörperchentrümmer und deren Derivate finden sich sowohl innerhalb des Bereiches der Gaucher-Zellnester, deren einzelne Elemente stellenweise durch einen Kranz von Erythrocyten förmlich umrahmt erscheinen, als auch frei in der Milzpulpa. Es sind auch einzelne *kernhaltige Erythrocyten vom Normoblastentypus* zu sehen. Einzelne, ziemlich weite Hohlräume, die vorwiegend von roten Blutkörperchen erfüllt sind, stellen erweiterte Sinusräume dar, die neben Erythrocyten spärliche G.Z. und einzelne Lymphocyten beherbergen. Die roten Blutkörperchen sind daselbst zum Teile in ihrer Form erhalten, zum Teile bilden sie aber formlose, verklumpte Massen, in denen sich als Zeichen des Hämoglobinabbaues gelbbräunliche Pigmentkörnchen abgeschieden haben. Unregelmäßig angeordnete, folliculäre Lymphocytenanhäufungen sowie Milzknötchen sind ziemlich reichlich, wenn auch bei weitem spärlicher als in Normalmilzen vorhanden. Sowohl in G.-Z.-Nestern als in den Pulpasträngen dieses Falles finden sich ferner recht zahlreiche *Riesenzellen*.

*Kapsel* und *Milzbalken* sind im allgemeinen eher verbreitert. An einzelnen Stellen finden sich im Bereich der Milzbalken ältere Blutungsherde, die vielleicht auch zu deren narbiger Verdickung in ursächlicher Beziehung stehen mögen. Diese Herde alter Blutung, aus verklumpten Erythrocyten und reichlich einstrahlenden Bindegewebszellen vom Fibroblastentypus bestehend, erstrecken sich auch in das umgebende Milzgewebe. In den interfibrillären Längsspalten der Bindegewebsbalken findet sich auch reichlich die Eisenreaktion gebendes Blutpigment in körniger Ausscheidung.

Mehrfach weisen die Bindegewebsbalken auch ausgesprochene Hyalinisierung auf. Auch das periadventitielle Bindegewebe einzelner Zentralarterien der Milzfollikel zeigt beginnende Hyalinisierung. Überdies scheinen einzelne rundliche Herde hyalinen Bindegewebes auf verödete Milzfollikel zu beziehen zu sein.

Die Betrachtung der G.Z. mit starker und stärkster Vergrößerung bringt bezüglich Form und Struktur eine vollkommene Bestätigung der Befunde des ersten Falles. Die vakuolären Einlagerungen erscheinen in zahlreichen Exemplaren besonders umfanglich; sie präsentieren sich im Hämalaun-Eosinpräparate vielfach als farblose, leere Vakuolen, die im Mallory-Präparate deutlich blaßblau gefärbt erscheinen. Die Aufnahme von Erythrocyten und deren Derivaten in das Innere der G.Z. scheint gegenüber der Erythrocytenphagocytose des ersten Falles mehr in den Hintergrund zu treten, was bei der großen Reichlichkeit dieser inmitten von G.Z. liegender Blutelemente bemerkenswert erscheint. Immerhin sieht man aber, weniger deutlich im Hämalaun-Eosinschnitte, besser im Mallory-Präparate, einzelne G.Z., in deren Innerem sich meist stark deformierte und schlecht gefärbte Erythrocytenreste vorfinden. An sehr vielen Stellen aber sieht man die G.Z. in Erythrocytenmassen förmlich eingebettet, ohne daß sie auch nur die geringste Phagocytose zeigen würden.

Hinsichtlich der Topographie der G.Z. sind die Bilder dieses Falles womöglich noch eindeutiger als die des ersten. Die bei Fall 1 beschriebene Lagerung der Gaucher-Zellnester in *Sinusräumen* sieht man in einwandfreier Weise. Die Sinusräume sind vielfach durch ihre charakteristische Endothelauskleidung präzise gekennzeichnet. Die Abb. 20 bietet ein besonders klares Beispiel für den Übergang der Sinusendothelien in Gaucher-Substanz speichernde Histiocytien. Die noch im Bereich der Sinuswand liegende Zelle *z* hat eine ausgesprochene längs-oval Gestalt und erinnert dadurch einerseits noch an die spindelige Stammform der Sinusendothelzellen, andererseits zeigt sie bereits die dem Charakter der freien Histiocytien entsprechende beginnende Abrundung der Zellform.

An vielen Stellen sieht man Nester in engster Nachbarschaft gruppiert, nur durch die brückenförmigen, hier relativ schmalen Pulpastränge voneinander geschieden, an anderen die auch bei Fall 1 beschriebenen leeren Sinusräume zwischen typischen Sinusnestern.

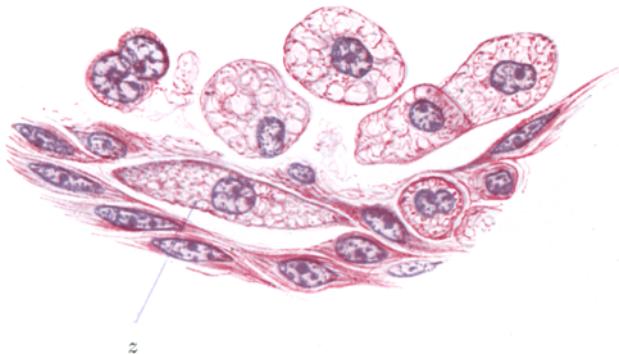


Abb. 20. Randbezirk eines Milzsinus. Zelle *z* Übergangsform einer Sinusendothelzelle in G.Z. durch Einlagerung von G.-Substanz. Hämalaun-Eosinfärbung. Optik. Reichert  $\frac{1}{12}$  homogen. Immersion. Okular 3.

Faßt man den histologischen Bau der reichlicher entwickelten Pulpastränge näher ins Auge, so fällt zunächst ein vielfach verzweigtes Netzwerk retikulärer Zellelemente auf. Diese Zellen zeigen stark ausgeprägte Größen- und Formverschiedenheit, vielfach die bekannte gedrungene, spindelförmige, daneben mehr rundliche und ovale Gestalt und besitzen einen plumpen, intensiv gefärbten Kern mit 1—2 Nucleolen. Sie sind entschieden vermehrt, bilden förmliche Zellanhäufungen und besitzen an solchen Stellen einen nur gering entwickelten Protoplasmaleib; auch zahlreiche Formen mit Doppelkernen deuten auf die lebhaft gesteigerte Anbildung histiocytärer Elemente.

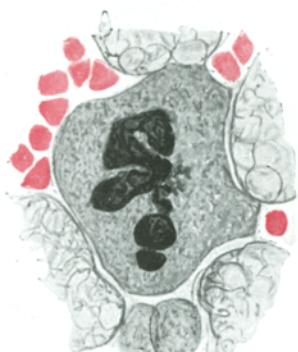
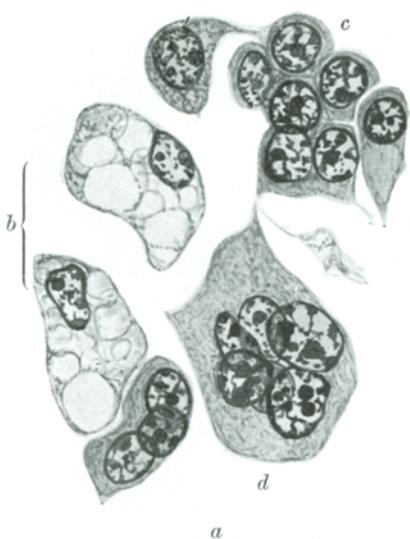
Mitten im retikulären Pulpagewebe finden sich neben diesen Elementen einzelne, noch kleine G.Z., die aber, bereits aus dem retikulären Verbande losgelöst, als Zellen des histiocytären Typus eine rundliche Gestalt angenommen haben. Da sie mit den retikulären Zwischengewebefasern in direktem Zusammenhang stehen, kann über ihre Entwicklung aus retikulären Zellen keinerlei Zweifel bestehen. Stellenweise scheinen die retikulären Zellen zu kranzförmigen Zellverbänden zusammenzutreten, die dann quer und längs getroffene, als Sinusräume anzusprechende Hohlräume einschließen. Solche Stellen zeigen sehr deutlich die Identität der retikulären Elemente mit den Sinusendothelien und rechtfertigen gewissermaßen die Begriffsbildung eines reticulo-endothelialen Zelltypus.

Zwischen den Maschen der Pulpastränge finden sich gleichfalls mehr oder minder gut erhaltene Erythrocyten, Lymphocyten, kenntlich durch die rad-

speichenartige Anordnung ihres Kernchromatins, und sehr vereinzelte polynukleäre Leukocyten.

*Megakaryocyten und Riesenzellen.*

Eine bemerkenswerte Besonderheit bietet Fall 2 in dem Auftreten zahlreicher großer, schon durch ihre starke Färbung auffälliger Zellen



von unregelmäßig ovalärer Gestalt (s. Abb. 21); ihr Protoplasma ist sehr stark im Eosintone, die pyknotischen Kerne sind tief dunkelblau gefärbt. Diese Zellformen sind verschieden groß und erreichen in einzelnen Exemplaren die Größe der allergrößten G.Z. In einzelnen Zellen sind die Kerne ziemlich zentral gelagert und nehmen einen sehr beträchtlichen Raum, etwa ein Drittel des Volumens des Zellinneren ein, sind tiefblau gefärbt und vielfach zerklüftet (möglicherweise handelt es sich um pyknotische, schlängenförmig gewundene Chromatinschleifen (s. Abb. 21a). Andere Zel-

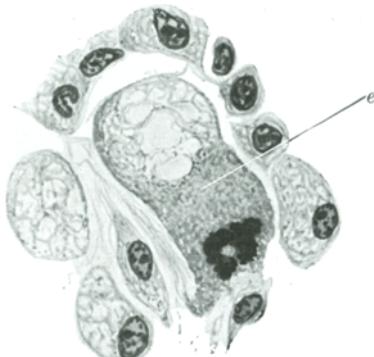


Abb. 21. a = Megakaryocyten; b = Gaucherzellen; c = Anhäufungen histiocyträrer Reticulumzellen als Ausdruck des gesteigerten Anbildungsprozesses; d = Riesenzelle; e = Megakaryocyt mit wabig vacuolärer Einlagerung von Gaucher-Substanz. Optik: Reichert  $1/12$  homogen. Immersion. Okular 8.

len haben mehr exzentrisch gelagerte Kernmassen, die aus einzelnen, unregelmäßigen, mehr kugelig-klumpigen Gebilden zusammengesetzt erscheinen. Wieder andere enthalten mehrere kleinere, zierliche, teils runderliche, teils mehr keulenförmige Kernbestandteile, die durch zarte Chromatinfäden verbunden sind, daneben einzeln gelagerte Kern-

gebilde als selbstständige, räumlich abgetrennte Kugelkerne. Die kleineren Kernbildungen sind zwar gleichfalls sehr stark gefärbt, lassen aber hier und da immerhin eine Netzstruktur ihres Chromatins deutlich erkennen. Es handelt sich um Zellen, die ihrer Form nach als *Megakaryocyten* angesprochen werden können. Sie liegen durchwegs frei im Innern der Gaucher-Zellenverbände, bzw. Gaucher-Zellensinus-nester. Die Formvarianten dieses Zelltypus sind überaus mannigfaltig; so sah ich eine Zelle mit exzentrisch gelagerten, verklumpten Kernmassen und von diesen vollkommen getrennt einen ovalären, bläschenförmigen Kern mit tiefblau gefärbten, nucleolenartigen Chromatinklumpchen, ganz ähnlich dem Typus eines Gaucherzellenkernes. Hier und da läßt sich auch eine arealweise Aufhellung des Zellprotoplasmas mit Andeutung vakuolärer Umwandlung erkennen.

