

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der I. Staatsuniversität.
Direktor: Prof. A. Abrikossoff.)

Die Skelettform der Niemann-Pickschen Krankheit.

Von

Helene Herzenberg, Moskau.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. April 1928.)

Es ist ein unstreitbares Verdienst von *L. Pick* Klarheit in die Frage der lipoidzelligen Splenohepatomegalie (Typus *Niemann*) gebracht zu haben. Seitdem er 1922 das Bild des Leidens scharf umrissen hat und es als selbständige Krankheitseinheit von der Splenohepatomegalie Typus *Gaucher* getrennt hat, hat das Mißverständnis aufgehört, welches in diesem Kapitel der Pathologie bis dahin herrschte. Noch mehr, es ist seitdem möglich geworden, die Diagnose des Leidens nicht nur am Sektionstisch, sondern auch bei Lebzeiten zu stellen. Dementsprechend folgten nun bald Veröffentlichungen, welche *Picks* Meinung aufs glänzendste bestätigten. Es sind da die 3 Fälle von *Bloom* zu nennen, dann einer von *Folke-Henschen*, je einer von *Schiff* und *Hamburger* (gemeinsam mit *Pick*) und endlich der erste französische Fall von *Corcan*, *Oberling* und *Dienst*. In einer Fußnote dieser letzten Arbeit findet sich außerdem die Bemerkung, daß die Veröffentlichung eines weiteren Falles von *Dienst* und *Hamperl* aus Wien in Aussicht gestellt wird. Somit wären bis heute 12 sichergestellte Fälle der „*Niemann-Pickschen Krankheit*“ bekanntgeworden. Es ist bemerkenswert, mit welcher Beständigkeit und Regelmäßigkeit — einmal festgestellt — sich das Krankheitsbild in den Darstellungen verschiedener Verfasser wiederholt. Immer handelt es sich um Säuglinge oder Kinder in den frühesten Jahren. Das höchste bisher beobachtete Alter betrifft 20 Monate. Das weibliche Geschlecht ist auffallend bevorzugt; bloß *Bloom*, *Schiff* und die französischen Verfasser berichten von kranken Knaben. Die Bedeutung der angeborenen und familiären Anlage wird immer wieder bestätigt und die Veranlagung der jüdischen Rasse kommt deutlich zum Ausdruck. (Bloß in Fällen *Siegmund* und der Franzosen handelt es sich um Kinder nicht jüdischer Rasse.) Stets ist es die Splenohepatomegalie, die das klinische und anatomische Bild beherrscht, und vor allem springt bei der mikroskopischen

Untersuchung die ausgedehnte lipoidzellige Hyperplasie der Gewebe und Organe in die Augen. In dieser Hinsicht decken sich manche Fälle förmlich; so besonders der Fall *Corcan*, *Oberling* und *Dienst* und Fall *Pick-Hamburger*, beide zudem mit amaurotischer Idiotie vergesellschaftet.

Der Fall¹, über den wir zu berichten haben, ist indessen nach mancher Richtung hin abweichend. Wie uns scheinen will, ist es nicht bloß der „13. Fall“ der *Niemann-Pickschen* Krankheit, nicht nur ein diesbezüglicher kasuistischer Beitrag. Trotz des geschlossenen Krankheitsbildes gibt es da Eigentümlichkeiten, die den Fall ganz einzig gestalten und es erlauben, durch seine Darstellung das Kapitel der Hepatosplenomegalie Typus *Niemann-Pick* zu erweitern und zu vervollständigen. Es sei mir darum erlaubt, etwas näher auf die Vorgeschichte des Falles einzugehen und etwas ausführlicher die anatomisch-histologische Untersuchung zu fassen. Ein ganz besonderes Vergnügen soll es mir sein, gleich an dieser Stelle dem Direktor der Kinderklinik, Herrn Prof. *W. Moltschanoff*, für die überaus freundliche Überlassung der Krankengeschichten innigst zu danken.

Meine Beobachtungen beziehen sich also auf folgendes Material:

Beide aus Litauen stammende jüdische Eltern gesund, desgleichen die nächsten Verwandten. Von den vier Geschwistern starb eine Schwester (die drittgeborene) im Alter von $2\frac{1}{2}$ Jahren an Scharlach. 10jähriger Bruder gesund. Die zweitgeborene, $8\frac{3}{4}$ Jahre alte Schwester angeblich bis vor einem Jahre ganz gesund. Dann begannen heftige, plötzlich eintretende und rasch spurlos schwindende Schmerzen im Brustkorb. Allmählich wurden die Schmerzanfälle heftiger und anhaltender, ergriffen auch die Wirbelsäule. Aufnahme des Kindes auf die Station. *Befund*: Bräunliche Hautfärbung, erhebliche Vergrößerung sämtlicher äußerer Lymphknoten, Milz und Leber gut tastbar. Urin o. B. Blutbefund negativ. Während des Klinikaufenthalts dauernd heftige Schmerzen in Brustkorb und Wirbelsäule. *Röntgenaufnahme*: Raufikation und Verschmälerung des 6. Brustwirbels und Verschmälerung der interligamentären Bandscheibe. Beachtenswert noch ein schnell vorübergehender juckender petechialer Ausschlag an Händen, Knien, Schultern und Wangen. Nach einem Monat (8. XII. 1927) verläßt das Kind, ohne Besserung erlangt zu haben, die Klinik. Ist heute noch am Leben.

Ungefähr zur selben Zeit Aufnahme der jüngeren, 5jährigen Schwester, die schon im Alter von $3\frac{3}{4}$ Jahren mehrere Wochen in der Klinik wegen seit 3 Monaten bestehender schlechter Eblust, unermeßlichem Durst und häufigem, ausgiebigem Harnlassen lag. Sonst sei das normal geborene Kind immer gesund gewesen, hätte bloß Röteln und Keuchhusten durchgemacht. Es wurde an der Brust ernährt, schon frühzeitig (von der ersten Woche an) wurde aber die Nahrung mit Kuhmilch gemischt, zu der im 6. Monat eine Breimahlzeit hinzutrat. Untersuchungsbefund bei der ersten Aufnahme: Mageres Mädchen, 91 cm Länge; Kopfumfang 50 cm. Brustumfang 53,5 cm. Bauchumfang 52 cm. Haut trocken, schuppig mit einzelnen Exkoriationen. Unterhautzellgewebe dürrig entwickelt. Muskulatur schlaff. Nacken-, Unterkiefer-, Achsel-, Ellenbogen- und Leistenlymphknoten gut tastbar, Gaumenmandeln vergrößert. Leber tastbar; den Rippenbogenrand einen Finger breit überragend. Milz nicht tastbar. An

¹ Wurde von Prof. *A. Abrikossoff* auf der 23. Tagung der Dtsch. Pathol. Ges. in Wiesbaden am 19. IV. 1928 vorgestellt.

den sonstigen Organen kein besonderer Befund. Das Kind ziemlich rege und lebhaft. Harn: täglich 9,025 ccm, fast farblos; spez. Gew. 1000, frei von krankhaften Bestandteilen und Gallenfarbstoff. Blutbefund: Hb 70%, rote Blutkörperchen 4760000, weiße 8800, davon Lymphocyten 62,5%, Index 0,7. WaR. und Pirquet negativ. Röntgenbefund beiderseitige Bronchialdrüsenvergrößerung; am Schädel keine Veränderungen im Bereich der Sella turcica. Die Lumbalpunktion ergibt einen hohen Druck. Die Pandy- und Nonnensche Reaktion negativ. Der Liquor enthält 1 Zelle in 3 untersuchten Tropfen. WaR., Sachs-Georgy und Meinicke im Liquor negativ.

Klinische Diagnose: Diabetes insipidus.

Weiterer Verlauf: Das Kind trinkt viel, scheidet 9—10 l Urin aus, mit täglicher NaCl-Ausscheidung von 3—4 ccm. Wasserprobe fällt normal aus; Konzentrationsprobe weist auf Nierenstörung hin. Häufiges Erbrechen, von Zeit zu Zeit tritt papulöser, bald abblassender Hautausschlag an verschiedenen Körperstellen auf. Zu all dem gesellt sich eine follikuläre Angina, die durch eine Otitis media pur. kompliziert wird. Auf Pituitrinbehandlung tritt nur eine kurzdauernde symptomatische Besserung ein. Das Kind verläßt die Klinik den 16. XII. 1926.

Wiederaufnahme nach einem Jahr (12. XI. 1927): Klagen über seit dem Sommer bestehende Schmerzen in den Halswirbeln und Unmöglichkeit, den Kopf zu bewegen. Polyurie vermindert. Es besteht Fieber.

Untersuchungsbefund: Gewicht 12,5 kg; schlechter Ernährungszustand, trockne, blasse, von einem juckenden, papulo-pustulösen Ausschlag übersäte Haut. Das Kind weint viel, ist teilnahmslos, hält den Kopf vornübergebeugt, nach links gedreht und weigert sich, die Stellung zu ändern. Erhebliche Vergrößerung sämtlicher äußerer Lymphknoten. Bauch aufgetrieben (Umfang 51 cm); Auseinanderweichung der Mm. recti abdominis. Leber ragt 2 cm unter dem Rippenbogen hervor. Milz auch diesmal nicht tastbar. Harnmenge 2300 ccm in 24 Stunden. Spez. Gew. 1005. Albumen, Sacch., Gallenpigmente abs. Im Sediment nichts Besonderes. Blutbefund: Hb 29%, rote Blutkörperchen 3585000, weiße 11900, davon Lymphocyten 50%. Röntgenoskopisch: erheblich vergrößerte Hiluslymphknoten. Da das Kind den Hals nicht strecken kann, gelingt es, die Wirbelsäule nur unter dem 7. Halswirbel aufzunehmen. Dasselbst wird nichts von der Norm Abweichendes bemerkt. Pirquet negativ; Mantu schwach positiv, Patellarreflex erhöht; Achillessehnenreflex leicht auslösbar; Babinski fehlt. Innere Organe o. B.

Während des Aufenthaltes in der Klinik verschlimmert sich der Zustand des Kindes. Es treten Schmerzen in den Beinen, Armen, Schultern und Wirbelsäule auf. Ödeme an Gesicht, Füßen und Händen stellen sich ein. Die Temperatur schwankt zwischen 36—40,1°. Der Bauchumfang steigt auf 55 cm. Leber tritt 5 cm unter dem Rippenbogen hervor, Milz wird tastbar. Ein ausgiebiges petechiales und papulös-pustulöses Exanthem bedeckt Gesicht und Stamm. Das Blutbild ändert sich. Hb-Werte und Erythrocytenzahl sinken schnell. Der Blutbefund vom 19. XII. 1927 lautet: Hb 9%, Erythrocyten 1030000, Leukocyten 10000, davon Lymphocyten 45%, Blutplättchen 22660, Normoblasten 5 auf 200. Poikilocytose, Anisocytose, Polichromatophilie. Blutungszeit 7 Minuten. Blutgerinnung: Beginn nach 30, Ende nach 45 Sekunden. Eine Bluttransfusion vermag das Blutbild nur vorübergehend zu bessern. Schließlich ergibt die Untersuchung nur noch 7,8% Hb; Erythrocyten 740000, Leukocyten 11000, davon Lymphocyten 71%. Im Ausstrich finden sich 4% Normoblasten, Megaloblasten und eine Verschiebung der Leukocyten nach links. Urin die ganze Zeit ohne besonderen Befund. Unter zunehmender Schwäche stirbt das Kind am 7. I. 1928.

