

(Aus dem Ukrainischen Pathologisch-anatomischen Institut. — Direktor:
Prof. N. F. Melnikow-Raswedenkow.)

Morbus Gaucher in der U. d. S. S. R. Zugleich Beitrag zur pathologischen Anatomie.

Von

Dr. Berta Dubinskaja und Dr. Anaida Melnikowa-Raswedenkowa.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. August 1929.)

I. Einleitung.

Die Statistik der klassischen Untersuchung von *L. Pick* über den Morbus Gaucher zeugt davon, daß diese Erkrankung in der Sowjetliteratur keine genügende und entsprechende Beachtung gefunden hat; in dem genannten Werke ist nämlich kein Fall aus den Sowjetrepubliken erwähnt, abgesehen von demjenigen von *Paschin* und *Kritsch*, den *L. Pick* zu der Gruppe von Fällen zählt, die fälschlicherweise als Morbus Gaucher angesprochen worden sind.

Wenn aber die Kasuistik der vorliegenden Frage in der Weltliteratur von keinen Fällen aus der Sowjetunion bereichert ist, so bedeutet das wohl kaum, daß diese Erkrankung in der Union überhaupt nicht vorkäme. Es muß bemerkt werden, daß die Statistik dieser Krankheit in jüngster Zeit ihren Charakter wesentlich geändert hat und die Kurve der Häufigkeit der Splenomegalie Gaucher einen scharfen Aufstieg darstellt. *L. Pick* weist darauf hin, daß von den 39 sichergestellten Fällen dieser Erkrankung, die seit 1882—1926 beschrieben und durch Autopsie bzw. Splenektomie bestätigt worden sind, 22 in den 7 letzten Jahren dieses Zeitraumes vorkamen, während in den vorangegangenen 36 Jahren nur 17 Fälle zur Beobachtung kamen. Das von uns im Ukraine Pathologisch-anatomischen Institut untersuchte Material betrifft 3 Fälle von Splenomegalie. Wenn man das Material des Artikels von *L. Pick* (das bis 1926 39 Fälle zählte) mit unseren 3 Fällen, demjenigen von *Iosejowitsch-Derman* (der auf dem Pathologen-Kongreß des U. S. S. R. in Kiew 1927 demonstriert wurde und aus dem Charkower Institut für Laborat. Diagnostik, Leiter Prof. *S. L. Ehrlich*, stammt), den weiteren 2 Fällen von *Pick*, den 5 Fällen von *Mühsam*, welch letztere in der Berliner Medizinischen Gesellschaft

vorgestellt worden sind (Februar 1929) und teils von ihm schon früher geschildert wurden, und den weiteren 5 Fällen der Amerikanischen Literatur (*Cushing u. Stout, Bloom u. Kern, Klercker u. Junghagen, Santee* 1926—1927) zusammenstellt, so beträgt die Gesamtzahl der bis jetzt veröffentlichten Fälle von wahrem Morbus Gaucher etwa 55. Diese Zahl läßt sich jetzt noch steiler ansteigen, da dem Ukrain. Pathologisch-anatomischen Institut noch 2 typische Fälle aus dem Institut für Pathologische Anatomie Saratow und aus dem 1. Arbeiterkrankenhaus Kiew samt mikroskopischen Präparaten mitgeteilt sind. Vor kurzem erschien im amerikanischen Schrifttum eine Mitteilung über 11 Fälle von Morbus Gaucher, die in den vorangegangenen 12 Jahren den Verfassern (*S. Welt, N. Rosenthal u. B. S. Oppenheimer*), zur Beobachtung kamen und darunter nur 1 Fall von *M. S. Reuben* im Jahre 1924 beschrieben war. Außerdem hat dem Ukrain. Pathol. Institute der Moskauer Priv.-Doz. *P. A. Barchasch* brieflich über 2 Fälle von Morbus Gaucher bei jüdischen Geschwistern mitgeteilt. (1929.) Eine derartige Bereicherung des Schrifttums durch Kasuistik über die aufgeworfene Frage zerstört nach Meinung von *L. Pick* weitgehend den Nimbus der Seltenheit, der jene Erkrankung stets umgeben hat. Von diesem Standpunkte aus leidet der Morbus Gaucher als klinischer Faktor keine so große Einbuße, als daß er nur ein theoretisches Interesse dargestellt hätte.

Diese Erkrankung hat nämlich nicht nur die Bedeutung eines ungeheuren, von der Natur von selbst verwirklichten Versuchs, der in eine Gruppe mit Versuchen der vitalen Färbung und der experimentellen Cholesterinämie zusammengefaßt werden muß. Zweifellos hat der vorliegende Typus der Splenomegalie auch eine selbständige praktische Bedeutung als klinische Einheit. Die moderne Beleuchtung der entsprechenden klinisch-histologischen und chemischen Tatsachen fördert die genaue und scharfe Charakterisierung dieser Krankheit, in dem sie deutlich von ähnlichen oder verwandten Leiden abgegrenzt wird. Diese im Lichte der modernen pathologisch-anatomischen Anschaulungen in ihrer Entstehungsweise mit Bestimmtheit erforschte Erkrankung, welche somit die Möglichkeit einer genauen Diagnosestellung und einer sicheren Unterscheidung ihrer Formen erfährt, gewinnt die Bedeutung einer konkreten Größe in der Klinik der Splenomegalien.

Das tatsächliche Material (Abbildungen, Mikrophotogramme, Organe, Organpräparate) ist im Ukrainischen Pathologisch-anatomischen Institute (Leiter Prof. *N. F. Melnikow-Raswedenkow*) aufbewahrt; es wurde hierher sowohl zum eingehenden Studium (Fälle von Prof. *V. Z. Tomaschewitsch*, Theodosia 1913, und Fall von Prof. *A. P. Krymow*, Kiew 1927) als auch zur Klärung einiger uns hier angehenden Eigentümlichkeiten der Histogenese des Morbus Gaucher überwiesen, was mittels Gegenüberstellung der Fälle erzielt wurde [so im Falle von *A. W. Davidson*,

Ž. sovrem. Chir. (russ.) 1/2, Liefg 3 (1927) und im Falle von Dr. A. N. Sokolow-Kiew (1929), deren mikroskopische Präparate uns im vorerwähnten Institut von Prof. S. A. Monogenow und Dr. A. N. Sokolow in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt worden sind].

Das ganze gesammelte Material wurde von uns unter Leitung des Prof. N. F. Melnikow-Raswedenkow untersucht. In seinem uns im Manuskript bekannt gewordenen Artikel (welcher demnächst in den Arbeiten der Ukrainischen Akademie der Wissenschaften zu erscheinen hat) spricht sich Prof. Melnikow-Raswedenkow sehr eingehend über viele Fragen dieser Erkrankung aus, die im Hinblick auf die Umwelt der Kranken, auf das Rassenstudium und teils auch im geschichtlichen Sinne Beachtung verlangen.