Neben dieser Form finden sich vereinzelt echte *Riesenzellen* von polygonaler Gestalt mit hellrotem Protoplasma und zahlreichen bläschenförmigen Kernen, die in bezug auf ovaläre Gestalt und Anordnung des aufgelockerten Chromatinnetzes und das Vorhandensein von Nucleolen den Kernen der G.Z. gleichen (s. Abb. 21 d). Diese Riesenzellen scheinen somit den G.Z. histogenetisch nahezustehen, was nach den Feststellungen *Kyionos* in keiner Weise überraschend erscheint. *Kyiono* zeigt nämlich, daß die Riesenzellen bei blander Fremdkörperentzündung im Carminspeicherungsversuche ganz entsprechend den histiocytären Bindegewebelementen speichern, und erklärt ihre Entstehung durch Verschmelzung einzelner derartiger Histiocytes. Vielleicht bilden die früher beschriebenen Anhäufungen förmlich zu einem Syncytium sich zusammendrängender, histiocytärer Reticulumzellen (als Ausdruck des gesteigerten Anbildungsprozesses dieser Elemente) einen Übergang zu solchen Formen. Die Entstehung von Riesenzellen aus Histiocytes ließe sich vielleicht zutreffender durch überstürzte atypische Kernteilung erklären, dem die zur Zellteilung führenden Abschnürungsvorgänge des Protoplasmas nicht entsprechend zu folgen imstande sind.

Was die zuerst beschriebenen, *Megakaryocyten* ähnlichen Zellen betrifft, so könnte vielleicht bezüglich der Histiogenese dieser Zellformen eine Stelle des vorliegenden Präparates einen aufklärenden Hinweis geben. Es findet sich nämlich eine derartige Zelle mit exzentrisch gelagertem, pyknotischem Kern, in deren Protoplasmaleib sich reichlich wabig vakuoläre Einlagerung von Gaucher-Substanz vorfindet (s. Abb. 21 e). Unter Zugrundelegung der Vorstellung, von der sich auch *Kyiono* leiten ließ, daß gleichartig funktionierende Zellen unter Umständen histogenetisch zusammengehören, dürfte die allerdings rein hypothetische Annahme vielleicht nicht unbegründet erscheinen, daß diese Zellform in naher Verwandtschaft zur G.Z. steht, somit jedenfalls, gleich dieser, histiocytärer Abkunft ist. Der eben beschrie-

bene Befund legt den Gedanken nahe, daß auch die übrigen Megakaryocyten ähnlichen Zellen dieses Falles als mit dieser die Gaucher-Substanz speichernden Zelle gleichartige Zellformen aufzufassen sind, die bei der individuell ganz verschiedenartigen Speicherungsneigung der einzelnen, sonst gleichartigen histiocytären Zellelemente nicht gespeichert haben oder aber eben zu speichern beginnen. (Es sei an die früher erwähnten Zellformen erinnert, deren Protoplasma den Beginn einer vakuolären Umwandlung zeigt.) Sowohl die *mehrkernigen Riesenzellen* als auch die *Megakaryocyten* ähnlichen Formen der Milz könnten also vielleicht, gleich den G.Z., von reticuloendothelialen Zellen der Milz abstammen. Gegen die Vorstellung der Einschwemmung dieser Elemente aus dem Knochenmarke spricht schon die bereits erwähnte Lagerung inmitten der angehäuften, autochthon entstandenen Gaucher-Zellenkomplexe bzw. Sinusnester.

Wollte man auf Grund der morphologischen Übereinstimmung diese Megakaryocyten ähnlichen Zellformen mit den beim Menschen normalerweise nur im Embryonalleben oder bei unreifen Früchten in der Milz vorkommenden Megakaryocyten gleichsetzen, so würde die Frage auftauchen, ob nicht unter bestimmten pathologischen Voraussetzungen im späteren Leben die histiocytären Elemente des reticuloendothelialen Apparates der Milz als Stammzellen von Megakaryocyten fungieren könnten. Es wäre dies eine Annahme, die an die Auffassung *Weidenreichs* anknüpfen würde, welcher gleichfalls *Megakaryocyten* ähnliche Zellen in den Blutlymphdrüsen der Ratte, die er seinerzeit vorläufig *Megaloplasmacyten* genannt hatte, von retikulären Zellen ableitete, wobei er die Frage offen ließ, ob nicht beide Zellformen als identisch aufzufassen wären. Ferner findet sich in einer Arbeit von *Neudörfer* die Feststellung, daß bei Carcinommäusen in der Leber Zellherde mit Elementen vom Charakter lymphoider Markzellen, von Myelocyten und von Megakaryocyten vorkommen. *Neudörfer* leitet die letzteren gleichfalls von reticuloendothelialen Zellen ab. Auch die Annahme *Klaschens* lymphoider Vorstufen der Megakaryocyten in der Milz embryonaler und vollentwickelter Mäuse läßt sich gut mit der Abstammung der Megakaryocyten aus histiocytären Elementen vereinbaren. Als nächste Entwicklungsstufe dieser lymphoiden Vorstufe würde der Bindegewebshistiocyt anzusehen sein, der ein relativ noch wenig differenziertes, sehr wandlungsfähiges Zwischenglied darstellen würde, aus welchem sich durch Loslösung aus seinem Zellverbande der freie Hystiocyt und unter gewissen pathologischen Umständen der Megakaryocyt entwickeln würde.

Schließlich scheint mir die Ansicht *Georg Herzogs*, *Fritz Herzogs* und *Röschers* sehr beachtenswert, daß die Neubildung von Knochenmarkzellen (Erythrocyten, Granulocyten usw.) auch im Knochenmarke

ausgewachsener Individuen auf *Gefäßwandzellen* zurückzuführen sei, wobei unter Gefäßwandzellen die *Endothelien* und die *pariadventitiellen histiocytären* Zellelemente (Klastomacyten usw.) aufzufassen sind. Auch die jüngst veröffentlichten vergleichend-anatomischen Beobachtungen *v. Benninghoffs* über leukocytoide Umwandlung der Kerne der ruhenden Wanderzellen des Bindegewebes haben in dieser Hinsicht bedeutungsvolle Ergebnisse gehabt, indem sie zeigen, daß die Kerne dieser Zellen auch im normalen Bindegewebe des Peritoneums des Menschen leukocytoide Umformung aufweisen, und daß die Bindegewebshistiocytien insbesondere bei entzündlichen Veränderungen, bei denen die Entzündung den formativen Reiz setzt, zum Polymorphismus in der Richtung gegen die Blutbildungszellen neigen, wodurch diese Elemente als Bildner leukocytoider Zellen erscheinen.

#### *Zur Frage der extramedullären myeloischen Reaktion.*

Ich möchte hier die schwierige Frage, ob es in diesem Falle gewissermaßen zu einer regenerativen blutbildenden Reaktion der Milz gekommen sei, nicht eingehend erörtern. Jedesfalls erhöht das gleichzeitige Vorhandensein kernhaltiger roter Blutkörperchen neben dem Megakaryocytenbefund die Wahrscheinlichkeit der Vermutung heterotroper Markbildung in dieser Milz.

Diese Befunde würden sich also bis zu einem gewissen Grade mit einer älteren Ansicht *R. Paltaufs* in Einklang bringen lassen, der das Auftreten myeloischer Herde in Milz, Leber und Lymphknoten bei schweren Anämien „auf myeloide Umwandlung oder vielleicht besser Wiederauftreten der erythroblastischen Tätigkeit“ bezieht und sagt: „Es liegt diese Annahme näher, da diese Organe in der Embryonalzeit Blutbildungsstätten sind, als jene, daß die myeloide Gewebsbildung durch eingewanderte Elemente des Blutes zustandekommt.“

Auch auf die spezielle Bedeutung der *Gefäßwandzellen* für die extramedulläre Mark- und Blutzellenbildung bei dem ausgewachsenen Individuum hat *R. Paltauf* seinerzeit bereits hingewiesen, indem er davon spricht, daß durch entsprechende Reize „die in den Gefäßwandzellen von der Embryonalzeit her schlummernde Potenz zur Blutzellbildung“ angeregt werden könne.

#### *Eisenspeicherung durch Gaucherzellen.*

Ganz ähnlich auffällige Bilder wie bei Fall 1 ergeben die mit Lithionearmin und Turnbulls Blau gefärbten Schnitte. Bei Durchmusterung der Präparate erscheinen die G.Z. fast durchwegs diffus blaßblau gefärbt. Stellenweise zeigen sich jedoch sehr reichlich stark blau gefärbte G.Z. insbesondere in einer breiten Zone unterhalb der Bindegewebskapsel, aber auch sonst zahlreich im Präparat verteilt.

Die früher beschriebenen, in den Bindegewebsbalken gelegenen Blutungs-herde geben gleichfalls starke Blaufärbung. Bei starker Vergrößerung sieht man in dem einen Sinusnest eine sattblau gefärbte, dabei transparente G.Z., daneben eine etwas schwächer blau gefärbte, während die übrigen 5—6 Zellen nur zart blaßblau gefärbt erscheinen; daneben liegt ein Nest mit durchwegs blaßblauen G.Z.; in anderen, größeren Komplexen finden sich in einer Gruppe blaßblau gefärbter Elemente zentral mehrere intensiv blau gefärbte G.Z. (vgl. auch Abb. 4 des Falles 1). Die Färbung der Zellen ist durchwegs diffus und in nur ganz vereinzelten Exemplaren sieht man tropfige und körnige Einlagerungen von tiefblau sich färbenden Eisenpigment. Im übrigen ist die vakuoläre Struktur des Zellinhaltes sehr deutlich ausgeprägt. Die rötlich gefärbten, transparent durchscheinenden Kerne enthalten 1—2 Nucleolen. In einzelnen blau gefärbten G.Z. finden sich phagocytierte Erythrocyten und Erythrocytenreste eingeschlossen.

Die ganz ungleichmäßige Färbungsintensität unmittelbar benachbarter G.Z. ist nur ein neuerlicher Beweis der individuellen Verschiedenheit der Speicherungstendenz der einzelnen G.Z. Die diffuse positive Turnbells Blaureaktion erscheint um so auffälliger, wenn man bedenkt, daß man in den G.Z. dieses Falles (im Gegensatz zu den Zellen des Falles 1 mit reichlicher intracellulärer Speicherung krystallinischen Hämatoidins) keinerlei krystallinisches Pigment und nur sehr spärliche körnige, die Eisenreaktion gebende Blutfarbstoffderivate nachzuweisen vermag. Man wird somit zu dem Schlusse gedrängt, daß der eisenhaltige Hämatinanteil bei dem Zerfalle bzw. der Auflösung der in diesem Falle so reichlich vorhandenen, vielfach zu formlosen Massen verklumpten, zugrunde gehenden Erythrocyten in gelöstem Zustande gespeichert wird, während der eisenfreie Anteil, ebenfalls in Lösung, durch die Milzvenen der Leber zur Gallenbildung zugeführt wird. Es entspricht diese Auffassung so ziemlich der Lehre *Virchows*, nach welcher der Blutfarbstoff zunächst aus den roten Blutkörperchen austritt, durch Diffusion, also im gelösten Zustande, die Gewebe durchtränkt und erst dann durch Verdichtung als körniges oder krystallinisches Pigment im Gewebe zur Ablagerung kommt. Dieser Standpunkt wird neuerdings auch durch eine der maßgebendsten Autoritäten auf dem Gebiete der Pigmentforschung, durch *Werner Hueck*, vertreten.

