

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses
im Friedrichshain-Berlin.)

Zur Histiogenese der Gaucherzellen in der Milz.

Von

Ludwig Pick.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Dezember 1924.)

Die gesamte internationale Literatur enthält von autoptisch oder durch Splenektomie gesicherten Fällen des Morbus Gaucher, soweit ich sehe, zurzeit nicht mehr als 32. Über die klinischen Züge der eigenartigen Erkrankung besteht Einigkeit, nicht so über ihre pathologische Anatomie. Zwar ist die durch *Schlagenhaufer* 1907 begründete Auffassung des Leidens als Systemerkrankung des lymphatisch-hämato-poetischen Apparates, d. h. der Milz, der Leber, der Lymphknoten und des Knochenmarkes, bisher durch keinen sicheren gegensätzlichen Befund erschüttert. Dagegen sind die Histio- und Pathogenese und die Abgrenzung gegen morphologisch ähnliche Zustände — die Lipoidzellenhyperplasie beim Diabetes und gewisse lipoidzellige Spleno-hepatomegalien bei Säuglingen und Kindern — Gegenstand vielfacher und lebhafter Erörterung. Ich habe in ausgedehnten Untersuchungen über den Morbus Gaucher, seine Klinik, pathologische Anatomie und histiogenetische Umgrenzung zu allen diesen Fragen neuerdings Stellung genommen¹⁾. Es hat sich gezeigt, daß der klassische anatomische und histiologische Befund schon im Säuglings- und frühesten Kindesalter getroffen werden kann, daß die Gaucherzelle in der besonders durch *Mandlebaum-Downey* gekennzeichneten feinfibrillären „zerknitterten“ oder „runzlichen“ — *nicht schaumigen* — Struktur ihres Zellleibes besondere morphologische Spezifität besitzt und daß die dem Zelleib eingelagerte „Gauchersubstanz“ nach ihrem mikrochemischen Verhalten

¹⁾ Med. Klinik 1924, Nr. 40ff. Zu den von mir dort einschließlich meines eigenen Materials zusammengestellten 32 Fällen kommt jüngst ein weiterer von mir obduzierter, den ich unter Demonstration der makro- und mikroskopischen Präparate in der Berl. med. Ges. am 15. X. 1924 eingehend besprochen habe. Beschreibung und Abbildungen dieser neuen Beobachtung, die wiederum klinisch und anatomisch durch großartigste Beteiligung des Skelettsystems ausgezeichnet ist, folgen in diesem Archiv.

ohne Zweifel weder zu den Fetten noch zu den Cholesterinen und Cholesterinestern, Fettsäuren, Seifen oder Lecithinen zu zählen ist. Die jüngst von *Epstein* in Gemeinschaft mit *Lorenz* und *Hans Lieb*¹⁾ vorgenommene Analyse der Gauchermilz hat als ihren wesentlichen Bestandteil das Kerasin ergeben. Es gehört zu den Cerebrosiden (Sphingogalaktosiden) und ist nur in Alkohol, nicht in Äther löslich, ebenso wie gewisse Phosphatide bisher unbekannter Konstitution, die an der Zusammensetzung des Gaucherstoffkomplexes wohl teilhaben.

Noch mehr als die chemische Art der Gauchersubstanz ist die Histiogenese der Gaucherzellen erörtert worden. Sind die großen Zellkörper reticulumzelligen oder endothelialen Ursprungs? *Bovaird*, *Collier*, später *Downey*, *Wilson*, *Erdmann* und *Morhead* vertreten die Abstammung der Gaucherzellen von den Endothelien. *Schlagenhaufer*, *Rusca*, *E. J. Kraus*, auch *Foot* und *Ladd*²⁾ leiten diese von den Elementen des retikulären Stützgewebes her. *Brill*, *Mandlebaum* und *Libmann* (1905 und 1909) nahmen die gleichzeitige reticulumzellige und endothiale Genese an; *de Jong* und *van Heukelom*, *Marchand-Risel* und *Mandlebaum-Downey* (1916) wollen letztere wenigstens nicht ausschließen. Neuerdings wird unter dem offenbaren Einfluß der *Aschoff*-schen Lehre vom reticulo-endothelialen Apparat [*Eppinger* (1920), *Barát* (1921), *H. Jaffé* (1922), *Waugh* und *Mac Intosh* (1924) und *Epstein* (1924)] der Morbus Gaucher als Beispiel einer Erkrankung des reticulo-endothelialen Systems charakterisiert. Sofern diese histiogenetische Auffassung seitens der Autoren wesentlich durch die Übertragung experimenteller Speicherungsergebnisse (von Farbstoffen, Lipoidsubstanzen usw.) auf die „Speicherung“ der Gauchersubstanz gestützt ist, ist die Methodik der Begründung nicht zulässig. So wünschenswert die Aufklärung funktionell-biologischer Beziehungen im allgemeinen ist, so verfehlt ist es, wie ich an anderer Stelle ausgeführt habe, in das rein morphologische Problem genetischer Zellverbindungen funktionelle Gesichtspunkte entscheidend einzuführen. Rein histiogenetische Streitpunkte können allein durch die histologischen Verfahren zur sicheren Klärung gebracht werden.

Die Haupterörterung über die Entstehung der Gaucherzellen liegt nun auf dem Gebiete der Milz. Immer wieder entsteht hier die Frage: sind die scharf begrenzten, mehr oder minder rundlichen Gaucherzellnester in der Pulpa durch Vermehrung und Vergrößerung der Endo-

¹⁾ Vgl. *Emil Epstein*, Zur Chemie der Gaucherschen Krankheit und zur Frage der sog. Lipoidzellenhyperplasie. *Klin. Wochenschr.* 1924, Nr. 48, S. 2491. Betr. der sonstigen Literaturangaben vgl. meine Zusammenstellung *Med. Klinik*, I. c.

²⁾ Ihre Stellungnahme ist insofern nicht ganz klar, als sie (für die splenektomierte Milz) die Genese der Gaucherzellen aus den *Reticulumzellen* beschreiben (S. 433/434) und abbilden (Abb. 3 und 4), aber (S. 433) ihre Befunde allgemein als Stütze der reticulo-endothelialen Genese verwerten wollen.

thelien der venösen Sinus und durch die Anfüllung dieser Räume mit der zelligen Wucherung entstanden oder sind sie Produkte rein retikulumzelliger Proliferation?

Ich muß auch hier auf meine in den genannten Ausführungen sehr eingehend begründeten Ergebnisse verweisen, nach denen in den Retikulumzellen der Milz nicht nur die allein sicher erwiesene Quelle, sondern zum mindesten für gewisse Fälle von Morbus Gaucher auch die einzige Quelle der Gaucherzellen gegeben ist. Wo Gaucherzellen innerhalb venöser Milzsinus getroffen werden, gelangen sie sekundär durch Einrisse der Sinuswand (*de Jong* und *van Heukelom*, *Risel*, *Mandebbaum-Downey*, *Waugh* und *Mac Intosh*) in diese hinein, und die jüngst auch von *Epstein* wieder beschriebenen und abgebildeten „Übergänge“ der Sinusendothelien in die Gaucherzellen teilen das gewöhnliche Schicksal aller „Übergangsbilder“, daß sie eben auch anderer Erklärung zugängig sind.