Die von mir ausgeführte Leichenöffnung ergibt folgendes (Sekt. Nr. 7/1928): Leiche eines gut gebauten Mädchens. Unterhautzellgewebe fast geschwunden.

Ödem an Handrücken und Füßen. Sehr blasse, leicht gelbliche Haut. Ausgiebiges roseolös-petechiales Exanthem an Gesicht und Stamm. Die einzelnen Teile sind messingrot bis braun getönt. Stirn, Schläfen und der behaarte Kopfteil außerdem von grünlichgelben „eitrigen“ Krusten reichlich übersät. Nacken-, Hinterhaupt-, Schlüsselbein-, Achsel- und Leistenlymphknoten bis zu Bohnengröße vergrößert, auf dem Durchschnitt gelblich-rot.

Oberfläche des Schädels: Sämtliche Nähte gut geschlossen. Fleckig-marmoriert; dunkelrote, weite, unregelmäßige Felder wechseln mit kleineren hellgelben, landkartenartig begrenzten Flächen ab. In der Mitte der rechten Stirnbeinhälfte mehrere stecknadel- bis linsengroße Knochendefekte, die sich teilweise nur auf die Lamina externa beschränken, teilweise aber durch die Diplöe und Lamina interna dringen. Die so entstandenen Vertiefungen sind wallartig von weißer verdickter

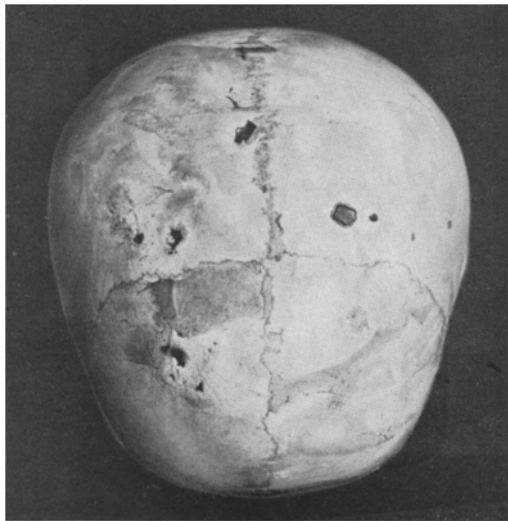


Abb. 1. Zahlreiche Knochentrüben auf der Schädeloberfläche.

Knochensubstanz umgeben und von einer grellgelben weichen Masse ausgefüllt. Auf der linken Stirnbeinhälfte nur eine pfenniggroße Unebenheit der Lamina externa, welche jedoch einem tiefen Loch auf der Innenfläche des Schädels entspricht. Auf dem Scheitelbein, 1 cm von der Kranznaht entfernt und nahe der Pfeilnaht, sind auf beiden Seiten symmetrisch je zwei, wie ausgestanzte und die ganze Dicke des Knochens durchdringende, bis pfenniggroße Lücken sichtbar. Noch zwei, etwas größere unregelmäßig begrenzte, ebenfalls durchdringende Löcher finden sich auf dem rechten Scheitelbein in der Mitte der Pfeilnaht und im Winkel, welcher durch diese Naht und die Lambdanaht gebildet wird (Abb. 1). Sie alle sind von einer citronengelben, weichen Masse ausgefüllt. Auf der Sutura spheno-parietalis links ist endlich eine weitere Knochentrübe bemerkbar, die so groß ist, daß die Spitze des kleinen Fingers in die Tiefe bis zum Hirn dringen kann. Nach Abhebung der Hirnschale lassen sich auf der Innenfläche des Schädels außer den eben genannten Lücken noch mehrere feststellen, die sich jedoch flach ausbreiten und nur auf die Lamina interna beschränkt bleiben. Auch hier fällt wieder die grellgelbe markige Ausfüllung der Löcher auf (Abb. 2). An vielen Stellen ist die Diplöe

geschwunden. Diese Stellen entsprechen den an der Schädeloberfläche bemerkten, gelben landkartenartigen Fleckungen. Gegen das Licht gehalten erweisen sie sich durchscheinend. Noch größere Verheerungen bieten sich dem Blick auf der *inneren Schädelbasis*. Hier sind in den beiden Fossae cranii ant. und den Fossae cranii med., hauptsächlich im Bereich der großen Keilbeinflügel und der Pars petrosa des Schläfenbeins, weitläufige (bis $2 \times 2\frac{1}{2}$ cm), tiefe, unregelmäßig geformte Knochenlücken zu sehen, aus denen gelbe und gelbrote weiche, geschwulstartige Massen hervordringen. Solche Massen dehnen sich auch flach über viele Unebenheiten der scheinbar gesunden Knochenflächen aus, umhüllen das verdickte Infundibulum und den Hirnanhang und dringen in den Sinus sphenoidalis und die

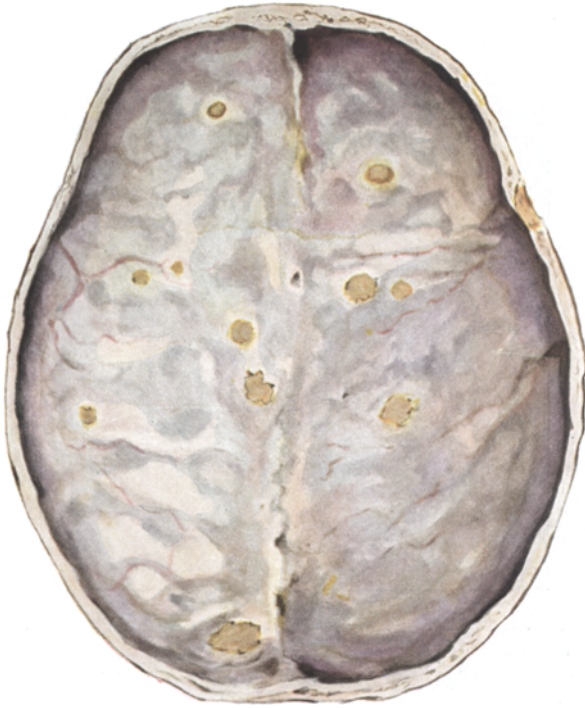


Abb. 2.

Cellulae ethmoidales vor. Augen- und Highmorshöhle frei. Im Mittelohr beiderseits gelber, dickflüssiger Inhalt.

An der Innen- und Außenfläche der ganzen *harten Hirnhaut* haften grellgelbe, weitläufige, landkartenartig begrenzte Einlagerungen, welche sich stellenweise zu geschwulstartigen Massen verdicken. Hier und da, besonders an der Innenfläche, sind sie von feinen durchbluteten Häutchen überzogen. Die weichen Häute o. B. Gehirn blaß; Ventrikel und basale Ganglien ohne besonderen Befund.

In der Bauchhöhle einige kleine Blutungen in der Serosa des Gekröses. In den Pleurahöhlen 2—3 l gelber Flüssigkeit; links leichte Verwachsungen. Der Eingang zum Kehlkopf ödematös; *Lungen* stark ödematös. An Stelle des *Thymus* ein von grellgelben tumorartigen Massen durchsetztes Fettzellengewebe. *Schilddrüse* auffallend blaß. Herzmuskel ausgesprochen verfettet („getigert“). In der

Aorta vereinzelte feine gelbe Einlagerungen. *Gaumenmandeln* haselnußgroß, auf dem Durchschnitt gelb, von Blutungen durchsetzt. *Magenschleimhaut* gelblich, mit schieferigen Fleckungen. In der *Gallenblase* mäßige Menge olivgrüner Galle. *Leber* 680 g, $22 \times 13 \times 6$ cm, schlaff. Oberfläche glatt; unter der durchsichtigen Serosa auf gelbem Grunde grellgelbe Sprenkel. Durchschnitt citronengelb; Läppchenzeichnung undeutlich; nahe der Oberfläche dichtgestellte grellgelbe, rot umsäumte Knötchen erkennbar. *Bauchspeicheldrüse*, *Dünn-* und *Dickdarm* o. B. *Nebennieren* von gewöhnlicher Größe, Rinde schmal und grellgelb. *Nieren* auffallend blaß. Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt. Harnblase, Geschlechtsorgane o. B. *Milz* 150 g, $11 \times 5\frac{1}{2} \times 4$ cm, Ränder abgerundet, stumpf. Durchschnitt rot, weist zahlreiche gelblich-graue, unregelmäßig geformte linsengroße Bezirke auf. Im unteren Abschnitt lassen sich auf der roten Fläche deutlich einzelne graugelbe runde bis kirschgroße Herde erkennen. Pulpa nicht abstreifbar. Sämtliche intrathorakalen und intraabdominalen, insbesondere aber die periportalen *Lymphknoten* vergrößert. Manche von ihnen bis haselnußgroß. Die mesenterialen sind auf dem Durchschnitt opakgelb; die übrigen gelblichrot.

Knochenmark der Rippen und des Brustbeins dunkelrot. Das der Wirbel zeigt auf ebensolchem dunkelroten Grunde graugelbe, teils diffuse, teils herdförmige Einlagerungen. Die intervertebralen Bandscheiben in Form unverändert; manche von ihnen aber — vorwiegend im Brustteil — zerfasert, stellenweise von grellgelben Infiltrationen durchsetzt. Ebensolche markige Massen sind allorts auf dem Periost der Wirbelsäule aufgelagert. Rückenmark und seine Häute unverändert. Form und Periost des rechten Femurknochens ohne Abweichung. Auf dem Längsschnitt in den Epiphysen dunkelrotes Mark sichtbar. Die Markhöhle der Diaphyse bietet jedoch ein buntes Bild. Auch hier ist das scharf von der Rinde abgesonderte Mark zum größten Teil dunkelrot, grobporös, doch wird es oft von graugelben kleinen und größeren herdweisen Flecken unterbrochen. In dem distalen Ende des Femurs befindet sich außerdem ein gut abgegrenzter grellgelber runder Herd von Kirschengröße. Die Rinde nirgends durchbrochen.

Anatomische Diagnose: Niemann-Picksche Krankheit. Splenohepatomegalie. Lipoidzellige Hyperplasie der intraabdominalen, extra- und intrathorakalen Lymphknoten. Lipoidzellige Infiltration der Dura mater, der Schädel- und Skelettknochen. Hämorrhagische Diathese. Anämie.