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß bei der allgemeinen Durchtränkung der G.Z. mit eisenhaltiger Blutfarbstofflösung nur in einzelnen dieser Zellen überdies phagocytierte Erythrocyten enthalten sind (dies war auch schon beim Studium der Hämalaun-Eosinpräparate aufgefallen). Es wurde ja schon oben betont, daß die Erythrocytophagocytose dieses Falles im Vergleiche zu Fall 1 eher in den Hintergrund zu treten scheint. In Anbetracht der, wenn auch in vielen Exemplaren

nur schwach ausgeprägten, aber in so gut wie sämtlichen G.Z. vorhandenen positiven Eisenreaktion mit Turnbulls Blau hat es bei dem Mißverhältnis zwischen geringer Menge eingeschlossener Erythrocyten und der durchaus positiven Turnbulls Blaureaktion der G.Z. wohl den Anschein, daß die Abspaltung des eisenhaltigen Anteils des Hämatins im allgemeinen nicht etwa direkt durch Andauung der phagocytierten Erythrocyten im Innern der G.Z. erfolgt, wenn auch diese Möglichkeit für einzelne Zellen von vornherein nicht ganz ausgeschlossen erscheint. Im allgemeinen dürfte vielmehr das eisenhaltige Spaltprodukt des Blutfarbstoffes in gelöstem Zustande an die G.Z. herankommen und von ihnen gierig aufgenommen werden. Die diffuse Blaufärbung der G.Z. spricht dafür, daß es sich um die von Hueck angeführte, an sich farblose eisenhaltige Eiweißverbindung handle, welche die Zellen in gelöstem Zustande diffus zu „durchtränken“ vermag. Das gelegentliche Auftreten tröpfchenförmiger Einlagerungen eisenhaltigen Pigmentes ist nach Hueck als Folge der Verdichtung dieser eisenhaltigen Lösung im Gewebe anzusehen. Hervorzuheben wäre noch, daß sich der in Form und Lagerung unveränderte Anteil der Reticulumzellen der Pula bzw. der Sinusendothelien in diesem Falle gegenüber der Turnbulls Blaureaktion im allgemeinen negativ verhält. Dies ist vielleicht damit zu erklären, daß sich die Zellelemente, welche unter der Reizwirkung eines zirkulierenden, fremdartigen Stoffkomplexes die für den Gaucher-Zelltypus charakteristischen Veränderungen im Sinne einer pathologisch erhöhten Speicherungstendenz eingehen, auch bezüglich ihrer eisenspeichernden Funktion in einem Zustande erhöhter „Aktivität“ bzw. „Passivität“ befinden, wenn man die Vorstellung des Durchtränktwerdens gelten lassen will.

### Fall 3.

Es folgt nun die Beschreibung der Milz- und Leberveränderungen eines dritten Falles, der bezüglich der Anordnung der G.Z. im Gewebe und einiger sonstiger Eigentümlichkeiten eine Ergänzung der bisher besprochenen Befunde bietet.

#### Auszug aus der Krankengeschichte.

Reg. Gl., 51 Jahre alte Pat., erkrankt am 18. III. an fiebiger Bronchitis und Otitis media. Die Fieberkurve steigt rasch an und erreicht am 20. III. bereits Temperaturen bis 40°. Entwicklung einer Pleuropneumonie des rechten Ober- und Mittellappens. *Milz* stark vergrößert, als derber, nach vorne bis zur Parasternallinie, nach unten fast bis zum Poupartschen Band reichender Tumor tastbar. Stauungsleber. — *Für familiäres Vorkommen von Milz- und Lebererkrankungen kein Anhaltspunkt.* — *Bakteriologischer Sputumbefund:* Bacillus pneumoniae Friedländer. — *Blutbefund* vom 13. IV.: Gesamtzahl der roten Blutkörperchen 3 100 000, Hämoglobingehalt nach Sahli 48%, Färbeindex 0,8, Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen 3200 mit 91% polymorphkernigen, 0,5%

eosinophilen Leukocyten, 5,5% Lymphocyten, 0,5% Monocyten, 0,5% Mastzellen, 2% Myelocyten und Reizungsformen. — *Agglutinationsproben* nach *Widal* negativ. — *Blutkultur*: Typhus negativ, sterile Beschaffenheit des Blutes. *Exitus* 16. IV. — *Obduktionsbefund* (Obduzent Dr. *Schnitzler*, Prosektur der Allg. Poliklinik in Wien, Vorstand: Prof. Dr. *Karl Sternberg*, Prot.-Nr. 64, 1923): *Leptomeningitis purulenta acuta ad basim et ad convexitatem cerebri. Pneumonia crouposa lobii superioris et medii pulmonis dextri. Intumescentia lienis et hepatis. Degeneratio parenchymatosa myocardii.*

#### Histologische Befunde der Milzveränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung der mit Hämalaun-Eosin gefärbten Präparate zeigt ein wesentlich anderes Bild als die beiden bisher beschriebenen Fälle 1 und 2.

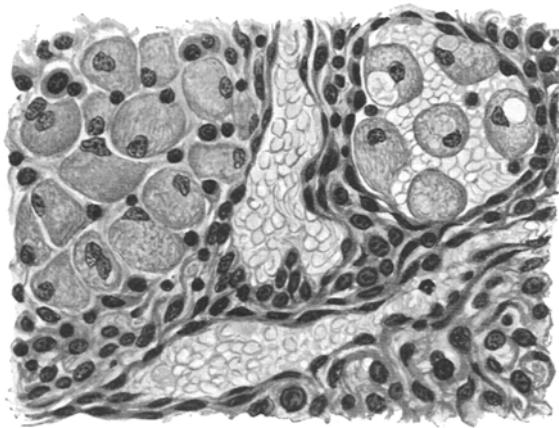


Abb. 22. Anordnung von G.Z.: links im Reticulum, rechts locker in einem mit bluterfülltem Milzsinus gelagert. — (Stauungsmilz). — Trockensystem 380 fache Vergrößerung.

Vor allem fällt der enorme Blutreichtum des Organes auf, anscheinend einer Zirkulationsstörung durch akute Stauung entsprechend, die als Begleitsymptom der zum Tode führenden Pneumonie und Leptomeningitis wohl in diesem Ausmaße nur kurze Zeit bestanden haben kann.

Die Milzpulpa ist in Form ganz unregelmäßig begrenzter, verschieden breiter Bezirke und Stränge angeordnet, in welchen die retikulären Bindegewebsfasern vielfach deutlich verdickt, ein ziemlich weitmaschiges Netzwerk bilden. Häufig sind die teils untereinander parallel, teils mehr netzartig angeordneten Fasern durch eine reichlich rote Blutkörperchen führende seröse Flüssigkeit auseinander gedrängt. Im Pulpabereiche sieht man ferner sehr zahlreiche, längs und quer getroffene, spaltförmige Sinusräume mit regelmäßig angeordneten Sinusendothelen. Die G.Z. finden sich vorwiegend in der Milzpulpa mehr unregelmäßig angeordnet, zum Teile aber auch typisch in Sinusnestern gelagert (siehe Abb. 22).

Milzfollikel fehlen in weiten Gebieten des Milzgewebes vollkommen, man sieht nur hier und da eine unregelmäßige Anhäufung lymphoider Elemente. An anderen Stellen finden sich dagegen noch ziemlich typische Milzfollikeln um Zentralarterien. Wieder andere Stellen zeigen Übergangsbilder, aus denen man sich eine Vorstellung über die Art und Weise des Milzfollikelschwundes bilden kann. Man

sieht in der Umgebung von längsgetroffenen Arterien nur mehr spärliche Lymphocyteneinscheidung und im Bereich der derselben, wohl den ursprünglichen Follikel-reticulumzellen entsprechend, zahlreiche G.Z., die bei ihrer Volumzunahme die lymphocytären Elemente zu verdrängen scheinen. Milzkapsel und Milzbalken dürften eher verbreitert sein.

Die Pulpazellen zeigen sehr verschiedene Größe und Gestalt, sind teils mehr rundlich, teils deutlich längsoval und enthalten kreisrund bis elliptisch geformte, blaß gefärbte, bläschenförmige Kerne mit dunkler gefärbten Chromatinklumpchen und 2—3 Nucleolen. Einzelne besitzen lebhaft hellrot gefärbtes (eosinophiles) Protoplasma. Auch zwischen den Pulpazellen liegen zahlreiche rote Blutkörperchen und lymphoide Zellen.

Die oben erwähnten, mit Blutflüssigkeit erfüllten Maschenräume des Pulporeticulums enthalten neben roten Blutkörperchen gelegentlich auch mehr oder weniger zahlreiche rundliche und längsovale G.Z. in regelloser Anordnung dichter und loser gelagert. Außerdem finden sich auch zusammenhängende Gaucherzellenkomplexe frei in der Pulpaa. Einzelne G.Z. lassen durch direkte Kontinuität mit Fibrillen des erwähnten Netzwerks, die wieder besonders deutlich in *Biel-schowsky*-Präparaten zu erkennen ist, ihre reticulo-histiocytäre Herkunft nachweisen. An anderen Stellen sieht man typisch in Sinusräumen gelagerte Gaucher-Zellnester. Im großen und ganzen scheint mir jedoch in diesem Falle die mehr *regellose Anordnung der G.Z. im Reticulum der Milzpulpa vorzuherrschen*, der Typus der sinusfüllenden Nester eher zurückzutreten.

Der bei weitem spärlichere Befund an G.Z. in der Milz dieses Falles gegenüber der Menge der das Milzgewebe fast vollständig ersetzenden G.Z. im Falle 1 und 2 legt die Vermutung nahe, daß sich der Umwandlungsprozeß der histiocytären Zellelemente zu G.Z. in diesem Falle noch mehr im Beginne seiner Entwicklung befände, so daß vielleicht die Annahme nicht ungerechtfertigt erscheinen könnte, daß es im Anfangsstadium der Gaucher-Krankheit mehr die Reticulumzellen der Milzpulpa wären, die sich in G.Z. umwandeln, während die Sinusendothelien erst in einem späteren Stadium zu phagocytischer und proliferativer Betätigung gebracht würden. Fall 3 würden den Übergang vom 1. zum 2. Stadium zeigen.

Bei dieser Gelegenheit kann ich nicht umhin, auf Einzelheiten einzugehen, die *Erik Johannes Kraus* in seiner überaus genauen Schilderung der Veränderungen bei der Gaucherschen Erkrankung bezüglich der Herkunft der G.Z. vorbringt.

*Kraus* findet, daß die großen lichten G.Z. gleichmäßig über die ganze Milz im Maschenwerke des faserigen Reticulums eingebettet erscheinen, „und daß das Bild einer kontinuierlichen, diffusen Zellmasse bloß darum nicht zustande kommt, weil die über das Organ gleichmäßig verteilten Milzsinus, die von der Erkrankung nicht ergriffen sind, dieses Meer von Zellen in annähernd gleich große runde Herde zerteilen, so daß der mikroskopische Bau der Milz bei der Splenomegalie Gaucher den eigenartigen, oft beschriebenen „alveolären“ Charakter annimmt“. „Der selbe ist lediglich durch die anatomischen Verhältnisse der Milzsinus bedingt, die durch die großzellige Wucherung *auseinandergedrängt* und *komprimiert* werden und, obzwar sie eine rein *passive Rolle* beim Zustandekommen des typischen Bildes spielen, dennoch die Form und bis zu einem gewissen Grade auch die Größe der Gaucherschen Zellnester bedingen.“

Dieser Darstellung stehen sämtliche Befunde der von mir beschriebenen Fälle gegenüber. Gewiß nehmen, wie die auch im Vorliegenden beschriebenen Fälle lehren, retikuläre Zellen der Milzpulpa die Gaucher-Substanz auf; sie vergrößern sich dabei mehr und mehr, verbleiben zum Teile an ihrem Entstehungsorte und sind dann

als Einzelzellen von Gitterfasern umspannen, während andere aus ihrem retikulären Verbande treten und sich zu unregelmäßig begrenzten Verbänden vereinigen können, die dann stellenweise einzelne Sinusräume zusammenzupressen vermögen. Aber der *viel häufigere Befund* ist der im früheren geschilderte mit Speicherung von Seiten der *Sinusendothelien*, wobei dann die dadurch vergrößerten Endothelzellen sich aus ihrem Verbande loslösen und in die Lichtung der Sinusräume gelangen. Die abgestoßenen Endothelzellen dürften vermutlich durch Bildung junger Elemente ersetzt werden, welche neuerlich speichern, wieder ins Innere der Sinusräume abgestoßen werden, so daß diese schließlich prall erfüllt erscheinen. Von einer gewissen Höhe des durch diese Anfüllung bedingten Innendruckes an werden dann die Wandzellen vermutlich nicht mehr ersetzt, so daß die Endothelauskleidung nur zum Teile erhalten bleibt und in einem mehr oder minder größeren Anteil der Sinuszirkumferenz fehlt. Zweifellos kommt es ja auch zu den von *Kraus* beschriebenen Bildern inmitten von Gaucher-Zellnestern gelagerter leerer Sinusräume in Form länglicher und quer getroffener Gewebsspalten, die nur einzelne zellige Elemente: rote Blutkörperchen, Monozyten und losgelöste Sinusendothelien, enthalten und Endothelbelag ohne Umwandlung des Endothels in G.Z. aufweisen. Nicht so selten sieht man jedoch in einzelnen dieser Sinusendothelien bereits beginnende Einlagerung der Gaucher-Substanz (vgl. die Abb. 3, 6, 20 von Fall 1 und Fall 2).