Auf einige eigene Befunde zur Histiogenese der Gaucherzellen in der Milz, die mir von grundsätzlicher Bedeutung zu sein scheinen, möchte ich an dieser Stelle zurückkommen und zugleich die willkommene Gelegenheit wahrnehmen, sie durch exakte bildliche Wiedergabe zu belegen.

Mein Material umfaßt vier Fälle von Morbus Gaucher, zwei von mir selbst sezierte und je einen Sektionsfall der Herren *Nauwerck* in Chemnitz und *Ehlers* in Neukölln, die mir liebenswürdigst für meine Untersuchungen überlassen wurden. Meine eigenen Sektionsfälle betreffen zwei Brüder, einen 43jährigen Mann und einen 56jährigen Mann, bei denen als Folge einer hier als familiär vorauszusetzenden Veranlagung das *Skelettsystem* durch hervorragende klinische und anatomische Beteiligung im Vordergrund der Erkrankung stand. Ich verweise auf die a. a. O. ausführlich gegebenen klinischen, anatomischen und histologischen Einzelheiten zu allen diesen Fällen bzw. meine demnächstige Darstellung des letzten Falles in diesem Archiv, betreffs der *Ehlers*-schen Beobachtung auch auf die klinische Mitteilung durch *J. Zadek*. Hier charakterisiere ich lediglich das Wesentliche des Sektionsbefundes.

Fall 1. 43jähriger Mann. Status nach Laparotomie im rechten Hypochondrium mit Drainage der Gallenblase. Scirrhöses Carcinom des Ductus hepaticus, gegen den Ductus cysticus und die Leberpforte ausgebreitet. Schrumpfung der Gallenblase. Allgemeiner Ikerus. Nierensteine und eitrige Pyelonephritis links. Parenchymatöse Degeneration der rechten Niere und des Herzmuskels.

Morbus Gaucher mit großem Milz- und Lebertumor, Pigmentierung der Lymphknoten am Milzhilus und ausgedehntester Einlagerung von Gaucherzellgewebe im Skelettsystem. Gibbus nach Zerstörung und Kompression des 11. und 12. Brustwirbels. Zerstörung und Kompression des 5. Lendenwirbels. Aufreibung der unteren Hälfte des linken Femur. Arthritis deformans des linken Hüftgelenkes. Allgemeine starke Osteoporose.

Fall 2. 56jähriger Mann. Frische tuberkulöse Peritonitis (disseminierte Knötchen und Ascites). Alte käsig-fibröse Tuberkulose der bronchialen und Gekröse-

lymphknoten. Schwere alte Verwachsungen der rechten Lunge, geringere der linken. Alte intraperikardiale Verwachsungen. Parenchymatöse Degeneration des Herzmuskel und Erweiterung der Herzkammern. Akute Cystitis und Pyelitis rechts. Kalkinfarkte der Nierenpyramiden. Status nach alter Exstirpation der Gallenblase mit neu entstandener blasenartiger Erweiterung des Cysticusstumpfes und Choleolithiasis.

Morbus Gaucher mit großem Milz- und Lebertumor, Vergrößerung der abdominalen Lymphknoten und ausgedehntester Einlagerung von Gaucherzellgewebe im Skelettsystem. Gibbus durch Zerstörung des 9. Brustwirbels. Zerstörung und Kompression des 4. Lendenwirbels. Arthritis deformans des rechten Hüftgelenkes. Feine Hautblutungen an beiden Händen, stärkere in der Rückenhaut.

Fall 3. 8 monatiger Säugling (Obd. Prof. Nauwerck). Allgemeine Atrophie. Hypostasen und Atelektasen, eitrige Bronchitis und Bronchopneumonien im Ober- und Unterlappen der rechten Lunge. Follikularer Darmkatarrh.

Morbus Gaucher mit Milztumor (80 g). Leber (mikroskopisch ausgedehnt beteiligt) und Lymphknoten ohne makroskopischen Befund.

Fall 4. 41 jähriger Mann (Obd. Dr. Ehlers). Chronische obliterierende Perikarditis. Verrucose Endokarditis der Aortenklappen. Fettige Degeneration des Herzmuskel und äußerste Erweiterung der Kammern. Bronchopneumonie des rechten Unterlappens. Hautblutungen. Hämorrhagische Stomatitis. Hämosiderose der Leber und Nieren.

Morbus Gaucher mit Milz- und Lebertumor. Einlagerung großer gelber Gaucherzellherde im roten Mark von Femur und Tibia. Spontanfraktur an der Stelle eines Gaucherzellherdes im linken Humerus.

1. Die Verteilung des Hämosiderins in der Gauchermilz als Kriterium der Histiogenese der Gaucherzellen.

Für die vielbesprochenen Pigmentierungen beim Morbus Gaucher gilt nach meinen Feststellungen, daß sie erst mit der Dauer der Erkrankung sich zu entwickeln pflegen, daß sie also am geringsten im Säuglings- und frühen Kindesalter sind. Ferner, daß diejenigen, die, wenn auch von verschiedener Stärke, regelmäßig in den lymphatisch-hämatopoetischen Organen getroffen werden, zu scheiden sind von denen, die an der Haut, den quergestreiften Muskeln, an Magen, Darm oder auch im Uterusfleisch, schließlich auch in den Blutgefäßendothelen überhaupt (z. B. des Uterus oder der Speiseröhre, vgl. bei *Schlagenhauer*, S. 132) auftreten können. In den lymphatisch-hämatopoetischen Organen läßt sich das Pigment überwiegend als Hämosiderin erweisen, während umgekehrt bei den über das lymphatisch-hämatopoetische System hinausgehenden Pigmentierungen eisenfreies Pigment die Hauptrolle spielt und anscheinend bei diesen Hämosiderin nur da auftritt, wo als Folge der zum Symptomenkomplex des Morbus Gaucher zählenden hämorrhagischen Diathese Blutungen vorangegangen sind¹⁾.

¹⁾ Risel hat m. E. zu Unrecht auch die mehr oder minder stark braune diffuse Hautpigmentierung im Gesicht, an Hals und Händen als Folge der vielfachen Blutungen im Unterhautbindegewebe begründen wollen. Nähere Untersuchungen über das Hautpigment beim Morbus Gaucher, insbesondere über seinen Eisengehalt, liegen bisher nicht vor.

So sind eisenhaltige und eisenfreie Pigmente, von denen letztere in manchen Fällen, wie z. B. bei *Schlagenhaufer* oder *Risel*¹⁾, in bedeutenden Mengen auftreten, stets kombiniert, und eine „Hämochromatose“ im Sinne *v. Recklinghausens* ist unbeschadet der neueren Deutung des eisenfreien Pigmentes als autogenes die Regel.

