

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses im Friedrichshain-Berlin. — Abteilungsdirektor: Professor Dr. L. Pick.)

## Über die lipoidzellige Hyperplasie der Milz bei diabetischer Lipoidämie.

Von

Dr. Walter Schöndorff.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Juni 1925.)

Die Störungen des Fett- und Lipoidstoffwechsels beim Diabetes finden pathologisch-anatomisch einen sehr verschiedenen Ausdruck. Häufig sind die mehr oder minder starken Infiltrationen der Nierenepithelien oder Leberzellen mit Neutralfett oder Lipoidgemischen, seltener die auch klinisch wahrnehmbaren symptomatischen diabetischen multiplen Xanthome der Haut, deren unmittelbarer Zusammenhang mit den diabetischen Hypercholesterinämie durch *L. Pick* und *F. Pinckus* aufgedeckt wurde. Gelegentlich sind diese äußereren Xanthome (Xanthelasmen *Aschoffs*) mit einer Xanthomatose innerer Organe verbunden, und es gibt, wenn auch äußerst selten, eine multiple Xanthomatose der inneren Organe, bei der, von allgemeiner Xanthose der Haut abgesehen, äußerlich sichtbare Eruptionen ganz fehlen. Einen Fall dieser Art von großartigster Ausbildung und Verbreitung hat *Lubarsch* seziert und *Bross* des näheren mitgeteilt. Andere Male steht die lipämische oder lipoidämische Blutbeschaffenheit im Vordergrund des Sektionsbildes, und die Lipämie, die nicht in allen Fällen eine eigentliche Lipoidämie zu sein braucht (vgl. *Marchand*), führt zu der besonders anschaulich bei *B. Fischer* abgebildeten Injektion der feinen und feinsten Blutgefäße namentlich in Lungen, Herz, Nieren und Gehirn.

Die diabetische Lipämie als solche bewirkt keineswegs notwendig bestimmte Organveränderungen, aber wie *W. H. Schultze* 1912 in einem Fall hochgradiger diabetischer Lipämie eines im Coma verstorbenen 27 jährigen Mannes erwies, kann es dabei in der Milz zur Bildung großer lipoidhaltiger Zellen und zwar in einer solchen Häufung kommen, daß sie die Pulpa in großem Umfange ersetzen, ja, eine Vergrößerung des Organs bedingen. *W. H. Schultze* hat diese Veränderung als großzellige Hyperplasie (Lipoidzellenhyperplasie) der Milz bei Lipoidämie gekenn-

zeichnet. Fälle der gleichen Art sind in nur geringer Zahl gefolgt. Sie stammen von *Lutz* (1914, 2 Fälle *Hedingers*), *Marchand* (1914), *J. R. Williams* und *Dresbach* (1917) und *Fahr-Stamm* (1914)<sup>1)</sup>. Ihnen möchte ich auf Anregung meines hochverehrten Lehrers Prof. Dr. *L. Pick* eine weitere Beobachtung anreihen und zugleich dabei Veranlassung nehmen, eine Anzahl der Fragen zu erörtern, die die vergleichende Betrachtung der unter sich keineswegs in allen Einzelheiten übereinstimmenden Fälle aufwerfen lässt. Von besonderer Bedeutung ist hierbei auch das Verhältnis dieser eigenartigen zelligen Umwandlung der Milz zum Morbus Gaucher, das schon *W. H. Schultz* bespricht und in den Arbeiten der genannten Autoren immer wieder behandelt wird. Die neuerliche erschöpfende Darstellung des Morbus Gaucher durch *L. Pick* gibt für die Entscheidung dieser Seite des Problems eine sichere Grundlage.

Das bisher vorliegende Tatsachenmaterial ist das folgende:

*W. H. Schultz* schildert die Milz in seinem Fall als „deutlich vergrößert“, von den Maßen 17 : 9 : 4 cm. Die Konsistenz ist weich, die Schnittfläche ohne erkennbare Einzelheiten, wie Milchschorolade gefärbt. Auch mikroskopisch sind die Milzlymphknötchen nur noch spärlich vorhanden. Die ganze Pulpa ist durchzogen von hellen auffallend großen Zellen (30—40—60  $\mu$ ), die in Reihen und Balken angeordnet sind und nur wenig Platz für die Sinus lassen. Diese enthalten reichlich Bestandteile und Neutralfett (Färbung durch Sudan orangerot, durch Nilblausulfat rötlich). Eigentliches Milzpulpagewebe neben den großen Zellen ist kaum vorhanden. Die Veränderung ist ganz gleichmäßig über die Milz verteilt und bei dem geringen Blutgehalt mit Sicherheit die Ursache der Milzvergrößerung.

Plasma der großen Zellen am nicht gefärbten Gefrierschnitt glänzend homogen, an eingebettetem Paraffinmaterial wabig-schaumig. Keine Doppelbrechung. Verhalten gegen Sudan und Osmium negativ. Durch Nilblausulfat ganz leicht hellblaue Färbung. Nach *Smith-Dietrich* färben sich die Zellen stark stahlblau. Auch *Weigerts Markscheidenfärbung* ist positiv. Sehr starke Überfärbung mit altem *Weigertschen Eisenhämatoxylin* (und *van Gieson-Nachfärbung*) bringt die Zellen vollkommen schwarz zur Darstellung. *Fischlers Methode* negativ. —

*Lutz' Fall 1.* 53jähriger Diabetiker. Sektionsbefund: Lipämie. Atrophie des Pankreas. Doppelseitige lobuläre Pneumonien. Am großen Mitralsegel, an den Aortenklappen, an der Aortenintima und der Intima beider Pulmonalarterien stark zitronengelbe wenig erhabene Trübungen, ebenso an der Art. mesenterica superior und den Artt. iliaca.

Hier fiel an der 215 g schweren Milz (12 : 9,5 : 3 cm) makroskopisch nichts Besonderes auf. Pulpa schmutziggraubräunlich, von etwas erhöhter Konsistenz. Follikel kaum erkennbar. Trabekel verbreitert.

Die mikroskopische Struktur wird besonders deutlich an *Mallory*-Präparaten. Die normale Pulpa ist vollständig verdrängt durch zahllose große (am Hämalaun-Eosinpräparat helle) am *Mallory*-Schnitt leicht bläulich oder leicht gelblich gefärbte Zellen, die durch die spaltförmigen Venensinus in ziemlich lockerem Verband zu sehr verschieden breiten, netzförmig verbundenen Strängen geordnet sind. Auch in dem Venensinus liegen sie neben wechselnden Mengen roter Blutkörperchen in großer Zahl. Follikel eher an Zahl verminder, sehr klein.

<sup>1)</sup> Auch *Siegmond* (1921) erwähnt einen dem *W. H. Schultz* entsprechen-den Fall.

Die Zellen sind 20—30  $\mu$  groß, rundlich, durch gegenseitigen Druck meist etwas polyedrisch. Das Plasma erscheint als feinwabiges hellblaues Maschenwerk. Der Kern hat im Mittel 4—5  $\mu$  Durchmesser, ist rundlich, chromatinarm, immer einzeln, exzentrisch, hier und da unter starker Abflachung ganz an den Zellrand gerückt. Jede Zelle ist von feinsten zusammenhängenden Reticulumfasern, ganz besonders deutlich nach *Bielschowsky* darstellbar, umgeben, deren Netz neben Lymphocyten zugleich kleinere und größere morphologisch deutlich charakterisierte Übergangsformen der Reticulumzellen zu den großen Elementen enthält.

Der ungefärbte Gefrierschnitt lässt 3 Arten von Zellen unterscheiden:

a) Hauptmasse mattweißlich, isotrop; durch Sudan ganz leicht rötlich, durch Nilblau kaum oder schwach rosa gefärbt, durch Osmium nicht geschwärzt. *Fischlers Reaktion* auf Fettsäuren negativ;

b) zerstreut unter den ersten eine Anzahl gelblich gefärbter feinkörniger isotroper Zellen; durch Sudan rot, durch Nilblausulfat tiefblau gefärbt, durch Osmium nicht geschwärzt; positive Eisenreaktion nach *Perls* und entsprechend auch *Fischlers Reaktion* positiv;

c) unter der Kapsel und um manche Trabekel vereinzelte Zellen mit farblosen Tröpfchen gefüllt; in den Tröpfchen Bündel feinster anisotroper Nadeln; Tröpfchen mit Sudan rot, mit Nilblau (auch die Nadeln) hellrosa gefärbt; *Fischlers Reaktion* negativ. Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt nach *Gierlich-Herxheimer* schwärzt alle Zellen der ersten Art, nicht so sicher die der beiden anderen Arten.

Schwärzung aller 3 Arten durch Überfärbung mit *Weigerts Eisenhämatoxylin*. Cholesterinreaktionen mit Jodschwefelsäure und nach *Golodetz* sowie Neutralrotfärbung durchweg negativ.

Die citronengelben Stellen der Aorten- und Pulmonalarterienintima zeigen an sudangefärbten Gefrierschnitten zahllose feine gelbrote freie Tropfen in der Intima und neben wenigen spindligen zahlreiche große rundliche, mit gelbroten Tropfen prall gefüllte Zellen. Im Hämalaun-Eosinpräparat wabiges Protoplasma mit relativ kleinem exzentrischen Kern. Im ungefärbten Gefrierschnitt sind diese Zellen fein granuliert, mit anisotropen Nadeln prall gefüllt. Mit Nilblausulfat Tropfen blauviolett, selten rosa gefärbt, mit Osmium graugrün bis schwarz; positive Cholesterinreaktion mit Jodschwefelsäure und nach *Golodetz*.