II. Klinik, Symptomatologie und Diagnostik des Morbus Gaucher.

In beiden hier angeführten Fällen war Entmilzung vorgenommen.

Fall 1. Kam im städtischen Krankenhaus zu Theodosia zur Beobachtung. Er wurde am 21. VIII. 1913 von Prof. V. Z. Tomaschewitsch operiert und Prof. N. F. Melnikow-Raswedenkow zur pathologisch-anatomischen Untersuchung überlassen. Dieser Fall wurde ganz kurz als ein Fall von operierter Splenomegalie ohne Diagnose von V. Z. Tomaschewitsch im Bericht des erwähnten Krankenhauses als kurzer Auszug aus der Krankengeschichte veröffentlicht. Am 27. I. 1927 hielt Prof. N. F. Melnikow-Raswedenkow in der Sitzung der Charkower Zweiggesellschaft der Gesellschaft der ukrainischen Pathologen einen Vortrag darüber mit Demonstration von Präparaten. Wir selbst haben Präparate dieses Falles in der Allsowjetischen Tagung der Pathologen in Kiew (15. bis 20. IX. 1927) demonstriert. Hierunter soll ein Auszug aus den Berichten des städtischen Krankenhauses in Theodosia, 1912—1913, angeführt werden, wo dieser Fall Erwähnung findet.

Patientin Chaja K., 48 Jahre, Jüdin, am 15. VIII. 1913 aufgenommen mit Klagen über Schmerzen und Geschwulst in der linken Hälfte des Bauches. Die Mutter der Patientin hatte 11 Kinder, von denen 8 am Leben blieben. Sie starb mit 46 Jahren nach einer 2 Wochen anhaltenden Hämoptoe. Vater starb im Alter von 70—80 Jahren ganz plötzlich. Patientin wurde als kräftiges Kind geboren und entwickelte sich gut; im 3. Lebensjahr Masern, mit 12 Jahren 4 Wochen lang krank (angeblich Typhus), mit 13 Jahren 3—4 Monate fieberkrank, wurde behandelt und erholte sich. Menses im 14. Lebensjahr, während des 1. Jahres trat die Menstruation mit Zwischenräumen von 2—4 Monaten auf, dann kamen sie regelmäßig alle 3 Wochen, dauerten 6—7 Tage, waren schmerzlos. Heirat mit 22 Jahren. Durch die Ehe wurde der Charakter der Menstruation nicht verändert; Patientin hatte 7 Schwangerschaften. 1. Geburt im 23. Lebensjahr, gesunder Knabe, lebt noch. 2. Geburt nach 2—3 Jahren, gesundes Mädchen, 3. nach 1½ Jahren Mädchen, das an einer Kinderkrankheit starb. Die 4. Geburt, nach einem weiteren Jahr, Mädchen, das noch lebt, 5. Geburt Zwillinge, Entbindung im 7½. Schwangerschaftsmonat; ein toter Knabe, ein Mädchen, lebte 4 Tage. Die 6. Geburt erfolgte im 7. Monat, Mädchen, das nach 2 Wochen starb; 7. Schwangerschaft endete im 4½. Schwangerschaftsmonat mit einer Frühgeburt (die Mutter stand damals im 40. Lebensjahr). Vor der letzten Schwangerschaft traten die Menses unregelmäßig auf mit Zwischenräumen von 3—4 Monaten. Nach der Frühgeburt stellte sich der regelmäßige Menstruationszyklus nicht wieder her und mit 42 Jahren kam die Blutung endgültig zum Stillstand. Während der Wechseljahre fühlte sich die

Kranke schlecht: sie hatte Schmerzen im Kreuz, Druckgefühl im Bauch, Schwere im Magen, in der linken Seite und in der linken Hälfte des Bauches. Sie wandte sich an Ärzte, die eine vergrößerte Milz fanden, Fieber diagnostizierten und ihr Chinin verschrieben. So verliefen die 8 letzten Lebensjahre der Kranken. Diese ganze Zeit über fühlte sie ein starkes Unwohlsein (jedoch ohne beträchtliche Schmerzen), sie war schwach, verlor die Eßlust; magerte ab. In der letzten Zeit merkte die Kranke eine Geschwulst im linken Epigastrium, welche in den letzten 3—4 Monaten stark zunahm. In den beiden letzten Wochen starke Schmerzen in der linken Seite, im Magen, auch Übelkeit und Erbrechen. Darmtätigkeit die ganze Zeit normal. Keine Blutungen aus dem Magendarmschlauch.

Untersuchungsbefund: Schwache, abgezehrte Frau. Sclerae leicht gelbsüchtig; Gesichtsfarbe leicht bronzefarben; auf der Haut des Bauches, des Rückens und der Brust zahlreiche stecknadelkopfgroße, grallrosa gefärbte Flecke, die erst in den 2—3 letzten Monaten auftraten. Klagen über bedeutende Schwäche, Schwindel. *Lungen* o. B. Über den großen Gefäßanämisches Geräusch. Herzton rein. Gefäßwandungen etwas hart. Am Bauch die ganze linke Hälfte einnehmende, bei der Atmung sich nicht verschiebende Geschwulst. Die etwas schräg gelegene, die Mittellinie des Bauches überragende Geschwulst besitzt eine höckerige Oberfläche; man kann kleine Knötchen und 2—3 hühnereigroße Knoten durchfühlen. Betastung schmerhaft. Klagen über starke, von Zeit zu Zeit zunehmende Schmerzen im linken Epigastrium. Bei der Perkussion scheint die Geschwulst bis an den Eingang ins kleine Becken zu reichen. *Oberlebergrenze* im 5. Intercostalraum, sie verläuft längs der vorderen Subaxillarlinie und dem oberen Rande der 7. Rippe. Leber tritt um $2\frac{1}{2}$ Finger unter dem Rippenbogen hervor. Übelkeit, starke Abmagerung. Magen nicht erweitert, bei der Betastung nicht schmerhaft. Weder Stuhlverhaltung, noch Durchfälle. Harnmenge 1500—2000 ccm in 24 Stunden. Reaktion schwach sauer, spezifisches Gewicht 1018—1021, o. B. Harnlassen nicht schmerhaft, die Kranke entleert 5—7 mal in 24 Stunden, große Mengen. *Gebärmutter* klein atrophisch. Bei dem am 21. VIII. 1913 vorgenommenen Bauchschnitt zeigte sich die Geschwulst als stark vergrößerte, von glänzendem Bauchfell bedeckte Milz. Größe, Lage und Form des Magens normal. *Leber* vergrößert, dunkelrot, mit einem Stich ins Braune, ohne Knoten. *Gallenblase* mäßig durch Galle ausgedehnt, o. B. Anderweitige Veränderungen der Bauchhöhle fehlen. Gewicht der entfernten Milz 1386 g, 29 cm lang, 13,5 cm breit und 1 cm dick; Breite des Stieles 16 cm. Milzoberfläche glatt. Hier und da walnußgroße und noch größere Vorwölbungen. Am unteren Rande ein zungenförmiger Fortsatz. Milzpulpa dunkelrot; stellenweise von weißlichen Punkten durchsetzt. Lymphknötchen undeutlich. Nach der Operation lange Zeit Fieber; beträchtliches Schwächegefühl. Ausgang der Operation günstig. Die letzten Nachrichten über diesen Fall beziehen sich auf den Zeitpunkt von 9 Monaten nach dem Eingriff.