Für die Milz im besonderen fehlt entsprechend dem allgemeinen Verhalten Pigment bei Säuglingen und Kindern so gut wie ganz. Ich fand beim 8 monatigen Säugling (Fall 3) nur ganz vereinzelt eine diffus licht oder dunkler blau gefärbte Gaucherzelle. Sonst ist es ausnahmslos vorhanden, in erster Reihe als Hämosiderin, in den Trabekeln oder in den Endothelien der venösen Sinus oder in den Gaucherzellen selbst bei allerdings sehr erheblichen individuellen Schwankungen der einzelnen Fälle nach Menge und Verbreitung.

In den *Trabekeln* sind die Hämosiderinkörper zuweilen besonders um die Blutgefäße gelagert; andere Male sind die Fibrillen der Trabekel bei der Eisenreaktion nur zart und diffus blau getönt.

Mit der Pigmentierung der *Gaucherzellen* hat sich am eingehendsten *Epstein* beschäftigt. Sie enthalten entsprechend der „individuellen Verschiedenheit der Speicherungstendenz der Reticulo-Endothelien“ immer nur in einzelnen Exemplaren und in wechselndster Stärke Hämosiderin, meist diffus gelöst, weit seltener in körniger Form. Daneben gibt es (*Epstein*) eine diffuse Zelldurchtränkung mit Hämatoidin und ferner Hämatoidinkörpern, -schollen und -krystalle, sowohl frei zwischen wie sekundär aufgenommen in den Gaucherzellen, in manchen bei gleichzeitiger positiver Hämosiderinreaktion. Auch extracellulär oder innerhalb der Reticulumzellen kommen Hämosiderinkörper vor.

Für den Pigmentgehalt in den *Endothelien* der venösen Sinus finden sich bemerkenswerte Angaben bei *Schlagenhaufer*, *Risel* und *E. J. Kraus*. Bei *Schlagenhaufer* (S. 128) „treten die Endothelien der Milzcapillaren deutlich hervor“; „fast in allen ist ein feinkörniges gelbliches Pigment sichtbar“; dadurch „ist die pigmentführende Endothelzelle deutlich und leicht zu differenzieren von den großen Zellen“ (scil. Gaucherzellen). In Anbetracht der starken feinkörnig-gelben Pigmentierung der glatten Muskelzellen des Uterus (über ihren Eisengehalt ist nichts angegeben) möchte *Schlagenhaufer* sogar den reichlichen Pigmentgehalt der Endothelien der Milzcapillaren oder -venen als ein Argument für die Zugehörigkeit dieser „kontraktilen Elemente“ (*v. Ebner*) zu den glatten Muskelfasern nehmen (S. 162).

Risel, der, wie schon erwähnt, die Gaucherzellen durch Risse der Sinusmembran in die venösen Sinus der Milz hineingelangen läßt

¹⁾ Vgl. hier auch in *beiden* Fällen die braune bzw. rotbraune Verfärbung der *Uterusmuskelzellen*.

(S. 278/9) und dabei in manchen Räumen die noch erhaltene Auskleidung mit den länglichen, ziemlich flachen Endothelien beschreibt (S. 259), findet „das Protoplasma dieser Zellen meist ganz dicht bestäubt mit bräunlichem körnigen Pigment, das zum Teil die Eisenreaktion gibt“. Angaben über den Pigmentgehalt der Endothelien der venösen Sinus in der von Gaucherzellen freien Milzpulpa macht er nicht, bestreitet übrigens auch (S. 277) für seinen Fall gegenüber *Schlagenhaufer* die Möglichkeit der leichten Abtrennung der pigmentierten Endothelien von den Gaucherzellen; denn „auch diese enthalten häufig genug Pigment“.

In den Milzschnitten bei *E. J. Kraus* sind (S. 192) die zwischen den Gaucherzellnestern durchziehenden, meist sehr engen Sinus wie bei der Versilberung nach *Levaditi* durch schwarzbraune Körnung, auch bei der *Turnbull*-Blaufärbung nach *Hueck* deutlich markiert „durch fast ununterbrochene Reihen der infolge ihres Eisengehaltes blau gefärbten Endothelzellen“. Hier liefert auch ein beträchtlicher Teil der Gaucherzellen eine meist nicht allzu kräftige Eisenreaktion, vor allem in ihrer spongioblastischen Substanz. *Kraus* gibt diesen Befund in einer Schwarzweißzeichnung (Abb. 9, S. 220) wieder als Beweis für die räumliche und genetische Trennung der Endothelien der Milzinus von den Gaucherzellen, für die sein Material zugleich die Genese aus den Reticulumzellen erweist.

Nach den Angaben dieser drei Forscher können also die Endothelien der Milzinus mit gelblichem oder bräunlichem Pigment auf das dichteste bestäubt sein; es wird einmal als eisenhaltig (*E. J. Kraus*), einmal als gänzlich (*Schlagenhaufer*), einmal als teilweise eisenfrei (*Risel*) angegeben; ob eisenfrei auch bei der *Turnbull*-Methode, ist nicht zu ersehen.

Mich selbst haben diese Befunde zu einer eingehenden Prüfung meines Materials, insbesondere auch in der Milz, auf das Vorhandensein und die Lagerung von Eisenpigment veranlaßt. Der Fall des 8 monatigen Säuglings scheidet dabei aus. Es bleiben also die Fälle des 43jährigen, des 56jährigen und des 41jährigen Mannes. Ich habe wesentlich Gefrierschnitte, aber auch Schnitte nach Paraffineinbettung mit den Eisenreaktionen nach *Perls* und *Turnbull* behandelt und mit Alaunkarmin oder mit Mayerschem Karmin nachgefärbt. Die Gefrierschnitte sind wegen der geringeren Schrumpfung bei weitem vorzuziehen. Das Verfahren nach *Turnbull* (mit Karminnachfärbung) war das für die Darstellung des eisenhaltigen Pigments offensichtlich ergiebiger. Außerdem hat es die sehr erwünschte Nebenwirkung, daß es das gerade hier sehr störende, stellenweise sehr reichliche Formolpigment zu vollkommenster Lösung bringt.

Das Ergebnis war, um dies vorwegzunehmen, in allen 3 Fällen genau das gleiche, allein in der Stärke der Hämosiderinpigmentierung, insbesondere auch der Gaucherzellen von etwas verschiedener Abstufung.