Die von den weichen gelben Massen der Dura mater gemachten Abstriche sichern die Diagnose: Im frischen Präparat bietet sich dem Auge eine „Kultur“ auffallend großer, runder Zellen, die von einer Unmenge feinsten, runder, glänzender Tröpfchen ausgefüllt sind und einer Maulbeere ähnlich sehen. Zudem keine Doppelbrechung und eine negative Sudanfärbung geben. In panoptisch gefärbten Abstrichen jedoch konnte in den $30\text{--}40\ \mu$ großen Zellen deutlich ein kleiner, meist zackiger pyknotischer, exzentrisch gelegener Kern und ein wabiges Cytoplasma unterschieden werden. Da die Umrisse der Tröpfchen mitunter äußerst gut erhalten sind, scheint das ganze Cytoplasma aus dichtgedrängten kleinsten und $1\text{--}2$ größeren Vakuolen zu bestehen (Abb. 3).

Mikroskopische Untersuchung; Milzknötchen nur in einer geringen Anzahl vorhanden. Stets klein und von einem Band großer heller Zellen umgeben. Nester, Haufen und Stränge ebensolcher Zellen sind überall in der Pulpa gelagert. Mitunter liegen sie auch ungeordnet oder bilden kleine Gruppen. Jedenfalls scheint die Pulpa bis auf geringe Reste von dem großzelligen Gewebe ausgefüllt. Die Zellen sind scharf umgrenzt, $50\text{--}30\ \mu$ groß, rundlich-oval oder auch länglich und viereckig. Der Zelleib homogen oxyphil, des öfteren von kleinen und größeren Vakuolen erfüllt, beherbergt nur einen hellen, meist runden, mitunter aber auch ganz unregel-

mäßig gestalteten Kern. Mitosen fehlen. Auch im Lumen der großen Milzvenen zwischen den Blutbestandteilen große schaumige Zellen. Die Sinus von gut erhaltenem Endothel ausgekleidet und deutlich in dem veränderten Pulpagewebe verlaufend. Keine Erythrophagie.

In den beschriebenen Zellherden finden sich häufig Blutungen und Nekrosen. Beachtenswert gestalten sich letztere. Die Kerne schwinden, der ganze Zelleib verblaßt und scheint sich spurlos aufzulösen, um von derbfibrillärem Bindegewebe ersetzt zu werden. Es entstehen schwielige Narben, die mit ebensolchen benachbarten derben Knoten zusammenfließen. Das faserige Bindegewebe ist von Haufen und Streifen gelbbraunen, körnigen Eisenpigments (Turnbull-Reaktion) durchsetzt. In anderen Bezirken fehlt Hämosiderin gänzlich; diffuse Bläuung der schaumigen Zellen fehlt ebenfalls. Um so ausgesprochener fallen an ihnen die Fett-

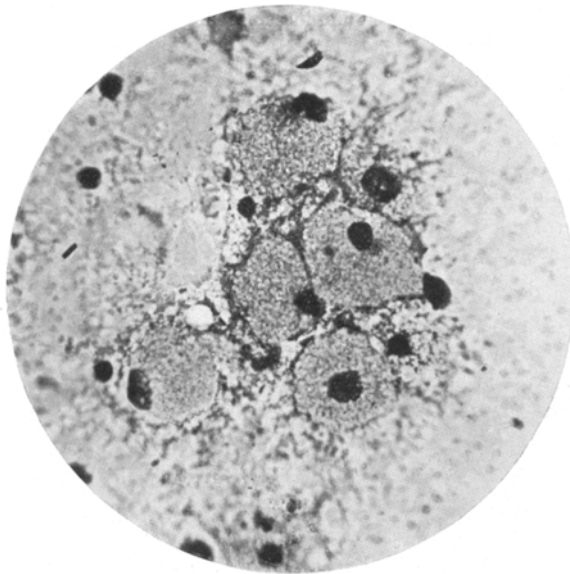


Abb. 3. Abstrich von der Dura mater. Mikrophot. Vergr. 600. Lipoidophagen mit schaumigem Protoplasma und exzentrisch gelegenen Kern.

und Lipoidreaktion aus: Scharlachrot färbt die Tröpfchen in dem Cytoplasma rot und gelblichrot, Nilblausulfat verleiht ihnen eine dunkelblaue bis violettblaue Farbe und nach *Smith-Dietrich* lassen sie sich dunkelblauschwarz darstellen. Besonders ausschlaggebend erweist sich die letzte Reaktion, welche feinste schwarze Körnchen fast in allen in Frage kommenden Zellen auftreten läßt. *Leber*: Periportales Gewebe mäßig vermehrt, locker und zellreich. Hier und da in ihm große schaumige, mit hellen chromatinarmen Kernen versehene Zellen sichtbar. Keine Gallengangswucherung. Der deutliche Trabekelbau des Parenchyms nur an den Läppchenrändern erhalten. Bei Immersionbetrachtung sieht man jedoch schon hier, daß die Leberzellen von einer Unmenge kleiner und kleinster Tröpfchen erfüllt sind. Gegen das Läppchenzentrum hin verlieren die Leberzellen — bei erhaltenem Trabekelbau — ihr gewöhnliches Aussehen und wandeln sich in große wabige und schaumige Zellen, die von den typischen *Niemann-Pick*-Zellen — besonders bei der Mallory-Färbung — nur mit Mühe zu unterscheiden sind. Dieselbe

Färbung läßt deutlich weiter erkennen, daß auch die Kupfferschen Zellen in große, tröpfige Gebilde verwandelt sind. Die Fett- und Lipoidreaktionen fallen positiv aus. Besonders überzeugend wirkt in dieser Hinsicht die *Smith-Dietrich*-Färbung, welche die feinsten Tröpfchen zum Ausdruck bringt. Polarimetrisch lassen sich hier auch vereinzelte doppelbrechende Tröpfchen nachweisen. Hämosiderin ist bloß in wenigen erhaltenen Reticulumzellen anzutreffen. *Lymphknoten* sind alle gleichartig verändert. Die einen weniger, die anderen mehr. Besonders im Gekröse und die periportalen. Das lymphadenoide Gewebe ist zum größten Teil von Haufen und Strängen großer, heller, mitunter wabiger Zellen ersetzt, deren Inhalt positiv auf verschiedene Fett- und Lipoidreaktionen reagiert. Bei der *Smith-Dietrich*-Färbung läßt sich besonders gut die Anordnung der fetthaltigen Zellen entlang den Blut- und Lymphräumen verfolgen; betont muß werden, daß auch die Endothelien der letzteren von feinsten schwarzen Tröpfchen erfüllt erscheinen. Das großzellige Gewebe wuchert auch um die Knötchen unter der Kapsel hin. Nirgends kann indessen eine diesbezügliche Durchwachsung der Kapsel bemerkt werden; wie in der Milz, so neigen auch hier Haufen von Lipoidophagen zur Nekrose. Kern und Zelleib schwinden, einen feinkörnigen Detritus hinterlassend. Sklerose nirgends vorhanden. In den Keimzentren wabige Zellen nur ganz vereinzelt. Keine Hämosiderose. Mäßige Hämopoese. *Gaumenmandeln*: Hier kommt besonders gut der schaumige Bau der mitunter sehr großen Zellen zum Ausdruck. Von dichtgedrängten kreisrunden Vakuolen gefüllte Zellen finden sich auch in dem angrenzenden Bindegewebe, besonders in dem Stroma der Schleimdrüsen. Ihre Größe fällt auf; der Kern ebenfalls groß, sehr hell, chromatinarm, rundlich oder bizarr geformt. *Niere*: Glomeruli unverändert, bis auf Eiweiß in einzelnen Kapselräumen. Das Epithel der gewundenen Kanälchen gequollen, stellenweise in Auflösung begriffen; in ihren Lumen körniger Inhalt. Scharlachrot fördert in dem basalen Teil der Epithelien feinkörniges Fett zutage, welches bei der *Smith-Dietrich*-Reaktion eine tief blauschwarze Farbe annimmt. Bei dieser Reaktion wird es deutlich, daß außer den gewundenen Kanälchen auch die *Henleschen* Schleifen und die meisten Sammelröhren verfettet sind. Schaumzellen sind nirgends sichtbar. *Nebenniere*: Rinde nicht verdickt, aber äußerst reich an Lipoiden. Auch die Zona glomerularis durchweg lipoidreich. Bei *Smith-Dietrich*-Färbung nimmt das ganze Fett starke Schwarzfärbung an. Im Mark nur wenige große gleichartige Zellen. Im übrigen ist das Mark unverändert. Keine *Niemann-Pick*-Zellen. Dieselben finden sich nur ganz vereinzelt in dem umgebenden Fettgewebe. *Herz*: Der makroskopischen Tigerung entsprechend erweist sich die Muskulatur des Herzens diffus und herdweise stark verfettet, wobei sich die Fetttröpfchen und Körnchen bei *Smith-Dietrich*-Reaktion tief schwarz färben. Bemerkenswert sind ferner die großen hellen Zellen, die sich subendokardial in dem Zwischengewebe zu Gruppen und Haufen sammeln und zum Teil die Muskulatur ganz verdrängen. Auch sie geben ausgesprochene Lipoidreaktion. Im übrigen ist Bau und Querstreifung der Herzmuskulatur gut erhalten. In einem Blutgerinnsel aus dem linken Ventrikel sind zwischen Fibrinfäden ebensolche vereinzelte Zellen sichtbar.

Auffallend sind die Veränderungen an der *Haut*. Alles, was makroskopisch als Petechien und Pusteln sich darstellte, erweist sich mikroskopisch als eine Ansammlung von Erythrocyten und großen zum Teil schaumigen, reichlich mit feinsten Fetttröpfchen versehenen Zellen, welche sich bei *Smith-Dietrich*-Behandlung schwarz färben. Die so beschaffenen, ziemlich scharf umschriebenen „Infiltrate“ lokalisieren sich in der papillären Schicht der Cutis, unmittelbar unter der Epidermis (Abb. 4). Letztere ist an solchen Stellen abgeflacht, mitunter auf 2—3 Reihen langgezogener Zellen verdünnt. Stellenweise ist aber die ganze Dicke der Epidermis mit in das „Infiltrat“ einbezogen. Solchenfalls reicht dasselbe bis

an die Hautoberfläche und ist da nur von parakeratotischen Auflagerungen überdeckt. Hier und da finden sich „intraepitheliale Abscesse“, welche aus großen lipoidhaltigen Zellen bestehen. Gefäße der Papillarschicht sind in dem „Infiltrat“ zum Teil gut erhalten, und lassen sich deutlich inmitten der großen Zellhaufen verfolgen; andere wieder sind zerstört, ihr Verlauf und Bau nur schwer zu erkennen. Die Zellen der Basalschicht enthalten in ihrer ganzen Ausdehnung viel Fett. In allem übrigen ist die Haut unverändert. *Lungen*: Capillaren unverändert. In den Alveolen eine beträchtliche Menge wabiger, großer Zellen. Scharlachrot färbt nur die wenigsten orangerot, *Smith-Dietrich* dagegen bringt die Fetttropfchen gut zur Geltung. *Pankreas*: Keine schaumigen Zellen, auch sonst kein abweichender Befund. *Magen*: Die Epithelien der Magendrüsen, besonders an ihrem distalen Teil, stellenweise schaumig aufgetrieben, weisen bei *Smith-Dietrich*-Färbung feinste

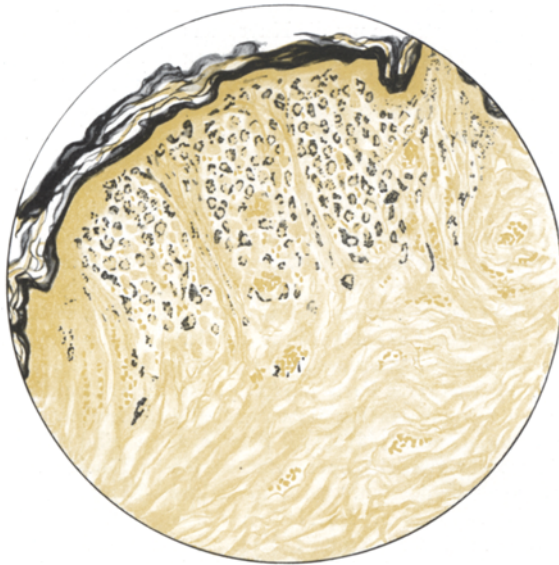


Abb. 4. „Infiltrat“ aus lipoidhaltigen Zellen in der Haut. Smith-Dietrich-Färbung.
Zeiss, Ok. 7, Obj. DD.

schwarze Tröpfchen auf. Im Stroma fehlen solche Zellen, vereinzelt sind sie aber in der Submucosa zu sehen. In den glatten Muskelzellen weder Fett noch Pigment.