Kehren wir nun wieder zur weiteren Schilderung der Befunde unseres Falles 3 zurück. Überblickt man nochmals ein mit *Hämalaun-Eosin* gefärbtes Schnittpräparat mit schwacher Vergrößerung, so zeigen die leeren Sinusräume im allgemeinen normale, vielfach auch durch Blutstauung erweiterte Lichtungen (vgl. Abb. 22). Von einer Kompression durch G.Z. von außen ist nichts zu bemerken. Andererseits finden sich auch in diesem Falle in einzelnen Sinusräumen wandständige, aus Endothelien hervorgegangene und freiliegende G.Z. sowie die bereits erwähnten typischen Sinusnester. Die im Eosinton gefärbten Blutkörperchen erscheinen vielfach wie verklumpt, eine Umgrenzung einzelner roter Blutkörperchen ist dabei nicht mehr zu sehen. Diese Verklumpungsformen ebenso wie die zahlreichen, Blutpigment enthaltenden G.Z. liegen sowohl frei in der Pulpa als auch in erweiterten Sinusräumen.

Bei Betrachtung von *Hämalaun-Eosin-* und *Mallory*-Präparaten mit der Immersionsvergrößerung zeigen die G.Z. nur in geringerer Anzahl die mehrfach bereits beschriebene wabig vakuoläre, in anderen Exemplaren die knitterige, in zahlreichen Zellen aber eine dichtere, mehr homogene, vielleicht auch das Frühstadium des Prozesses andeutende Struktur ihres Protoplasmas. Allgemein fällt *der satte Eosinton der Protoplasmafärbung* auf. Bei dem zufolge der akuten Stauung relativ kurz bestehenden, außerordentlich reichen Blutgehalte der Milz wäre an eine Imbibition der G.Z. mit hämolysiertem, aus den Erythrocyten ausgetretenem Hämoglobin zu denken.

Besonders bemerkenswert schien mir ein vorwiegend in diesen Zellen reichlich eingelagertes, aber auch extracellulär nachweisbares, goldgelb bis rostbraunes, meist körniges, gelegentlich aber auch in schmalen Tafeln und Spießen auftretendes Pigment. Es gibt keine Eisenreaktion mit Turnbulls Blau, zeigt vielmehr bei

diesem Verfahren eine weitgehende Auflösung seiner körnigen Einlagerungen. An Stelle der nur ganz undeutlich begrenzten und wesentlich verkleinerten Pigmentkörnchen tritt eine helle, braungelbe, gleichmäßig die Zellen diffus imbibierende Färbung auf, während in Lithioncarminschnitten und in Schnitten, die nach *Perls* behandelt sind, bei negativem Ausfall der Berlinerblaureaktion die körnige Struktur des braunen Pigments deutlich zu sehen ist. Die Lösung der Pigmentkörnchen in den mit Turnbulls Blau behandelten Schnittpräparaten erklärt sich durch die bei diesem Verfahren vorgeschriebene 24stündige Vorbehandlung der Schnitte mit Schwefelammonium. Es handelt sich bei den Körnchen um Formolniederschläge, die so häufig in Stauungsorganen zu sehen sind und die nach *Hueck* immer auf hämoliertes Hämoglobin hinweisen. Diese Formolniederschläge lösen sich in Schwefelammonium bei genügend langer Einwirkung glatt auf. Diese Annahme wird auch dadurch bestätigt, daß in Präparaten aus in Alkohol fixiertem Materiale Pigmenteinlagerungen solcher Art vollkommen fehlen. Das Auftreten des körnigen Pigmentes in den Formolschnitten ist somit als ein durch die Fixation des Gewebes zustande gekommener Fällungsvorgang des Blutfarbstoffes aufzufassen und hat mit einem etwa in vivo präexistenten hämatogenen Pigment nichts zu tun.

Sehr lehrreiche Bilder bieten nach *Giemsa* gefärbte Schnittpräparate aus Milzgewebe, welches in Sublimat fixiert worden war. Die G.Z. zeigen zum Teil eine blaßblaue Tönung ihres Zelleibes (siehe Abb. 23), in der Nähe ausgetretener Blutansammlungen jedoch deutliche Übergänge von bläulichrosa zu violettrot und zu dem hellroten Eosinton, ein neuerliches Moment, welches die Annahme zu unterstützen scheint, daß die G.Z. imstande sind, auch gelöstes Hämoglobin aufzunehmen. Im übrigen gibt diese Färbung auch sehr klare Übersichtsbilder. Die längs und quer getroffenen Sinusräume mit ihren gut erhaltenen, reihenförmig angeordneten, spindelförmigen Endothelien treten sehr deutlich hervor. Sie besitzen weite Lichtungen, die meist nur rote Blutkörperchen, einzelne losgelöste Endothelien, spärlich lymphoide Elemente und hier und da einen Leukocyten enthalten. In einzelnen Sinusräumen sieht man auch nestförmig gelagerte G.Z., teils in zahlreichen, teils in spärlichen Exemplaren gruppiert. Die G.Z. im Bereich des Pulporeticulums zeigen eine mehr lose und unregelmäßige Verteilung.

Unter den in der Pulpae liegenden Zellelementen (Reticulumzellen, Lymphocyten, Erythrocyten, spärlich Leukocyten usw.), die sich nach *Giemsa* sehr deutlich differenzieren lassen, finden sich auch einzelne kernhaltige Erythrocyten von Normoblastentypus (siehe Abb. 23) meist etwas größer als die normalen Erythrocyten. Ihr hämoglobinhaltiges Protoplasma färbt sich teils orthochromatisch im reinen Eosintone, teils polychromatisch im rötlichen violetten Farbenton. Auch bei Giemsafärbung sind die Pigmenteinlagerungen deutlich zu sehen. Ferner finden sich megakaryocytenähnliche Riesenzellen und einzelne kernhaltige Erythrocyten.

#### Histologische Befunde der Leberveränderungen.

Bei Durchmusterung der mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnittpräparate der Leber sieht man bei schwacher Vergrößerung sehr tiefreichende Veränderungen im

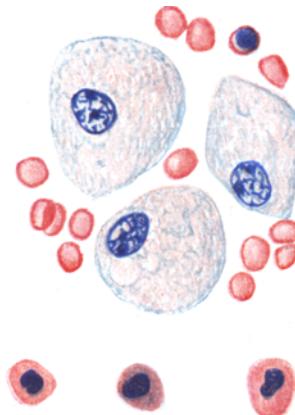


Abb. 23. G.Z. und kernhaltige Erythrocyten. Färbung nach *Giemsa*. Optik: Reichert  $1/12$  homogen. Immersion. Okular 3.

grob histologischen Aufbau der Leber. Die Leberläppchen zeigen eine sehr unregelmäßige und ungleichmäßige Gestalt und stellenweise starke Verfettung der Leberzellen; breite und schmälere Bindegewebsanlagen umgeben die Parenchymeinheiten. Bei Betrachtung mit stärkerer Vergrößerung löst sich das Bindegewebe in ein reichlich verzweigtes Maschenwerk auf, in dessen Maschen wie bei Fall 1 reichlich G.Z. eingelagert erscheinen. Erwähnenswert sind hier die proliferativen epithelialen Vorgänge: An der Peripherie der Leberacini finden sich zahlreiche Leberzellbalken mit intensiver Protoplasmafärbung und Bildung von Doppelkernen als Zeichen gesteigerter amitotischer Kernteilung, während im interacinösen Bereich, besonders in den breiteren Bindegewebsmassen ziemlich zahlreiche neugebildete Gallengangssprossen zu sehen sind. An solchen Stellen zeigt sich auch noch im Gange befindliche Bindegewebswucherung: Man sieht zügig angeordnete, kürzere, zahlreiche mit spindeligen Kernen versehene Fibrillen, daneben auch Rundzellen und zahlreiche Zellen von histiocytärem Typus. Es dürfte hier also auch dem neugebildeten Bindegewebe bei der Verbreiterung der interlobulären Bezirke eine Rolle zufallen. Außer den im Bereich dieser Bindegewebszüge liegenden G.Z. sieht man aber auch, wie im Falle 1, reichlich G.Z. innerhalb der Lebercapillaren, die zweifellos aus Kupfferschen Sternzellen hervorgegangen sind. Der besonders gesteigerten Wucherungsneigung des retikuloendothelialen Apparates dieses Falles entsprechend, findet man hier auch in Lebercapillaren Wucherung der Wandendothelien, in einzelnen Capillarquerschnitten Gruppen von 4—5 Endothelien in förmlich syncytialem Verbande. Weiter sei noch das Auftreten *kernhaltiger Erythrocyten* und einzelner *Megakaryocyten* in Lebercapillaren erwähnt.

Im *Lithioncarminpräparate* (Alkoholfixation) sieht man in nur mäßig zahlreichen Leberzellen, in einzelnen im Bereich der interlobulären Zellzüge liegenden G.Z. und hier und da auch in einer aus einer Kupfferschen Sternzelle hervorgegangenen G.Z. feinste, rundliche und auch etwas größere, unregelmäßige, goldgelbe Tröpfchen, die ziemlich gleichmäßig im Zelleib verteilt oder auch dem Zellkern angelagert erscheinen (letzteres insbesondere in G.Z.); gelegentlich findet sich dieses Pigment auch extracellulär, am reichlichsten noch in den Bindegewebsspalten innerhalb der interlobulären Bindegewebszüge an Stellen, an denen keine G.Z. vorhanden sind. Alles in allem ist diese Pigmenteinlagerung aber eine überaus spärliche.

Die *Eisenreaktion* mit *Turnbulls Blau* zeigt nur ganz spärlich eisenhaltige, in Leberzellen und frei zwischen Leber- und G.Z. liegende Pigmentkörnchen. Außerdem auch hier und da eine intracapillar gelegene G.Z. mit diffuser Eisenfärbung ohne körnige Einlagerung. Deutlicher in Präparaten mit Eisenreaktion nach *Perls*, undeutlicher in denen mit *Turnbulls Blaureaktion* sieht man die vorhin erwähnten goldgelben Tröpfchen intracellulär und in den Zellspalten in unveränderter Färbung; sie dürften wohl als *Gallenpigment* anzusprechen sein.

#### **Die Milzveränderungen bei der Gaucher-Krankheit in ihrer Beziehung zum Blutfarbstoffabbau und zu der sie begleitenden sekundären Anämie.**

Die Gaucher-Krankheit liefert auch für einen Komplex von Fragen, die in den letzten Jahren namentlich durch die *Aschoffsche Schule* (*Lepehne*) und durch *Eppinger* neu aufgerollt worden waren, wertvolles Material; es handelt sich hier gewissermaßen um ein Speicherungs-experiment der Natur am Menschen mit überaus vollkommenem Resultat; gleich vollkommene Ergebnisse können von den tierexperimentellen Speicherungsversuchen mit Farbstoffkolloiden schon deshalb nicht erreicht werden, weil gerade die üblichen in Verwendung gezogenen Versuchstiere (Taube, Kaninchen, Katze und Hund) sehr verschieden-

artige Grundbedingungen für die in Betracht kommenden biologischen resp. pathologischen Prozesse bieten, die weder untereinander vergleichbar sind, noch aber ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden können (vgl. hierzu *Rosenthal*).