*Lutz' Fall 2.* 36jährige Diabetikerin. Sektionsbefund: Lipämie. Multiple Hirnhämorragien.

Auch hier keine makroskopische Besonderheit der Milz. Gewicht 200 g. Pulpa hellbraunrot, von normaler Konsistenz. Follikel nicht erkennbar. Trabekel deutlich. Im ganzen „etwas verwischte“ Struktur (beginnende Fäulnis).

Mikroskopisch etwas weniger vorgeschriften, ein „jüngeres Stadium“ des Prozesses darstellende Befunde. Große Wabenzellen, wie in Fall 1, vereinzelt; überwiegend sind mittelgroße Zellen mit wabigem Protoplasma und kleinen runden exzentrischen Kernen, reichlich auch noch kleinere „Vorstufen“ mit beginnender Vakuolenbildung. Eine Anordnung zu Strängen ist noch nicht erkennbar. Am ungefärbten Gefrierschnitt feine Körnelung vieler Zellen, die dichte Büschel feinster anisotroper Nadeln enthalten. Große Wabenzellen durch Sudan rötlich gefärbt. In den anderen Zellen durchweg durch Sudan rotgelb gefärbte Fetttropfen; in ihnen Büschel feinster anisotroper, teils rotgelb, teils nicht gefärbter Nadeln. Nilblau färbt die Tropfen rot bis rotviolett, die Nadeln teils gar nicht, teils hellrosa. Osmium schwärzt die Tropfen. Neutralfärbung, *Fischlers Reaktion* auf Fettsäuren und die Cholesterinreaktion waren stets negativ. Markscheidenfärbung und Überfärbung mit Eisenhämatoxylin bringt eine Anzahl zerstreuter, meist zu 3—4 gruppiert Zellen schwarz oder blauschwarz zur Darstellung.

Die übrigen Organe zeigen in beiden Fällen im sudangefärbten Gefrierschnitt das typisch lipämische Bild: alle Capillaren prall gefüllt mit rotgelben homogenen Tropfen und Massen, die isotrop sind, sich mit Osmium schwärzen und mit Nilblau rot färben. —

*Marchand* macht in seinem Fall in der hier interessierenden Richtung nur ziemlich kurze Angaben.

25 jähriger Diabetiker, im Koma gestorben. Sektionsbefund: Lipämie. Leichte Atrophie des Pankreas mit akuter eitrig-fibrinöser Pankreatitis des Kopfteils.

Milz nur wenig vergrößert, 250 g, 14,5 : 9 cm. Untersuchung im frischen Zustand ergibt die von *W. H. Schultze* gefundenen großen Lipoidzellen. Sie sind von charakteristischem homogenen Aussehen und eigentlich mattem Glanz. Osmiumsäurebehandlung erzielt eine feinkörnige Schwärzung. Auch in dem an Fett noch ziemlich reichen Femurmark sind bei frischer Untersuchung ähnliche große Zellen zu finden, aber hier deutlich mit glänzenden Tröpfchen gefüllt und dadurch vollständig vom Eindruck großer Phagocyten (Reticulumzellen). Bei Sudanfärbung sind sie „etwas blaßgelblich“.

Sudangefrierschnitte der verschiedenen Organe ergeben sehr charakteristische, den von *B. Fischer* abgebildeten sehr ähnlichen Befunde: Füllung der kleinen Gefäße bis in die Capillaren mit gelb gefärbten Fettmassen, zum Teil deutlich aus dicht gedrängten Tröpfchen von verschiedener Größe bestehend, besonders schön an Tela chorioidea, Schnitten von Lunge, Niere, Gehirn. —

In *J. R. Williams* und *Dresbachs* Fall bestand bei dem im Koma verstorbenen 27 jährigen Diabetiker „wahrscheinlich Lipoidämie“. Nur Sektion der Bauchorgane. Die Milz ist leicht vergrößert, wiegt 330 g bei 13 : 10,5 : 6 cm. Farbe an Oberfläche und auf Durchschnitt ohne Abweichung.

An der mikroskopischen Untersuchung ist auch *F. S. Mandlebaum* beteiligt. Überall reichlich in der Pulpa die meist runden oder ovalen verschiedenen großen Zellen („keine Riesenzellen“), die auch in die Peripherie der sonst normalen *Malpighischen* Körperchen eindringen. Weniger zahlreich und kleiner finden sie sich in Lymphknoten aus dem Duodenalgekröse; Pigment fehlt. Einige denen der Milz ähnliche große Zellen liegen in Lebercapillaren, wohl von der Milz dorthin gelangt.

Die großen Zellen der Milz enthalten beträchtliche Mengen von Neutralfett und als Cholesterinester zu deutende doppelbrechende Substanz. Positive Sudan- und Nilblaureaktion. Doppelbrechendes Cholesterinfett ist auch in den *Kupfferischen* Sternzellen der Leber enthalten. Ferner in deutlicher Zunahme in den hypertrofischen und an Zahl vermehrten Zellen der Nebennierenrinde, besonders der Zona fasciculata. —

Im Fall *Fahr-Stamms* bestand bei dem fast 6 jährigen Mädchen ein „atypischer Diabetes“ — atypisch durch den Intensitätswechsel der Zuckerausscheidung, die in den letzten Monaten vor dem Tode ganz verschwunden war, ferner durch die Kombination mit pyelonephritischer Nierenschrumpfung und mit einem Status hypoplasticus. Hier fällt bei der Sektion Lipämie für das Auge nicht auf. „Es wurde besonders darauf geachtet, ob sich Fett absetzte. Das war jedoch nicht der Fall.“

Milz vergrößert, wenn auch nicht erheblich, 8 cm lang. Die hellbraune Schnittfläche ist durch sehr zahlreiche graue feinste Stränge und Pünktchen eigentlich gesprengt. Der lymphatische Portalring und die Gekröselymphknoten zeigen dichte Einlagerungen opaker, mattgrau gefärbter Massen. Leber im ganzen sehr hell, graublau, zeigt ebenfalls feinste hellgraue Einsprengungen.

Mikroskopisch, am stärksten in den Reticulumzellen der Gekröselymphknoten, nächstdem im lymphatischen Portalring, noch etwas schwächer in der Milz und

am schwächsten in den *Kupfferschen Sternzellen* der Leber eine klumpige Ansammlung von Lipoid in Ballen und Strängen. Am ungefärbten Schnitt sind die Massen dunkelgrau bis schwärzlich, geben deutliche Doppelbrechung. Sudan und Nilblau gibt keine Färbung. Im Alkoholpräparat sind die Zellen sehr hell, feinschaumig. Dort, wo sie sehr dichtgedrängt liegen, haben sich gelegentlich trotz der Alkoholbehandlung einige Cholesterinkristalle erhalten. Die Kerne sind teils rund oder länglich, an anderen Stellen aber klein, pyknotisch, mit unregelmäßig zackigen Rändern.

Die chemische Analyse der Milz ergab gegen die Norm eine dreifache Steigerung der Gesamtlipide. *Fahr* betont ein „starkes Vorherrischen der Cholesterinester“. —

*Es folgt unser eigener Fall:* 44-jähriger Diabetiker (Gastwirt) wird im komatösen Zustand auf die erste innere Station des Krankenhauses in Friedrichshain-Berlin (Geheimrat Prof. Dr. *Stadelmann*) eingeliefert.

Atmung tief, langsam. Die Atemluft riecht nach Aceton. Puls klein, frequent, unregelmäßig. Rascher Verfall, Tod.

Die durch Prof. Dr. *L. Pick* nachträglich von den Angehörigen aufgenommene Anamnese ergab, daß Patient, früher Artist, seit etwa 4 Jahren zuckerkrank war. Etwa 2 Jahre hielte er die vorgeschriebene Diät, danach nicht mehr. In der letzten Zeit starker Potus. Der Urin wurde öfters auf Zucker, das Blut dagegen nicht untersucht.

Sektion (Prof. Dr. *L. Pick*) 40 Stunden p. m. Auszug aus dem Sektionsprotokoll: Mittelgroßer Mann in herabgesetztem Ernährungszustand. Beide Ohrmuscheln sind stark verunstaltet, besonders die linke, verbogen und tumorartig gebuckelt (sog. Pankratiastenohren, durch Ohrknorpelbrüche im Artistenberuf entstanden). An der Außenfläche des linken Kniegelenks ein walnußgroßes Hygrom mit gallertigem Inhalt. Zwerchfellstand beiderseits 5. I.R. Am Herzen Sehnenfleck auf der Vorderfläche des rechten Ventrikels. Mitralklappenränder und Aortenklappen fibrös verdickt. Herzfleisch schlaff, blaßbraunrot. Im Aortenbogen sklerotische Platten und kalkige Einlagerungen. Lungen groß, von vermehrtem Blut- und Flüssigkeitsgehalt. Beiderseits eitrige Bronchitis. Pharynxschleimhaut dunkelblaurot. Trachealschleimhaut gerötet.

