

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der I. Staatsuniversität, Moskau.
Direktor: Prof. A. Abrikossoff.)

Zur Frage der angeborenen Lipoidstoffwechselanomalien.

Von

Prof. A. Abrikossoff und Priv.-Doz. Helene Herzenberg.

(Eingegangen am 22. Mai 1929.)

Anschließend an die vor kurzem in den Arch. int. Med. **42** erschienene Arbeit von *Russel S. Rowland* über „Xanthomatosis and the reticulo-endothelial system (Christians syndrom)“ und die in der Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 20. II. 1929 zur Aussprache von *Mühsams* Vortrag („Zur Diagnose und chirurgischen Behandlung des Morbus Gaucher“) gehaltene Rede von *Pick* (Med. Klin. Nr. 11 [1929]) möchten wir es nicht unterlassen, zu der angeschnittenen Frage noch einmal Stellung zu nehmen (s. Verh. d. Dtsch. Path. Ges., 23. Tag, 1928, 101 und Virchows Arch., **269**, 614 [1928]).

An Hand eines Falles (klinische Diagnose: Diabetes insipidus) mit ausgedehnter Einlagerung von lipoidzelligem, fast ausschließlich Phosphatide und Cholesterinester enthaltendem Gewebe in fast sämtlichen Organen eines 5jährigen Mädchens mit mäßiger Splenohepatomegalie (Milz 150 g gegen die für dieses Alter normalen 58 g, s. *Henke-Lubarsch*, **I**, **II**, 376; Leber 680 g) und Beteiligung aller Skelettknochen und des Schädels (mit Knochenlücken in demselben) haben wir die Meinung ausgesprochen, daß die Erkrankung des Lipoid-(Phosphatid- und Cholesterin-) Stoffwechsels, welche im Schrifttum den Namen der *Niemann-Pickschen* Krankheit trägt, sich nicht immer ausschließlich oder vorwiegend auf die inneren Organe zu beschränken braucht. Unser Fall schien zu beweisen, daß die entsprechenden Veränderungen sich mitunter hauptsächlich auf das Knochensystem erstrecken können, daß es demnach eine Skelettform der *Niemann-Pickschen* Krankheit geben kann. Gerade dasselbe hat kurz vordem *Pick* für den *Morbus Gaucher* festgelegt (s. *Pick* „Skelettform (ossuäre Form) des Morbus Gaucher“, Jena 1927), und zwar unter ganz denselben morphologischen Abweichungen vom typischen Bilde des Gaucher, wie wir sie für unseren Fall vom typischen *Niemann-Pick* zu verzeichnen hatten. *Lubarsch* und *Pick* waren indessen mit unserer Deutung nicht einverstanden. Ersterer

wollte in unserem Fall etwas Besonderes sehen (s. *Lubarsch*, Virchows Arch., 269) und *Pick* bestand geradezu auf einer grundsätzlichen Abtrennung unseres Falles von der Niemann-Pickschen Krankheit, um so mehr, als die bis dahin bekanntgewordenen einschlägigen 12 Fälle seiner Meinung nach sich einander „wie ein Ei dem andern gleichen“. (An dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, daß für den Gaucher *Pick* selbst die „Skelettform“ geschaffen hat, ungeachtet dessen, daß alle bis dahin veröffentlichten 50 Fälle des Gaucher sich einander „wie ein Ei dem andern gleichen“.)

Nun ist vor kurzem eine Arbeit von *Russel S. Rowland* aus Amerika erschienen, die über 2 eigene und 12 einschlägige Fälle berichtet. Es handelt sich ganz unzweideutig um Fälle einer allgemeinen Lipidstoffwechselstörung, welche mit einer Speicherung von Phosphatiden und Cholesterinestern in den inneren Organen einhergeht, hauptsächlich die Knochen befällt, hier wieder besonders den Schädel, in demselben Substanzverluste setzt, durch lipoidzellige Umwucherung und Kompression der Hypophyse einen symptomatischen Diabetes insipidus bedingt und durch Eindringen von lipoidhaltigem Gewebe in die Augenhöhlen ein Hervordringen des Augapfels verursacht. Da das Krankheitsbild mit den 3 hervorstechenden Anzeichen — Knochenlücken im Schädel, Diabetes insipidus und Exophthalmus — zuerst von *Christian* beschrieben worden ist, bezeichnet *Rowland* die Erkrankung als „*Christians Syndrom*“. Es ist merkwürdig, daß diese von *Rowland* mitgeteilte Form der Lipidstoffwechselanomalie bisher so wenig Beachtung gefunden hat, und daß kein Forscher, der sich mit der Frage der Lipidstoffwechselstörungen beschäftigt hat, sie bisher erwähnt hat. Nun *Rowland* über sie berichtet, beeilt sich *Pick* die Erkrankung als eine selbständige Form der primären Störungen des lipoiden Stoffwechsels anzuerkennen und reiht sie dem *Morbus Gaucher* und dem *Morbus Niemann-Pick* als eine dritte Krankheitseinheit, als einen *Morbus Christian* an. Zugleich beeilt sich *Pick* unseren Fall eben diesem *Typus Christian* zuzuzählen.