Abb. 1 zeigt einen Schnitt des Falles 1. Die Nester der Gaucherzellen sind hier von geringerem Umfang; auch einzelne oder in unbedeutenden Gruppen zusammengeschlossene Gaucherzellen sind in der im ganzen sehr reichlichen Pula enthalten. *Fast* alle — nicht alle — Milzsinus sind hier als blau gesäumte, meist enge Hohlräume gekennzeichnet. Ihre Endothelien sind meist im ganzen Umkreis, gelegentlich auch nur in einem Teil mit körnigem Hämosiderin auf das dichteste vollgefüllt, durch die Einlagerung entsprechend gegen die Lichtung vorgetrieben, aber in ihrem Umfang und vor allem in dieser

starken Eisenreaktion von den großen Gaucherzellen völlig verschieden. Das Sinuslumen enthält neben roten Blutkörperchen und lymphoiden Zellen nicht selten auch abgestoßene, Eisenpigment führende Endothelien. Die *Turnbull*-Reaktion an den Gaucherzellen ergibt gelegentlich im Zellkörper einige wenige feine Hämosiderinkörnchen, ist sonst ganz negativ. Eisenfreies Pigment fehlt hier wie in den Sinusendothelien. Die Trabekel oder die Adventitia der größeren Blutgefäße sind frei sowohl von eisenfreiem Pigment wie von Hämosiderin.

Die in dieser Gauchermilz zahlreich, auch in Form größerer Knoten vorhandenen Kavernome, deren Hohlräume nebst den in den Scheidewänden gelegenen Gaucherzellnestern teilweise der Sitz einer ausgiebigen extramedullären Myelopoiese sind (vgl. nähere Beschreibung l. c.), zeigen in den Endothelien der

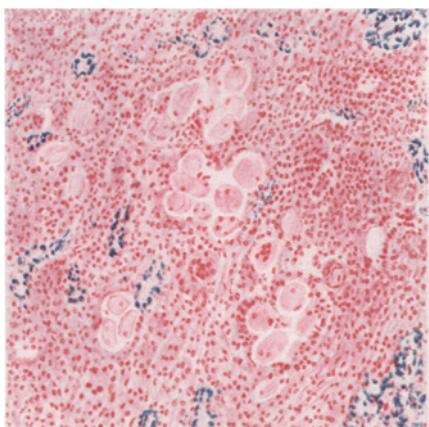


Abb. 1. Fall 1. Morbus Gaucher bei 43 jähr. Mann. Gefrierschnitt der Milz. Eisenreaktion nach *Turnbull*. Kontrastfärbung und *Mayers Karmin*. Hämosiderose der sonst unveränderten Sinusendothelien. Gaucherzellen frei von Hämosiderin. Zeiss, Ok. 2, Obj. C, TL 170 mm.

Bluträume sehr reichlich körniges Hämosiderin. Teilweise sind diese von der Wand gelöst, frei im Lumen. Auch die hier frei liegenden großen Gaucherzellen sind teilweise mit feinen oder größeren blauen Granulis dicht gefüllt oder diffus blau gefärbt; andere sind bei negativer Eisenreaktion diffus gelblich-bräunlich pigmentiert. Endlich schließen die kleinen Rundzellen innerhalb der Bluträume sehr reichlich Hämosiderinkörper ein, oder diese liegen frei zwischen ihnen. Die nämlichen Pigmentbilder ergeben sich in den schon genannten, aus Gaucherzellen und Elementen der Myelopoese zusammengesetzten Nestern innerhalb der pulposen Septen, während in den fibrösen Scheidewänden extracelluläre oder innerhalb ihrer Bindegewebszellen gelegene Hämosiderinkörper zu treffen sind.

An den Schnitten des 2. Falles (Abb. 2) stellen sich die venösen Sinus etwas erweitert dar. Um so deutlicher wird im einzelnen die starke Füllung der Endothelien mit feinkörnigem Hämosiderin, die kaum an einem Sinus vermißt wird.

Die Gaucherzellnesten sind hier kräftiger ausgebildet, vor allem aber auch manche Gaucherzellen selbst ganz leicht diffus bläulich getönt, vereinzelt auch stärker blau. In den Trabekeln enthalten viele, öfters äußerst zahlreiche der in der Faserrichtung gelagerten Bindegewebsszellen ein sehr feinkörniges gelbbräunliches Pigment, das der Eisenreaktion widersteht; bei einer oft bedeutenden Hypertrophie treten sie in ihren spindligen oder etwas verzweigten Formen besonders deutlich hervor.

Am ausgiebigsten sind die in der Abb. 3 dargestellten Befunde des Falles 4. Hier tritt das ganze Maschenwerk der venösen Sinus schon bei schwacher Vergroßerung in den Schnitten in Form vielfach anastomosierender dicker blauer Doppellinien hervor — entsprechend den auf das massigste mit Hämosiderinschollen und -körnern vollgestopften Endothelzellen der Sinuswände. Die typisch ausgebildeten Gaucherzellalveolen lassen an ihren Elementen vielfach lichtere oder etwas kräftigere, stets diffuse blaue Tönung erkennen. Wie in Fall 2 sind, wenn auch hier im ganzen nicht so häufig, die hypertrophenen länglichen Bindegewebsszellen der Trabekel mit feinen gelbbräunlichen Körnchen gefüllt, die die Eisenreaktion nach *Turnbull* nicht geben; nur an wenigen Stellen ist auch intracelluläres Hämosiderin in das periadventitielle Bindegewebe großer Arterien eingelagert.

Ferner sind, wie in Fall 1, hier zahlreiche Kavernome vorhanden, deren Dasein und Begrenzung freilich erst, wie bei *Schlagenhaufner*, das Mikroskop offenbart. Auch in ihren Bluträumen ist der endotheliale Wandbelag mit Hämosiderinkörnchen dicht erfüllt, und da die blauen Wandlinien der normalen Venensinus in diesen Wandbelag ununterbrochen übergehen,

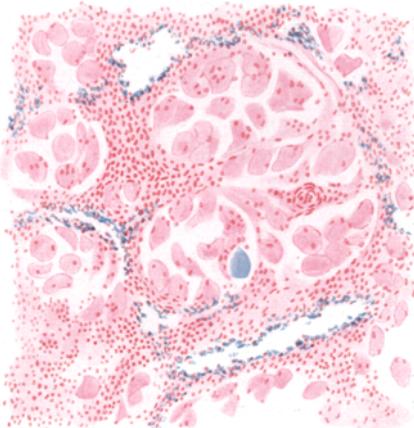


Abb. 2. Fall 2. Morbus Gaucher bei 56 jähr. Mann. Gefrierschnitt der Milz. Eisenreaktion nach *Turnbull*. Kontrastfärbung mit Alaunkarmin. Hämosiderose der sonst unveränderten Sinusendothelien. Gelegentlich etwas stärkere diffuse Hämosiderose einer Gaucherzelle. Zeiss, Ok. 2, Obj. C, TL 170 mm.