Milz vergrößert, von 450 g Gewicht, ziemlich derb, auf dem Durchschnitt Pulpa gleichmäßig graurot. Follikel und Trabekel nicht deutlich sichtbar. Nebennieren frei. Nieren leicht vergrößert, ziemlich derb. Parenchym blaß, gelbbraun. Harnblasenschleimhaut injiziert. Der Leichenblasenurin gibt eine stark positive Reaktion bei der Zuckerprobe nach *Trommer*. Magenschleimhaut auf den Faltenhöhen injiziert, stellenweise mit frischen Blutungen. Leber 2250 g, blutreich. An der Unterfläche des rechten Lappens dicht neben der Gallenblase eine apfelgroße etwas geschrumpfte Echinokokkusblase mit derber fibröser Kapsel und gallertig eingedicktem Inhalt. (Mikroskopisch typisch lamellierte Echinokokkenmembran, aber keine Scoleces oder Häkchen.) In der Nachbarschaft zellige Verdickung des Leberüberzuges. Pankreas klein und derb, von bindegewebigen Strängen durchzogen (mikroskopisch *Langerhanssche Inseln* nicht deutlich). Mesenterialdrüsen klein, frei. Cerebrale Leptomeningen milchig getrübt und verdickt. Rotes Knochenmark im oberen Teil des rechten Femur.

Das aus dem Herzen und den großen Gefäßen entleerte Leichenblut ist auf-fallend hellrötlich und setzt im Zylinderglas über graurötlichem Cruor eine helle opake, milchige Schicht, wenn auch keine eigentliche „Rahmschicht“ ab.

*Anatomische Diagnose:* Lipämie bei Diabetes. Chronische interstitielle Pankreatitis mit Schrumpfung. Milztumor. Chronische parenchymatöse Nephritis. Parenchymatöse Degeneration des Herzmuskels. Hyperplasie und Ödem der Lungen. Eitrig

*Bronchitis. Hyperämie der Tracheal- und Cyanose der Pharynxschleimhaut. Fibröse cerebrale Leptomeningitis. Beginnende rote Umwandlung des Marks im Femur.*

*Sehnenfleck am rechten Ventrikel. Fibrose der Mitral- und Aortenklappen. Sklerose und Verkalkungen im Aortenbogen. Hyperämie und Blutungen der Magenschleimhaut. Hyperplasie der Blasenschleimhaut. Leberechinokokkus in Rückbildung. Schleimbeutelhygrom am rechten Knie. Pankratiastenohren.*

Chemische Untersuchung des lipämischen Blutes (weiland Prof. Dr. H. Borruttau).

Serum:	Gesamtätherextrakt . . . . .	0,7664%
	darin . . . . .	0,1294% Cholesterin
		0,0636% Lecithin
im Blutkuchen:	Gesamtätherextrakt . . . . .	0,5255%
	darin . . . . .	0,0120% Cholesterin
		0,1479% Lecithin.

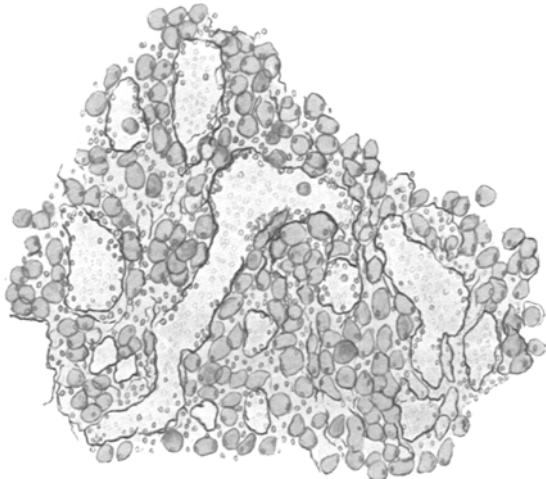


Abb. 1. Lipoidzellenhyperplasie der Milz bei diabetischer Lipämie. Zeiß, Oc. 2, Obj. C, TL. 170; Paraffineinbettung. Malloryfärbung (Vorbeizitung mit Pikrinsäure und Ammon. bichrom.). Die großen Lipoidzellen haben zwischen den blutgefüllten venösen Sinus die Pulpaelemente fast völlig verdrängt. Deutlich markierte Farbschnitte der Sinus; auch Reticulumfasern zwischen den Lipoidzellen, teilweise mit ihrem Kontur eng verbunden.

Das Gesamtfett (Gesamtätherextrakt) erwies sich also mit 1,28 nur wenig vermehrt, aber der Gehalt an Lipoiden (Cholesterin und Lecithin) mit 0,33 des Gesamtätherextraktes sehr erhöht. Ob das Cholesterin als Ester oder, wie bei Marchand, frei auftrat, ist dabei nicht berücksichtigt.

Mikroskopisch ergab der frische Abstrich der Milz reichlichst große schollige, runderliche oder längliche oder auch mehr unregelmäßige helle Zellen von granuliertem schaumigen (nicht opaken), gelegentlich selbst größer granuliertem und dunklerem Aussehen. Ihr Inhalt gab keine Doppelbrechung, keine Jodreaktion. Irgendwelche krystallinischen Bildungen fehlten. Dagegen waren mäßig reichlich intracelluläre bräunliche Pigmentkörnchen vorhanden. Durch 2 proz. Essigsäure wird der durch die Granulierung verdeckte Kern gelegentlich deutlich. 1 proz. Kalilauge lässt die Körnchen im Zelleib besonders hervortreten.

Härtung von Material aus Milz, Leber, Gekröseslymphknoten, Knochenmark, Nieren in Alkohol und 10 proz. Formalin; Gefrier- und Paraffinschnitte.

*Milz*: Die Verbreitung, Anordnung und namentlich die feinere Struktur der großen hellen blasig durchsichtigen Zellen zeigen am besten die nach *Mallory's* Säurefuchsin-Anilinblau-Orange G-Methode (Vorbeizung durch Pikrinsäure und Ammonium bichromicum) gefärbten Schnitte (vgl. Abb. 1). Die großen Zellkörper teils rundlich, teils länglich, teils unregelmäßiger, aber stets mit gerundetem Umriß, nehmen allerwärts strang- und balkenartig angeordnet die Zwischenräume zwischen den venösen Sinus ein, die ihrerseits prall durch Blut gefüllt sind und sich so um so deutlicher hervorheben. Nicht ganz selten liegen auch einzelne oder mehrere der großen Zellen frei im Lumen, aber ohne irgendwie erkennbare Beziehung zu den Endothelien, deren Kerne sich meist deutlich gegen das Lumen vorbuckeln. Unmittelbar unter dem Sinusendothel, zwischen diesem und den Strängen der Zellkörper liegt eine tiefblaue gefärbte feine fasrige Einfassung der Bluträume, und mit dieser hängt wiederum das ebenso gefärbte zarte Netz der Reticulumfasern zusammen, das sich allerwärts zwischen den großen Zellen ausbreitet. Oft scheiden die zarten, aber scharf vortretenden Fasern Einzelzellen

ein und verschmelzen untrennbar mit ihrem Kontur. Kleine lymphocytäre Elemente, Pulpazellen oder auch freie Erythrocyten sind in den großzelligen Balken nur in mäßiger Zahl enthalten, treten meist völlig zurück oder fehlen ganz. Zuweilen ist das Gefüge der großen Zellen aber auch lockeres und die Zahl der kleinen Pulpaelemente oder Erythrocyten erheblicher. Die großen Zellen haben einen Durchmesser von  $25 \mu$  im Mittel; sie sind (nach *Mallory*) vielfach hellblau, nicht selten auch gelblich gefärbt und in ihrem Leib von zahlreichen dichten kleinen, größeren, zuweilen sehr großen runden Vakuolen durchsetzt, so daß eine ausgesprochen wabige oder schaumige Beschaffenheit des Plasmas entsteht. Die Vakuolen

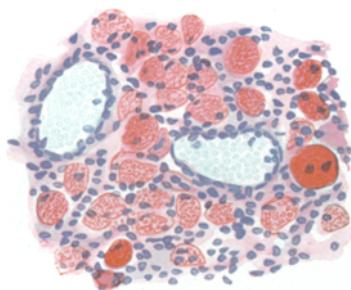
Abb. 2. Zeiß, Oc. 2, Obj. 6, TL = 170. Milzschnitt; Gefrierschnitt; Färbung mit Sudan III, Hämalaun. Lipoidzellen zwischen reichlichen Pulpaelementen teils rötlich, teils orangerot.

selbst sind ungefärbt. Die Färbung des Zelleibes bedeutet die Färbung des Spongioplasmas. Die Kerne sind einfach, sehr selten in der Zweizahl, rundlich, ziemlich chromatinarm ohne deutliches Kernkörperchen, stehen mehr oder minder exzentrisch, nicht selten verschieden stark abgeplattet am Rand. Neben diesen in ihren Größenverhältnissen nur wenig schwankenden Gebilden gibt es zwischen ihnen auch eine Anzahl kleinerer, wiederum teils lichter blau, teils mehr gelblich getönter Formen, die bis auf den geringeren Durchmesser die gleichen Eigenschaften des Plasmas und der Kerne aufweisen und ohne Zweifel Entwicklungsstufen der großen Wabenzellen darstellen, auch wiederum in ihrem Umriß den umgebenden Reticulumfasern oft auf das engste verbunden sind.