Den letzten Satz lassen wir gerne gelten. Obgleich unser Fall sich durch eine viel weitgehendere Annäherung an einen typischen Niemann-Pick auszeichnet als *Rowland* es für seine beiden Fälle und besonders für die angeführten anderen angibt (die meisten sind ungenügend untersucht), unterliegt es doch für uns keinem Zweifel, daß unser Fall zu dem Christianschen Syndrom gehört. An dieser Tatsache ändert auch nichts der Umstand, daß in unserem Fall der Exophthalmus fehlt; die lipoidzellige Wucherung ist eben noch nicht durch das Orbitaldach gedrungen und hat somit das Hervordringen des Augapfels nicht bedingt. Demnach steht sicher fest, daß unser Fall nicht etwas Neues bedeutet, sondern eine Skelettform der Phosphatid- und Cholesterinstoffwechselstörung,

die in Amerika schon seit 1919 bekannt ist und kürzlich als „Christians Syndrom“ von Rowland beschrieben worden ist.

Soll das aber etwa heißen, daß das „Christiansche Syndrom“ bzw. unser Fall etwas grundsätzlich Verschiedenes von der N.-P.-Krankheit bedeuten? Wir möchten das ganz entschieden verneinen. Wie eingangs erwähnt, stellt das „typische“ N.-P.-Leiden eine Störung des Phosphatid- und Cholesterinstoffwechsels vor, wobei die Lipide von sämtlichen inneren Organen und dem Knochenmark, insbesondere aber von Milz und Leber gespeichert werden. In unserem Fall und den Fällen von Rowland handelt es sich grundsätzlich um ganz *dieselben Verhältnisse*, bloß daß die Phosphatid- und Cholesterinspeicherung sich hauptsächlich auf das Knochensystem und weniger auf die inneren Organe erstreckt. Dementsprechend ist der morphologische Ausdruck des Krankheitsbildes ein anderer, die Symptomatologie eine verschiedene und die Krankheitsdauer eine mehr chronische. (Die von der Krankheit befallenen Kinder erreichen ein höheres Alter.) Auch Rowland sieht in dem von ihm aufgestellten Krankheitsbilde bloß einen Symptomkomplex, d. h. ein durch hervorstechende Knochenveränderungen ausgelöstes „Syndrom“, und verlegt das *Wesen* der Krankheit in *die Störung des Phosphatid- und Cholesterinstoffwechsels*. Er selbst ist weit davon entfernt, die beschriebenen Veränderungen als einen selbstständigen „Morbus“ aufzufassen und sieht in ihnen bloß eine Untergruppe der allgemeinen Xanthomatosis, die sich von der N.-P.-Krankheit nur dadurch unterscheidet, daß sie mehr chronisch verläuft und erst im frühen Kindesalter manifest wird, während das N.-P.-Leiden, sich stürmisch entwickelnd, das Säuglingsalter befällt.

Es erscheint uns demnach nicht ratsam — wie Pick es tut — für zwei symptomatologisch verschiedene Gruppen *ein und desselben Leidens* zwei verschiedene Eigennamen zu prägen. Das bringt Verwirrung in die Lehre der Lipidstoffwechselstörungen und läßt befürchten, daß in absehbarer Zeit je nach der Symptomatologie wir noch verschiedene andere „Morbi“ werden aufstellen müssen. Letzten Endes kommt es doch nicht darauf an, *wo* sich der krankhafte Vorgang vorwiegend abspielt (in den inneren Organen oder im Knochensystem), sondern darauf, daß das *Wesen* der Krankheit in beiden Fällen das gleiche ist.