Skelettmuskulatur o. B.

Uterus und Ovarien unverändert, bis auf geringe Stromaverfettung der letzten. Die *Smith-Dietrich*-Reaktion fällt hier indessen negativ aus. Harnblase o. B. *Thymus*: Unbedeutende Parenchymreste im Fettzellgewebe. Dasselbst Häufchen von schaumigen Zellen.

Das *Nervensystem*¹ erweist sich bemerkenswert verändert. Viele Ganglienzellen der Hirnrinde aufgetrieben, abgerundet; die Umrisse zum Teil wie angenagt. Einzelne, jedoch stark geschrumpft, mit pyknotischem Kern. Im allgemeinen ist aber Kern und Kernkörperchen gut erhalten. Das Tigroid entweder gequollen oder überhaupt nicht sichtbar. Eine ausgesprochen blasige Umwandlung der Ganglienzellen, wie sie die französischen Autoren z. B. abbilden, nirgends zu

¹ Für die freundliche Durchmusterung der Präparate sage ich Fr. Dr. J. Robinson meinen herzlichsten Dank.

sehen. Wohl finden sich aber im Zelleib vereinzelte kleine, manchmal randständig angeordnete Bläschen. Scharlachrot färbt im Zelleib eine Menge feinsten orangefarbener Tröpfchen zutage, welche sich bei der *Smith-Dietrich*-Färbung schwarz färben. Durch dieselbe Reaktion werden außerdem ganz vereinzelte, große, runde, mit groben und feinen schwarzen Körnern erfüllte Gebilde sichtbar. Gliazellen an dem Prozeß fast gar nicht beteiligt, nur ganz selten in ihnen Lipoideinschlüsse. Großartige Einlagerung von Lipoidschollen und Krystallen ist ferner in blasig aufgetriebenen Gefäßendothelien zu verzeichnen. Eben solche Lipoidspeicherung findet sich in den Gefäßen des Rückenmarks. Ganglien- und Gliazellen daselbst unverändert. *Hypophyse*: Epithelien des Vorderlappens weisen bei der *Smith-Dietrich*-Färbung zahlreiche schwarze Körner auf. Zwischen den drüsigen Komplexen sieht man hier und da Gruppen von großen lipoidhaltigen Zellen, die zur Nekrose und fibröser Umwandlung neigen. Bindegewebszellen der Kapsel enthalten viel Fett und Lipide. Unmittelbar anschließend beginnt ein Gewebe, das den Hirnanhang breit umschließt und aus großen schaumigen Zellen besteht. Diese sind hier so dicht gelagert, daß bei Hämato-Eosinfärbung ganze Felder farblos erscheinen. Nur feine bindegewebige Fibrillen, langgezogene Zellen und wenige Rundzellen, welche die schaumigen Zellen voneinander trennen, bleiben deutlich sichtbar. Farbenprächtig fällt dagegen an diesem Gewebe die Scharlachrotreaktion aus: die wabigen Zellen strotzen förmlich von dichtgedrängten grellen orangefarbenen Tropfen und nadelförmigen Krystallen. Eine Unmenge orangefarbener Krystalle liegt außerdem lose zwischen den Zellen. Sie geben ausgesprochene Doppelbrechung und verhalten sich der *Smith-Dietrich*schen Reaktion gegenüber negativ, wobei sie entweder ganz farblos, glänzend bleiben oder sich hell blaugrau färben. Dunkelblauschwarz färben sich nur wenige Tröpfchen in den Schaumzellen.

Ähnliche, nur noch großartigere Bilder liefert die harte Hirnhaut. Zwischen ihren derben Bindegewebssträngen liegen Haufen und Züge von großen lipoidhaltigen Zellen. Unmittelbar von der äußeren und inneren Fläche der Dura aber dehnen sich weite Felder dicht aneinander gedrängter, so großer Schaumzellen, wie sie sonst kaum angetroffen werden. Überall zwischendurch vereinzelte und zu Häufchen angeordnete doppelbrechende Krystalle. Scharlachrotfärbung fällt stark positiv aus (Abb. 5); Nilblau verleiht den Fetttröpfchen teils rosa, teils violettblaue Farbe; *Smith-Dietrich*-Reaktion ist zum größten Teil negativ. Das ganze lipoidzellige Gewebe ist von dünnwandigen Gefäßen und Capillaren durchzogen und reichlich mit Plasmazellen, neutro- und eosinophilen Leukocyten und eben solchen Myelocyten vermengt. Vor allem fallen die Plasmazellen durch ihre Größe und Menge auf. In dem Cytoplasma mancher sind mehrere kleine und große Vakuolen zu sehen. Die Kerne der Neutrophilen sind zum Teil wie angenagt. Myelocyten treten nur ganz vereinzelt auf, sind aber um so schöner geprägt. Entsprechend den makroskopischen Blutungen sind zwischen den Lipoidophagen freiliegende Erythrocyten sichtbar.

Die *geschwulstartigen Massen aus den Cellulae ethmoidales* bestehen in der Hauptsache aus schaumigen Zellen, die von gefäßführenden Bindegewebssträngen in Züge und Haufen unterteilt sind. Hier und da sind Reste des Schleimhautepithels zu erkennen. Bei der Scharlach-R-Färbung sieht man, daß die wabigen Zellen nur zum kleinsten Teil von Tröpfchen erfüllt sind, die sich dunkelorange färben; größtenteils besteht ihr Inhalt aus glänzenden nadelförmigen Krystallen, die entweder ungeordnet oder zu Garben vereint in der Zelle liegen. Sie färben sich mit Scharlachrot nur ganz hellorange oder bleiben ungefärbt und geben zum Teil Doppelbrechung. Dementsprechend fällt die *Smith-Dietrich*-Reaktion verschieden aus; während sich die Krystalle hellblaugrau darstellen, färben sich die Fetttröpfchen in den Zellen tiefschwarz. Die durchbluteten geschwulstartigen

Massen, welche die Knochenlücke des Schädels ausfüllen, bestehen ebenfalls aus hellen großen, teils kreisrunden, teils vieleckigen, hier vielfach mehrkernigen Zellen und zahlreichen dazwischen liegenden Erythrocyten. Fett- und Lipoidreaktionen fallen an ihnen wie oben aus. In vereinzelten langgezogenen Zellen sind hier Hämosiderinkörner nachzuweisen. Beachtenswert ist an dieser Stelle eine ausgedehnte schwierige Umwandlung des großzelligen Gewebes.

Und nun das *Knochenmark*. Bemerkenswerte Befunde finden sich in dieser Hinsicht an den Schädelknochen. Da dieselben indessen in den vielen, aus dem *Scheitelbein*, *Schläfenbein* und *Keilbein* entnommenen Stücken gleich ausfallen, lasse ich nur eine einzige diesbezügliche Beschreibung folgen: Die kompakte Rinde ist dünn; in ihren oft erweiterten Haverschen Kanälchen befinden sich große schaumige Zellen. Knochenbalken und Knochenplättchen der Spongiosa sind zum

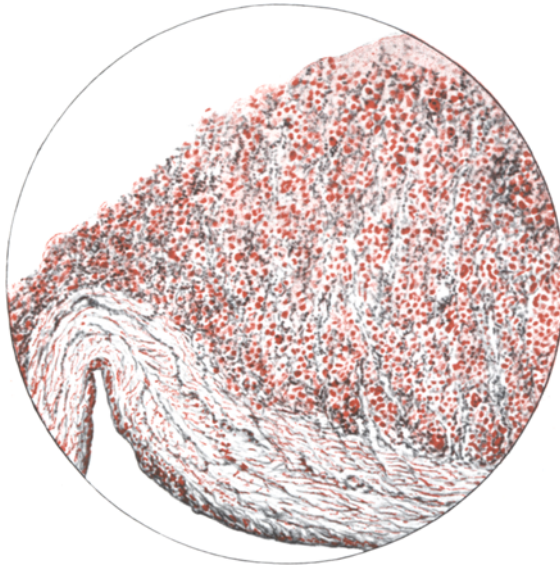


Abb. 5. Auflagerung von lipoidhaltigen Zellen auf der Dura mater.
Scharlach R. Zeiss. Ok. 7, Obj. 8.

größten Teil unverändert, stellenweise aber auch atrophisch oder in kleine Stückchen zerbröckelt. Hier und da sind Osteoklasten sichtbar. In den weiten und engen Maschen des Markgewebes findet sich auch nicht eine Spur myeloiden oder lymphoiden Marks. Alle Spongiosaräume ohne Ausnahme sind von Strängen, Haufen und Gruppen sehr heller, schaumiger, verschieden großer (20—30 μ), meist rundlich-ovaler Zellen mit kleinem, exzentrisch gelegenen Kern ausgefüllt, in denen mit Scharlach sich rot, mit Smith-Dietrich sich schwarz färbende Tröpfchen zu Haufen liegen. Zwischen ihnen schlängeln sich zahlreiche dünnwandige Gefäße und blutgefüllte Capillare. Vor allem aber fallen zarte und dichte Faserbündel auf, die sich zwischen dem lipoidhaltigen Gewebe dahinziehen und unmittelbar in die oben beschriebenen Geschwulstmassen übergehen (Abb. 6). Stellenweise sind die fibrösen Bündel so zellarm und derb, daß sie als richtiges Narbengewebe in Erscheinung treten. In manchen sinuösen Räumen ist das Markgewebe von solchen schwierig-sklerotischen Massen vollständig ersetzt (Abb. 7). Turnbull-Reaktion negativ. Das Bild in *Rippen*, *Brustbein* und *Wirbel* gestaltet sich etwas anders.