Fall 2 wurde in Kiew in der Chirurgischen Abteilung des 2. Arbeiterkrankenhauses beobachtet. Operation am 25. II. 1927 durch Prof. A. P. Krymow. Zur pathologisch-anatomischen Diagnostik Prof. N. F. Melnikow-Raswedenkow überlassen. Von D. N. Dumbadze in der Sitzung der Kiewer Chirurgischen Gesellschaft am 16. V. 1927 mitgeteilt. Von demselben als „Fall von Morbus Gaucher“ in der Zeitschrift *Vestn. Chir.* (russ.) 1921, Nr 31 beschrieben. Von uns auf dem Pathologen-Kongreß des U. S. S. R. zu Kiew (15. bis 20. IX. 1927) vorgewiesen.

Krankengeschichte: Patientin T. Stsch., 18jähriges Mädchen aus Njeschin, am 17. II. 1927 in die Chirurgische Abteilung des 2. Arbeiterkrankenhauses in Kiew aufgenommen mit Klagen über Schmerzen im linken Epigastrium, die sich nach grober Nahrung steigerten. Sonst keine Verdauungsstörungen. Stuhl täglich von selbst. Patientin fühlt sich seit 2 Jahren krank. Beginn der Erkrankung nicht

akut, es erschien eine hühnereigroße Geschwulst, die zeitweise größer wurde und so sehr an Umfang zunahm, daß die Patientin gezwungen war das Krankenhaus aufzusuchen. Beim Heben schwerer Gegenstände war die Geschwulst schmerhaft. Erbliche Belastung fehlt. Vater und Mutter der Kranken am Leben und gesund. 4 Brüder und 2 Schwestern stets gesund, und haben außer Typhus im Jahre 1920 an keiner Krankheit gelitten. Als Kind hatte die Kranke Masern und Flecktyphus. Menses im 17. Lebensjahr; stark, von 4 tägiger Dauer und dermaßen schmerhaft, daß die Patientin 4 Tage das Bett hütete. Nach der 1. Menstruation trat ein $1\frac{1}{2}$ Jahre langes Intervall auf und erst am 18. II. 1927 traten die Menses wiederum auf, dauerten wieder 4 Tage, waren aber nicht mehr so schmerhaft.

Untersuchungsbefund (nur die krankhaften Veränderungen angegeben): Glottisreflex stark herabgesetzt, Hornhautreflex fehlt, das Kniephänomen normal. Über Schenkel und Unterschenkel feine bläuliche, wie traumatische Blutsuffusionen ausschende Flecke. Nach der Operation Gelbsucht. Bauch hängt im mittleren Teile herab und im linken unteren Teil etwas vorgewölbt. In der linken Hälfte des Bauches leicht eine große Geschwulst tastbar; sie liegt in dem Raum von dem Mittelpunkt zwischen dem Schwerfortsatz und dem Nabel und einem 1 cm unterhalb der Sp. iliac. ant. super. befindlichen Punkt; rechts die Grenze der Geschwulst $2\frac{1}{2}$ cm nach innen zu von der Lin. mammil. dextr. Geschwulstoberfläche grobhöckerig. Geschwulst beweglich, leicht nach oben und nach links verschiebbar. Im Liegen wechselt die Lage der Geschwulst nur wenig, die Höckerigkeit und derbe Konsistenz derselben, namentlich ihres unteren Pols tritt dabei deutlicher zutage; sie ist bei der Palpation nicht schmerhaft, eiförmig gestellt, 18 cm lang und 12 bis 15 cm breit. Verschiebt man die Geschwulst von oben her nach unten, so setzt sich ihr breiter Ansatz bis zur Kuppe des Zwerchfells fort. Perkussion der Geschwulst ergibt in der oberen Hälfte einen dumpfen, in der unteren einen gedämpften, tympanischen Ton.

Entmildung am 25. II. 1927. Stark vergrößerte, an der Hinterwandung des Zwerchfelles anhaftende Milz mit kurzem Stiel. Unterhalb der Milz lag eine zweite Geschwulst (Nebenmilz), derselbe saß auf einem gefäßreichen Stiel und

Tabelle I. Blutuntersuchung vor und nach der Operation.

war mit dem Gekröse des Dünndarms verlötet. Nach Unterbindung des Stieles wurde auch der 2. Tumor entfernt. Leber vergrößert, ihre Oberfläche glatt. Uterus und Adnexe in ihrer Entwicklung zurückgeblieben (rudimentär). Verlauf nach der Operation 1 Monat lang durch Fieber (Temperatur bis 38,8°), Durchfall, Erbrechen, Gelbsucht, Erscheinungen einer Induration und Schmerzhaftigkeit der Narbe und geringe pneumonische Erscheinungen verwickelt. Die Wunde heilte in 10 Tagen. 40 Tage nach der Operation Entlassung der Kranken in gutem Zustande. Beiliegende Tabelle zeigt den morphologischen Bestand und die Eigenschaften des Blutes vor und nach der Operation.

Gewicht der entfernten Milz war 1455, das der Nebenmilz 145 g, zusammen also 1600 g. Nachrichten über die Kranke liegen vom Juni 1929 vor. Sie ist gesund und fühlt sich wohl.

Fall 3 wurde von *A. Davidson* in der Chirurgischen Klinik der Universität Saratow beobachtet und von ihm im Ž. sovrem. Chir. (russ.) 23, Liefg 9 (1927) beschrieben. Er betrifft eine Entmilzung bei Splenomegalie Gaucher bei einem 9jährigen russischen Knaben. Krankheitsbeginn im 5. Lebensjahr, als eine Geschwulst in der linken Hälfte des Bauches nachgewiesen wurde und heftige häufige Nasenblutungen auftraten. Familiäre Belastung und pathologische Pigmentation der Haut nicht zu beobachten. Die 25. X. 1926 entfernte Milz wog 1915 g, ihre Oberfläche war glatt. Die Operation hatte einen günstigen Ausgang: $2\frac{1}{2}$ Jahre nach dem Eingriff war das Kind gesund und munter. Die Blutanalyse ergab ein normales Bild. Die histologischen Präparate dieses Falles wurden uns, wie gesagt, zur Untersuchung überlassen.