Der von Pick in dieser Frage eingenommene Standpunkt wirkt um so mehr befremdend, als Pick doch für ganz gleiche Verhältnisse beim Typus Gaucher es richtigerweise unterlassen hat, eine Namenstrennung herbeizuführen. Er hat ja bekanntlich die Form dieser Krankheit mit der vorwiegenden Knochenbeteiligung einfach die „Skelettform des Morbus Gaucher“ sein lassen. Warum soll denn dasselbe nicht auch für den Typus Niemann-Pick möglich sein? Pick wird doch nicht etwa grundsätzlich die Möglichkeit einer Skelettform des N.-P.-Leidens ab-

streiten wollen. Und wie soll die letztere denn anders ausfallen, als wie die Fälle von *Rowland* oder unser Fall?

Es will uns übrigens scheinen, daß die ganze Auseinandersetzung im Grunde genommen nichts als ein bloßer Wortstreit ist. Der daraus folgert, daß die Einstellung gegenüber den Lipidstoffwechselstörungen von verschiedener Seite keine einheitliche ist und man sich nicht einig ist, *was* unter dem „Typus Gaucher“ und „Typus Niemann-Pick“ zu verstehen ist. Wir glauben, daß *Pick* diesen „Typen“ zu enge Grenzen setzt. Es ist heutzutage unmöglich, die Benennung „Morbus Gaucher“ und „Morbus Niemann-Pick“ bloß für ein eng umschriebenes, rein symptomatologisch gefaßtes Krankheitsbild beizubehalten. Die Einschaltung der chemischen Organanalyse in die Erforschung der Frage hat gezeigt, daß viele Fälle, die morphologisch von den „typischen“ Fällen abweichen, dank der gleichen Art der Stoffwechselstörung zweifellos zueinander gehören. Man wird doch z. B. nicht ernstlich den jüngst erschienenen Fall *Hamperl-Dienst*, der dank der chemischen Analyse als eine Kerasinstoffwechselstörung erkannt worden ist, bloß deshalb von einem *Gaucher* abtrennen wollen und ihn womöglich mit einem Eigennamen belegen, weil er in der Ausdehnung des Prozesses über die Grenzen hinauschießt, die *Pick* einem *typischen* Gaucher gesetzt hat, d. h. weil in ihm die Gaucherzellen außer in Leber, Milz, Lymphknoten und Knochenmark auch in Nebennieren, Tonsillen, Thymus, Lungen und Darmschlauch gefunden worden sind.

Sowohl dieser Fall, als auch die Fälle *Oberling*, *Rusca*, *Reber*, *Rowland* und unser Fall beweisen zur Genüge, daß die engen Grenzen für den „Morbus“ Gaucher und Niemann-Pick nicht mehr einzuhalten sind, daß eine Beeinträchtigung des Krankheitsbildes durch Ausdehnung und Lokalisation ganz zwecklos ist. Uns will scheinen, daß im gegebenen Augenblick der „Typus Gaucher“ und der „Typus Niemann-Pick“ eben als *Typen* aufzufassen sind, als weite Inbegriffe der jeweiligen, durch die chemische Analyse feststellbaren Lipidstoffwechselstörung. Will man sich aber dahin einigen, so fallen die oben angeführten Meinungsverschiedenheiten in nichts zusammen. Wir hätten dann ein großes Kapitel von Lipidstoffwechselanomalien (Xanthosen nach *Rowland*) vor uns, die ihrer chemischen (auch mikroskopisch-chemischen und morphologischen, nicht aber *symptomatologischen*) Unterlage nach in Störungen des 1. Cholesterinstoffwechsels; 2. Neutralfettstoffwechsels; 3. Phosphatidstoffwechsels; 4. Kerasinstoffwechsels usw. einzuteilen wären. Je nach der vorwiegenden Beteiligung der Haut, der inneren Organe oder des Knochensystems (die jeweiligen mengenmäßigen Verhältnisse lassen sich dabei nicht überblicken) hätten wir 1. ekto-dermale Formen; 2. viscerale Formen; 3. ossuäre Formen vor uns.

Eine Erstreckung der Erkrankung auf das Säuglingsalter, Kindesalter und spätere Jahrzehnte wäre zu berücksichtigen.