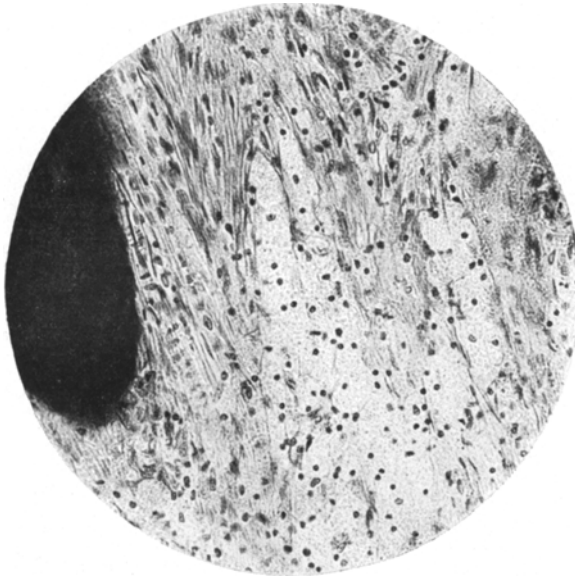


Abb. 6. Knochenmarkshöhle aus dem Keilbein. Mikrophot. Vergr. 200. Zwischen den lipoidophagen ziehen sich dichte Faserbündel hin.



Abb. 7. Spongiosa des Schläfenbeins. Mikrophot. Vergr. 50. Die Markräume sind von schwielig-sklerotischen Matten ersetzt. Spongiosabälkchen vielfach atrophisch.

Die atrophische Verdünnung der Corticalis ist auch hier mitunter stark ausgesprochen (Sternum); und auch die Spongiosabälkchen, besonders an den Wirbeln, sind in die Atrophie einbezogen und in kleinste Stücke zerbröckelt. Osteoblasten und Osteoklasten fehlen. In den Markräumen ist jedoch ziemlich ausgedehnt lymphoides Mark mit Erythroblasten, Knochenmarksriesenzellen, Myeloblasten, Myelocyten und vereinzelt Fettzellen erhalten. Es ist indessen reichlich mit großen hellen, runden und polyedrischen, ein- bis mehrkernigen, teils homogenen, teils schaumigen Elementen vermengt, deren Kernstrukturen sich äußerst mannigfaltig gestalten; bald sind sie klein, rund und pyknotisch, dann wiederum auffallend groß, hell, mit zahlreichen, von feinsten Fädchen zusammengehaltenen Chromatinkörnern. Diese großen Zellen dringen ganz wahl- und regellos in das

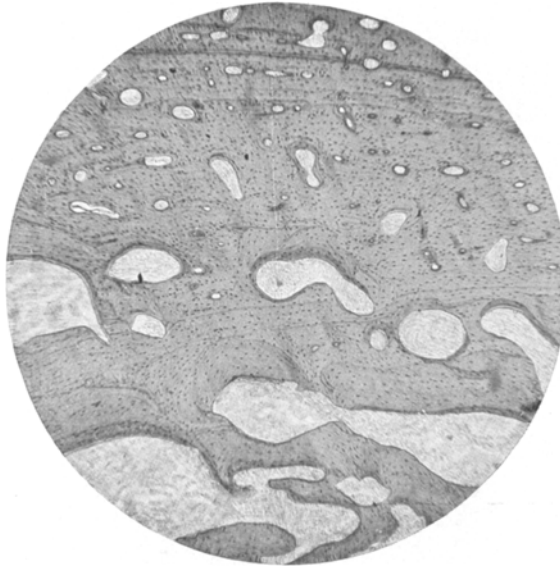


Abb. 8. Schnitt aus Femurcorticalis. Mikrophot. Vergr. 16. Erweiterung der Haversschen Kanälchen. Ihre Erfüllung mit lipoidzelliger Masse.

Lymphoidmark vor, liegen in demselben entweder zerstreut oder ordnen sich zu Haufen und weiten Feldern. Zahlreiche Markräume sind von dem großzelligen Gewebe völlig erfüllt. Herdförmige Nekrosen sind häufig, in ihnen sind mitunter feinfädige Fibrinnetze zu erkennen. Nirgends jedoch konnte fibröse Umwandlung oder schwierige Sklerose vermerkt werden; wohl aber mitunter eine langfaserige Anordnung der großen hellen Zellen, besonders entlang den Spongiosabälkchen. Zarte Blutgefäße durchziehen das veränderte Markgewebe nach allen Richtungen. An vielen Stellen (Wirbel) sind in den besagten großen Zellformen feine schmutzig braungelbe Eisenkörnchen sichtbar. Diffuse Bläuung der Zellen findet sich nirgends. Auch keine Erythrophagie. Um so reichlicher und deutlicher fallen die Fettfärbungen aus, wobei sich die Tröpfchen in den Zellen durch Scharlach-R. orange-rot und durch *Smith-Dietrich*-Färbung schwarz darstellen lassen.

Noch wechselnder gestaltet sich das mikroskopische Bild des *Femur*, wobei es überraschend ähnlich der Beschreibung entspricht, welche *L. Pick* in seiner Monographie: „Die Skelettform (ossuäre Form) des Morbus Gaucher“, S. 49, für das

Femur des 3. Falles (*Zadek-Ehlers*) gibt. Nur daß es sich in unserem Falle nicht um *Gaucher*-Zellen, sondern um die Einlagerung der *N.-Pick*-Zellen handelt. Auch bei uns ist die Corticalis für das bloße Auge unverändert. Bei mikroskopischer Betrachtung jedoch erweisen sich die *Haverschen* Kanäle „in allen Graden zunehmender Erweiterung, namentlich in den inneren, aber auch in den äußeren Rindenzonen (Abb. 8). Die vielfach rundlich oder sinuös geschweiften Räume sind glattwandig, an ihren Säumen fehlen Osteoblasten sowohl wie Osteoklasten“. Lymphoides Mark fehlt in ihnen vollkommen, gefüllt sind sie durch Haufen, mitunter überaus großer ein- und mehrkerniger, schaumiger farbloser Zellen (Abb. 9), die stark auf Scharlach-R. reagieren, indem sie sich glänzend-grellrot bis orange färben. Die *Smith-Dietrich*-Reaktion fällt jedoch nur an einem Teil der feinen

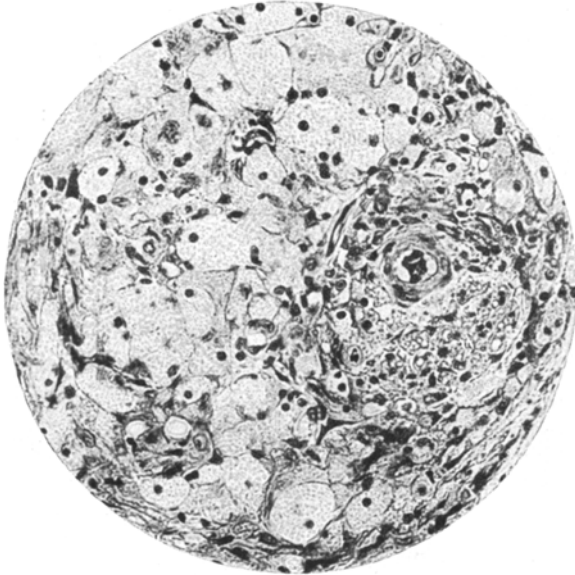


Abb. 9. Lipoidhaltige Zellen in einem erweiterten Haversschen Kanälchen des Femur.
Mikrophot. Vergr. 400.

Tröpfchen positiv aus. In der Hauptsache bleibt der Inhalt der großen Zellen entweder ungefärbt oder stellt sich licht-blaugrau dar, wobei ganz deutlich in Erscheinung tritt, daß die Lipoideinlagerung in den Zellen teilweise aus groben Schollen und nadelförmigen Krystallen besteht. Doppelbrechung fehlt. Ebenso gefüllt sind auch die sinuösen Räume, welche sich an der Knochenoberfläche öffnen. Das Periost unverändert. In Markhöhle die gleichen Veränderungen wie in der Spongiosa der kurzen Knochen beschrieben, nur daß die *N.-Pick*-Zelleneinlagerung zwischen den hämopoetischen Formen hier eine viel ausgedehntere ist und daß die Lipoidophagen hier mitunter eine nirgends gesehene Größe erreichen (120μ). Einzelne von ihnen bilden riesige „Symplasmen“, die in ihrem Körper unzählige, zu Haufen angeordnete Kerne beherbergen. Auch Blutungen, herdförmige Nekrose und Gewebssklerose sind zu erkennen, wobei besonders ausgedehnt und ausgesprochen die letztere auftritt. Breite schwielige Bindegewebsstränge durchziehen nicht nur das Mark nach allen Richtungen hin, sondern kapseln es stellenweise kreisförmig von der Rinde ab. In vielen Bindegewebszellen, Capillarendothelien, aber auch

Lipoidophagen befindet sich feinkörniges, schmutzig gelbes Pigment, welches sich bei der Turnbull-Reaktion grünlich färbt. Diffuse Zellbläunung fehlt.

Fassen wir die Untersuchungsergebnisse in Kürze zusammen, so ergibt sich folgendes: Mädchen, 5 Jahre alt, erkrankt mit 3 Jahren 10 Monaten an Erscheinungen eines Diabetes insipidus. Die Polyurie geht im Laufe eines Jahres bedeutend zurück. Jetzt stellen sich aber Schmerzen in der Wirbelsäule, Rippen, Brustbein, Armen und Beinen ein. Stark ausgesprochene Blutarmut, Fieber, ausgiebiger bräunlicher Hautausschlag an Kopf und Stamm. Autoptisch: mäßig ausgesprochene Splenohepatomegalie. Beträchtliche Vergrößerung aller äußeren und inneren Lymphknoten. Ausgesprochene Veränderungen der Skelettknochen, vorwiegend des Schädels mit zahlreichen, großen Substanzdefekten in demselben. Lipoidzellige, markige Durchsetzung der Schädelknochen und der Dura mater. Histologisch: lipoidzellige Hyperplasie sämtlicher betroffener Organe, vor allem des Skeletts; aber auch mancher Organe, die makroskopisch unverändert erschienen. Ausgesprochene fibröse Umwandlung des lipoidhaltigen Gewebes in der Milz und besonders im Femur und den Schädelknochen. Eisenpigmentinkrustationen in den fibrösen Herden der Milz. Nur ganz vereinzelte Eisenbefunde in histiocytären Zellen und Lipoidophagen, welche in unmittelbarer Nähe von Blutungen gelegen sind. Positiver Ausfall der Fett- und Lipoidreaktionen in den großen schaumigen Zellen, wobei Scharlach-R. alle Übergänge von ungefärbten Einschlüssen bis zum stark gefärbten Neutralfett darstellt; Nilblau-rosa, violettblaue und dunkelblaue Tröpfchen erkennen läßt und Smith-Dietrich die Tröpfchen schwarzblau oder tief schwarz färbt. Ungefärbt bleiben hierbei nur kristallinische Strukturen, die zugleich zum Teil Doppelbrechung geben.