Fall 4 wurde von Dr. *A. N. Sokolow* (Kiew) im 1. Arbeiterkrankenhaus Kiew Juni 1929 beobachtet und vor der Operation als M. G. diagnostiziert. Er betrifft eine Entmilzung bei einem 18 jährigen jüdischen Mädchen, die an Splenomegalie und heftigen Zahnfleischblutungen litt. Die Schwestern der Kranken sind auch wegen ähnlichen Erscheinungen derselben Krankheit verdächtig. Die 1. VII. 1929 entfernte Milz wog 1824 g, ihre Oberfläche zeigte sich glatt, doch recht lappenförmig (lobatum). Der allgemeine Zustand nach der Operation bis jetzt (Ende 1929) günstig. Mikroskopische Untersuchung (Prof. Dr. *N. Melnikow-Raswedenkow*) zeigte eine diffuse Infiltration mit typischen Gaucherschen Zellen.

In 3 von den 4 eben erwähnten Fällen betraf die Erkrankung Frauen. *L. Pick* hat in seiner Übersicht die vorwiegende Veranlagung von Frauen zu dieser Erkrankung anerkannt und ihr Verhältnis, das laut Angaben oben angeführter Forscher als 4:1 darstellen soll, als zu hoch gegriffen beurteilt. Auf Grund des von ihm analysierten Materials (39 Fälle), in dem 25 Frauen auf 14 Männer entfielen, meint er, dies Verhältnis wäre etwas geringer als 2:1. Von den Fällen des Morbus Gaucher, die in der Sowjetunion vorgekommen sind, betrafen die beiden eben genannten Frauen, der Fall von *Davidson* (aus Saratow) einen 9jährigen Knaben. Der Fall von *Iosefowitsch-Derman* (Charkow), welcher bei der Tagung der Pathologen in Kiew (September 1927) ausgestellt wurde und aus dem Institut für Laboratoriumsdiagnostik des Gesundheitsamtes stammt (Direktor Prof. *S. L. Ehrlich*), betraf einen Mann von 35 Jahren. Im Falle von *Sokolow* wurde ein 18 jähriges Mädchen betroffen. Insgesamt mit den allgemeinen Angaben der Tabelle

von *L. Pick* gibt dieses ein Verhältnis von 28:16 zu erkennen, also ein geringeres als 2:1. Bezüglich der Nationalität der Betroffenen liegen Gründe zu der Annahme vor, daß die Juden zum Morbus Gaucher besonders veranlagt sind. *Mühsam* sah alle seine 5 Fälle bei Juden auftreten, ebenso wie die Fälle der obenerwähnten amerikanischen Autoren. Von den Fällen, welche wir anführen, betrafen 5 ebenfalls Juden (unser ersterer Fall, diejenige von *Iosefowitsch-Derman, Sokolow und Barchasch*), 1 Fall betraf einen Ukrainer (Kiew), die Nationalität eines Kranken (des Knaben aus Saratow) ist russisch. Das nächste wichtige Kriterium bildet bei der Diagnostik des Morbus Gaucher das Alter. Der Beginn der Erkrankung fällt ins frühe Kindesalter, und möglicherweise kommt das Kind schon damit zur Welt. So findet man in den 39 Fällen des europäischen Schrifttums 11 mal den Morbus Gaucher in einem Alter zwischen 3 und 14 Jahren und 3 Fälle, da die Erkrankung im Säuglingsalter in Erscheinung trat (8 bzw. 12 Monate), wobei die Entwicklung der ersten Erscheinungen sogar noch früher, mit 6 Monaten, beobachtet wurde. In den obenerwähnten Fällen der Sowjetunion bestand die Erkrankung bei Erwachsenen nicht über 1—8 Jahre (die Fälle von *Tomaschewitsch, Krymow, Iosefowitsch-Derman*), und es gelang nicht, Frühsymptome dieser Krankheit in der Jugend nachzuweisen. In dem Falle von *Davidson* (Knabe von 9 Jahren) wurde die Erkrankung im 5. Lebensjahr entdeckt. Nimmt man somit an, die Diagnose sei in diesen letzteren Fällen spät gestellt worden und die Krankheit habe schon früher bestanden, dann muß der Ausgangspunkt des Leidens weit im Kindesalter zurückliegen. Der dauernde, Jahre und Jahrzehnte lang vor sich gehende „ultrachronische“ Prozeß (*L. Pick*) ist eins der wichtigsten Momente in der klinischen Symptomatologie des Morbus Gaucher. *Brill-Mandlebaum* nehmen an, die Durchschnittsdauer betrage 20 Jahre. Die Höchstdauer beträgt nach *Schlagenhaufer* 36 Jahre. Das höchste Alter, in dem der Morbus Gaucher noch auftrat, war unter den Fällen von *L. Pick* 56 Jahre. Familiäre Belastung, die in einem Drittel der bisher veröffentlichten Fälle nachweisbar war, bestand in 4 Fällen aus der Sowjetunion nicht. In Fällen von *Sokolow* und *Barchasch* die Geschwister sind verdächtig. Die Krankheitsscheinungen am Beginn und Verlauf von Gaucher sind besonders von *Pick* so eingehend geschildert worden, daß hier nur auf einige Punkte und besonders die in unseren Fällen abweichenden, eingegangen werden soll. Die Steigerung der Krankheitszeichen im Verlauf des Leidens wird hauptsächlich durch die Vergrößerung der Milz, aber auch der Leber, bedingt. Die periodisch auftretenden Schmerzen im linken Epigastrium, die in unseren beiden hier erörterten Fällen auftraten, können durch Anspannung des Lig. suspensorium der Milz, durch Perisplenitis, Druck der vergrößerten Milz auf die benachbarten Organe bedingt sein. In einigen