Ich möchte bei dieser Gelegenheit betonen, daß der Begriff der Speicherung insofern weiter gefaßt ist, als ich unter diesem Begriffe nicht bloß die Aufnahme fertig vorgebildeter Substanzen bzw. morphologischer Elemente, sondern auch von Stoffen einbeziehe, aus dem die Zelle etwa erst komplexere Gemenge aufzubauen vermöchte. Auch bei den im allgemeinen als Speicherung bezeichneten biologischen Vorgängen, wie der Eisenspeicherung, vitalen Färbung usw. ist die Mitwirkung der Zelle im Sinne einer weiteren Verarbeitung des aufgenommenen Materials keineswegs ausgeschlossen: Es wird überhaupt schwer fallen, zwischen Phagocytose, Imbibition und Speicherung eine allzu scharfe Grenze zu ziehen.

Wenn wir die Befunde der hier untersuchten Fälle in dieser Hinsicht zusammenfassend vergleichen, so ergibt sich, daß die G.Z. der Milz in 2 Fällen (Fall 1 und 2) sehr reichliche Imbibition mit einem gelösten Pigmente zeigen, das sich durch sein Verhalten gegen Ferri- und Ferrocyanikalium (*Turnbulls Blau- und Berliner Blau-Reaktion*) als *eisenhaltiges*, in die Hämosideringruppe gehöriges Blutfarbstoffabbauprodukt kennzeichnet. Zu einer körnigen Ausscheidung von Hämosiderin ist es nur in ganz vereinzelten Zellen andeutungsweise gekommen. Im Gegensatze hierzu geben die G.Z. der Milz bei einem Falle (Fall 3) *keine Eisenreaktion*.

Als sehr bemerkenswerte Einzelheit, auf die schon hingewiesen wurde, kommt in einem Falle (Fall 1) die Bildung eines *körnigen* und krystallinisch-scholligen Blutpigmentes in Betracht, das fast ausschließlich intracellulär in den G.Z. der Milz gespeichert erscheint. Es handelt sich um ein eisenfreies Blutpigment (*Turnbulls Blaureaktion negativ*), das sich durch seine histochemischen Eigenschaften nach *Hueck* als ein dem Hämatoidin nahestehendes oder mit ihm übereinstimmendes Pigment charakterisiert. Die Bildung dieses Pigmentes fehlt bei den beiden anderen Fällen vollkommen.

Diese krystallinisch-schollige Ausscheidungsform des Hämatoidins bezeichnete *Virchow* bereits in seiner Arbeit über pathologische Pigmente aus dem Jahre 1847 neben der körnigen und rein krystallinischen als eine für diesen Stoff charakteristische, indem er sagte, vielfach „stellen sich Krystalle nicht so einfach und gleichartig dar, wie man sich Krystalle zu denken pflegt, und es gehört die außerordentliche und unzweifelhafte Evidenz ihres krystallinischen Gefüges dazu, um sie wirklich für Krystalle gelten zu lassen“. *Virchow* stellt sich vor, daß die roten und gelbroten Pigmentkörper des Hämatoidins sich zu Krystallen sammeln, letztere daher aus einer schon festen Substanz

hervorgehen. Es spricht also der Umstand, daß die krystallinisch-scholligen Gebilde des Falles 1 keine Doppelbrechung geben, keineswegs gegen die Annahme, daß es sich um Hämatoidin handle. Es scheint hier vielfach in einer Ausscheidungsform aufzutreten, die gewissermaßen ein Übergang vom amorphen zum krystallinischen Gefüge zeigt. Die Rottfärbung der bei Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure sich zersetzen den Gebilde kennzeichnet sie als Hämatoidin.

Im Falle 3 finden sich entsprechend der diffusen Durchtränkung mit gelöstem Blutfarbstoffe sehr reichlich Formalinniederschläge, die nach Hueck immer auf ausgetretenen Blutfarbstoff hindeuten, ferner reichliche Einlagerungen eines feinkörnigen, braunen Pigmentes in G.Z. Die Niederschläge zeigen auch neben dieser körnigen Ausscheidungsform zarte Nadel- und Spießformen und charakterisieren sich durch ihr mikrochemisches Verhalten gleichfalls als Formalinniederschläge. Ich möchte nochmals betonen, daß die bei diesem Falle durch Herzschädigung als Folge akuter Infektion verursachten Stauungszustände der Milz mit den durch die Gaucher-Krankheit hervorgerufenen Blutanhäufungen nichts zu tun haben. Überdies scheinen die Veränderungen der Gaucher-Krankheit, wie bereits erwähnt, noch nicht sonderlich weit vorgeschritten zu sein, so daß die vorhandene Hyperämie wohl fast ausschließlich auf Rechnung der akuten Infektionskrankheit kommen dürfte. Eben wegen des relativ kurzen Bestandes der Hyperämie ist in diesem Falle die Selbstzersetzung der roten Blutkörperchen und der davon abhängige Blutfarbstoffabbau noch nicht bis zu dem Grade gediehen, daß es zur Aufspaltung des Hämatins in seine eisenhaltigen und eisenfreien Bestandteile gekommen ist. Daher das Fehlen der Eisenreaktion und eines eisenfreien Pigmentes in den G.Z.

Die deutliche diffuse Blaufärbung der G.Z. der Milz und die ganz zarte Anfärbung der Bindegewebsfibrillen der Milztrabekeln bei den beiden ersten Fällen entspricht der diffusen *Imbibition* mit einem eisenhaltigen gelösten Blutfarbstoffderivate, wie sie schon *Virchow* in seinen grundlegenden Studien über Blutpigmente als einen Typus der Pigmentbildung aufgestellt hat. Sie scheint auf folgende Weise zustande zu kommen. Die Gaucherzellenentwicklung und -anhäufung setzt an überaus zahlreichen Stellen Kreislaufhindernisse. Durch Selbstzersetzung der intra- und extracellulär gelagerten, aus der Zirkulation ausgeschalteten roten Blutkörperchen kommt es zur Spaltung des Hämaglobins in einen eisenhaltigen und einen eisenfreien Bestandteil. Ersterer würde vom Orte seiner Entstehung aus in die Nachbarschaft diffundieren, dann abgeschwemmt werden, um letzten Endes wohl im Knochenmark dem Neuaufbau von Hämaglobin zu dienen, soweit nicht die G.Z. kraft ihrer Speicherungsfunktion Gelegenheit gehabt hätten, einen Teil dieser eisenhaltigen Lösung aufzunehmen.

Die nur spurenweise Blaufärbung anderer Gewebelemente beleuchtet den Diffusionsvorgang mit Durchtränkung auch der nicht speichernden Gewebsanteile mit dem eisenhaltigen Spaltprodukte, so daß neben der aktiven Speicherung durch histiocytaire Elemente auch die passive Durchtränkung anderer Gewebelemente zur Geltung kommt, ein Vorgang, der nach *Hueck* durch die mit der Verdichtung in diesen Geweben einhergehende Konzentrationszunahme der mikrochemischen Sichtbarwerdung zugängig wird.

Der Lösungszustand der eisenhaltigen Bestandteile des Hämatins ist auch nach dem Sättigungspunkte hin von der Konzentration abhängig, da nach Überschreitung einer gewissen Konzentrationshöhe körnige Fällung eintritt. In den vorliegenden Fällen wird diese Konzentration nicht erreicht. Übrigens sind für Lösungs- und Fällungszustand des Hämosiderins bzw. Hämatoidins<sup>1)</sup> sicher auch physikalisch-chemische Vorgänge der Gewebsumwelt von ausschlaggebender Bedeutung. Dort, wo das Hämatoidin Pigmentausfällungen bildet, bleibt das Hämosiderin gelöst und umgekehrt. So scheint zum Beispiel nach den mikrochemischen Löslichkeitsreaktionen für das Hämosiderin die alkalische Reaktion die günstigere Vorbedingung seiner körnigen bzw. krystallinischen Ausfällung zu bilden, während das Hämatoidin anscheinend eher bei Abnahme der Alkalität bzw. Zunahme der Acidität gefällt werden dürfte. *Hueck*, welcher auf dem Standpunkte steht, daß beim Abbaue des Hämatoidins im Organismus immer mindestens 2 Körper entstehen, ein eisenhaltiger und ein eisenfreier, äußert sich (eine ältere Ansicht *Neumanns* modifizierend, der angenommen hat, daß das Hämosiderin unter der Einwirkung des lebenden Gewebes, das Hämatoidin unter der des absterbenden Gewebes *sich bildet*) in dem Sinne, daß der eisenhaltige Körper, das Hämosiderin, unter der Einwirkung des lebenden, das Hämatoidin unter der Einwirkung des absterbenden Gewebes in *Erscheinung tritt* (*d. h. zur Ausfällung gelangt*). Sehr lehrreich in dieser Hinsicht ist das stellenweise Auftreten extra- und intracellulär granulär ausgeschiedenen Hämatoidins in den gestauten Blutmassen der Milz bei Fall 1 (vgl. Abb. 4), während an *derselben Stelle* das Hämosiderin *gleichzeitig* gelöst vorhanden, in gewöhnlichen Schnittpräparaten ohne spezifische Eisenreaktion unsichtbar bleibt. Dieser Befund bildet eine Bestätigung bzw. Ergänzung der Ansicht *Huecks*, welcher die räumliche Trennung der Entstehung beider Blutfarbstoffderivate, wie sie *Neumann* beschrieben hatte, zwar zugibt, aber bereits auf das Vorkommen beider Abkömmlinge an gleicher Stelle in der Grenzzone eines

<sup>1)</sup> Es sei betont, daß die Ausdrücke *Hämosiderin* und *Hämatoidin* in dem Sinne eisenhaltiger und eisenfreier Blutfarbstoffderivate gebraucht werden, ohne darüber etwas auszusagen, ob es sich dabei um einheitliche chemische Stoffe handelt und ob sie mikroskopisch bzw. mikrochemisch sichtbar gemacht werden können oder nicht.

Blutungsherdes hinweist, die er aber als sekundäre Durchmischung beider Pigmente bei der Organisation des Blutextravasates erklärt. Sehr bemerkenswert ist auch das gleichzeitige Auftreten *gelösten Hämosiderins* und *granulären* bzw. *krystallinisch-schollenförmigen Hämatoidins* in einzelnen G.Z. Der grüne Farbenton in den nach der Methode von *Perls* behandelten Präparaten, auf den bereits S. 163 u. 164 hingewiesen wurde, erklärt sich wohl durch die Mischung der blauen, von der Eisenreaktion des Hämosiderins herrührenden Färbung mit der gelben Eigenfarbe des Hämatoidins (vgl. hierzu auch *Hueck*).

Die intracelluläre Lagerung von Hämatoidin-Kristallen, wie sie hier angetroffen wird, entspricht einem sehr seltenen Vorkommen. Immerhin finden sich in der Literatur einschlägige Befunde. So hat bereits *Virchow* aus Blutextravasaten stammende Zellen beschrieben und abgebildet, welche Hämatoidinkrustalle enthalten, und *Neumann* fand in der Übergangszone eines alten Hirnblutungsherdes Hämosiderin führende Zellen, die zugleich auch „*Hämatoidinkristalle enthalten*“. *Neumann* erklärt ein derartiges Vorkommen wohl zutreffend durch sekundäre Aufnahme der primär extracellulär gebildeten Hämatoidinkristalle.