Dem mikroskopisch-chemischen Verhalten nach handelt es sich also wahrscheinlich um Neutralfette, Cholesterinester und Phosphatide, die in den Lipoidophagen der verschiedenen Organe in wechselnder Menge und in verschiedenem Gemisch zur Ablagerung gekommen sind. Wir erinnern hierbei an den besonders reichlichen Befund von Neutralfetten und anisotropen Substanzen in der Dura mater, gegenüber ihrem vollständigen Fehlen in der Milz zum Beispiel, wo die spärlich gespeicherten Lipide sich als Phosphatide erweisen. Ob diese wechselnden Verhältnisse davon abhängen, daß die gefundenen Lipide von vornherein als solche zur Ablagerung kommen oder wie *Siegmund* meint „erst in der Zelle aus anderen Lipidsubstanzen zusammengesetzt werden“ — je nach dem Organ, möchten wir hinzufügen —, bleibe dahingestellt.

Wir sind uns indessen wohl bewußt, daß *nur* auf Grund der histiochemischen Ergebnisse wir keine bestimmten Schlüsse über die Natur der dargestellten Lipide ziehen dürfen, um so mehr als uns zu diesem Zwecke ein so exaktes Mittel wie die chemische Organanalyse zu Gebote

steht. Wenn wir uns trotzdem erlauben — sei es auch nur problematische — Schlüsse zu ziehen, so geschieht es, weil eine chemische Untersuchung in unserem Fall leider aus von uns unabhängigen Gründen unterblieben ist¹. Schließlich kommt es uns auch vor allem auf einen sichern Lipoidnachweis des Falles überhaupt an. Und *den* glauben wir vollends erbracht zu haben. Hat doch auch seinerzeit *Pick* es für möglich gehalten, unter gleichen Verhältnissen sichere Schlüsse über die beim Typus *Niemann-Pick* gespeicherten Lipoiden zu ziehen. Wir begnügen uns also damit, gezeigt zu haben, daß es sich in unserem Fall um die Ablagerung deutlich darstellbarer Lipoiden (vor allem Neutralfette, Cholesterinester und Phosphatide) in den verschiedensten Geweben und Organen handelt. Das will aber so viel bedeuten, daß wir den Fall vom Morbus Gaucher scharf unterscheiden und ihn dem Typus *Niemann-Pick* gleichstellen.

Wenden wir uns nun der morphologischen Seite zu. Erstens fallen die Hautveränderungen auf, denn sie stehen allen, bis hierzu bekanntgewordenen Beschreibungen ganz einzig gegenüber. Sämtliche Verfasser, außer den Franzosen, berichten über gelbbraunliche Verfärbung, hauptsächlich der belichteten Stellen. *Siegmund* will sogar große lipoidhaltige Gefäßendothelien in der Haut beobachtet haben. Nirgends finden sich jedoch Angaben über Petechien und Pusteln, denen „Infiltrate“ aus großen, blasigen lipoidhaltigen Gebilden zugrunde liegen, wie eben bei uns. Dieselben scheinen aus den Gefäßwandzellen hervorzugehen, wuchern schließlich aber aus ihrem Verband und bilden Gruppen und Haufen, die das Stratum papillare auf begrenzten Bezirken überschwemmen. Dieser Befund erscheint uns insofern beachtenswert, als er die Entstehungsmöglichkeit der Lipidophagen aus Endothelien aufs glänzendste bestätigt.

Nicht minder auffallend ist die wenig ausgesprochene Splenohepatomegalie des Falles. Bekanntlich hat die Erkrankung eben nach diesem Symptom ihre Benennung erhalten und allen Angaben nach beherrscht eben dieses Anzeichen das klinisch-anatomische Bild, wobei die Vergrößerung der Milz- und Leber gewöhnlich schon in den ersten Lebenswochen bzw. Monaten festzustellen ist. Im weiteren kann ihre Größenzunahme sich dermaßen steigern, daß die beiden Organe schließlich die ganze Bauchhöhle bis zur Fossa iliaca einnehmen können. Dementsprechend melden verschiedene Verfasser von einem Bauchumfang von 48—52 cm bei Säuglingen und kleinsten Kindern. Trotz des *5jährigen Alters* betrifft in unserem Fall der Leibesumfang auch nur 51—55 cm. Die Leber tritt nicht mehr als 2—5 Fingerbreit unter dem Rippenbogen hervor; die Milz ist erst 2 Wochen vor dem Tode abtastbar. In Einklang mit diesen Angaben stehen auch die Sektionsbefunde, welche eine verhältnißmäßig unbedeutende Vergrößerung der Leber (680 g) und Milz (150 g) ergeben.

¹ Siehe Nachtrag zur Korrektur.

Besonders klein erschien diese, so daß sogar während der Sektion von kompetenter Seite Zweifel geäußert wurden, ob es sich bei so kleiner Milz um einen Fall der *Niemann-Pickschen* Krankheit handeln könne. Nichtsdestoweniger hob die histologische Untersuchung alle Zweifel auf, denn sie wies die in dem Schrifttum niedergelegten Veränderungen für diese Organe beim Typus *Niemann-Pick* auf. Zu betonen wäre nur, daß die schaumige Umwandlung der Leberzellen selbst sich bloß auf die Läppchenzentren beschränkte, die Ränder mehr oder weniger freilassend, und daß die *Niemann-Pick*-Zellen in der Milzpulpa etwas kleiner und in ihrem zentralen Abschnitt homogen und oxyphil gestaltet erschienen, zudem häufige Nekrosen mit fibröser Umwandlung und Eisenpigmentablagerung aufwiesen. Dementsprechend fiel an ihnen auch die Lipoidreaktion in nur bescheidenerem Maße aus.

Es ist überhaupt überraschend, wie viele Organe in unserm Falle an der Lipoidspeicherung unbeteiligt blieben oder zum mindesten sich an derselben nur in ganz mäßigem Grade beteiligten. So sind z. B. Skelettmuskulatur, Harnblase, Bauchspeicheldrüse, Uterus und Eierstöcke von der Lipoideinlagerung ganz und gar verschont. Die Nebennierenrinde und die Nierenkanälchen sind zwar „lipoid verfettet“, weisen aber nirgends schaumige Zellen auf; auffallend frei davon ist das Nebennierenmark. Wenn man sich die schaumzellige Umwandlung der Lungen in den Fällen *Pick-Hamburger* und der französischen Forscher ins Gedächtnis ruft, so fällt die Armut an Lipidophagen in den Lungen unseres Falles besonders auf. Die wenigen Schaumzellen in dem Magendrüsenepithel und der Magenwand legen deutlich Zeugnis von entsprechend schwacher Beteiligung auch dieserseits ab. Das Rückenmark als solches steht ebenfalls unverändert da. Nur hier und da finden sich lipoidbeladene Gefäßendothelien. Reichlicher finden sich ebensolche im Zentralnervensystem. Im übrigen ist auch hier nichts von schaumiger Umwandlung der Ganglien- und Gliazellen zu sehen. Es sei denn, daß als eine solche die vereinzelt, nur mit Mühe auffindbaren großen runden Gebilde angesprochen werden, welche die *Smith-Dietrich*-Färbung mit schwarzen Körnern erfüllt. Und dennoch haben die meisten Ganglienzellen Lipoide gespeichert, welche in ihrem geschwollenen Zellleib als feinste orangefarbene Tröpfchen (bei Scharlach-R.) oder schwarze staubartige Körnchen (bei *Smith-Dietrich*-Färbung) sichtbar sind. Auch sonst sind die rückschrittlichen Veränderungen an den Nervenzellen äußerst ausgesprochen, so daß das Fehlen von psychischen Erscheinungen zum mindestens auffällt. Wir ersehen aus dem Schrifttum, daß die *Niemann-Picksche* Krankheit sich gern mit amaurotischer Idiotie vergesellschaftet, und diese „sicher nicht anders wie als Teilerscheinung einer Störung im Lipoidstoffwechsel des Gesamtorganismus gedeutet werden kann“ (*Bielschowsky*). Vielleicht sind die Veränderungen des

Nervensystems in unserem Falle als eine „forme fruste“ der amaurotischen Idiotie zu betrachten? Offensichtlich hat *Pick* an eben diese Möglichkeit gedacht, als er an die Entstehungsweise der amaurotischen Idiotie anknüpfend sagte: „es könnten bei tatsächlich bestehender Splenohepatomegalie Elemente des Zentralnervensystems sich auch in einer ungeordneten, klinisch nicht geschlossenen oder überhaupt klinisch sich nicht merkbar aussprechenden Form an der Lipoidophagie beteiligen“.

Den oben geschilderten Abweichungen von dem gewöhnlichen Bilde der Erkrankung im Sinne einer weniger ausgesprochenen Beteiligung können wir nun ein Verhalten mancher anderer Organe und Systeme gegenüberstellen, das sich durch eine ganz besonders hervorstechende Anteilnahme auszeichnet. Es sind dies die harte Hirnhaut, der Schädel und das übrige Knochensystem. Über Duraveränderungen beim Typus *Niemann-Pick* berichtet als erster und einziger *Pick* (Fall *Hamburger*). Er sah auf der Innenfläche der Dura „abziehbare vaskularisierte teilweise durchblutete Membranen“ und fand bei mikroskopischer Untersuchung im Duragewebe zahlreiche Lipoidophagen von starker Sudanreaktion. Er nannte die Erscheinung „Pachymeningitis interna“. Unsere diesbezüglichen Befunde passen nicht unter diese Benennung, sind aber auch ganz anders gestaltet. Die grellgelben, weichen dicken (an manchen Stellen 0,4 cm messenden) Erhebungen der Dura, welche sich bei näherer Betrachtung als Haufen und Stränge lipoidhaltiger wabiger Zellen erweisen, müssen unserer Meinung nach nicht anders als Ausdruck einer allgemeinen lipoidzelligen Hyperplasie gedeutet werden. Wir erinnern an die von der Oberfläche der gelben Massen gewonnenen Abstriche, welche die typischen *Niemann-Pick*-Zellen in reiner „Kultur“ gezeigt haben, in einem Reichtum, der von der Großartigkeit der Lipoidspeicherung nur zu deutlich Zeugnis ablegt! Auffallend ist hier allenfalls die vorwiegende Ablagerung von Neutralfetten und Cholesterinestern, bzw. die Armut an Phosphatiden gegenüber umgekehrten Verhältnissen in anderen Organen. Wechselnde histiochemische Ergebnisse indessen, welche an verschiedenen Organen des nämlichen Falles ausfallen, lassen sich nach *Brahn* und *Pick* unschwer aus der Tatsache erklären, „daß die Lipoide im Zellplasma nicht rein, sondern in wechselnden Gemischen auftreten“.