Fällen wird dadurch eine ganze Reihe von Erscheinungen bedingt, wie Störung der Herztätigkeit, Polyurie, Hydronephrose, Verstopfungen, Magenschmerzen; alles dies sind zwar keine beständigen, aber nichtsdestoweniger wichtige Merkmale. Die Unbeständigkeit dieser Symptome war auch bei uns bemerkbar, so wurden Übelkeit und Erbrechen im 1. Falle festgestellt, im 2. aber nicht. Die weitere Vergrößerung der Milz führt zur Vergrößerung der Leber. In den von uns erörterten Fällen erreicht die Milz erhebliche Ausmaße: im 1. Falle (dem aus Theodosia) erstreckte sie sich bis 2 Querfinger unterhalb des Nabels, in dem 2. Kiewer Falle stand sie 1 cm unterhalb der Sp. iliaca ant. sup. Abmagerung war nur im 1. Falle ausgeprägt. Im 2. Falle hatte der Ernährungszustand nicht gelitten, das Unterhautfettgewebe und die Muskulatur waren gut ausgebildet. Somit kann der körperliche Zustand des Kranken, ungeachtet der stark vergrößerten Milz und Leber, wenig berührt bleiben, wie es *L. Pick*, in Anlehnung an *Brill-Mandlebaum*, bereits hervorgehoben hat. Nach unseren 2 Fällen darf geschlossen werden, daß das Alter des Kranken und die Dauer des Leidens von großer Bedeutung dafür sind: bei dem 48jährigen Kranken, bei dem die Krankheit seit 8 Jahren bestanden hatte, war die Abmagerung stärker als bei dem 18jährigen Mädchen, die 2 Jahre lang krank gewesen war. Die abnorme, in Lokalisation und Färbung äußerst mannigfaltige Hautpigmentierung, die in das Gebiet der Hämochromatose gehört, war auch in unseren beiden Fällen vorhanden. Sie fehlte dagegen in dem Fall des 9jährigen Knaben (*Davidson*), wo es sich noch um ein Frühstadium handelte. Die auch oft beobachtete sog. „hämorrhagische Diathese“, wo die Blutungen auch die verschiedensten Lokalisationen zeigen, waren in unseren Fällen in Form von Hautblutungen vorhanden. Daneben kam auch Nasenblutung vor, wie es *Davidson* (Saratow) für seinen Fall besonders hervorhebt, Zahnfleischblutung wie im Falle von *Sokolow* (Kiew) und die hämorrhagische Diathese in Fällen von *Barchasch* (Moskau). Nach *Charles Oberling* kann sich im Zusammenhang mit der hämorrhagischen Diathese ein dem Skorbut entsprechendes Bild entwickeln, das den Verlauf der Hauterkrankung wesentlich beeinflußt. Die zunehmende Gingivitis erschwert das Kauen, wodurch die Periode herabgesetzter Ernährung einsetzt und Kachexie sich entwickelt. Das *Blutbild* zeigt auch frühzeitige Veränderungen. Leukopenie wurde zwar von *Gaucher* selbst in Abrede gestellt; spezielle Untersucher weisen aber auf eine auf Rechnung der Neutrophilen oder Lymphocyten zustande kommende Leukopenie hin. Im weiteren Verlauf wird eine hypochrome Anämie von chlorotischem Typus mäßigen Grades beobachtet. Der Hämaglobingehalt kann bis auf 35% sinken (*Pick*). Die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen bleibt normal. *Kraus, Lippmann, Zadek*,

Mienzil, Pick-Schmieden haben Thrombopenie beobachtet. Pathologische Bestandteile (Normoblasten, Myelocyten u. a.) werden sehr selten vorgefunden. Gaucher-Zellen wurden noch nie im strömenden Blute nachgewiesen.

In dem 1. von uns besprochenen Falle wurde das Blut vor der Operation nicht untersucht. Im Falle von *Krymow* wurde vor dem operativen Eingriff Leukopenie und Thrombopenie (18000) nachgewiesen, die sich nach der Entmilzung ausglich (208560). In dem von *Davidson* geschilderten Falle fand die Änderung im Blutbild ihren Ausdruck im Schwunde der Leukopenie (3200 Leukocyten bei 30,5% Neutrophilen), die leukocytäre Formel wurde normal und das Hämoglobin stieg von 53% bis auf 88%, wobei die Blutgerinnung zur Norm zurückkehrte (4 Minuten anstatt 13 Minuten).

Hinsichtlich der Beteiligung anderer Organe sei auf die Arbeiten von *L. Pick* verwiesen, der ja auch eine besondere „ossuäre“ Form des Gaucher beschrieben hat; ebenso sei hinsichtlich des Ausgangs, Lebensdauer und Todesursache auf ihn verwiesen, da uns eigene Erfahrungen darüber fehlen.

Für die Diagnosestellung der *Gaucherschen* Krankheiten haben die verschiedenen besprochenen Krankheitsanzeichen nicht die gleiche Bedeutung. Das Wichtigste ist natürlich die starke Milzvergrößerung, Hautpigmentierung, Vorgeschichte usw.

In zweifelhaften Fällen kommt besonders die von *L. Pick* empfohlene Milzpunktion in Betracht. So konnten *Bernstein, Reuben* und *H. Lippmann* durch mikroskopische Untersuchung des Milzpunktates ohne Mühe Gaucher-Zellen im frischen Präparat und im Ausstrich entdecken. In den Händen eines erfahrenen Klinikers ergibt dieses Verfahren zweifellos den Weg zu einer sicheren und rasch zu stellenden Diagnose. *Mühsam* warnt jedoch vor einer Milzpunktion in Anbetracht ihrer Gefährlichkeit und schlägt anstatt dessen eine Knochenpunktion zur Gewinnung von Knochenmark vor. Die Sternalpunktion liefert zu spärliches Material, die Femoralpunktion ist zu schwierig, deshalb schlägt er die Punktion des Unterschenkels vor.

III. Makroskopische pathologische Anatomie des Morbus Gaucher.

Das pathologisch-anatomische Material der hier erörterten Fälle besteht aus 2 durch Entmilzung gewonnenen Milzpräparaten.

Das Gewicht der Milz war im 1. Falle (aus Theodosia) 1386 g, im Kiewer Fall 1455 g. Weder in dem einen noch in dem anderen Falle hatte sie die Mittelgröße erreicht, die nach *L. Pick* für Erwachsene 2700 g beträgt. Im Vergleich zu den riesigen Ausmaßen der Milz in den Fällen von *Brill-Mandlebaum-Libmann* (8100 g) und in demjenigen von *Bovaird* (6250g), war die Milz in unseren Fällen ver-

hältnismäßig klein. Somit können wir an Hand der beiden erörterten Fälle die Angabe von *Ch. Oberling*, daß der Morbus Gaucher unter allen bekannten Splenomegalien durch die Ausmaße der Geschwulst hervorragt, keineswegs bestätigen. Die Form der Milz bei Morbus Gaucher wird als eine vollkommen regelmäßige geschildert: „Die allgemeine Form ändert sich nicht“ (*Pick*). „La forme de l'organe est régulière“ (*Ch. Oberling*). Im Gegensatz dazu beobachteten wir eine beträchtliche Formänderung der Milz. Im 1. Fall (aus Theodosia) war am unteren Rande der Milz ein zungenartiger Fortsatz vorhanden. Im Kiewer Falle war die Verunstaltung noch bedeutender. Außer der 145 g wiegenden Nebenmilz wurde hier die ausgestreckte Form der Milz mit tiefen Einkerbungen bemerkt, die dem Organ eine Ähnlichkeit mit dem Os sterni und seiner Einteilung in Corpus und Manubrium verliehen. Zur Schilderung dieser eigentümlichen Milzform bei Morbus Gaucher führt *N. F. Melnikow-Raswedenkow* die Bezeichnung „*Lien lobatum Gaucheticum*“ ein als Analogon zum *Hepar lobatum syphiliticum* oder *carcinomatousum*. Die Milzoberfläche ist in unseren beiden Fällen höckerig. Im 1. Falle (aus Theodosia) war die Milzoberfläche feinhöckerig, lobulär. Es gab flache Höcker, die erbsen- bis kirschgroß waren und nur ab und zu sah man walnußgroße Vorwölbungen auftreten (Abb. 1). Im 2. Falle (von Kiew) war die Oberfläche großhöckerig.