Die vorliegenden Befunde sind demnach ein Beleg für die oben erwähnte Ansicht *Huecks*, daß der *Blutfarbstoff* bei dem Untergange der roten Blutkörperchen *regelmäßig* in *eisenhaltige* und *eisenfreie* Spaltprodukte zerfällt. Ferner zeigen sie, daß diese Spaltprodukte nicht ohne weiteres sichtbar sind; die krystallinische bzw. körnige *Erscheinungsform* des Hämatoidins und Hämosiderins dürfte vielmehr als *Folge* eines *Ausfällungsvorganges* an *besondere physikalische* Bedingungen geknüpft sein, während sowohl das Hämatoidin als auch Hämosiderin im allgemeinen *gelöst* vom Orte der Entstehung *abtransportiert* werden dürften. Die älteren Ansichten, daß Hämosiderin und Hämatoidin niemals am gleichen Orte entstehen könnten oder daß das Hämatoidin ein sekundäres Spaltprodukt des Hämosiderins sei, finden dagegen keine Bestätigung.

Aber auch noch in bezug auf eine andere Frage, die in neuerer Zeit durch *Eppinger* in Diskussion gestellt erscheint, sind die eben besprochenen Befunde insoweit nicht ohne Bedeutung, als sie zeigen, daß es bei Stauungszuständen der Milz auch intravaskulär, bzw. innerhalb der erweiterten Milzsinus zum Zerfall der roten Blutkörperchen kommen kann, welcher im Falle 1 (vgl. Abb. 4) zur Hämatoidinbildung geführt hat. Es sind dies Befunde, welche sich mit der Ansicht *Eppingers* nicht vereinbaren lassen, daß der Zerfall der roten Blutkörperchen ausschließlich außerhalb der gebahnten Blutwege in den Pulparäumen der Milz unter der Mitwirkung von unbekannten Zellfermenten stattfindet.

Und noch eine dritte hierher gehörige Frage ist es, die gegenwärtig das wissenschaftliche Interesse in besonderem Maße beschäftigt, zu deren Entscheidung vielleicht die histologischen Bilder der Gaucherkrankheit

einen kleinen Beitrag zu liefern imstande wären. Die Schule *Aschoffs*, der sich auch *Eppinger* anschließt, insbesondere vertreten durch *Lepehne*, steht auf dem Standpunkte, daß die *Erythrocytenphagocytose* insoferne im Vordergrunde der mit dem Blutfarbstoffabbau zusammenhängenden Vorgänge steht, als angenommen wird, daß die dem Untergange verfallenen Erythrocyten primär von den Phagocyten aufgenommen werden müßten, innerhalb dieser Zellen angedaut würden und erst sekundär weiter abgebaut werden könnten; dies scheint nun keineswegs die einzige Erklärungsmöglichkeit darzustellen.

Diesbezüglich wäre die diffuse Imbibition nahezu sämtlicher G.Z., wie sie in den beiden erstbeschriebenen Fällen nachweisbar ist, ganz unabhängig davon, ob die Einzelzelle Erythrocyten phagocytiert hat oder nicht, anzuführen. Insbesondere auch der Umstand, daß neben der Erythrocytenphagocytose eine Schädigung freier Erythrocyten vorkommt, besonders charakterisiert durch die besprochenen Verklumpungsbilder und das Auftreten von ausgelaugten Formen, scheint darauf hinzudeuten, daß Erythrocyten auch ohne vorausgegangene Phagocytierung zerfallen können. Auch in extracellulär gelagerten Blutmassen tritt Spaltung des Hämoglobins in einem eisenhaltigen und eisenfreien Bestandteil ein, wobei das eisenhaltige, als Hämösiderin bezeichnete Blutfarbstoffderivat vermutlich überwiegend von den phagocytierenden Elementen sekundär gespeichert wird; es ist dabei aber ohne weiteres zuzugeben, daß das Auftreten von erythrocytären Bruchstücken in histiocytären Makrophagen (*Erythrorrhesis Arnolds*) (vgl. Abb. 1 e und f und Abb. 15 und 16) beweist, daß auch eine intracelluläre Hämolyse stattfinden kann. *Hueck* vertritt allerdings den Standpunkt, daß der Blutkörperchenzerfall im allgemeinen extracellulär sich abspielt und nicht an intracelluläre Vorgänge gebunden ist.

Das durch den autolytischen Zerfall der roten Blutkörperchen freiwerdende Hämoglobin bzw. Hämatin dürfte somit in seine eisenfreien, der Hämatoidingruppe, und in seine eisenhaltigen, der Hämösideringruppe angehörigen Bestandteile abgebaut werden, die dann im allgemeinen gelöst in den Kreislauf übertreten. Vom Blutserum aus wird das *Hämösiderin* dem *Knochenmarke* teils durch Vermittlung der histiocytären Elemente, teils direkt zugeführt, wo das auf diese Weise zugeführte Eisen zum Neuaufbau von Hämoglobin verwendet wird, während Hämatoidin der Leber zufließt und hier wohl in erster Linie von den Leberparenchymzellen abgefangen und zu Gallenfarbstoff verarbeitet werden darfte.

Die vielfach in sehr beträchtlichem Ausmaße nachweisbare *Phagocytose* der in G.Z. umgewandelten histiocytären Elemente der Milz ist als ein in der allgemeinen Steigerung ihrer biologischen bzw. pathologischen Funktionen begründeter *pathologischer* Zustand dieser Zellformen aufzufassen. Die mikroskopischen Bilder zeigen, daß den G.Z.

eine ausgesprochen omnivore phagocytäre Neigung innewohnt, daß sie wahllos das ihnen zugeführte Material, Trümmer von Erythrocyten oder sonstigen Zellbestandteile, körniges und krystallinisches, sowie gelöstes Blutpigment usw. speichern und daß von einer *Blockierung der phagocytischen Funktion der Histiocytten* durch Speicherung der Gaucher-substanz gegenüber anderen phagocytierbaren Materien im Sinne der Lehre *Lepehnes*, wenigstens soweit die Gaucherkrankheit in Betracht kommt, *keine Rede sein kann*. Wenn man nun annimmt, daß das Eisen im physiologischen Leben dem Knochenmark, soweit es ihm nicht direkt zufließt, durch die eisenspeichernden Makrophagen zugeführt wird (*Chevalier*), und in Betracht zieht, daß, wie bereits früher auseinandergesetzt, die G.Z. vermutlich zufolge ihrer abnormen Größe in der Milz zurückgehalten werden (vgl. S. 179), so ergibt sich der Schluß wohl ungezwungen, daß auf diese Weise dem Knochenmark wichtiges Aufbaumaterial für die Erythropoese entzogen wird.

Die großzellige Umwandlung histiocytärer Elemente der Milz würde zunächst zu mechanischer Behinderung des Blutumlaufs führen. Die durch die ganz abnorm großen Zellen gesetzte multiple Blutsperre würde sodann zu vermehrtem extra- und intracellulären Zerfall von roten Blutkörperchen in der Milz Anlaß geben, die schon im physiologischen Leben durch ihre anatomische Beschaffenheit für die Funktion des Abbaus der roten Blutkörperchen und des Blutfarbstoffes in erster Linie in Betracht zu kommen scheint. Dieser vermehrte Zerfall der roten Blutkörperchen wäre eine primäre, die Speicherung insbesondere gelöster, aber auch körniger Hämoglobinabkömmlinge in den G.Z., die zu einer Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion gewissermaßen durch Unterbindung der Zufuhr des für den Wiederaufbau von roten Blutkörperchen notwendigen Baumaterials führen würde, wäre als sekundäre Ursache der Anämie aufzufassen, die gemeinsam mit dem Milztumor und der Leberschwellung ein charakteristisches Symptom der Gaucherschen Krankheit bildet.

Die *regenerative myeloide* Reaktion der *Milz*, wie sie sich im Auftreten von kernhaltigen Erythrocyten und Megakaryocyten äußert, wäre vielleicht als Kompensationsversuch einer auf solche Weise zustande gekommenen relativen Knochenmarksinsuffizienz zu deuten. Die Annahme einer solchen Insuffizienz würde auch durch die Bilder kräftiger Zellreaktion, wie sie in den Knochenmarkspräparaten des ersten Falles beschrieben sind, kaum entkräftet.

Vielelleicht wäre auch noch an eine, wie es mir allerdings scheinen will, entferntere Erklärungsmöglichkeit für die Entstehungsursache dieses anämischen Zustandes zu denken, daß eine primäre Schädigung unbekannter Art, welche gleichzeitig als Ursache der schweren Störung des Zellstoffwechsels bei der Gaucherkrankheit anzusehen wäre, die Erythro-

cyten im Kreislaufe getroffen hätte, so daß sie der Milz, der Stätte ihres Untergangs, bereits geschädigt zugeführt werden würden. Mit diesem Vorbehalte der Möglichkeit einer primären extralienalen Schädigung kann ich mich auch bezüglich des Zustandekommens des mächtig gesteigerten Blutabbaus in der Milz bei der Gaucherkrankheit der Ansicht Huecks nur voll anschließen, daß der *anatomische Bau der Milz allein* ausreicht, ihre *Beziehung zum Zerfall* der möglicherweise bereits geschädigten *roten Blutkörperchen* und zum *Abbau des Blutfarbstoffes* zu erklären. Für die Annahme der Beteiligung des retikulo-endothelialen Apparates der Milz als aktiv hämolsierendem Organ hatten sich keinerlei Grundlagen ergeben.

#### **Die Gaucherkrankheit als Systemerkrankung und ihre Pathogenese. Chemische Beschaffenheit der Gauchersubstanz.**

Die für die Gaucherkrankheit wesentliche Zellveränderung besteht in der Einlagerung eines eigenartigen, der Kürze wegen als „Gauchersubstanz“ bezeichneten Stoffkomplexes durch die Elemente des histiocytären phagocytischen Zellsystems in Milz, Knochenmark, Leber und Lymphknoten (Lymphdrüsengebiete bei *Schlagenhaufer*, *Risel*, *Erik Johannes Kraus* u. a.). In der Milz sind es die Sinusendothelien und die Reticulumzellen, in der Leber die Kupfferschen Sternzellen und Klastomacyten des interlobulären Bindegewebes, im Knochenmark die retikulären bzw. endothelialen Elemente der Lymphräume, in Lymphknoten die retikulären und endothelialen Zellen der Lymphsinus, welche sich durch Einlagerung dieser Substanz in G.Z. umgewandelt haben. *Die Gaucherkrankheit ist somit als eine Systemerkrankung des retikulo-endothelialen bzw. histiocytären Apparates der blutbildenden Organe aufzufassen.*

Es wird sich bei künftigen Obduktionsfällen die Notwendigkeit ergeben, außer auf die erwähnten Organe insbesondere auch auf Darm und Lunge zu achten, da bei dem Reichtume dieser Organe an Histiocyten möglicherweise eine wichtige Ergänzung der bisherigen Befunde zu erheben sein könnte. In der bisher veröffentlichten Literatur findet sich bei *Risel* (1909) ein Hinweis auf allerdings negative Befunde an G.Z. in Darm und Lunge, bei *Richardson* und *Wahl* (1916) die Erwähnung des Vorhandenseins von G.Z. im Mark beider Nebennieren, im Darm bzw. in den Payerschen Plaques und in der Thymus.