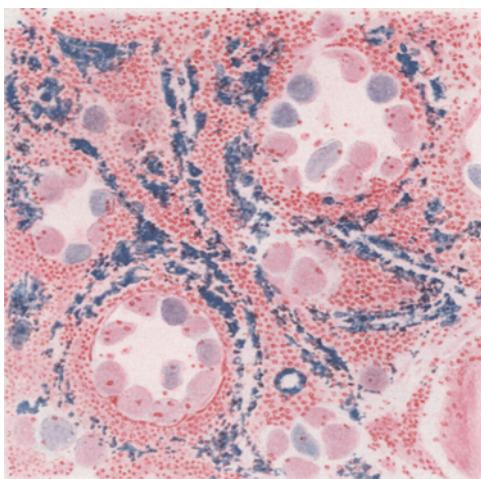


Abb. 3. Fall 4. Morbus Gaucher bei 41 jähr. Mann. Terminalia verrucöse Aortenendokarditis mit Sepsis. Eisenreaktion nach *Turnbull*. Kontrastfärbung mit *Mayers* Karmin. Stärkste Hämosiderose der sonst unveränderten Sinusendothelien. Teils leichte, teils ausgesprochenere diffuse Hämosiderose eines Teiles der Gaucherzellen. Zeiss, Ok. 2, Obj. C, TL 170 mm.

ist so der Zusammenhang der Kavernome mit den normalen Sinus auf das leichteste zu zeigen. Kleine Kavernomräume sind von Gaucherzellen vollgestopft; in größeren sind einzelne oder in Gruppen zusammengedrängte Gaucherzellen von Blut oder spärlichen Fibringerinnungen umschlossen. Viele von diesen sind diffus lichter oder dunkler blau getönt, vereinzelt mit feinen Hämosiderinkörnchen versehen, ausnahmslos aber sind sie weit weniger stark pigmentiert als die an der Wand erhaltenen, öfters auch abgestoßenen Endothelien. Besonders augenfällig ist der Unterschied der starken körnigen Hämosiderose der Wandendothelien und der viel leichteren diffusen der Gaucherzellen in kleinen Kavernomräumen, deren endothelialer Wandbelag im ganzen erhalten geblieben und deren Lumen dicht von Gaucherzellen verlegt ist. Die pulposen oder fibrösen Septen der Kavernome lassen nur unbedeutende intracelluläre körnige Hämosiderineinlagerung erkennen.

Es ergibt danach die Pigmentuntersuchung in meinen drei Fällen von Morbus Gaucher für das *Trabekel*werk eine auffällige, namentlich in Fall 2 sehr verbreitete, dichte Füllung der hypertrophischen Bindegewebszellen mit feinkörnigem gelbbräunlichen Pigment. Es liefert keine *Turnbull*reaktion, ist ausschließlich amorph und intracellulär und zählt wohl zu dem auch sonst den vorgeschrittenen Formen des Morbus Gaucher eigenen autogenen Pigment. Hämosiderin, extra- und intracellulär, sah ich allein im periadventitiellen Gewebe großer Arterien des letzten Falles.

Die *Gaucherzellen* sind in Fall 1 bis auf ganz vereinzelte intracelluläre Hämosiderinkörnchen frei von Pigment, in Fall 2 bei der *Turnbull*-Reaktion manchmal licht, selten stärker diffus blau getönt, ausgesprochener blau in Fall 4.

Aber gegenüber dieser auch im Fall 4 nicht übermäßig starken diffusen Färbung der Gaucherzellen besteht in allen drei Fällen eine sehr bedeutende körnige oder körnig-schollige Hämosiderose der *Endothelien* der *venösen Sinus* — auch hier von Fall 1 zu Fall 4 wieder in aufsteigenden Stärkegraden. Im Fall 1 wird sie an manchen Sinus ganz vermißt oder läßt doch an einzelnen gewisse Abschnitte der Innenlinie frei. In Fall 2 wird diese Unvollständigkeit ausgeglichen, und Fall 4 stellt geradezu ein Extrem dar (vgl. Abb. 3): das ganze Maschenwerk der Sinus tritt hier als ein verzweigtes Netz dicker blauer Doppellinien hervor. Die Stärke der Hämosiderose in diesem Falle, die mit ausgesprochener Erythrophagie in der Milz und mit Erythrophagie und Pigmentierung auch in der Leber und in den Nieren sich verbindet, ist, ebenso wie die „sich überstürzende Blutregeneration“ im Mark der langen Knochen, sicher durch die terminale, sich über Monate hinziehende Sepsis veranlaßt, zu der sich auch „hämolytische Anämie“ gesellt hat. Aber die besondere Art der Lokalisation des Hämosiderins in der Milz wird dadurch um so eindringlicher hervorgehoben.

Auch in den Räumen der *Kavernome* von Fall 1 und 4, im letzteren wiederum noch stärker als im ersteren, besteht sehr reichliche körnige

Hämosiderose der auskleidenden Endothelien. Geringer ist die der Gaucherzellen im Lumen, teilweise von diffuser Art, teilweise — wohl wegen reichlicheren Zerfalles roter Blutkörperchen — hier auch in körniger Form; gelegentlich besteht diffus gelblichbräunliche Färbung der Gaucherzellen ohne Eisenreaktion. Körniges Hämosiderin liegt ferner auch in und neben den kleinen runden Elementen der Myelopoese in den Bluträumen. Die pulpösen oder fibrösen Septen der Kavernome zeigen einen im ganzen nur mäßigen Gehalt an extra- oder intracellulären Hämosiderinkörnchen. An den Gaucherzellen und kleinen Rundzellen der Myelopoese innerhalb der Septen decken sich die Pigmentbefunde mit denen innerhalb der Bluträume.

Die starke Pigmentierung der Sinusendothelien auf der einen, die der Wandendothelien der Kavernomräume auf der anderen Seite läßt an den *Turnbull*-präparaten in ausgezeichneter Weise den Zusammenhang der normalen Sinus mit den Kavernomräumen erkennen; sie zeigt auch den Gegensatz der (sekundär) von Gaucherzellen dicht und vollständig gefüllten Bluträume des Kavernoms mit ihrem einsäumenden Kranz tiefblau gefärbter Endothelien zu den oft irrigerweise als erfüllte Venensinus gedeuteten Gaucherzellnestern der Pula.

Das Wichtigste und Wesentlichste aber ist die völlige Übereinstimmung der drei Fälle untereinander sowohl wie mit den *E. J. Krauss* schen Befunden in der Art der Verteilung des Hämosiderins auf die Endothelien der Sinus einerseits, die Gaucherzellen anderseits. Der in dieser Richtung zunächst vereinzelte Befund von *E. J. Kraus* wird durch unsere Feststellung zu einem *Strukturprinzip der Gauchermilz*. Man kann dahingestellt sein lassen, ob bei der Verwendung der *Turnbull*-Reaktion nicht auch in den Fällen von *Schlagenhauf* und *Risel* das gesamte Pigment, das in der Lokalisation die gleiche Vorliebe für die Sinusendothelien zeigt, als eisenhaltig erweisbar wäre, sich also das gleiche Bild wie bei *E. J. Kraus* und in unseren Fällen ergeben würde; ein Teil des Pigmentes in den Sinusendothelien bei *Risel* ist nach seiner eigenen Angabe sicher eisenhaltig. Auf alle Fälle besteht die Tatsache, daß unter den 21 anatomisch gesicherten Fällen von Morbus Gaucher der Erwachsenen¹⁾, bei denen mit einer vollen Ausbildung der Pigmentierung zu rechnen ist, sich mindestens 4 mal (evtl. 6 mal) eine gesetzmäßige Verteilung des Hämosiderins in der Milz erweisen läßt: bedeutende, teilweise massive körnige oder körnig-schollige Hämosiderose der sonst unveränderten Endothelien der venösen Sinus, fehlende oder jedenfalls in der Stärke weit zurückbleibende der Gaucherzellen.