Fig. 1.

Fig. 2.

Abb. 1. Fall von Morbus Gaucher aus Theodosia, 1913. Makroskopische Zeichnung der Milz in natürlicher Größe. Figur 1. — Oberflächenbild; 2. Figur — Ansicht des Durchschnittes. Das Oberflächenbild zeigt Höcker- und Furchenbildung, der am Durchschnitt drei große, rundliche, angiokavernöse Herde entsprechen; sie drängen die Kapsel höckerig vor. Neben den großen Herden sind am Durchschnitt noch ungefähr zehn kleinere kavernöse Herde zu sehen. Zwischen ihnen sind zahlreiche helle *Gauchersche* Bildungen wie Hirsekörner ausgestreut.

Die zahlreichen Höcker erreichten 5—6 cm in der Länge und 4 cm in der Breite (Abb. 2). Die Konsistenz der Milz war derb, die Milzpulpa ließ sich nur wenig abstreichen. Im 1. Falle erschien die Pulpa am Schnitt braunrot gefärbt. Auf der Schnittfläche sind große rundliche angiokavernöse Herde anzutreffen, die auf der Ober-



Abb. 2. Fall von Morbus Gaucher aus Kiew. 1927. Milzdeformation. Unregelmäßige Form des Organes mit großen lappigen Höckern, welche die Benennung Lien lobatum gerechtfertigt erscheinen lassen; die Abbildung beträgt $\frac{1}{6}$ der natürlichen Größe.

fläche der Milz die Höckerigkeit der Kapsel zur Folge haben. Außer den großen gibt es auch noch kleinere höhlenartige Herde. Zwischen ihnen befinden sich in Form weißer Pünktchen zahlreiche hellere Abschnitte der *Gaucherschen* Bildungen (Abb. 1, Fig. 2). Im 2. Fall ist die Schnittfläche von kavernösen Knoten und Knötchen von Kirschen- und Erbsengröße, die im Parenchym der Milz verstreut sind, gefleckt. Das übrige Gewebe ist homogen, von rötlichbrauner Farbe mit miliaren Einschlüssen in Form von gelblichbraunen Streifen und Punkten, die an Miliartuberkel erinnern, und zeigt auch rosa Fleckchen der Malpighischen Follikel. Die oben geschilderten Höhlenbildung, die das Aussehen mehr oder minder großer Herde haben und der Schnittfläche ein fleckiges Aussehen verleihen und die Organoberfläche höckerig gestalten, gehören zu den der Gaucher-Umwandlung der Milz eigenen sekundären Veränderungen und sind erweiterte bluthaltige Räume der Blutgefäße-Angiokavernome (Abb. 1



Abb. 3. Fall von Morbus Gaucher aus Kiew; Nebenmilz im Durchschnitt zweifach vergrößert. An drei Stellen befinden sich unter der Kapsel Gruppen von angiomatous cavernous formations, die für diese Krankheit charakteristisch sind.

rechts und Abb. 3). Diese kavernösen Gebilde sind bei Morbus Gaucher keine Seltenheit. Zuerst wurden sie von *E. Kraus* beschrieben, später von einer Reihe anderer Autoren (*de Josselin, de Jong-Siegenbeck van Heukelom, Brill-Mandlebaum, L. Pick*). Meist sind sie zahlreich, von verschiedener Größe, erbsengroß bis zu großen, ca. 4 cm messenden Knoten (*L. Pick*) oder noch größeren Knoten, wie in unserem 2. Falle. Am Schnitt erscheinen diese höhlenartigen Gebilde als Eindellung, die von einem Geflecht Bindegewebe überzogen ist und mehr oder minder abgegrenzt ist, ohne jedoch Anzeichen einer bindegewebigen Einkapselung zu bieten, worauf auch *L. Pick* hingewiesen hat. Mittels Thrombose und Organisierung können aus diesen Kavernomen massive, derbe Knoten entstehen, die im Gegensatz zu den kavernösen Knoten von einer fibrösen Kapsel umgeben sind. Nach *Pick* dürften derartige schwielige, derbe, fibröse Knoten auch einen anderen Ursprung haben, nämlich durch eine bindegewebige Umwandlung der nekrotischen Gaucher-Bezirke entstanden sein, in denen Reste nekrotisierter Massen sogar bisweilen noch nachweisbar sind. Es muß angenommen werden, daß die grobhöckerige Oberfläche und das lappige Aussehen der Milz im 2. Falle gerade durch Organisation der Höhlen und fibröse Umwandlung großer Konglomeratbezirke nekrotisierter Gaucher-Gebilde zu stande gekommen war. So traten bindegewebige Stränge, Narben, Züge, Höcker auf, durch welche die Milz in diesem Falle verunstaltet wurde. Im 1. Falle fanden wir in der Milz hämorrhagische und anämische Infarkte, durch deren Organisierung die hier vorhandenen schwieligen und eingezogenen, mit braunem Pigment durchtränkten Narben zu erklären sind. Somit gehören zu den anatomisch eigenartigen Zügen unseres Materials die Höckerigkeit und Läppchenbildung und der scharf ausgeprägte kavernöse Bau, der sogar in der Nebenmilz noch erhalten geblieben war. („Lien cavernomatodes Gaucheticum“ nach *N. F. Melnikow-Raswedenkow*.) Wir schreiben der Kennzeichnung dieser grob-anatomischen Merkmale bloß eine orientierende, praktische Bedeutung zu, die sie für den Chirurgen haben kann bei der nun so häufig durchgeföhrten Operation der Entmilzung. Zu den orientierenden Merkmalen wären auch die charakteristische, eigenartige bunte Färbung und Marmoriertheit der Schnittfläche der Milz zu rechnen, die durch kleine, grau-halbdurchsichtige miliartuberkelähnliche Haufen von Gaucher-Zellen, feine Blutungsserde, Infarkte und Nekrosen hervorgebracht sind.