In einer Reihe von Veröffentlichungen der letzten Jahre wird jedoch nur vermutungsweise und ohne eingehendere Begründung gleichfalls der Ansicht Ausdruck verliehen, daß es sich bei der Gaucherkrankheit um eine Systemerkrankung des retikulo-endothelialen Apparates handeln dürfte (*Siegmund*, *Barat*, *Jaffé*, *L. Pick*). Und wenn *Schlagenhaufer*, wie einleitend erwähnt wurde, als Erster die Gaucherkrankheit als einen das ganze hämopoetisch-lymphatische System betreffenden Zustand

bezeichnet und *Risel* angenommen hat, daß die großen Zellen in der Milz aus Zellen des bindegewebigen Reticulums der Milzpulpa hervorgegangen seien, so muß den beiden Autoren, denen sich dann weiterhin *de Josselin de Jong* und *Siegenbeck van Heukelom*, *Knox* und *Wahl*, *Mandlebaum* und *Downey* angeschlossen haben, das besondere Verdienst zuerkannt werden, in der Erfassung der Histogenese und Systematik der Gaucherkrankheit sehr weit vorgedrungen zu sein — und dies schon zu einer Zeit, in der sich die Erkenntnisse, die die eigentlichen Grundlagen ihrer Lehren bilden, erst vorbereiteten.

Über die besonderen, die *chemische Natur der „Gauchersubstanz“* betreffenden Untersuchungen berichtete ich, wie bereits erwähnt, ausführlich anderwärts<sup>1)</sup>, möchte es aber nicht unterlassen, an dieser Stelle die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammenzufassen. Der als Gauchersubstanz bezeichnete eigenartige Zellinhalt der G.Z. weist keineswegs eine einheitliche Struktur auf, es handelt sich vielmehr um einen Stoffkomplex von jedesfalls recht komplizierter Zusammensetzung, in welchem ein zu den Cerebrosiden (Sphingogalaktosiden) gehöriger, krystallisierbarer, stark quellender, galaktoseenthaltender, Cerebrin-ähnlicher Körper eine wichtige Rolle spielt, der durch streng eigentümliche physikalische und chemische Eigenschaften gekennzeichnet ist. *H. Lieb* hat diesen Körper inzwischen chemisch rein dargestellt, seine physikalischen Konstanten, die chemische Zusammensetzung und das Molekulargewicht ermittelt und dadurch, sowie durch die bei der Hydrolyse erhaltenen Spaltungsprodukte (Lignocerinsäure, Sphingosin und d-Galaktose) die Verbindung als das zu den Cerebrosiden gehörende *Kerasin* identifiziert<sup>2)</sup>. Überdies dürften auch in Alkohol lösliche, in Äther dagegen unlösliche Phosphatide an der Zusammensetzung des Stoffkomplexes beteiligt sein. *Cholesterin* bzw. *Cholesterinester* hingegen, sowie ätherlösliche *Lecithine* sind mit Sicherheit auszuschließen.

Die Fälle von sogenannter Lipoidzellenhyperplasie bei Diabetes, wie sie vom *Schultze* und *Lutz* beschrieben wurden, sind somit auf Grund unserer Analysenbefunde ebensowenig, wie der von *Siegmund* veröffentlichte Fall, als zur Gaucher-Krankheit zugehörig anzuerkennen, und es ergibt sich, daß man weder auf Grund der *morphologischen* Eigenschaften noch der Ergebnisse der üblichen *histochemischen Lipoidfarbereaktionen* imstande ist, über die Natur der in das Zellinnere eingelagerten lipoidähnlichen Einschlüsse etwas *Entscheidendes* auszusagen. Die *chemische Analyse* einzig und allein ist in derartigen Fällen berufen, die pathologische *Diagnose zu sichern*.

Die Zusammensetzung des Gaucher-Stoffkomplexes aus verschie-

<sup>1)</sup> L. c.

<sup>2)</sup> *H. Lieb*, Cerebrosidspeicherung bei Splenomegalie, Type Gaucher. Zeitschr. f. physiolog. Chirurgie. 1924.

denartigen Bestandteilen findet in der omnivoren phagocytischen Tätigkeit der G.Z. ihre Erklärung. G.Z. nehmen nicht nur verschiedenartig morphologische Elemente, sondern auch chemische Substanzen aller Art wahllos auf, es kann daher gar nicht wundernehmen, daß die verschiedenartigsten Schlackenbestandteile des Zellstoffwechsels in den G.Z. aufgenommen werden, welche dann in ihnen zu sehr verschiedenartig zusammengesetzten Komplexen aufgebaut werden mögen, falls nicht schon durch den pathologischen Zellstoffwechsel vorgebildete Stoffkomplexe in mehr oder minder fertigem Zustande den Zellen zugeführt würden.

Wenn man der Frage nach der unbekannten auslösenden Ursache der schweren Störungen des Zellstoffwechsels nachgeht, die sich in Bildung beträchtlicher Mengen fremdartiger Zellstoffwechselprodukte äußert, und nach einer Erklärung für die durch sie veranlaßte pathologischen Steigerung der phagocytierenden speichernden Funktion des retikulo-endothelialen Apparates in Milz, Leber, Lymphdrüsen und Knochenmark sucht, so wird man die Häufigkeit des familiären Vorkommens, auf die schon *Schlagenhaufer* hingewiesen hat, nicht außer acht lassen dürfen. Familiäres Vorkommen war unter 30 der mir in der Literatur zugänglichen Fälle, zu denen ich auch die von mir untersuchten 4 Fälle zähle, 11 mal festzustellen. Es sind dies 2 Fälle von *Collier*, 1 Fall von *Bovaird*, 2 Fälle von *Brill (Brill-Mandlebaum und Libmann)*, 1 Fall von *Schlagenhaufer*, 1 Fall von *de Josselin de Jong und Siegenbeck van Heukelom*, 1 Fall von *Mandlebaum*, 1 Fall von *Erdmann und Moorhead*, 1 Fall von *Pick* und 1 Fall von *Epstein*.

Die in der vorliegenden Mitteilung beschriebenen 3 Fälle reihen sich den Fällen ohne familiäres Auftreten von *Gaucher*, *Picou* und *Ramond*, von *Herczel* und *Krompecher*, *Risel*, *Giffin*, *Downes*, *Knox* und *Wahl*, *Niemann*, *Hermann Roth* und *Bernstein*, *E. J. Kraus*, *Barat* und *Lippmann* an, während der eben erwähnte 4. Fall mit anamnestischen Anhaltspunkten für familiäres Auftreten von Milztumor eine 35jährige Frau betroffen hatte, deren extirpierte Milz ich der chemisch-analytischen Bearbeitung unterzogen habe, über deren Ergebnis ich oben auszugsweise berichtete. Das *familiäre Vorkommen* in 36,6% einer immerhin nicht unbeträchtlichen Reihe von Fällen legt die Vermutung nahe, daß für die Entstehung der Gaucherkrankheit eine in der *individuellen Konstitution* begründete Disposition zur Steigerung der Speicherungstendenz des histiocytiären Zellsystems von ausschlaggebender Bedeutung sein könnte, worauf auch *E. J. Kraus* hingewiesen hat. Auch die Häufigkeit des Betroffenseins des *weiblichen Geschlechtes* könnte vielleicht eine derartige Annahme stützen.

Die statistischen Angaben in den zwei letzten Absätzen sind nach den jüngst veröffentlichten Zahlen *Ludwig Picks* korrigiert. (Med. Klinik 1921, Nr. 41 u. ff.) Eine Änderung der aus meiner ursprünglichen Statistik sich ergebenden *Schlufzfolgerungen* war in *keiner Weise* erforderlich.

Die Krankheit zeichnet sich durch ihren chronischen Verlauf aus, der meist Jahre beträgt, indem der Beginn bei älteren Individuen häufig auf Jahre, bisweilen bis in die frühe Kindheit zurückreicht. Der Tod erfolgt meist durch interkurrente Krankheiten, ausnahmsweise durch eine subfinem mit Blutungen verbundene schwere Anämie. Was das Alter der Patienten anlangt, so finden sich sämtliche Altersstufen bis zum 51. Lebensjahr von der Gaucherkrankheit betroffen. Gerade in den letzten 10 Jahren mehren sich jedoch Veröffentlichungen von kindlichen Todesfällen bis zum 2. Lebensjahr (Niemann 1914, Wahl und Richardson 1916, Kraus 1920).

Unter den die Gaucherkrankheit auslösenden Momenten könnte unter anderem gelegentlich auch die *Tuberkulose* eine besondere Rolle spielen, auf welche schon *Schlagenhaufer* als möglichen ätiologischen Faktor hingewiesen hat. Dieser Ansicht pflichtete seinerzeit auch *Sternberg* bei. Für die Annahme einer pathogenetischen Bedeutung der Tuberkulose bei Entstehung des Gaucherschen Zustandsbildes in dem ersten der hier mitgeteilten Fälle ergeben sich so manche Anhaltspunkte. Die ausgedehnte Tuberkulose der Lungen und des Bauchfelles, welche (ebenso wie im Falle *Gauchers*) den Tod herbeigeführt hatte, mußte wohl, da es sich um einen kriegstüchtigen Soldaten gehandelt hatte, erst in der letzten Zeit vor dem Tode reißendere Fortschritte gemacht haben. Es ist kaum anzunehmen, daß der Mann, bei der Musterung ein Jahr vor seinem Tode für tauglich befunden, bereits Leber- und Milzvergrößerung aufgewiesen hatte. Demnach kann mit Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß sich die tuberkulösen und für die *Gaucher*sche Krankheit charakteristischen Veränderungen innerhalb der letzten Monate seines Lebens, also zeitlich *so ziemlich zusammenfallend*, zur beschriebenen Entwicklung ausgebildet haben dürften.

Unter den 30 mir in der Literatur zugänglichen Fällen ließ sich in 7, somit in über 20% dieser Fälle, Tuberkulose nachweisen (und zwar je 1 Fall von *Gaucher*, *Collier*, *Schlagenhaufer*, *Sapegno*, *Knox* und *Wahl*, *Barat* und einer der im Vorliegenden veröffentlichten Fälle). Diese immerhin beträchtliche Prozentzahl scheint die Annahme einer möglichen kausalen Beziehung zwischen Tuberkulose und *Gaucherscher* Erkrankung zu rechtfertigen. Die Tuberkulose würde ja selbstverständlich nur *eine* Möglichkeit aus einer Reihe von Prozessen darstellen, welche die Vorbedingungen zur Bildung der eigenartigen Zellumwandlung zu schaffen in der Lage wäre.

Es wird sich empfehlen, bei neuerlichen Fällen anamnestisch speziell auf tuberkulöse, aber auch auf sonstige bakterielle Infektionen zu fahnden. So soll im Falle *Brills* Typhus Bildung und Wachstum des Milztumors veranlaßt haben.

Es ließe sich ganz gut vorstellen, daß gelegentlich toxische Schädigungen bakterieller Natur die in der individuellen Konstitution bedingte be-

sondere Befähigung des phagocytischen Apparates zur Betätigung bringen und so die Speicherung gewisser, gerade bei Tuberkulose sich reichlich bildender Abbauprodukte des Zellstoffwechsels, vielleicht auch deren weiteren Ab- oder Umbau bewirken könnten.

Wenn man andererseits in Erwägung zieht, daß in der Anamnese eines hohen Prozentsatzes der in der Literatur bekannten und gut beobachteten Fälle jeder Hinweis auf eine infektiöse Erkrankung fehlt, so ergibt sich, daß für eine Reihe von Fällen eine auslösende Ursache für alle diese Vorgänge ganz unbekannt ist und daß gerade diese Fälle die *besondere Bedeutung des konstitutionellen Momentes* für die *Entstehung* der Gaucherkrankheit nahezulegen scheinen.

Wenn wir also unser bisheriges Wissen über das Wesen der Gaucherkrankheit überblicken, so sehen wir, daß wir am ehesten noch über die Histogenese der Gaucherzellen ein abschließendes Urteil gewonnen haben, und daß wir am Wege zur Erkenntnis des Chemismus dieser Krankheit dem Ziele näher gerückt sind, müssen aber gestehen, daß insbesondere das Kapitel Pathogenese der Gaucherkrankheit weiterhin zur Diskussion steht. Die Beantwortung so mancher unerledigter Fragen dürfen wir von der weiteren wissenschaftlichen Bearbeitung einschlägigen Materials erwarten, und insbesondere scheint mir auch für die klinische Erforschung des Gegenstandes, wie z. B. für das Studium des Stoffwechsels des Gaucherkranken *in vivo*, noch ein sehr reichliches Betätigungsfeld offen zu liegen.