Sicherlich ein Befund, der eindrucksvoll und gewichtig auf die funktionelle Unabhängigkeit der Reticulumzellen und Sinuszellen-

¹⁾ 9 bei Kindern (von 3—14 Jahren) und 3 bei Säuglingen kommen von der Gesamtzahl der anatomisch sichergestellten 33 Morbus-Gaucher-Fälle hierbei in Abzug.

endothelien bei der Gaucherkrankheit deutet. Er beweist die Unzulässigkeit, die Zellbeteiligungen bei den histiocytären Speicherungen verschiedener Ätiologie von der einen Art auf die andere im Sinne der Histiogenese grundsätzlich zu übertragen oder überhaupt die Reticulo-Endothelien im Sinne einer stets gleichartigen gemeinsamen Funktion zusammenzufassen. Die experimentelle Karmin- oder Lipoidspeicherung zeigt Reticulumzellen und Endothelien der Milz von gleichem Verhalten. Beim Morbus Gaucher dagegen speichern ausschließlich die retikulären Histiocyten die Gauchersubstanz, die endothelialen Histiocyten dagegen auf das stärkste hämoglobinogenes Pigment. Die Gaucherzellen können auch bei länger dauernder Erkrankung (Fall 1) von hæmoglobinogener Pigmentierung so gut wie frei bleiben und stehen in jedem Fall in der Aufnahme von Hämosiderin hinter den Sinusendothelien um ein bedeutendes zurück. Also statt einer Gleichartigkeit der Speicherungsfunktion hier geradezu eine funktionelle Aufspaltung der Reticulo-Endothelien!

Im besonderen sind diese Befunde in der Gauchermilz zugleich ein unumstößliches negatives Beweismittel gegen die Ableitung der Gaucherzellen von den Sinusendothelien für die vorliegenden Fälle. Es ist damit ohne Zweifel sichergestellt, daß *zum mindesten für eine Anzahl der Morbus Gaucher-Erkrankungen die Sinusendothelien der Milz als Quelle der Gaucherzellen auszuschließen* sind.

2. Die adventitielle und periarterioläre Genese von Gaucherzellnestern an Arteriolen der Milzpulpa.

Freilich sind nun in der Gauchermilz die Reticulumzellen nicht die einzige Quelle der Gaucherzellen. Vielmehr besteht hier eine besondere histiogenetische Beziehung, die bis auf die neueste Zeit den Untersuchern entgangen zu sein scheint. Ich habe bereits 1922¹⁾ darauf hingewiesen und mit meinen Präparaten gezeigt, daß unter den Gründen, die gegen die Herleitung der Gaucherzellen von den Sinusendothelien der Milz sprechen, von erheblicher Bedeutung die Tatsache sei, daß *in einem Teil der Gaucherzellnester Durchschnitte kleiner Arterien eingeschlossen* seien. Ich habe diesen Befund an meinem gesamten Material ausgiebig verfolgt, und zwar besonders an Präparaten, die mit *Mallorys Phosphormolybdänsäure-Anilinblau-Orange G-Methode* nach Vorbeizug mit Pikrinsäure und Ammoniumbichromat behandelt waren. Die tief leuchtende Blaufärbung der kollagenen Fasern läßt dabei die Durchschnitte der an sich stellenweise wenig bedeutenden Arteriolen innerhalb der Gaucherzellalveolen auf das deutlichste hervortreten, während sie in

¹⁾ Vortrag in der Berliner med. Gesellschaft vom 11. X. 1922; vgl. Med. Klinik 1922, S. 1408.

den mit Hämalaun-Eosin oder nach van Gieson gefärbten Parallelschnitten außerordentlich leicht zu übersehen sind.

Die Befunde stimmen in den Fällen 1, 2 und 3 meines Materials in allem Wesentlichen so vollkommen überein, daß ich sie gemeinsam beschreibe.

In sämtlichen drei Fällen ist die Zahl der arteriolenführenden Nester eine sehr große; in Fall 2 und in Fall 3 (beim 8 monatigen Säugling) ist sie die überwiegende. Die Stämmchen erscheinen im Längs- oder (Abb. 4) im Querschnitt, zuweilen auch zu zweien oder als Hauptstamm

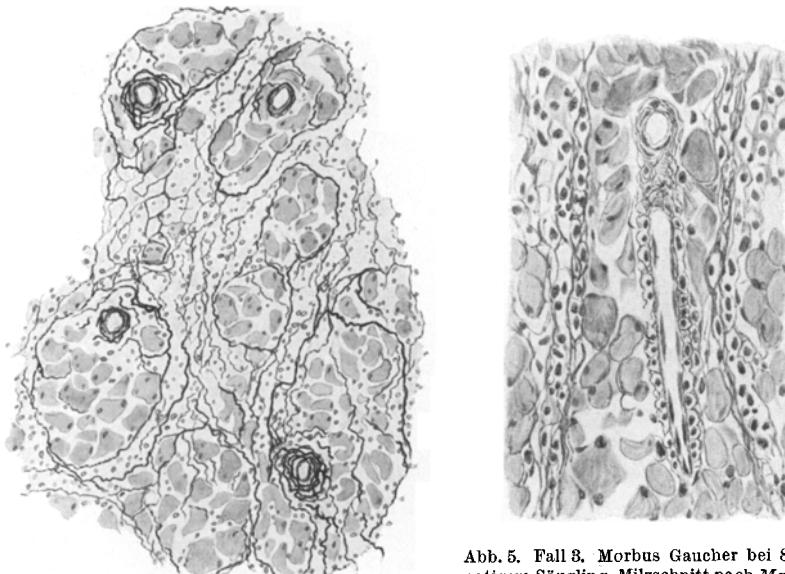


Abb. 4. Fall 2. Morbus Gaucher bei 56jähr. Mann. Milzschnitt nach *Mallory* (s. o.) behandelt. In vier Gaucherzellnestern je ein Arteriolenquerschnitt. Zeiss, Ok. 2, Obj. C, TL 170 mm.