Ist der Morbus Gaucher frühzeitig erkannt, oder auch vermutungsweise sein Vorhandensein verdächtigt, so kann dies zur Erhaltung und richtigen chemischen Identifizierung der so seltenen und rätselhaften, für diese Krankheit spezifischen Substanz beitragen.

IV. Histologisches Bild der Gaucherschen Milzumwandlung.

Die bei der Untersuchung des vorliegenden Materials benutzte histologische Methodik hatte die Erforschung der morphologischen Struktur der Gaucher-Zellen, die Identifizierung der Gaucherschen Zellen unter den übrigen Gewebsbestandteilen, ihr Verhalten gegenüber den Reticulumfasern, den Mechanismus der Zellbildung (Histogenese), einige funktionelle, biologische Besonderheiten, wie die Erythrophagocytose, die Anteilnahme am Pigment- und Eisenstoffwechsel sowie auch die Beziehungen der Gaucher-Zellen zu bestimmten mikrochemischen Reaktionen auf Eiweißstoffe, Fette usw. zum Ziele.

Celloidinschnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und nach *van Gieson* bearbeitet; nach *Mallory-Maresch* wurden sie hauptsächlich behandelt, um sie von den lipoidhaltigen Zellen der Splenomegalie vom Typus *Pick-Niemann* zu unterscheiden; nach *Bielschowsky* wurden die Schnittpräparate versilbert, um das faserige Gewebe darzustellen; die Präparate wurden nach *Perls* und *Turnbull* behandelt, um das Vorhandensein von Eisen in den Zellen des Endothels und der Pulpa zu entdecken. Gefrierschnitte wurden mit Sudan gefärbt, um die Spezifität der Substanz der großen Zellen im Sinne der Anwesenheit von Lipoiden und Eiweißsubstanzen nachzuweisen.

Die nach den verschiedenen Methoden bearbeiteten Präparate zeigten die Beziehung der Gaucher-Zellen zu verschiedenen Farbstoffen. Saure, diffuse Farbstoffe: Eosin und Pikrinsäure, färben die Gaucher-Zellen, diese sind jedoch in Beziehung zu saurem Fuchsin negativ. Der Farbstoff — Hämatoxylin — färbt einzelne Gaucher-Zellen bisweilen dunkelblau (Ca-Gehalt der Zellen). Die elastischen Fasern der Narben in der Milz erscheinen dabei als Netzchen, das sich stark dunkelblau, fast schwarzblau, färbt: dadurch äußert sich das Vorhandensein von Ca und Fe im Narbengewebe. Bei der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin kommen diffus bräunlich-hämochrom gefärbte Gaucher-Zellen vor. Nach *van Gieson* färben sich die Gaucher-Zellen bräunlich in verschiedenen Abtönungen. Nach dem Verfahren von *Perls* färben sich vereinzelte Zellen diffus blaugrünlich. Nach *Turnbull* färben sich die Zellen blau. Nach *Bielschowsky* färbt der Silberniederschlag die Gaucher-Zellen in verschiedenen Tönen von braun und hellgelblich an bis orangerot, gleich der Färbung der Erythrocyten. Hierbei differenzieren sich die Reticulumfasern mit großer Deutlichkeit. Nach der Methode von *Mallory* — phosphormolybdänsaures Anilin-Orange — nehmen die Gaucher-Zellen eine reine blaue Färbung an. Nach *L. Pick* hat diese Farbe große Bedeutung bei der Unterscheidung der Gaucherschen Zellen von den lipoidhaltigen Zellen des Typus *Pick-Niemann*, denn diese färben sich in einen schmutzigraublaulen Ton. Die Gaucher-Zellen unserer Präparate erwiesen sich in dieser Hinsicht positiv. In Gefrierpräparaten färbt Sudan III die Gaucher-Zellen orangegelb. Die Sudanreaktion hebt die Gaucher-Zellen deutlich vom Stroma

und anderen Zellarten ab, welche dabei blaßgelblich gefärbt erscheinen. Scharlachrot färbt die Gaucher-Zellen nicht gleichartig. Die einen erscheinen stark orangerot, die anderen zeigen einen Stich ins Gelbe, teilweise haben sie eine hellrosa Tönung aufzuweisen. Unter diesen Farbentönen kommen alle möglichen Übergangsfarben vor. Im ganzen sind die Gaucher-Zellen, falls sie zahlreich sind, so stark gefärbt, daß das ganze Präparat dem unbewaffneten Auge blaßrosa vorkommt. Unter dem Mikroskop haben die Gaucher-Zellen das Aussehen zusammenfließender, diffus gefärbter, orangeroter Flecken, ohne Anzeichen einer orangefarbenen Körnelung durch Lipoide. Wir haben bereits erwähnt, daß *L. Pick* die nämliche Färbung der Gaucher-Zellen in sudangefärbten Gefrierschnitten bemerkt hat und darin keinen Ausdruck der Spezifität der Gaucher-Substanz im Sinne der Lipoide anerkennt, da ja dieselbe Färbung auch mit Amyloid- und Hyalinmaterial erhalten werden kann.

Morphologie der Gaucher-Zellen.

In unseren Präparaten fanden wir je 35—50 Exemplare der Gaucher-Zellen im Gesichtsfeld bei Ok. 3 Obj. 4. War aber Ok. 3 Obj. 7 angewandt, so entdeckten wir etwa 20 Exemplare davon im Gesichtsfelde, wobei diese Zellen als sphäroidale, große Gebilde auftraten, die im Durchschnitt 30—40 μ groß waren. Einzelne Zellen besitzen ungeheure Ausmaße (60—80 μ). Neben so bedeutenden kamen aber auch viel kleinere vor. Vieleckig geformte, freiliegende Zellen haben wir nicht gefunden. Die Struktur des Plasmas läßt sich als wabig, körnig, schollenartig bezeichnen. In einigen Zellen schien das Plasma wie von feinsten Fibrillen durchsetzt, von denen die Zelle ein gestricheltes Aussehen erhielt oder die ein zartes Netz bildeten, deren Maschen äußerst helle, Vakuolen nichtähnliche Räume von metallischem oder krystallartigem Glanze begrenzen, so daß die ganze Zelle hell und blaß gefärbt erscheint. Die netzig-wabige Struktur bildet offenbar den plasmatischen Grundtypus der Gaucher-Zellen. Die oben erwähnte Körnelung der Zellen soll nach *Pick* die Schnittfläche feinster Fibrillen darstellen. Einen typischen, d. h. gerundet-vakuolenartigen Bau des Plasmas konnten wir an unseren Präparaten nicht nachweisen. *L. Pick* nimmt an, eine derartige „schaumige“ Form sei ein Artefakt, das bei Vorhandensein von Mängeln der Fixierung oder Färbung vorkommt. Das zarte intracelluläre Netz wird als Rest eines Spongio- oder Paraplasmas betrachtet; man hält es für dissoziertes Protoplasma, das möglicherweise erst nach der Fixierung ein tropfenförmiges Aussehen angenommen hat. In unseren nach *Bielschowsky* behandelten Präparaten können wir Zellen von völlig homogenem Zelleibbau nachweisen, aber auch solche mit durchgehenden Räumen, die wie mit