Herrn Hofrat Professor Dr. *Oskar Stoerk* sage ich für die tatkräftige Förderung dieser Arbeit meinen allerwärmsten Dank.

Schließlich ist es mir auch eine Ehrenpflicht, das Interesse in dankbarer Erinnerung hervorzuheben, das *Richard Paltauf* der vorliegenden Veröffentlichung entgegengebracht hatte.

#### Literaturverzeichnis.

- Anitschkow*, Über experimentell erzeugte Ablagerungen von anisotropen Lipoidsubstanzen in der Milz und im Knochenmark. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **57**. 1914. — *Aschoff*, Zur Lehre von den Makrophagen. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1913. — *Aschoff* und *Kyono*, Zur Frage der großen Mononukleären. Fol. haematol. **15**. 1913. — *Barat*, Zur Histopathologie der großzelligen Splenomegalie Typus Gaucher. Fol. haematol. **26**. 1921. — *v. Benninghoff*, Beobachtungen über Umformungen der Bindegewebszellen. Arch. f. mikroskop. Anat. **99**, H. 2 und 4. 1923. — *Bovaird*, Primary splenomegaly. Endothelial hyperplasia of the spleen. Americ. journ. of the med. sciences **120**. 1900. — *Brill*, Primary splenomegaly with a report of three cases occurring in one family. Americ. journ. of the med. sciences **121**. 1901. — *Brill*, *Mandlebaum* and *Libmann*, A case of „Splenomegaly primitif“ with involvement of the haemopoietic organs. Proc. of the New York pathol. soc. **143**. 1904. — *Brill*, *Mandlebaum* and *Libmann*, Primary splenomegaly (Gaucher Type). Americ. journ. of the med. sciences **129**. 1905. — *Brill*, *Mandlebaum* and *Libmann*, Large-cell splenomegaly (Gauchers diseases). A clinical and pathological study. Americ. journ. of the med. sciences **146**. 1913. — *Chevalier*, La rate, organe de l'assimilation du fer. Thèse de Paris 1913. — *Chevalier*, Die Milz als Organ der Assimilation des Eisens. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. 1914. — *Collier*, A case

of enlarged spleen in a child aged six. *Transact. of the pathol. of the soc. London* 1895. — *Cornil*, Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris 1895. — *Downes*, Primary splenomegaly of the Gaucher type; report of a successful splenectomy. *Med. rec.* **83**. 1913. — *Downey*, The so-called „endothelioid“ cells. *Anat. record* **9**. 1915. — *Downey and F. Weidenreich*, Über die Bildung der Lymphocyten in Lymphdrüsen und Milz. *Arch. f. mikroskop. Anat.* **80**. 1912. — *v. Ebner*, Köllikers Handbuch der Gewebelehre des Menschen. VI. Aufl. Bd. 3. 1902. — *Eppinger*, Die hepatolienalen Erkrankungen. Julius Springer, Berlin 1920. — *Erdmann and Morhead*, Splenectomy for splenomegaly (Gaucher type). *Americ. journ. of the med. sciences* **97**. 1914. — *Gaucher*, Splenomegalie primitive. *Thèse de Paris* 1882. — *Gaucher*, De l'hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie. *La France med.* 1892. — *Giffin*, Clinical observation concerning 27 cases of splenectomy. *Americ. journ. of the med. sciences* **145**. 1913. — *Goldmann*, Vitale Färbung und Chemotheapie. Berlin. *klin. Wochenschr.* 1912, Nr. 36. — *Goldmann*, Die äußere und innere Sekretion des gesunden Organismus. Tübingen 1909 und 1912. — *Helly*, Die hämo-poetischen Organe in ihren Beziehungen zur Pathologie des Blutes. Nothnagels spez. *Pathol. u. Therapie* **8**. 1906. — *v. Herczel* und *Krompecher*, Über eine bisher unbekannte Ursache des Fiebers nach Milzextirpationen. Fall 4: Mit Leberhypertrophie verbundene Splenomegalie, Milzextirpation (Heilung). *Wien. klin. Wochenschr.* 1907, Nr. 5. — *Herzog, Fritz* und *Roscher*, HämatoLOGISCHE Untersuchungen bei experimenteller Kollargol- und Salvarsanvergiftung. Ein Beitrag zur Genese der Zellen des Knochenmarkes. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* 1922, H. 29. — *Herzog*, Über die Bedeutung der Gefäßwandzellen in der Pathologie. *Klin. Wochenschr.* 1923, Nr. 15, S. 16. — *Herrmann, Roth* and *Bernstein*, A case of Gauchers disease in a boy thirteen years of age. Splenectomy with recovery. *Arch. of pediatr.* **31**. 1914. — *Hueck, Werner*, Pigmentstudien. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**. 1912. — *Hueck, Werner*, Die pathologische Pigmentierung. Handbuch der allgemeinen Pathologie, herausgegeben von L. Krehl und L. Marchand. 3. Bd., 2. Abt. 1921. — *Jaffé*, Die Lehre von den Reticuloendothelien. *Wien. klin. Wochenschr.* 1922, Nr. 27. — *De Josselin de Jong*, Zur Kenntnis der primären aleukämischen Splenomegalie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**, 185. 1920. — *De Josselin de Jong* und *J. S. van Heukelom*, Beitrag zur Kenntnis der großzelligeren Splenomegalie (Typus Gaucher). Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **48**. 1910. — *Kawamura*, Cholesterinesterverfettung der Kupfferschen Sternzellen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **207**. 1912. — *Klaschen*, Untersuchungen über die Riesenzellen in der Milz. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **237**. 1922. — *Knox and Wahl*, A case of primary splenomegaly of the Gaucher type. *Med. rec.* **86**. 1914. — *Knox and Wahl*, Gauchers diseases, with report of two cases in infancy. *Johns Hopkins hosp. reports* **26**. 1914. — *Kraus, E. J.*, Zur Kenntnis der Splenomegalie Gaucher, insbesondere der Histogenese der großzelligen Wucherung. *Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre* **7**. 1920. — *Kupffer*, Sternzellen der Säugetiere. *Arch. f. mikroskop. Anat.* **12**. 1876; **54**. 1899. — *Kusunoki*, Lipoidsubstanzen in der Milz und im Leichenblut. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**. 1914. — *Kuczynski*, Edwin Goldmanns Untersuchungen über celluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses auf Grund nachgelassener Präparate dargestellt und durch neue Versuche ergänzt. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **239**. 1922. — *Kyono*, Die vitale Carminspeicherung. *G. Fischer*, Jena 1914. — *Lepehne*, Milz und Leber. Ein Beitrag zur Frage des hämatogenen Ikterus zum Hämoglobin- und Eisenstoffwechsel. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **64**. 1918. — *Lepehne*, Zerfall der roten Blutkörperchen beim Icterus infectiosus (Weil). Ein Beitrag zur Frage des hämatogenen Ikterus des Hämoglobin- und Eisenstoffwechsels. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. 1919. — *Lippmann*, Zur klinischen Diagnose

des Morbus Gaucher. *Sitzungsber. d. Berlin. med. Ges.* vom 11. X. 1922. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 44, S. 1495; *Med. Klinik* 1922, Nr. 51, S. 1595. — *Lutz*, Über großzellige Hyperplasie der Milzpulpa bei diabetischer Lipämie. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* 58. 1914. — *Mandlebaum and Downey*, The histo-pathology and biology of Gaucher disease (Large-cell splenomegaly). *Fol. haematol.* 20. 1915. — *Marchand*, Über Klasmatocyten, Mastzellen, Phagocyten des Netzes. *Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges.* 1901. — *Marchand*, Über sog. idiopathische Splenomegalie (Typus Gaucher). *Sitzungsber. d. med. Ges. zu Leipzig* 12. III. 1907. *Münch. med. Wochenschr.* 1907, Nr. 22. — *Maximow*, Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo. *Fol. haematol.* 4. 1907. — *Neudörfer*, Der reticuloendothiale Apparat bei malignen Neoplasmen. *Wien. klin. Wochenschr.* 1918, Nr. 29. — *Neumann*, Zur Kenntnis pathologischer Pigmente. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 111. 1888. — *Neumann*, Zur Pigmentfrage. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 177. 1904. — *Niemann*, Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 79. 1914. — *Paltau, R.*, Die Pathologie des Blutes. *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, herausgegeben von L. Krehl und F. Marchand. 2. Bd., 1. Abt. 1912. — *Paschkis*, Zur Biologie des reticulo-endothelialen Apparates. *Wien. klin. Wochenschr.* 42. 1922. — *Pick*, Zur pathologischen Anatomie des Morbus Gaucher. *Sitzungsber. d. Berlin. med. Ges.* vom 11. X. 1922. *Med. Klinik* 1922, Nr. 44, S. 1408; *Dtsch. med. Wochenschr.* 1922, Nr. 44, S. 1495. — *Picou et Ramond*, Splenomegalie primitive. Epithelioma primitif de la rate. *Arch. de méd. exp. et d'anat. de Paris* 8. 1896. — *Pocharsky*, Zur Frage des Fettgehaltes der Milz. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* 54. 1912. — *Ranvier*, Des clasmacytotes. *Arch. de l'anat. microscop.* 3. 1899/1900. — *Renaut*, Les cellus connectives rhagiocrines. *Arch. de l'anat. microscop.* 9. 1907. — *Risel*, Über die großzellige Splenomegalie (Typus Gaucher) und über das endotheliale Sarkom der Milz. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* 45. 1909. — *Rosenthal und Fischer*, Über die Grundlagen der Lehre vom reticuloendothelialen Ikterus. *Klin. Wochenschr.* 1, Nr. 46. 1922. — *Rosenthal und Melchior*, Untersuchungen über die Topik der Gallenfarbstoffbildung. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* 94. 1922. — *Sapegno*, Contributo allo studio delle malattie sistematiche dell' apparato emopoietico. La splenomegalia tipo Gaucher. *Arch. per le scienze med.* 37. 1909. — *Schlagenhaufer*, Über meist familiär vorkommende histologisch charakteristische Splenomegalien (Typus Gaucher). *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 187. 1907; *Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges.* 10. Tag. 1907. — *Schulemann*, Chemische Konstitution und Vitalfärbungsvermögen. *Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie* 11. 1912. — *Schultze*, Über großzellige Hyperplasie der Milz bei Lipoidämie (Lipoidzellenhyperplasie). *Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges.* 10. 1912. — *Seki*, Über die Galvanotaxis der Histiocyten und über den Einfluß ihrer elektrischen Eigenladung auf ihr phagocytäres Vermögen. *Mitt. d. med. Ges. zu Okayama* Nr. 402, Juli 1923. — *Seki*, Über die Beziehung zwischen der elektrischen Eigenladung von Zellen und ihrer Phagocytose und Färbbarkeit. *Mitt. d. med. Ges. zu Okayama* Nr. 406, November 1923. — *Siegmund* (Köln), Lipoidzellenhyperplasie der Milz und Splenomegalie Gaucher. *Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges.* 18. Tag. 1921. — *Sternberg*, Diskussion zum Vortrage *Schlagenhaufers*. *Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges.* 10. Tg. 1907. — *Virchow*, Pathologische Pigmente. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 1. 1847. — *Wahl and Richardson*, Studie über den Lipoidgehalt in einem Falle vom Typ Gaucher bei einem Kinde. *Arch. of internat. med.* 17. 1916. — *Weidenreich*, Das Gefäßsystem der menschlichen Milz. *Arch. f. mikroskop. Anat.* 58. 1901. — *Weidenreich*, Untersuchungen über die Entstehung der Riesenzellen. *Anat. Anz.* 20. 1902. — *Weidenreich*, Bau und morphologische Stellung der Blutlymphdrüsen. *Arch. f. mikroskop. Anat.* 63. 1904.