Genau dasselbe Aussehen und mikroskopisch-chemisches Verhalten weisen auch die grellgelben Massen auf, die aus den Knochenlücken des Schädels hervordringen, den Hirnanhang umhüllen und die Sinus sphenoidalis und Cellulae ethmoidales, nach Art von Chloromwucherungen, ausfüllen. Zu diesen und den gleich zu erörternden Schädel- und Skelettveränderungen findet sich im Schrifttum kein Gegenstück. Ich möchte ausdrücklich betonen, daß die anatomischen Knochenbefunde beim Typus *Niemann-Pick* bis heute nur ganz spärlich aus-

gefallen sind, und wir finden selbst in der umfassenden Arbeit von *Pick* (Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1926) darüber nur wenige Zeilen. Danach können makroskopische Veränderungen entweder ganz fehlen (*Siegmund*) oder nur wenig ausgesprochen sein, während sich die mikroskopischen Angaben nur ganz allgemein auf eine Durchsetzung des Knochenmarks von lipoidhaltigen Zellen beziehen. Um so wesentlicher und bemerkenswerter erscheinen uns die diesbezüglichen Veränderungen in unserem Fall, besonders diejenigen des *Schädels*. Ganz eigenartig wirkt schon sein makroskopisches Aussehen: opakgelbliche Fleckungen der Knochen auf der Ober- und Innenfläche des Schädels und vor allem die vielen Knochenlücken des Schädeldachs und der innern Basis! Und dann das histologische Bild: Völliger Schwund des tätigen Knochenmarks. Sein vollständiger Ersatz durch lipoidhaltiges Gewebe, welches sich zum größten Teil in einem Zustand fibröser Umwandlung befindet, was gleichsam von einer Chronizität der Erkrankung deutlich Zeugnis ablegt. Die Aufzehrung der Spongiosabälkchen und der Rinde von innen aus steht außer Zweifel in Zusammenhang mit der Einlagerung der *Niemann-Pick-Zellen*. Ihrer unaufhaltsamen Wucherung verdanken die Schädelknochen zweifellos die Verdünnung und schließlich die Durchbrechung der *Corticalis*. Jetzt ist der Weg frei und die eingelagerte *Niemann-Pick-Zellmasse* dringt aus dem Bereich der sinuösen Räume gegen die Peripherie vor, um die entstandenen Substanzverluste in den Knochen auszufüllen und sich über die Oberfläche der Knochen flach auszubreiten. Dem unaufhaltsamen Wachstum dieser Massen verdanken schließlich der Hirnanhang und das Infundibulum ihre Umhüllung und Kompression, was augenscheinlich bei der Entstehung des Diabetes insipidus eine ausschlaggebende Rolle spielte. Die aus der Knochentiefe hervorquellenden *Niemann-Pick-Zellmassen* zeichnen sich durch besonders schöne schaumige Zellen aus, was seine Erklärung wohl darin findet, daß sie hier frei und nach allen Seiten hin unbehindert wuchern können.

Die vorstehenden Befunde verdienen, wie uns scheint, besondere Beachtung, denn sie sprechen vor allem für eine ungeheure Stärke des Vorganges. Bei dem Morbus Gaucher — einer dem Typus *Niemann-Pick* so nahestehenden Krankheitsform — kommt es bekanntlich nach den Angaben von *Pick* niemals zu einer Durchbrechung der Knochenrinde.

Was die Veränderungen des übrigen Knochensystems in unserem Fall betrifft, so sind auch sie für den Typus *Niemann-Pick* ganz einzig, finden aber ihr Gegenstück in den Skelettveränderungen beim Morbus Gaucher. Mitunter ist die Ähnlichkeit — hauptsächlich was Lokalisation und Verhalten des lipoidhaltigen Gewebes betrifft — eine so weitgehende, daß sich die beiden Krankheitsformen förmlich decken und zur Beschreibung unseres Falles ganze Absätze aus dem *Pickschen* Buch

ohne weiteres übertragen werden könnten, wollte man statt „*Gaucher-Zelleneinlagerung*“ „*Niemann-Pick-Zelleneinlagerung*“ setzen. Nur der morphologische Ausdruck der schaumigen Zelle und die positiven Fett- und Lipoidreaktionen, die ja bekanntlich beim Morbus Gaucher stets negativ ausfallen, retten vor einer Verwechslung der beiden Fälle.

Auch bei uns ist die „stark porotische Spongiosa der kurzen und platten Knochen (Rippen, Brustbein, Wirbelkörpern) von gelblicher oder mehr graulicher Einlagerung erfüllt, teils in diffuser Form, teils in mehr oder minder deutlichen groben Fleckungen“. Auch bei uns ist an diesen Knochen die Corticalis wohl verdünnt, aber nirgends durchbrochen. Nur so tiefgreifende Zerstörungen des Skeletts, wie ein Gibbus, oder Auftreibungen der Knochenenden (auf einen spontanen Bruch hin) fehlen in unserem Fall. Es ist aber zu berücksichtigen, daß es sich bei uns um ein 5jähriges Kind handelt bzw. nur um eine kurze Krankheitsdauer, während in den beiden Fällen von *Pick* dieselbe sich über Jahrzehnte erstreckte und auch in dem Fall *Howland-Rich* vom Beginn der Erkrankung bis zum offenkundigen Zusammensinken der Wirbelsäule ungefähr 10 Jahre vergingen. Vor allem sind es aber die mikroskopischen Bilder, welche bezüglich ihrer Ähnlichkeit mit der Gaucherkrankheit überraschend wirken. Hierbei ist erstens die Ausdehnung der *Niemann-Pick-Zelleneinlagerung* zu betonen, die hier; sowohl wie dort weit über die makroskopisch-sichtbaren Veränderungen hinaus geht. In sämtlichen untersuchten Knochen ist das Lymphoid- oder Fettmark stark mit *Niemann-Pick-Zellen* vermengt oder ganz von diesen ersetzt. Sie bilden hier Haufen und Stränge großer homogener Zellen, die — besonders bei der *Smith-Dietrich-Färbung* — deutliche Lipoidspeicherung aufweisen. Ausgesprochen schaumige Zellformen, mitunter vielkernige riesige Gebilde von 120 μ finden sich seltener, hauptsächlich nahe der verdünnten Rinde und in den erweiterten Haversschen Kanälchen. Das Verhalten der letztern in der Oberschenkelrinde unseres Falles bietet eine verblüffende Ähnlichkeit mit dem, was *Pick* in seiner Monographie für den Fall 3 (*Zadek-Ehlers*) abbildet. Das beigegebene Mikrophotogramm 8 kennzeichnet es zur Genüge. Nur die hier stark ausfallende Scharlach-R-Reaktion erinnert daran, daß es sich nicht um einen Typus *Gaucher*, sondern um einen Typus *Niemann-Pick* handelt.

Auch die Neigung zur Nekrose und zur bindgewebigen Umwandlung der lipoidhaltigen Zellen ist bei uns vorhanden. Entweder unmittelbar, weite Felder grobscholliger Massen erzeugend, oder schleichend, von fibrösem Gewebe ersetzt, tritt die Nekrose auf. Mitunter erhalten die sklerotischen Bezirke ein schwielig-narbiges Aussehen.

Vollständigkeitshalber sei gesagt, daß ein Strich im Bilde — dem Morbus Gaucher gegenüber — denn doch fehlt. Die längliche Streckung der *Niemann-Pick-Zellen*, nämlich ihre „Bündelung“ und „Durch-

flechtung“ der Bündel. Solche Bilder sind uns nicht vorgekommen. Große Bedeutung ist diesem Umstand, indessen nicht beizumessen, denn er ist nicht imstande, die überaus große morphologische Ähnlichkeit unseres Falles mit der Skelettform des Morbus Gaucher zu untergraben.

Der Schluß, den wir aus den vorstehenden Beschreibungen und Abbildungen zu ziehen gedenken, leuchtet von selbst ein. Es ist dies der Schluß, daß wir es 1. *in unserem Falle mit vorstehenden Knochenveränderungen gegenüber den geringen Skelettlokalisationen in allen bisherigen Fällen des Typus Niemann-Pick zu tun haben. Dementsprechend würden wir uns erlauben* — in Analogie mit dem Morbus Gaucher —, *unseren Fall als eine Skelettform (ossuäre Form) der Niemann-Pickschen Krankheit zu erkennen und ihn ebenso zu benennen.* 2. Beachtenswert ist, daß auch hier wie dort die Leber- und Milzgewichte unter dem Durchschnitt weit zurückbleiben, mit andern Worten, daß es sich um eine ausgesprochene anatomische Annäherung des Falles an einen entsprechenden Fall des Morbus Gaucher handelt. Gerade solche Verhältnisse stellte sich aber *Pick* vor, als er vorausschauend die Möglichkeit eines mildern, verzögerten Verlaufs für evtl. Fälle der *Niemann-Gruppe* zugab. Und um solch einen milderen Verlauf scheint es sich eben in unserem Falle zu handeln, denn das Kind ist 5 Jahre alt geworden! Wenn wir uns ins Gedächtnis rufen, daß die Schwester der Patientin ebenfalls über Schmerzen in dem Brustkorb und Wirbelsäule klagt, bräunliche Hautverfärbung, mäßige Splenohepatomagalie und bedeutend vergrößerte äußere Lymphknoten aufzuweisen hat, zweifellos also an demselben Leiden krankt, trotzdem aber 8 Jahre 10 Monate zählt und noch lebt, so wird es klar, daß *Pick* mit seinen Vermutungen recht hatte. Trotz der schweren Stoffwechselstörung *kann* ein langsamer Ablauf des Leidens bestehen, wobei „die Lokalisation der Speicherungen sich mehr auf das lymphatisch-hämatopoetische System beschränkt“ (*Pick*) und unumgänglich von sklerotischen Prozessen begleitet wird. Wir haben dieselben zur Genüge im Knochenmark und in der Milz gesehen und sie richtig als Ausdruck einer großen Chronizität gedeutet.

Der Knochenmarksklerose verdankt das Kind wahrscheinlich auch seine Todesursache, die große Blutarmut. Das terminale Blutbild (7,8% Hg, 740 000 Erythrocyten und 11 000 Leukocyten; Normoblasten, Megaloblasten, stäbchenkernige Leukocyten und Myelocyten im Ausstrich) spricht von bedeutender Erschöpfung des Knochenmarks. Die hohe Leukocytenzahl will nichts besagen, denn darunter sind 71% Lymphocyten. Diese können aber auch aus den verhältnismäßig gut erhaltenen Knötchen der Lymphknoten und den Lymphknötchen des Darmschlauches ausgeschwemmt werden. Bilder einer extramedullären Blutbildung fehlen fast vollkommen. Die Ausschaltung des Reticuloendothels der hämatopoetischen Organe durch die starke Lipoidspei-

cherung ist aber auch eine großartige! Es verdient betont zu werden, daß in den akuten Fällen des Typus *Niemann-Pick* bei unbedeutender Beteiligung des Knochenmarks, entweder nur eine leichte Anämie oder ein mehr oder weniger normales Blutbild angegeben wird.