Überall sind, wie schon hervorgehoben, die Stränge der großen Zellen vom Endothel der venösen Sinus durch eine scharfe Faserhülle getrennt. Aber zuweilen ist die Linie dieser Hülle stellenweise unterbrochen, und dann grenzen die Zellkörper unmittelbar an die Lichtung des Sinus, werden unmittelbar vom Blutstrom bespült.

Pigmentkörnchen treten in ihnen an den mit *Mallory* oder auch an den mit Hämalaun-Eosin gefärbten Schnitten nicht hervor.

Die *Malpighischen* Körperchen sind gut ausgesprochen, aber klein. Sie enthalten nur wenige und verstreute große Zellen. Die Trabekel sind ohne Abweichung. Überfärbung der Schnitte mit altem *Weigertschen* Eisenhämatoxylin



bei der *van Gieson*-Methode und Aufhellung in Benzin (Methode von *W. H. Schultz*) färbt zwar die Zellen nicht schwarz, lässt sie aber in verschiedener Abstufung von dunklerem bis schwärzlichem Blau durchweg hervortreten. Auch bei der Hämalauan-*van Gieson*-Färbung erhält der Zelleib der großen Elemente allgemein einen kräftigen blauen Ton. Neutralrot bringt an einem Teil von ihnen stark rot gefärbte Körner und Tröpfchen zur Darstellung, ebenso Nijblausulfat an einer Anzahl der Zellen intensiv blaue Körner und Tropfen. Durch Sudan (s. Abb. 2) werden sie in ihrer Gesamtheit gefärbt, allerdings in verschiedener Stärke. Teils zeigt sich der Zelleib mit gelblichroten oder rötlichen, teils mit tief orangeroten Tröpfchen und Tropfen erfüllt. Die Osmierung fällt negativ aus. Färbung nach *Ciaccio* lässt dagegen die Zellen durchweg rötlichgelb bis blaßorangerot hervortreten. Ebenso fallen die Chromhämatoxylinlackmethoden positiv aus: Stahlblaufärbung der Zellen mit *Smith-Dietrich*, Blauschwarzfärbung mit der *Gierlich-Herxheimerschen* Modifikation der *Weigertschen Markscheidenfärbung* am Gefrierschnitt (Abb. 3). Eisenpigmentreaktion nach *Turnbull* mit Carminegegenfärbung ist stellenweise, wenn auch keineswegs häufig positiv (Abb. 4), teils an Körnern im Zelleib, teils in diffuser Form an diesem selbst, teils auch an der Substanz des Zellkerns. Zum Nachweise der engen topischen Beziehung der großen Zellen und ihrer Vorstadien zu den Reticulumfasern erwies sich schließlich auch die *Bielschowsky*-Methode als hervorragend geeignet.

*Lymphknoten* (aus dem Mesenterium) zeigen bei Hämalauan-Eosinfärbung keine Abweichung. Sudan-Gefrierschnitte bringen vorwiegend in den Sinus einzelne freie intensiv orangerot gefärbte kuglige Zellen zum Vorschein, die denen in der Milz gleichen, nur etwas kleiner sind. Auch in der Leber erscheint an den Sudan-Gefrierschnitten zuweilen eine *Kupfer*-sche Sternzelle mit orangerot gefärbten Tröpfchen und Körnchen gefüllt, dabei stark vergrößert. Die Leberzellen selbst enthalten nur vereinzelt hier und da einen großen Fett tropfen, geben sonst nirgends Sudanreaktion. Das *Knochenmark* (Mark des Femur) ist ohne besondere Abweichung, enthält keine charakteristischen großen Zellen. Ebenso sind die *Nieren* bzw. ihre Epithelien frei von sudanfarbbbarer Fetteinlagerung. Auch in den kleinen Blutgefäßen und Capillaren

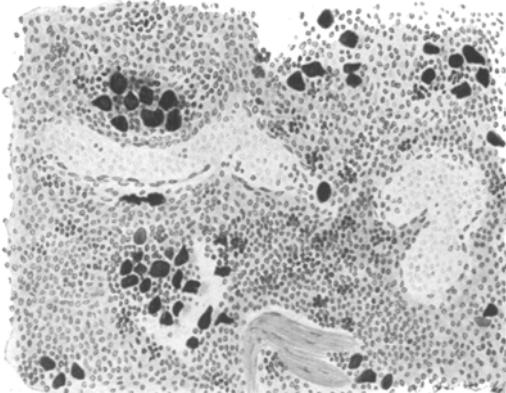


Abb. 3. Zeiß, Oc. 2, Obj. C, TL = 170. Milzschnitt, *Weigert*-sche Markscheidenfärbung am Gefrierschnitt. (Modifikation nach *Gierlich-Herxheimer*). Die Lipoidzellen (am gefärbten Schnitt blauschwarz), in der Schwarzweiß-Zeichnung schwarz. Pulpaelemente hier reichlichen neben den Lipoidzellen.

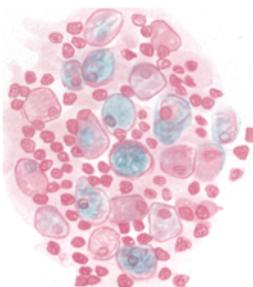


Abb. 4. Zeiß, Oc. 2, homog. Immersion  $1/12$ ; TL = 170. Milzschnitt; Gefrierschnitt. Eisenreaktion nach *Turnbull*. Alauenkarmiin. Ausgesprochene Eisenreaktion an einem Teil der Lipoidzellen am Plasma auch am Kern.

von Leber, Niere usw. ist sudanfarbbare Fettmasse nicht zur Darstellung zu bringen. Endlich ist auch die Eisenreaktion nach *Turnbull* an Leber und Nieren negativ. Am Knochenmark entspricht sie dem gewöhnlichen Verhalten. In den Lymphknoten sind verstreute feine intra- und extracelluläre eisenhaltige Granula zu sehen, aber nirgends in Beziehung zu den wenigen großen Zellen. —

Ohne Zweifel ist die lipoidzellige Hyperplasie der Milz eine morphologisch wohlcharakterisierte Veränderung. Ein Blick auf die Abbildungen bei *W. H. Schultze, Lutz* und in unserem eigenen Fall erweist die völlige Übereinstimmung der histologischen Bilder. Die Pulpa wird allmählich vollständig durch die Einlagerung der großen hellen Zellen ersetzt, die schließlich in Balken und Strängen zwischen den scharf abgesetzten venösen Sinus anastomosieren und nur noch geringe Überreste der ursprünglichen Pulpaelemente oder von freien roten Blutkörperchen umschließen. Die Malpighischen Körperchen sind an Zahl vermindert und atrophisch. Die großen Zellen können in ihre Peripherie eindringen oder auch (unser Fall) vereinzelt im Innern der Körperchen auftauchen. Die Masse der großen Zellen der Milz kann so bedeutend sein, daß das Organ nicht unerheblich — 17 : 9 : 4 cm bei *W. H. Schultze*, 330 g bei *Williams-Dresbach*, 450 g in unserem Fall — sich vergrößert. Geringer ist die Größenzunahme (250 g) bei *Marchand*, unerheblich in den *Lutzschen* Fällen (215 bzw. 200 g). Auch das Aussehen des Durchschnitts kann durch die massive Zelleinlagerung beeinflußt werden. *W. H. Schultze* beschreibt es als milchschorleähnlich. Bei *Fahr-Stamm* ist die hellbraune Schnittfläche durch sehr zahlreiche feinste graue Stränge und Pünktchen gesprenkelt. Die großen bis  $60 \mu$  (*W. H. Schultze*) messenden Zellen sind rundlich oder länglich, auch durch gegenseitigen Druck abgeplattet, aber doch, wie besonders unsere Schnitte zeigen, immer an den Ecken gerundet, haben überwiegend einen einfachen, nur selten doppelten rundlichen chromatinarmen Kern von 4—5  $\mu$  mittlerem Durchmesser (*Lutz* Fall 1) bei meist exzentrischer Stellung; häufig ist er unter entsprechender Abplattung randwärts gedrängt. Bei *Fahr-Stamm* ist ein Teil der Kerne klein, pyknotisch, an den Rändern unregelmäßig gezackt. Mitosen sind bisher nicht gefunden. Immerhin muß, worauf die verhältnismäßig bedeutende Volumenzunahme der Milz z. B. in unserem Fall hinweist, auch eine Vermehrung der Zellen angenommen werden, also sowohl mit einer lipoiden Hyperplasie der Zellen wie einer Hyperplasie der Lipoidzellen.

Nach *W. H. Schultzes, Lutz'* und meinen eigenen Feststellungen gehen die großen Gebilde aus den Reticulumzellen hervor. *Lutz* traf in seinen beiden Fällen, wie ich selbst in dem unsrigen, vielfache Bildungsstadien („Übergänge, „Vorstufen“). Besonders günstig ist für die Feststellung dieser genetischen Beziehung der zweite Fall *Lutz'*, in dem die Umwandlung noch in vollem Gange und eine Anordnung der großen Zellen zu Strängen noch nicht erkennbar ist. Daß die Zellen

zahlreich auch frei in den Sinus und teilweise der Wand anhaftend gefunden werden, ist selbst dann für ihre Entstehung aus den Sinusendothelen nicht völlig beweisend, wenn der Endothelbelag unter ihnen fehlt. Unsere Schnitte lassen keinen Zweifel darüber, daß die zarte Wand der Sinus an umschriebener Stelle auch durch die andrängenden großen Zellkörper zerstört werden kann und die letzteren so hier unmittelbar in das Blut gelangen. Läßt sich nach *Lutz* die Genese aus den Sinusendothelen für eine kleinere Zahl der großen Zellen nicht ablehnen, so steht m. E. der Beweis dafür noch aus, ohne daß ich die Möglichkeit als solche leugnen möchte.