Abb. 5. Fall 3. Morbus Gaucher bei 8 monatigem Säugling. Milzschnitt nach *Mallory* (s. o.) behandelt. Im länglichen Gaucherzellnest ein Arteriolenlängsschnitt. Die Gaucherzellen grenzen unmittelbar an die zirkulären Muskelzellen der Media. Zeiss, Ok. 2, Obj. E, TL 170 mm.

mit Ästchen, teils zentral, teils mehr exzentrisch oder selbst peripherisch in den Nestern gelegen, auch in solchen, deren Umhüllung mehr oder minder ausgedehnt von flachen endothelialartigen Zellen ausgekleidet erscheint (vgl. auch unten Abb. 9). Die Intima und Media ist überall ohne Abweichung, während die Adventitia teils in ganzer Breite, teils nur in ihren inneren Lagen als mehr oder minder schmaler Saum erhalten ist. Gelegentlich grenzen die Gaucherzellen aber auch unmittelbar an die Media (Abb. 5). Liegt ein Arteriolenstämmchen innerhalb eines Nestes auf größerer Strecke in der Schnittebene, so entstehen langgestreckte, schmale Gaucherzellalveolen, die gegen die sonstigen rundlichen oder

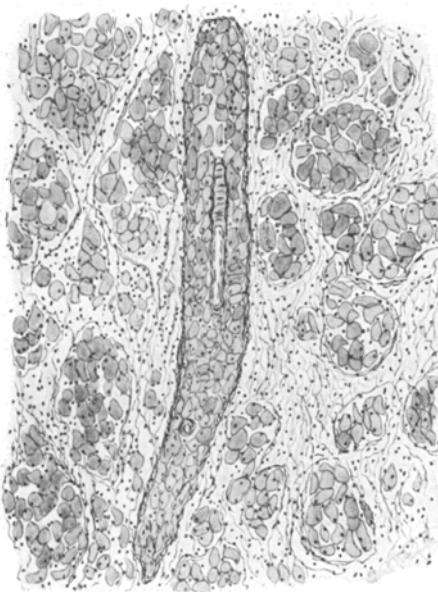


Abb. 6. Fall 3. Morbus Gaucher bei 8monatigem Säugling. Milzschnitt nach *Mallory* (s. o.) behandelt. Sehr langgestrecktes schmales Gaucherzellnest mit zentralem (längs- und quergetroffenem) Arteriolenstämmchen. Zeiss, Ok. 2, Obj. C, TL 170 mm.

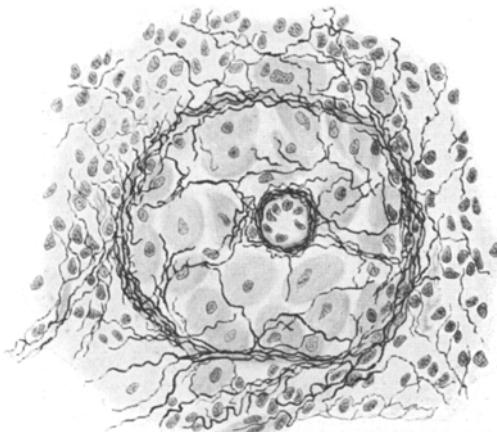


Abb. 7. Fall 3. Morbus Gaucher bei 8monatigem Säugling. Milzschnitt nach *Bielschowsky* behandelt. Gaucherzellnest durch Vergrößerung der Adventitialzellen einer Arteriole und Aufblätterung der Adventitia entstanden. Zeiss, Ok. 2, Obj. E, TL 170 mm.

länglichen unbedeutenderen Zellgruppen auffallend abstechen und zentral die Arteriole umschließen (Abb. 6).

Mit den Arteriolenästchen der Malpighischen Körperchen oder überhaupt mit Malpighischen Körperchen haben diese Bilder nichts zu tun. Es handelt sich ausschließlich um die kleinen „nackten“ Stämmchen der Pulpa, deren Kaliber, wie der Vergleich erweist, meist sehr weit unter dem der Pinselarterien der Malpighischen Körperchen gelegen ist. An einzelnen namentlich der längsgetroffenen nackten Stämmchen ist die Bildung der Gaucherzellen in der Adventitia durch fortschreitende Vergrößerung ihrer Bindegewebszellen unschwer zu verfolgen. Der kleine Herd rundet sich zum Nest, drängt die angrenzenden Pulpaelemente und Sinus zur Seite, wobei plattgedrückte Pulpazellen oder besonders die Endothelien komprimierter verödender Sinus sich der Peripherie dicht anlagern, und schiebt die unmittelbar angrenzenden kollagenen Fasern zu einer Art Tunica zusammen.

Besonders eindringlich stellen die *Bielschowsky*-Präparate diese Aufblätterung der Adventitia dar. Zwischen dem noch erhaltenen Rest der arteriären Adventitia und der peripherischen Tunica spannen sich, gelegentlich ausgesprochen radiär, zarte Fasern, die

zwischen ihren Maschen die zu Gaucherzellen umgewandelten Adventitialzellen einschließen, mit deren Peripherie oft aufs innigste verbunden (Abb. 7). Immerhin sind Gaucherzellnester rein adventitieller Entstehung anscheinend selten. Gleichzeitig sind meist auch die angrenzenden Reticulumzellen an der Umwandlung in die Gaucherzellen beteiligt (Abb. 8), sofern nicht überhaupt die Nester zu einem Teil in den auch von *E. J. Kraus* für die Milz beschriebenen Bildern nur aus Reticulumzellen, die alle Stadien zunehmender Vergrößerung und Schwellung aufweisen, sich entwickeln.

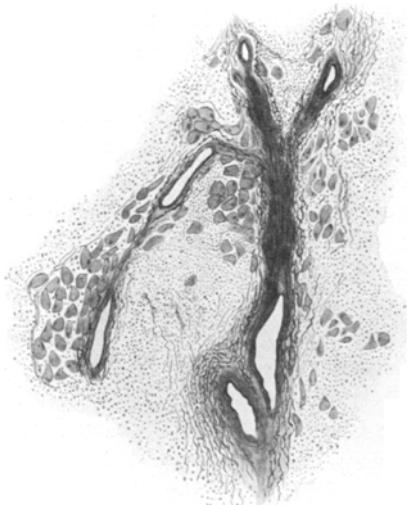


Abb. 8. Fall 1. Morbus Gaucher bei 43jähr. Mann. Milzschnitt nach *Mallory* (s. o.) behandelt. Adventitielle Genese der Gaucherzellen an einem etwas größeren freien arteriellen Stämmchen der Pulpa und seinen Ästen nebst reticulumzelliger Genese. Zeiss, Ok. 2, Obj. AA, TL 170 mm.



Abb. 9. Fall 1. Morbus Gaucher bei 43jähr. Mann. Milzschnitt nach *Mallory* (s. o.) behandelt. Periadventitielle Gaucherzellbildung. Endothelähnliche Auskleidung des Nestes. Zeiss, Ok. 2, Obj. C, TL 170 mm.