Zum Schluß möchte ich mir erlauben zur Frage der Entstehung einige Stellung zu nehmen. Die Tatsache steht fest, daß es sich um ein konstitutionelles, angeborenes und familiäres Leiden handelt. Bemerkenswert ist zudem der Umstand, daß sich der familiäre Einfluß nicht nur in einer Veranlagung zu der Erkrankung als solcher äußert, sondern noch tiefer greift, indem es auch eine Sonderveranlagung zur Skelettform voraussetzt (beide Schwestern). *Pick* stellt in den Mittelpunkt der Pathogenese „eine primäre Störung des Stoffwechsels, die zu einer Überladung des Blutes und der Gewebssäfte mit Lipoiden, insbesondere mit Phosphatiden, führt“. Dieselben werden schließlich in dem gesamten Histiocytenapparat, nach dessen Übersättigung aber auch in den Zellen der Parenchyme abgelagert, gleichsam das Bild einer lipoidzelligen Hyperplasie der Gewebe und Organe erzeugend. Dem entgegen halten *Corcan*, *Oberling* und *Dienst* erstens die Tatsache, daß eine Lipämie normalerweise bei Omnivoren niemals zu Speichervorgängen, wie wir sie seit *Anitschkows* Versuchen bei Pflanzenfressern zu sehen gewohnt sind, führt. Zweitens aber glauben sie — sich auf die Angaben von *Chalatow* und *Loewenthal* stützend — annehmen zu dürfen, daß die Lipämie, als solche, bei Pflanzenfressern von einer ungenügenden Ausscheidung der Lipoiden (vor allem Cholesterine) in der Leber abhängt. Darum stellen diese Forscher die Leber in den Mittelpunkt der Entstehung des Leidens; die falsche Leistung der Leberzelle machen sie für die Entstehung der Lipoidämie verantwortlich. Unentbehrlich erscheint ihnen aber auch eine gleichzeitige, konstitutionell — wenn auch äußerst individuell — bedingte Minderwertigkeit des histiocytären Systems und des Parenchyms. Denn anders stellen sie sich die Tatsache der Speicherung nicht vor. Auch *Niemann* denkt an eine mangelhafte Leistung der Zellen, die sich sekundär mit Lipoiden beladen, und *Siegmund* möchte „das Wesen der Erkrankung in der Unfähigkeit einer geordneten Verarbeitung und Abgabe — ähnlich wie für das Eisen bei der Hämochromatose — sehen“.

Uns erscheint es durchaus gegeben, eine primäre angeborene Störung des Lipoidstoffwechsels anzunehmen. (Leider wurde in unserem Fall der Cholesteringehalt des Blutes nicht bestimmt. Die meisten Untersuchungen sahen ihn jedoch bedeutend erhöht.) Ob aber im weitem *nur* eine passive Lipoidüberladung des ganzen histiocytären Systems und Parenchyms besteht — welche Möglichkeit *Versé* zugibt, die französischen Forscher jedoch bezweifeln —, bleibe dahingestellt. Es erscheint uns jedenfalls gut denkbar, daß der ausgiebige Speicherungsprozeß nicht nur auf erhöhtem Angebot, sondern darauf beruht, daß die Lipoiden dem

Gewebe in einer ihnen ungewohnten Form vorgesetzt werden, ergo nicht zweckmäßig verarbeitet werden können, oder daß nicht nur eine primäre Stoffwechselstörung, sondern auch gleichzeitig eine konstitutionell (oder toxisch?) bedingte Zellschädigung besteht, die dazu führt, daß die Lipide in den Zellen nicht nur abgelagert, sondern festgehalten und angehäuft werden.

Wir hatten Gelegenheit, in einer unserer früheren Arbeiten den gleichen Standpunkt der Hämochromatose gegenüber zu vertreten. Es scheint uns vieles für die Analogie des Speicherungswesens bei beiden Krankheitsformen zu sprechen.

Zusammenfassung.

1. Wir betrachten das Vorkommen einer verzögerten Form der *Niemann-Pickschen* Krankheit als erwiesen. Danach *braucht* der Tod nicht immer im Säuglings- oder frühen Kindesalter einzutreten, sondern *kann* auch im späteren Alter (zu 5—9 Jahr oder noch mehr) erfolgen.

2. Die *Niemann-Picksche* Krankheit kann eine so weitgehende anatomische Annäherung an die Gaucherkrankheit erfahren, daß nur die Zellmorphologie und der sichere Lipoidnachweis im ersten Fall eine Unterscheidung der beiden Krankheitsformen erlaubt.

3. Splenohepatomegalie und allgemeine lipoidzellige Hyperplasie brauchen beim Typus *Niemann-Pick* nicht immer die führenden Anzeichen zu sein. Eine überragende Rolle kann mitunter den Skelettveränderungen zufallen. In solchem Falle muß von einer Skelettform der *Niemann-Pickschen* Krankheit gesprochen werden, die der Skelettform des Morbus Gaucher an die Seite gestellt werden kann.

Nachtrag zur Korrektur. Als die Arbeit sich schon im Druck befand, bot sich mir die Gelegenheit, an Hand einiger Präparate mit Herrn Geheimrat Prof. *Lubarsch* über den Fall persönliche Rücksprache zu nehmen. Gleich an dieser Stelle möchte ich nun mitteilen, daß Prof. *Lubarsch* den Fall zwar zweifellos als einen Fall lipoider Stoffwechselstörung ansieht, ihn aber in vieler Hinsicht von der *Niemann-Pickschen* Krankheit abweichend findet, weswegen er es auch nicht für gut möglich erachtet, den Fall als eine Skelettform der *Niemann-Pickschen* Krankheit zu bezeichnen. Er glaubt, daß die Stoffwechselstörungen, bei denen Ablagerung besonderer Herde in den verschiedensten Organen vorkommen, mit den beiden Typen Gaucher und *Niemann-Pick* noch nicht erschöpft sind, und daß es sich in unserem Falle um etwas Besonderes handelt. Letzte Meinung wird auch von Prof. *Pick* vertreten, welcher sie schon früher in einer seiner Arbeiten zum Ausdruck brachte, indem er sagte, daß es denkbar wäre, „daß die durch den Typus Gaucher und den Typus N.-P. gegebenen Formen der genuinen Erkrankung des Lipidstoffwechsels die in diesem Bereiche vorkommenden Affektionen noch nicht erschöpfen und die pathologische Speicherung noch anderer Lipidarten zu ähnlichem klinisch-anatomischen Ausdruck gelangen könnte“.

Nun läßt sich natürlich grundsätzlich nichts dagegen einwenden, daß je nach der Art der abgelagerten und gespeicherten Lipide sich noch andere dem Gaucher und *Niemann-Pick* nahestehende, heute noch unbekannte Krankheitsformen

erkennen lassen werden. Ob unser Fall solch eine neue Form bedeutet, könnte demnach also nur eine chemische Organanalyse entscheiden. Privatdozent *Kleinmann* hatte die Liebenswürdigkeit dies in dankenswerter Weise in der chemischen Abteilung des pathologischen Instituts Berlin an formolfixiertem Material auszuführen. Die Untersuchung (nach *E. Epstein*, Biochem. Z. **145**, 405. 1924) ergab folgendes:

	Leber	Milz
Äther-Extrakt, best. aus Neutralfett, Phosphatiden, Cholesterinen	17,95%	8,38% (Cholester. qualit. +++)
P. Wert des Äther-Extraktes	1,0%	0,75%
Alkohol-Extrakt des mit Äther extrahierten Organs	4,6%	3,09%

Wie ersichtlich, sprechen die Befunde mit Sicherheit wohl gegen einen Gaucher, nicht aber gegen einen N.-P. Denn die gefundenen Lipoidarten (Neutralfette, Phosphatide und Cholesterine) sind doch gerade dieselben, die in den Fällen N.-P. von anderen Forschern festgestellt wurden. Wohl ist das mengenmäßige Verhältnis der Lipoide in den untersuchten Organen ein anderes, als bisher angegeben. Doch muß in Betracht gezogen werden, daß 1. die Mengenbestimmung bei Formalinmaterial im allgemeinen wertlos ist und 2. daß besonders in der Milz unseres Falles das lipoidhaltige Gewebe zum großen Teil sklerotisch verändert war, daher also einen geringen Fettgehalt aufweisen mußte. Demnach erscheint es uns nicht angebracht, lediglich auf Grund morphologischer Abweichungen von unserer Diagnose Abstand zu nehmen. Die Skelettform des Morbus Gaucher weicht ja von dem typischen Gaucher gerade ebenso ab, wie unser Fall von dem typischen Niemann-Pick. Deswegen bleibt sie doch die Skelettform des Morbus Gaucher. Warum sollte unser Fall unter ganz denselben Verhältnissen keine Skelettform des Niemann-Pickschen Leidens sein?

Literaturverzeichnis.

Bloom, W., Splenomegaly (type Gaucher) and lipid-histocytosis (type Niemann). Americ. Journ. of pathol. **1**, Nr. 6. 1925. — *Brahn, B.*, und *L. Pick*, Zur chemischen Organanalyse bei der lipoidzelligen Spleno-Hepatomegalie Typus Niemann-Pick. Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 50. — *Corcan, P.*, *Ch. Oberling* et *G. Dienst*, La maladie de Niemann-Pick. Rev. franç. de pédiatr. **3**, Nr. 6. 1927. — *Henschen, Folke*, zit. nach *Pick*. — *Hamburger, R.*, Lipoidzellige Splenohepatomegalie (Typus Niemann-Pick) in Verbindung mit amaurotischer Idiotie bei einem 14 Monate alten Mädchen. Jahrb. f. Kinderheilk. **116**, H. 1/2. 1927. — *Herzenberg, H.*, Über Hämochromatose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **260**, H. 1. — *Niemann, A.*, Ein unbekanntes Krankheitsbild. Jahrb. f. Kinderheilk. **79**, H. 1. 1924. — *Pick, L.*, Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **29**. 1926. — *Pick, L.*, Über lipoidzellige Splenomegalie Typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung. Med. Klinik 1927, Nr. 39. — *Pick, L.*, und *M. Bielschowsky*, Über lipoidzellige Splenomegalie (Typus Niemann-Pick) mit amaurotischer Idiotie. Sitzg. d. Berlin. Ges. f. pathol. Anat. u. vergl. Pathol. Klin. Wochenschr. 1927, Nr. 34, S. 1631. — *Pick, L.*, Die Skelettform (ossuäre Form) des Morbus Gaucher. Jena 1927. — *Schiff, E.*, Im Leben diagnostizierte lipoidzellige Splenohepatomegalie (Typus Niemann-Pick) bei einem 17 Monate alten Knaben. Jahrb. f. Kinderheilk. **112**. 1926. — *Siegmund*, Lipoidzellenhyperplasie der Milz und Splenomegalie Gaucher. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges., Tag. 18. 1921. — *Versé, M.*, Referat über den Cholesterinstoffwechsel. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges., Tag. 20. 1925, S. 100.