Auf der anderen Seite tritt der entstehungsgeschichtliche Zusammenhang mit den Reticulumzellen durch die innige Beziehung der Zellkörper zu den Reticulumfasern zutage, die besonders anschaulich auch durch die *Bielschowskymethode* werden. Nicht selten liegen hier die großen Einzelzellen in je einer Masche des Fasernetzes, und oft sind die zarten Fibrillen des Reticulums mit dem Kontur der Zelle untrennbar verschmolzen.

Bei frischer Untersuchung erscheinen die großen Zellkörper entweder hell, homogen, schollig, mit eigentümlichem mattem Glanz oder auch (unser Fall) granuliert-schaumig oder selbst größer granuliert. Zuweilen enthalten sie (unser Fall) bräunliche Pigmentkörnchen. Im Knochenmark sah sie *Marchand* am frischen Präparat mit glänzenden Tröpfchen gefüllt. Auch am ungefärbten Gefrierschnitt des Formalinmaterials kann das Plasma sich entweder homogen glänzend (*W. H. Schultze*) oder mattweißlich (*Lutz* Fall 1) darstellen, oder es ist feinkörnig oder ausgesprochen tropfig oder enthält klumpige Masse in Ballen und Strängen (*Fahr-Stamm*). Demgegenüber erscheint der Zelleib am Paraffin- oder Celloidinschnitt stets wabig-schaumig, völlig von kleinen oder größeren oder gelegentlich auch großen Vakuolen durchsetzt. Am besten wird diese Struktur durch *Mallorys* Säurefuchsin-Anilinblau-Orange-G-Methode zur Darstellung gebracht. Sie entspricht der bekannten Schaumzellenstruktur, wie sie an fett- oder lipoidhaltigen Zellen nach Extraktion der Einlagerung zurückbleibt.

Aber die *fettige* oder *lipoide* Zelleinlagerung in den großen Zellkörpern der Milzen dieser Gruppe ist nun keineswegs stets von derselben chemischen Art. Die mikrochemischen Abweichungen der Fälle lassen sich am besten aus der unmittelbaren Nebeneinanderstellung, wie sie die beigegebene Tabelle bietet, ablesen.

Mögen die Unterschiede in der Doppelbrechung oder bei den färberischen Methoden zum Nachweis der Neutralfette und Lipide usw. auf verschiedenartiger Mischung der Substanzen beruhen, mögen, wie aus den neuen Untersuchungen *Kutschera-Aichbergens* zu schließen, mit diesen Methoden überhaupt nur die primär acetonlöslichen Lipide (Neutralfette, Cholesterinester und freies Cholesterin, Fettsäuren und

Methode *)	Fall W. H. Schultze	Fall I Lutz	Fall II Lutz
Zellen frisch oder ungefärbter Schnitt	Zellplasma am Gefrierschnitt glänzend homogen	3 Zellarten am Gefrierschnitt a) Hauptmasse mattweißlich b) gelblich, feinkörnig c) vereinzelte mitfarblosen Tröpfchen	Am Gefrierschnitt Körnelung vieler Z
Polarisation	Negativ	a) und b) isotrop c) Büschel anisotroper Nadeln in den Tröpfchen	In den Zellen Büschel anisotrope Nadeln
Sudan III	Negativ	a) ganz leicht rötlich b) } rot c) }	a) große (wenige) : leicht rötlich b) im Gros rotge Tropfen, in Nadelbüscheln gelb, teils ung
Nilblau	Leicht hellblau	a) kaum oder schwach rosa b) tiefblau c) hellrosa (auch die Nadelbüschel)	Tropfen rot bis rot Nadeln teils ung teils hellros:
Neutralrot	—	a) } negativ b) }	Negativ
Osmierung	Negativ	a) } negativ b) } negativ c) schwarz	Tropfen schw
Ciaccio	—	—	—
Smith-Dietrich Markscheidenfärb. nach Weigert (bzw. Modifikation nach Gierlich-Herxheimer)	Intensiv stahlblau Positiv (n. Weigert)	— a) schwarz b) } fraglich, ob ge c) } schwärzt (n. Gierlich-Herxheimer)	— Zerstreute Zellen zu 3-4 gruppiert, s oder blauschwarz Gierlich-Herxhe
Fischler	Negativ	(Auf Fettsäuren) a) negativ b) positiv (eisenhalt. Pigmt.) c) negativ	(Auf Fettsäuren):
Cholesterinreaktionen (Jodschwefelsäure und n. Golodez)	—	Negativ	Negativ

\*) Alle Angaben beziehen sich, soweit nicht anders bemerkt, auf die großen Zellen d

Fall Marchand	Fall Williams und Dresbach	Fall Fahr-Stamm	Eigener Fall
n homogen m.eigen- ch mattem Glanz, im henmark ähnliche Zellen mit glänzd. chen gefüllt (reti- zell. Phagocyten)	—	Am Gefrierschnitt klum- piges Lipoid, in Ballen u. Strängen, dunkel bis schwärzl. (intracellulär?); am stärksten in den Ge- kröselymphknoten, dann abnehmend lymphat.Por- talring, in Milz u. Stern- zellen der Leber	Zellen schollig, hell, granuliert-schaumig, auch von größer gra- nulierte Aussehen; mäßig reichlich intra- celluläre bräunliche Pigmentkörnchen
—	Positiv	Positiv	Negativ
s blaßgelblich (im Knochenmark)	Positiv	Negativ	Gelbliche bis tief orangerote Tropfen
—	Positiv	Negativ	Tief blaue Körner und Tropfen
—	—	—	Stark rote Körner und Tropfen
h Osmierung fein- nige Schwärzung	—	—	Negativ
—	—	—	Rötlichgelb bis blaß- orangerot
—	—	—	Stahlblau
—	—	—	Schwarz (nach Gier- lich-Herxheimer)
—	—	—	(Auf Fettsäuren) negativ
—	—	—	—

Methode *)	Fall W. H. Schultze	Fall I Lutz	Fall II Lutz
Mallory	—	Feines hellblaues oder leicht gelbliches Plasmamaschenwerk	Kein deutliches Bilginnende Fäuln:
Eisenhaematoxylin, van Gieson (W. H. Schultze's Modifikat.)	Schwarz	a) } schwarz b) } c) }	Zerstreute Zellen, zu 3-4 gruppiert, sc. oder blauschwa
Eisenreaktionen	—	(nach Perls) a) negativ b) positiv c) negativ	—
Bemerkungen	Beschränkung der lipoidzelligen Hyperplasie auf die Milz; mikroskopischer Lipämiebefund in den Blutgefäßen	Desgl.; mikroskopischer Lipämiebefund in den Blutgefäßen	Makroskopische Bung d. Intima d. Luarterien, der Aort; einiger Äste; mikro Lipämiebefund in Blutgefäßen

manche Phosphatide) zur Darstellung gelangen, jedenfalls sind die Ergebnisse, wie sie mit den angewandten und aufgezählten optischen und färberischen Verfahren gewonnen werden, durchaus verschieden. Ich sehe mit Rücksicht auf den durch die Tabelle ermöglichten unmittelbaren Vergleich davon ab, die Unterschiede im einzelnen noch aufzuzählen. Sie macht auf alle Fälle verständlich, daß die Angabe über die besondere Art der fettigen oder fettähnlichen Zelleinlagerung seitens der einzelnen Untersucher für ihre Fälle durchaus verschieden ist.