In diese Einteilung würden nun alle bis hierzu bekannten Fälle hineinpassen; evtl. neu zu entdeckende würden sich auch mit Leichtigkeit in dieselbe einreihen lassen. „Mischformen“ könnte man sich höchstens auf chemischer Grundlage vorstellen. Wollte man nun die alte Nomenklatur gelten lassen, so wäre ein „Typus *Gaucher*“ der Inbegriff einer Kerasinstoffwechselstörung. Alle Fälle, denen diese Stoffwechselanomalie zugrunde liegt, würden zum Typus *Gaucher* gehören. Je nach der evtl. Ausdehnung und Lokalisation des krankhaften Vorganges würden wir viscerale und ossuäre, kindliche und adulte Formen des Morbus *Gaucher* erkennen.

Sollte es sich um eine Störung des Phosphatid- und Cholesterinstoffwechsels handeln, müßte der „Typus *Niemann-Pick*“ zusammenfassend eingreifen. Es wären da zu unterscheiden: die viscerale Säuglingsform (die früher „typische“ Form von *Pick*), ihr gegenüber die Skelettform, welche — da vorwiegend mehr auf die Knochen und nicht die lebenswichtigen inneren Organe beschränkt — sich auf ein späteres Kindesalter erstreckt (*Christian, Russel S. Rowland* u. a., *unser Fall*). Die Überflüssigkeit des von *Pick* aufgestellten Morbus *Christian* leuchtet solchenfalls von selbst ein.

Bei Cholesterin- und Neutralfettstoffwechselstörung hätten wir außer der visceralen Xanthomform (bei Diabetes, Ikterus), auch eine ektodermale Form, die sich bekanntlich in einer im Fortschreiten begriffenen xanthomatösen Infiltration der Haut äußert (*Arzt, Rosenthal* und *Braunisch, Olessoff* und *Selisky*), zu verzeichnen. Skelettformen von diesem Stoffwechseltypus sind bis heute noch nicht beschrieben, sind aber durchaus wahrscheinlich.

Zum Schluß möchten wir noch einiges zur Ursache und Entstehungsweise des Leidens sagen. Wir haben in unserer ersten Arbeit die Ansicht vertreten, daß es sich in den besprochenen Fällen um eine angeborene primäre Störung des Lipoidstoffwechsels handelt. Wir haben auch evtl. eine konstitutionell bedingte Zellschädigung gelten lassen, die dazu führt, daß die Lipide in den Zellen nicht nur abgelagert, sondern festgehalten und angehäuft werden. Die Ursache schien uns, wie auch allen Forschern, die sich bisher mit der Frage beschäftigt haben, unbekannt. Heute möchten wir zu der Sache folgendes bemerken. Es erscheint uns wahrscheinlich, daß den besprochenen Stoffwechselanomalien eine *Mutation* zugrunde liegt, eine genotypisch bedingte erbliche Erkrankung des Mesenchymalgewebes, die sich rezessiv vererbt und nur bei Inzucht in Erscheinung tritt. Demnach ist es unserer Meinung nach hoffnungslos, bei dieser Krankheit nach einer anderen Ursache zu forschen. Die Ursache liegt in der Erbmasse; die Erbllichkeit ist augen-

scheinlich, denn es handelt sich ja um ein ausgesprochen familiäres Leiden. Die Bevorzugung der jüdischen Rasse ist hierbei zu berücksichtigen. Bekanntlich sind Ehen mit Blutsverwandten in derselben besonders häufig. Jedenfalls muß zugegeben werden, daß eine Beweisführung der gegebenen Anschauung äußerst schwierig zu erbringen ist, denn wie gesagt, vererbt sich das Leiden recessiv und ist deshalb viel schwieriger im Stammbaum zu verfolgen, als ein solches, welches sich dominant vererbt.

Für die entstehungsgeschichtliche Betrachtung wird aber solchenfalls die Anomalie einer *primären* Lipoidstoffwechselstörung erheblich in Frage gestellt. Viel näher liegt die Annahme, daß die Entstehung der Xanthomatosis auf einer primären Dekonstitution der Zellen beruht, welche erst *sekundär* die verschiedenen Lipide (Phosphatide, das veresterte Cholesterin u. a. m.) in sich speichern. Damit verliert die Hypercholesterinämie aber ihre primäre Bedeutung für das Zustandekommen der essentiellen Xanthomatose, was in letzter Zeit schon von verschiedener Seite betont wurde. Ihr bleibt nur die Rolle einer symptomatologisch wichtigen Begleiterscheinung, welche um so deutlicher in Erscheinung tritt, je stärker im Verlauf der Krankheit der cholesterinausscheidende Apparat der Leber leidet (*Rosenthal* und *Braunisch*).