Je nach dem verschiedenen Grad der Gleichmäßigkeit der Gaucherzellbildung aus den Adventitial- und angrenzenden Reticulumzellen bleibt das Arteriolenstämmchen entweder von vornherein in der Mitte, oder, wie besonders deutlich die längsgetroffenen freien Stämmchen der Pulpa zeigen (vgl. Abb. 8), der Gaucherzellansatz erfolgt ausschließlich oder wesentlich auf einer Seite, so daß die Arteriole in dem Nest mehr oder minder peripherisch gelagert wird; auch mehrere Ästchen können eingeschlossen werden. Andere Male ist die Adventitia an der Gaucherzellbildung überhaupt unbeteiligt (Abb. 9; auch Abb. 4),

und die Arteriole wird ausschließlich durch die Umwandlung der periadventitiellen Reticulumzellen in das Nest eingeschlossen, wie ja auch die Adventitia keineswegs stets als Ganzes zur Gaucherzellmasse wird, sondern auch lediglich aus ihren äußeren Lagen die Gaucherzellen hervorgehen lassen kann.

Alle diese Bilder stellen sich in der Gauchermilz des Erwachsenen beim 43jährigen und 56jährigen Mann in nicht geringerer Klarheit dar als in der Gauchermilz beim 8monatigen Säugling. Ich habe sie auch in dem vierten der von mir untersuchten Fälle, beim 41jährigen Mann, nicht vermißt, sie hier allerdings in geringerer Häufigkeit getroffen. Ob in arterienfreien Nestern primär vorhandene Stämmchen zugrunde gehen, vermag ich nicht zu sagen. Jedenfalls scheint die Bildung von Gaucherzellen aus den arteriären Adventitialzellen und periadventitiellen Reticulumzellen in der Milz regelmäßig, wenn auch in verschiedener Verbreitung, vorzukommen, und sicherlich gibt es, wie die Befunde an meinem eigenen Material übereinstimmend lehren, Fälle von Morbus Gaucher, wo die Bildung der Gaucherzellnester in der Milz in ausgedehntestem Maße um kleine Arteriolen der Pulpa erfolgt und *die Einschlüsse der kleinen Gefäßstämmchen in zahlreichen Nestern dem histologischen Bild dieser Gauchermilzen ein besonderes Gepräge geben.*

Der einzige Befund aus der Morbus Gaucher-Literatur, der diese, wie gesagt, schon 1922 von mir vorgewiesenen örtlichen Beziehungen der Gaucherzellnester zu den Milzarteriolen behandelt, entstammt der allerjüngsten Zeit. *Waugh* und *Mac Intosh* beschreiben (1924) in der durch Splenektomie gewonnenen Gauchermilz eines 5jährigen Mädchens neben der Umwandlung der Sinusendothelien in Gaucherzellen die Entstehung der letzteren aus den spindelförmigen und sternförmigen Adventitialzellen nackter größerer und kleinerer Arteriolen (*Marchands* „Adventitialzellen“, „Perithelien“). Sie sahen den Vorgang allerdings nur „in der Umgebung der Malpighischen Körperchen“ (S. 601) und in Verbindung mit der gleichzeitigen Bildung myeloischer Elemente (Eosinophiler, uninucleärer Neutro- und Basophiler). Aus den Adventitialzellen erfolgt zunächst die Bildung von Myeloblasten, die dann in pathologischer Weiterdifferenzierung überwiegend zu dem Seitenweg der Gaucherzellbildung abzweigen. Der Vorgang der Gaucherzellgenese ist so eine „perverse Myelopoese“ oder „Dysmyelopoese“. Von einer Beschränkung der adventitiellen Bildung der Gaucherzellen auf die Arteriolen „in der Umgebung der Malpighischen Körperchen“ ist in meinen Präparaten nicht die Rede. Sie ist in allen Abschnitten der Pulpa in ganz gleicher Art und Verteilung zu beobachten. Auch irgendwelche als myeloische Bestandteile zu deutende Zellformen habe ich in meinen Fällen nicht gesehen. Auf ihr Vorkommen und ihre Bedeutung in der Gauchermilz sowie das Unzutreffende der Deutung der ameri-

kanischen Autoren bin ich an anderer Stelle ausführlich eingegangen¹⁾. Immerhin bedeuten diese Befunde adventitieller Gaucherzellgenese als solcher bei *Waugh* und *Mac Intosh* bereits eine Bestätigung meiner Ergebnisse.

Für die Histiogenese der Gaucherzellen der Milz setzen meine Befunde neben die reticulumzellige Abstammung die bindegewebig-adventitial-zellige („klasmatocytaire“). Sie erschüttern ferner die oft zugunsten der Sinusendothelgenese verwertete Deutung endothelähnlicher Zellen in der Peripherie der Nester in der Milz. Denn diese platten „endothelialen“ Zellen sind auch in der Umgrenzung von Gaucherzellalveolen der Milz zu treffen, die ohne jeden Zweifel periarteriolar entstanden sind (vgl. Abb. 9). Schließlich lassen sie, entsprechend den *E. J. Kraus*-schen Feststellungen in der Milz, auch an der reticulumzelligen Herkunft der Gaucherzellen keinen Zweifel. Gegen die Endothelien der Milzsinus als Matrix von Gaucherzellen spricht, zum mindesten für einen Teil der Fälle, die (vgl. oben) von mir als Strukturprinzip der Gaucher-milz erwiesene Verteilung des Blutpigmentes.

Auch für die Lymphknoten ist die Gaucherzellhistiogenese aus retikulären Histiocyten sichergestellt (*Mandlebaum-Downey*), für das Knochenmark wahrscheinlich gemacht, für die Leber zunächst allein die Herkunft der Gaucherzellen aus den „Klasmatocyten“ der Glisson-schen Kapsel und den adventitiellen und periadventitiellen Bindegewebszellen der Zentralvenen gezeigt. Die endotheliale Abkunft der Gaucherzellen dagegen bleibt auch für die Sinus der Lymphknoten, die Lymph- und Blutgefäße des Knochenmarkes und die Capillaren der Leberläppchen bisher durchaus zweifelhaft.

Man kann darum den Morbus Gaucher keineswegs ohne weiteres als eine reticulo-endotheliale Erkrankung (*Eppinger*) oder als eine Systemerkrankung des gesamten Histiocytenapparates in Milz, Leber, Lymph-knoten und Knochenmark (*Epstein*) in Anspruch nehmen oder ihn als eine rein reticulumzellige Erkrankung (*H. Jaffé*) einreihen. Man mag ihn anatomisch-histologisch allgemein als eine Makrophagen- oder Histiocytenerkrankung kennzeichnen. Dabei bleibt aber gegenüber den Ergebnissen der tierexperimentellen Speicherungen die gesetzmäßig elektive Beteiligung ganz bestimmter Makrophagenformen, vorwiegend der Reticulumzellen, in zweiter Linie auch von bindegewebigen Adventitalzellen oder überhaupt von Bindegewebszellen („Klasmatocyten“) unter Ausschluß von Endothelien besonders hervorzuheben.

¹⁾ Med. Klinik 1924, Nr. 40, 44 und 50.