*W. H. Schultze*, der positive Färbung nach der *Smith-Dietrich*-methode, mit *Weigerts* Eisenhämatoxylin und mit der Markscheidenfärbung erhielt, spricht von „Cholesteringemischen, deren Cholesterin gehalt doch nicht so groß ist, daß er sich durch Doppelbrechung bemerkbar macht. Wegen des positiven Verhaltens gegenüber der Markscheidenfärbung wird die Substanz der Nervenmarkscheiden nahe zu stellen sein“. Auch im ersten Falle von *Lutz* läßt sich der fettartige isotrope Körper, den die Hauptmenge der Zellen enthält, durch die Eisenhämatoxylinfärbung „als der Substanz der Markscheiden verwandt“ erkennen; daneben finden sich einige Eisenpigment- und Neutralfettzellen. Der zweite Fall bedeutet für *Lutz* wie im morphologischen auch im chemischen Sinne eine Vorstufe des ersten. Die „meisten Zellen enthalten hier noch Neutralfett, und nur ganz wenige geben bereits dieselben Reaktionen wie die Hauptmenge im ersten Fall“. Es erfolgt eine allmähliche eigen-

Fall Marchand	Fall Williams und Dresbach	Fall Fahr-Stamm	Eigener Fall
—	—	—	Lichtblaues oder gelbliches Spongioplasma
—	—	—	Dunkel- bis schwärzlichblau
—	—	—	(Nach Turnbull) stellenweise positiv im Plasma (körnig und diffus) und Kern

oskopische Beteili- Mikroskop. Beteiligung von Lymphknoten aus dem Duodenalmesenterium und der Leber (intracapilläre Zellen u. Phagozytose Kupferscher Sternzellen); starke Cholesterinfettanhäufung in der hyperplastischen Nebennierenrinde

Makroskop. Beteiligung von Gekröse- auf Portallymphknoten und Leber

Makroskop. Beteiligung von Gekröse-lymphknoten und Kupfferschen Sternzellen; mikroskop. Lipämie in den Blutgefäßen durch Sudan nicht darstellbar

tümliche „myelinartige“ Umwandlung des Neutralfettes, das aus dem kreisenden Blut zunächst als solches aufgenommen wird. Schließlich gibt „einzig noch die positive Markscheidenreaktion einen Hinweis auf die Art des Körpers“, dessen Art „vorläufig noch unklar bleibt“. Zu der Frage, ob dabei ein vermehrter Cholesteringehalt überhaupt eine Rolle spielt, äußert sich *Lutz* sehr zurückhaltend. Die Cholesterinreaktionen waren stets negativ, und die anisotropen, teilweise sudanfarbbaren Nadeln sah *Lutz* auch in neutralfetthaltigen Zellen oder in Neutralfetttropfen.

*Marchand* erörtert die chemische Natur des Körpers nicht. Dagegen sind *Williams* und *Dresbachs* sowie *Fahr-Stamms* Angaben von denen *W. H. Schultzes* und *Lutz*s stark abweichend. Bei *Williams* und *Dresbach* enthalten die großen Milzzellen ein Gemisch von Neutralfett und doppelbrechender Substanz (Cholesterinester), und *Fahr* bezeichnet die allgemein schwächer oder stärker doppelbrechende Substanz, gestützt auf die chemische Analyse des Milzgewebes, als Cholesterinester. Bemerkenswerterweise sah *Fahr* auch in Milzschnittpräparaten von Alkoholmaterial an Stellen sehr dicht gedrängter Zellen, wo also die Extraktion keine ganz vollständige gewesen war, noch Cholesterinkristalle erhalten. Über den Erfolg der Markscheidenfärbung, der Ciacciofärbung oder der Eisenhämatoxylinmethoden fehlen Angaben sowohl bei *Fahr* wie bei *Williams-Dresbach*.

In unserem eigenen Fall waren diese Verfahren ausgesprochen positiv, desgleichen aber auch die Sudan- und Neutralrotfärbung; die Osmierung war negativ. Nilblausulfat färbte die intracellulären Körner und Tropfen tief blau. Doppelbrechung war nicht vorhanden. Danach möchte ich Neutralfett ausschließen. Das positive Ergebnis der Markscheidenmethoden weist vielmehr auf ein (acetonlösliches) Phosphatid. Der durchweg positive Ausfall der Sudanfärbung und die Rottfärbung durch Neutralrot, auch die gleichmäßig starke Blaufärbung mit Nilblausulfat bedeuten Unterschiede gegen das Lipoid im Falle *W. H. Schultzes* und im Fall *1 Lutz'*. Wahrscheinlich sind dem Phosphatid wohl Cholesterinester beigemengt, wenn freilich auch deren Doppelbrechung wegen ihrer Mischung mit isotropem Lipoid nicht zum Ausdruck kommt. Das würde mit dem Ergebnis der chemischen Untersuchung des lipämischen Blutes, in dem an der Vermehrung der Lipoide sowohl die (ätherlöslichen, vom Untersucher im ganzen auf Lecithin bezogenen) Phosphatide, wie das Cholesterin (als Ester?) gleichmäßig teilhaben, übereinstimmen. Da, worauf auch *Marchand* verweist, die bisherigen quantitativen Fettbestimmungen des Lipämieblutes — nicht nur des absoluten Gehalts an Fett und Lipoiden, sondern vor allem ihres relativen Verhältnisses und des relativen Verhältnisses der Lipoide (Cholesterinester, freies Cholesterin, Phosphatide) untereinander — durchaus wechselnde Ergebnisse aufweisen<sup>1)</sup>, so ist, da ja die Bildung der großen Lipoidzellen ohne Zweifel durch eine Aufnahme der in ihrer Menge abnorm gesteigerten Stoffe aus dem Blut geschieht, ein Unterschied im Verhalten der einzelnen Fälle nicht auffallend.

Das Problem liegt aber doch noch verwickelter. Es handelt sich keineswegs schlechthin um eine einfache phagocytotische Ablagerung der Blutfettsubstanz. Schon *W. H. Schultze* weist darauf hin, daß in den Gewebsschnitten die intravasculäre Fettmasse, auch die in den Milzsinus, sich mit Sudan orangerot, mit Nilblausulfat rötlich färbt. Desgleichen färben sich in beiden Fällen *Lutz'* die alle Blutcapillaren prall füllenden homogenen isotropen fettigen Tropfen und Massen mit Sudan rotgelb, mit Nilblausulfat rot; sie schwärzen sich mit Osmium. Das intravasculäre Fett gibt also die Reaktionen des Neutralfettes. Da in den bisher untersuchten Fällen der Inhalt der großen Zellen außer in dem zweiten Falle von *Lutz* den mikrochemischen Reaktionen nach sich nicht als Neutralfett, sondern sei es als Phosphatid, sei es als Cholesterinester, sei es als Gemisch sich darstellt, so muß die von der Zelle aufgenommene, an sich die Neutralfettreaktion gebende Substanz durch den Zellstoffwechsel verwandelt werden oder die Reticulumzelle besitzt auswählende Fähigkeit und phagocytiert aus dem Blut nicht Neutralfett,

<sup>1)</sup> Die Differenzen von Aderlaß- und Leichenblut und von arteriellem und venösem Leichenblut (*Marchand*) bleiben dabei außer Betracht.

sondern Lipoide. Die Annahme „myelinartiger Umwandlung“ aufgenommenen Neutralfettes vertritt, wie schon erwähnt, *Lutz*. Auch *W. H. Schultze* denkt daran, daß das Neutralfett bei der Ablagerung in die Zellen eine „eigentümliche Umwandlung“ erfährt. Vielleicht geht es eine festere Affinität zum Protoplasma ein, so daß dadurch die färberischen Eigenschaften geändert werden, oder es treten bei der Verarbeitung des Fettes die namentlich in Milz und Lymphknoten nachgewiesenen Lipasen (*Bergell*) in Tätigkeit. Läßt sich auch zunächst keine dieser Möglichkeiten zu einem sicheren Beweise führen, so wird durch sie auf alle Fälle die chemische Uneinheitlichkeit des fettigen oder lipoiden Einschlusses in den Elementen der großzellig-hyperplastischen Milz verständlich.

*Lutz* konnte in den am ungefärbten Gefrierschnitt gelblichen feinkörnigen Zellen mikrochemisch mit der *Perlsreaktion* Eisen nachweisen. Auch ich selbst fand bei der frischen Untersuchung in den großen Zellen bräunliche Pigmentkörnchen in mäßiger Reichlichkeit; der Ausfall der *Turnbullreaktion* erwies sie als Hämosiderin. Das stimmt zu der von *L. Pick* allgemein betonten Tatsache, daß der fremde Stoffkomplex (Lipoide, eiweißähnliche Körper usw.) in sich ablagernde Histiocyt die Fähigkeit zu sekundärer Speicherung von Bluteisen erwerben kann, und gleicherweise schließt *Kuczynski* bei seinen Tierfütterungsversuchen (mit Eigelb, Cholesterin, Olivenöl, Käse, Eiweiß usw.), daß mit jeder nutritiven Reizung des retikuloendothelialen Systems auch eine erhöhte Hämosiderose einhergehen kann.

Die massige Ansammlung der Lipoidzellen ist bei *W. H. Schultze* und im Fall 2 von *Lutz* ausschließlich auf die Milz beschränkt, bei *Marchand*, *Williams-Dresbach* und in unserem Falle wesentlich auf die Milz<sup>1)</sup>. Denn der mikroskopische Befund der großen Zellen im sonst unveränderten Fettmark des Femur, die wenigen kleineren Gebilde in den Lymphknoten aus dem duodenalen Gekröse, einzelne wohl von der Milz her embolierte Zellen in den Lebercapillaren und Cholesterinestertropfen in Kupfferschen Sternzellen bei *Marchand* und den amerikanischen Forschern fallen der bedeutenden und allgemeinen Milzveränderung gegenüber so wenig ins Gewicht wie die wenigen großen durch Sudan gefärbte Zellen in den Sinus der mesenterialen Lymphknoten und die vereinzelten sudangefärbten Sternzellen in unserem Fall. Immerhin wird hier eine allgemeinere Beteiligung der Reticulumzellen (auch im Knochenmark) oder Endothelien (Kupfferschen Sternzellen) im Bereich des lymphatisch-hämatopoetischen Systems offenbar.

Aber sie kann auch über dieses Gebiet hinausgehen. Das beweist die starke Anhäufung von Cholesterinesterfett in der hyperplastischen Nebennierenrinde bei *Williams-Dresbach* und die gegenüber der gewöhn-

<sup>1)</sup> Betr. des Falles *Fahr-Stamm* vgl. unten.

lichen Atherosklerose äußerst massive Ansammlung von großen lipoidhaltigen Zellen in den auffallenden citronengelben Herden der Intima der Pulmonalarterien, der Aorta und ihrer Äste (der Mesenterial- und Iliacalarterien; *Lutz* Fall 1). Der Inhalt dieser großen Elemente in der Arterienintima ist allerdings nicht „myelinartig“ wie in den großen Zellen der Milz, sondern stellt in Übereinstimmung mit dem üblichen Befund bei der Arteriosklerose reichlich Cholesterin enthaltende Fettropfen dar (vgl. auch *Bross*, S. 165), wieder ein Zeichen der elektiven Art der Aufnahme oder der zellindividuellen Verarbeitung der aus dem Blute phagocytierten Fettsubstanz. Dieser Befund, der isoliert ähnlich (im linken Vorhof und in den Lungenvenen) auch bei Lipämie aus anderer Ursache (bei chronischer Nierenentzündung; *Benda*) beobachtet ist, sowie die Cholesterinesteranhäufung in der Nebennierenrinde (*Williams-Dresbach*) entspricht übrigens, worauf *L. Pick* verweist, ganz und gar Veränderungen, wie sie an diesen Organen *Anitschkow* bei Kaninchen und Meerschweinchen durch fortgesetzte Verfütterung doppeltbrechender Cholesterinester erzielte.

Als ausschlaggebendes Moment für die Beschränkung der Lipoidablagerungen bei gewissen Fällen der diabetischen Lipämie auf die Milz oder aber für ihre weitere Verbreitung in anderen Fällen möchte ich mit *L. Pick* in erster Linie die Zeitdauer der Lipämie, erst in zweiter ihre Stärke ansprechen. Die Milz steht als Aufnahmeort der fettigen oder lipoiden Stoffe und Reinigungsorgan des Blutes hier in erster Reihe, und je schärfer das Tempo der Entwicklung der groben Lipämie ist, je kürzer ihre Zeitdauer, desto exakter ist die Beschränkung auf dieses Organ. Offenbar spielt sich der ganze Vorgang der Ausbildung der lipoidzelligen Hyperplasie bis zum Exitus wohl stets in einer verhältnismäßig kurzen Zeit ab. Denn die grobe Lipämie, mit der in allen Fällen die lipoidzellige Hyperplasie der Milz sich vergesellschaftet zeigt, ist wohl ausnahmslos auch mit starker Acidosis verbunden, die dann das tödliche Koma hervorruft. Viermal unter den sechs Fällen (bei *W. H. Schultze, Marchand, Williams-Dresbach*, unser Fall) ist ausdrücklich der Tod im Koma genannt.

So ist es gewiß kein Zufall, daß in der in vielem stark abweichenden Beobachtung *Fahr-Stamms* eine grobe sichtbare Lipämie fehlt. Dieser Fall, in dem die Ansammlung der lipoidhaltigen Zellen in der Milz und makroskopisch auch in der Leber sich in Form grauer Sprenkel, in den mesenterialen und portalen Lymphknoten gleichfalls makroskopisch als verhältnismäßig umfängliche opake graue Masse äußert, nähert sich weit mehr den inneren diabetischen Xanthomatosen und ist dem von *Lubarsch-Bross* berichteten Fall an die Seite zu stellen, wenn auch in diesem die xanthomatösen Bildungen eine ungleich bedeutendere Verbreitung unter den inneren Organen aufweisen. Auch bei *Bross* zeigt die Milz

gelbliche subkapsuläre Flecke und Streifen und ebensolche zahlreich auf dem Durchschnitt in der hellbräunlichen Pulpa. Auch hier sind die stark vergrößerten Gekröselymphknoten makroskopisch infiltriert (gelblich gestreift, gefleckt und gestrichelt), und auch hier ist das Milz- und Lymphdrüsenparenchym von den großen Lipoidzellen durchsetzt. Die „Milzpulaxanthomatose“ (vgl. l. c. Taf. IV) ist hier gegenüber den Fällen von *W. H. Schultze* und *Lutz* (Fall 1) oder unserem eigenen von etwas geringerer Ausbildung, sofern noch reichlich Pulpagewebe vorhanden ist. Aber auch bei *Fahr* ist die Lipoidzelleinlagerung in der Milz weniger bedeutend als in den Lymphknoten, und endlich ist die lipoide in den Zellen abgelagerte Substanz in dem *Fahr-Stammschen* wie in dem *Lubarsch-Brossschen* Fall übereinstimmend doppelbrechendes Cholesterinfett.

Zieht man weiter in Betracht, daß nach dem von *L. Pick* und *F. Pinckus* erbrachten und in der Folge vielfach bestätigten Nachweis das Lipoid der symptomatischen (dyskrasischen oder metabolischen) Xanthome im allgemeinen und das der diabetischen im besonderen regelmäßig einem Cholesterinester entspricht, so würde sich zwischen der lipoidzelligen Hyperplasie der Milz und den (diabetischen) äußereren und inneren Xanthomatosen ein Gegensatz aufstellen lassen: bei der diabetischen Lipämie grober Form (mit Acidose und Tod im Koma) akut entstehende lipoidzellige Hyperplasie der Milz, im wesentlichen auf das Organ beschränkt; wechselnde Beschaffenheit des mikrochemisch nachweisbaren Lipoids: teils Phosphatid, teils Cholesterinfett, teils Neutralfett, teils Gemisch; bei der diabetischen Lipämie milderer Form subakut entstehende Xanthomatosen (äußere und innere), mehr oder minder ausgebreitet in den Körperorganen; mikrochemisch nachweisbares Lipoid wesentlich Cholesterinesterfett.

Natürlich wäre es denkbar, daß sich mit dem Einsetzen einer groben Lipämie eine akute lipoidzellige Milzhyperplasie an eine bereits mehr oder weniger ausgebildete Xanthomatose anschließt, sich gleichsam auf sie aufpropft. Andererseits gibt es nachgewiesenermaßen, wie z. B. im Fall *B. Fishers*, diabetische Lipämie oder Lipoidämie selbst stärksten Grades ohne großzellige Milzhyperplasie, wie ja trotz der wenigstens für die schwereren Diabetesfälle allgemein vorauszusetzenden Hypercholesterinämie auch bei diesen multiple Xanthome relativ selten auftreten. Das weist auf die zelligen Dispositionen („angeborene Abweichungen des Zellstoffwechsels“, vgl. bei *Bross* S. 169), für die sich bisher kein Verständnis eröffnet. Von besonderem Interesse wäre dabei sicherlich, Art und Ausbreitung lipoider Ablagerungen auch in solchen Fällen größerer Lipämie feststellen zu können, die bei nicht diabetischer Ätiologie (z. B. chronischer Nephritis) gelegentlich sich über längere Zeit hinziehen.

Auch ist zu betonen, daß natürlich ein grundsätzlicher Unterschied zwischen einer „inneren Xanthomatose“ und einer lipoidzelligen Hyperplasie der Milz nicht existiert (vgl. auch *Fahr*). Beide werden charakterisiert durch die großen epithelähnlichen „Schaumzellen“, deren wabige Struktur durch die Einlagerung lipoider Substanz bedingt ist. Man brauchte entgegen *Bross* wohl nicht ausschließlich diejenigen als Xanthomzellen zu bezeichnen, deren tropfiges oder krystallinisches Lipoid anisotropen Cholesterinestern entspricht, und auch die besondere zellige Matrix der Xanthomzellen, die ebensowohl durch Bindegewebszellen oder Fettzellen (*Bross*, S. 167) wie durch Reticulum- oder Endothelzellen gegeben sein kann, bildet kaum ein entscheidendes Kriterium. Alle Xanthomatosen sind schließlich Lipoidzellenhyperplasien, und umgekehrt ist die Lipoidzellenhyperplasie der Milz wieder nur eine bestimmte Form der ersteren, wenn man will, eine akute lipämische oder lipoidämische Xanthomatose, wenn auch freilich in ihrem anatomischen Bilde und ihrer mikrochemischen Besonderheit umschrieben genug, um von den sonstigen Xanthomatosen getrennt zu werden. Wohl auch durch ihre Entstehungsweise, die sicherlich unmittelbarer Aufnahme der Fett- und Lipoidstoffe aus dem Blut und den Gewebssäften entspricht, während nach *Lubarsch* für die Entstehung der Xanthome und Xanthosen im gewöhnlichen Sinne die durch Aufstauung bewirkte Ansammlung lipoidhaltiger Flüssigkeit in Gewebsspalten und Lymphbahnen ausschlaggebend ist.

Endlich ist die Lipoidzellenbildung unbedeutenden Ausmaßes in der Milz an sich, wie *Kusunoki* erwies, ein sehr gewöhnlicher Befund, der nichts mit irgendwelchen Formen der Xanthome und Xanthomatosen zu tun hat, auch natürlich nicht makroskopisch in Erscheinung tritt. Sie kommen (vgl. auch bei *L. Pick*) bei den verschiedensten Krankheiten vor, bei Kindern hauptsächlich in den Malpighischen Körperchen, bei Erwachsenen fast ausschließlich in der Pulpa lokalisiert. Die Lipoidzellen entstehen, wie *Kusunoki* zeigte, aus Reticulumzellen, in zweiter Linie auch aus Sinusendothelen. Das Lipoid selbst ist zum größten Teil nicht doppelbrechend und gibt positive Ciaccioreaktion. Cholesterinester spielen also dabei keine besondere Rolle.

Es bleibt die Beziehung der Lipoidzellenhyperplasie der Milz zum Morbus Gaucher. Sie wird seitens der hier in Frage kommenden Forscher verschieden beurteilt. *W. H. Schultze* hat angenommen, daß es sich bei seinem Fall um die gleichen Elemente handeln könne, wie sie gesetzmäßig beim Morbus Gaucher durch die Einlagerung in Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark die charakteristischen Veränderungen und zumal die gewaltigen Vergrößerungen von Milz und Leber bedingen, und er hat geglaubt, daß auch bei diesem Leiden eine lipoide Substanz zur Ablagerung komme. Auch *Lutz* sieht in allen Richtungen Übereinstimmung mit der Gaucherzelle, und nach *Aschoff* würde sogar die

Lipoidnatur der Einschlüsse in den großen Zellen, die ganz das Bild des Morbus Gaucher zeigt, bei der diabetischen großzelligen Milzhyperplasie bezweifelt. *Williams-Dresbach* erklären dagegen die Ähnlichkeit nur für eine oberflächliche, und auch *Fahr* lehnt eine Gleichstellung der beiden Zellformen und der daraus gezogenen Schlüsse mit Entschiedenheit ab.

*L. Picks* Studie über den Morbus Gaucher und die ihm histiogenetisch und morphologisch angenäherten Zustände, zu denen auch die großzellige Milzhyperplasie bei diabetischer Lipämie zählt, hat die Frage im letzteren Sinne entschieden.

Nach dem bisher vorliegenden Material ist dem Morbus Gaucher die strenge Beschränkung auf das lymphatisch-hämatopoetische System eigen. Lokalisationen der Gaucherzelleinlagerungen in der Arterienintima oder der Nebennierenrinde wie in den Fällen von *Lutz* oder *Williams-Dresbach* kommen nicht vor. Die Gaucherzellsubstanz ist indifferent gegenüber allen mikrochemischen Fett- und Lipoidreaktionen, die umgekehrt bei lipoidzelliger Milzhyperplasie stets nach dieser oder jener Richtung positiv ausfallen. Der einfach rundlichen oder länglichen Zellform bei der lipoidzelligen Hyperplasie stehen die vielgestaltigen oft mit Fortsätzen versehenen, nicht selten langspindeligen Gaucherzellen gegenüber. Sind die Gaucherzellen zuweilen zu ausgesprochenen Syncytien verbunden, so sind demgegenüber die Liopidzellen in der Milz stets isoliert, und Mehr-, selbst Vielkernigkeit, beim Morbus Gaucher häufig, ist für die diabetischen Lipophagen nicht berichtet; schon Zweikernigkeit ist seltene Ausnahme. Vor allem steht die runzlige, wie zerknitterte Plasmastruktur der Gaucherzelle, die feine Längsstrichelung des Zelleibes der gestreckten Formen im Gegensatz zu der schaumigen, von runden Vakuolen durchsetzten Plasmabeschaffenheit der Lipoidphagen beim Diabetes. Auch die *Mallory*-Färbung bietet nach *L. Pick* ein gegensätzliches Verhalten: leuchtende Blaufärbung des Leibes der Gaucherzelle, leicht bläulicher oder gelblicher Ton des Cytoplasmas (Spongioplasmas) der Lipoidzelle.

*L. Pick* hat alle diese Unterschiede so eingehend besprochen und mit Befunden belegt, daß ich nur auf seine Ausführungen verweisen kann. Jedenfalls kann von einer morphologischen Übereinstimmung der diabetischen Lipoidzellenhyperplasie mit dem Morbus Gaucher weiterhin keine Rede sein. —

Meine Hauptergebnisse möchte ich in folgendem zusammenfassen:

1. Die Lipoidzellenhyperplasie der Milz (*W. H. Schultze*) entsteht in gewissen Fällen diabetischer Lipämie oder Lipoidämie. Die Reticulumzellen, vielleicht auch die Sinusendothelien phagocytieren die fettigen und lipoiden Stoffe aus dem strömenden Blut und den Gewebs-

säften. Ihre Volumenzunahme und Vermehrung kann nicht unerhebliche Milzvergrößerung (in unserem Fall auf 450 g) bewirken.

2. Die optischen und mikroskopisch-chemischen Reaktionen der Lipoide in den großen Zellen sind für die einzelnen Fälle nicht einheitlich. Sie sind bald die der Neutralfette, bald die von (acetonlöslichen) Phosphatiden oder von Cholesterinestern, lassen auch auf Gemische dieser Stoffe schließen. Zum Teil beruht der Wechsel der Reaktionen auf der schwankenden Zusammensetzung des lipämischen Blutes, zum Teil aber auch entweder auf elektiver Aufnahme seitens der Zellen oder individuell verschiedener weiterer Verarbeitung der aufgenommenen Fettsubstanz in ihnen.

3. Bei dem schnellen Tempo des Ablaufs der groben Lipämie bis zum Tode, der bei gleichzeitiger Acidose im Koma erfolgt, bleibt die großzellige Hyperplasie ausschließlich auf die Milz beschränkt. Sie steht auch dann im Vordergrund der anatomischen Veränderungen, wenn einzelne Lipoidzellen im Knochenmark oder in (abdominalen) Lymphknoten auftreten oder die Sternzellen der Leber sich an der Phagocytose beteiligen. Zuweilen kann die phagocytotische lipoide Zellumwandlung die Grenzen des lymphatisch-hämopoetischen Systems überschreiten (Beteiligung von Aorten- und Pulmonalarterienintima oder Nebennierenrinde).

4. Des öfteren geht, entsprechend den Erfahrungen bei anderen intracellulären Lipoidspeicherungen und beim Laboratoriumsexperiment, mit der nutritiven Reizung eine Hämosiderose der Zelle einher.

5. Die lipoidzellige Hyperplasie der Milz ist eine *akute* Art der inneren Xanthomatose. Letztere sowohl in ihren äußeren wie inneren Formen entsteht mehr allmählich und zeigt allgemein in den Xanthomzellen (den lipoidhaltigen „Schaumzellen“) ganz vorherrschend Cholesterinfettsäureester. Ein genetischer Gegensatz der lipoidzelligen Hyperplasie der Milz und der Xanthomatose besteht insofern, als für die Genese der lipoidzelligen Hyperplasie der Milz die unmittelbare Resorption aus dem strömenden Blut bzw. den Gewebssäften die Grundlage abgibt, für die Entstehung der Xanthomatosen nach *Lubarsch* demgegenüber die Aufstauung und Ansammlung lipoidhaltiger Flüssigkeit in den Lymphgefäßßen und Gewebsspalten Voraussetzung ist.

6. Morphologische Übereinstimmungen irgendwelcher Art zwischen der diabetischen Lipoidzellenhyperplasie der Milz und dem Morbus Gaucher sind ohne Einschränkung abzulehnen.

---

#### Literaturverzeichnis.

*Fischer, B.*, Über Lipämie und Cholesterämie sowie über Veränderungen des Pankreas und der Leber bei Diabetes mellitus. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **172**, 1. 1903. — *Pick, L.*, und *F. Pinkus*, Zur Struktur und Genese

der symptomatischen Xanthome. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 33. — *Schultze, W. H.*, Über großzellige Hyperplasie der Milz bei Lipoidämie (Lipoidzellenhyperplasie). Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912, S. 47. — *Lutz, W.*, Über großzellige Hyperplasie der Milzpulpa bei diabetischer Lipämie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 58, 273. 1914. — *Kusunoki*, Lipoidsubstanzen in der Milz und im Leichenblut. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 59, 564. 1914. — *Marchand, F.*, Über einen Fall von Lipämie bei Coma diabeticum. Münch. med. Wochenschr. 1915, S. 19. — *Williams, J. R.*, und *M. Dresbach*, A fatal case of diabetes mellitus associated with large-cell hyperplasy. Americ. journ. of med. sciences 153, 65. 1917. — *Lubarsch, O.*, Demonstration im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde, Berlin. Vgl. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 15. — *Bross, Kasimir*, Beiträge zur Kenntnis der generalisierten Xanthome. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 227, Suppl., S. 144. 1920. — *Siegmund*, Lipoidzellenhyperplasie der Milz und Splenomegalie Gaucher. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1921, S. 59. — *Fahr, Th.*, und *C. Stamm*, Zur Frage der sog. Lipoidzellenhyperplasie. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 27, S. 1206. — *Aschoff, L.*, Das reticuloendotheliale System. Ergebni. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 26. 1924. — *Pick, L.*, Über den Morbus Gaucher, seine Klinik, pathologische Anatomie und histiopathogenetische Abgrenzung, insbesondere gegen die lipoidzellige Splenohepatomegalie (Typus Niemann) nebst Untersuchungen über den Morbus Gaucher der Säuglinge und über die Beteiligung des Skelettsystems. Med. Klinik 1924, Nr. 40ff. — *Kutschera-Aichbergen*, Lipoide in der atherosklerotischen Gefäßwand. Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 14, S. 645.

---