einer glasigen „zähen“, konturlosen Masse mit in ihr verstreuten Kernen ausgegossen sind. Ein solches Bild erweckt die Vorstellung von verschiedenen Entwicklungsphasen der Gaucher-Zellen mit allmählicher Konturierung von Zellgrenzen um in einer sozusagen syncytialen Masse verstreute Kerne. Man kann meinen, daß derartige, dem Syncytium ähnliche Massen, welche Komplexe der Gaucher-Zellen darstellen, *Gaucher* zu der Hypothese Anlaß gegeben haben, es entstehe unter Einfluß eines unbekannten Reizes eine „déviation du type normal des éléments parenchymateux, qui, peu à peu de l'état de noyaux passent à l'état de cellule par adjonction d'une masse protoplasmique typique.“

Auch *Pick* hat darauf hingewiesen, daß der Gaucherschen Metamorphose riesengroße, vielkernige, syncytiale Zellen eigen sind. Die zarte, netzartige Struktur des Plasmas kommt nicht in allen Gaucher-Zellen vor, bisweilen ist das Plasma (unabhängig von der regressiven Metamorphose) in homogenem Zustande. In Anlehnung an *Epstein* nimmt *L. Pick* diese Formen für ein Frühstadium der Entwicklung der Gaucher-Zellen an. Er weist jedoch nicht die Möglichkeit von der Hand, dieselben als Gaucher-Zellen von gewöhnlicher Art anzusprechen, die, ungeachtet der technischen Bearbeitung, ein homogen-hyalines Protoplasma beibehalten haben, das frischen Zellen eines nativen Präparates eigen ist. *Foot* und *Ladd* sprechen auch von Hyalinmassen und -tropfen, sowohl in den Gaucher-Zellen als auch zwischen denselben. Wir zählten bis 15—16 Kerne in einer Zelle. *Mandelbaum* und *Pick* weisen darauf hin, daß es Zellen mit 21 Kernen gibt. Auch trafen wir Zellen mit einem einzigen, zentralgelegenen Kern, der wie ein „Vogelauge“ anmutete. Die Form der Zelle war bald eine längliche, bald runde oder höckerige; es kamen amitotische Formen der Kernteilung vor. Wir sahen auch peripherische Lagerung der Kerne, gleich derjenigen der Riesenzellen eines Tuberkels, einen rosettenartigen, randständigen Kern vom Typus der Langhans-Zellen. Von den morphologischen Eigentümlichkeiten einzelner Zellen können auch wir die eigenartige Aufhellungszone um den Kern hervorheben, wobei etwas der Vakuolisierung, der Leukosombildung rings um den Kern eines Lymphocyten Ähnliches entsteht. Die Färbung der Kerne ist hinsichtlich Grad und Gleichmäßigkeit verschieden. Im allgemeinen sind die Kerne blaß, die Architektur des Chromatins zart netzförmig. Es kamen in unseren Präparaten auch pyknotische Kerne vor. Manche Zellen enthalten große, gerundete Einschlüsse, die mehr oder weniger beträchtliche Größe aufweisen und an phagocytäre Eigenschaften der Gaucher-Zellen denken lassen (Abb. 4). Die Gauchersche Infiltration verändert den Bau der Milz vollständig. Den Beschreibungen einer Reihe von Autoren gemäß wechselt das Ausmaß der Gaucher-Herde und damit

auch das histologische Bild des Organs je nach dem entsprechenden Falle. Meist sind Bezirke von Gaucher-Zellen entweder als rundliche Alveolen oder als unregelmäßige Nester und Felder gruppiert.

Die Frage nach dem Ursprung der Gaucher-Alveolen ist eng an das Problem der Herkunft der Gaucher-Zellen geknüpft. Die meisten Forscher sehen diese Alveolen als mit Gaucher-Zellen angefüllte Sinus an.

Nach *Epstein* unterliegen die die Gefäßräume auskleidenden Deckzellen der Umbildung, werden abgestoßen, neugebildet, wiederum usw. ohne Ende. Somit wird der Sinus fortschreitend gedehnt, gewinnt an Umfang — es entsteht eine „Alveole“.

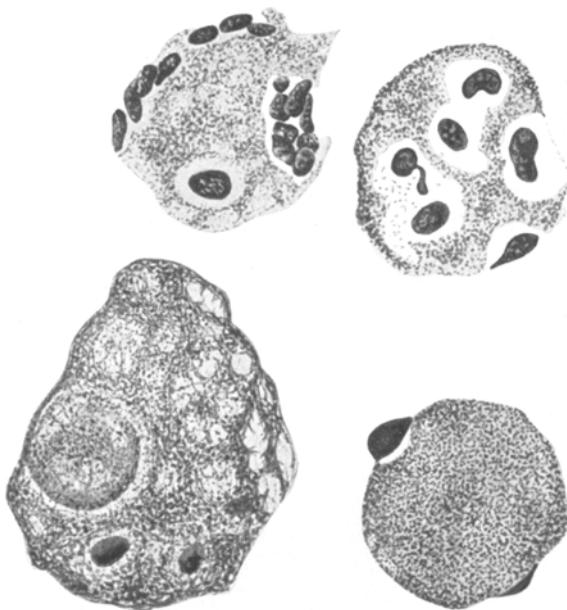


Abb. 4. Morbus Gaucher Fall 1. Milz. Färbung nach Bielschowsky. Mikr. Reichert Ok. 3, Obj. 7. Einzelne Gauchersche Zellen; 1. fünfzehnkernige Zellen. 2. Vakuolisierung um den Kern. 3. Einschlüsse (Phagocytose?). 4. Randstellung des Zellkerns.

Alle Untersucher, welche die Sinus als Alveolen ansehen, erkennen den gefäßendothelialen Ursprung der Gaucher-Zellen an. *L. Pick* unterwirft diese Anschaauung einer kritischen Wertung und stellt die Theorie einer periarteriellen, adventitiellen und periadventitiellen Entstehung der Gaucher-Zellen auf. Der Ähnlichkeit der Zellbekleidung der Alveole mit den Endothelien mißt er keine entscheidende Bedeutung zu. Die Zellen, welche die Gaucher-Bezirke umgeben, können nicht Gefäßendothelien, sondern abgeflachte Pulpazellen sein. Das Vorhandensein von Erythrocyten zwischen den Gaucher-Zellen spricht auch nicht ausschließlich dafür, daß hier ein Sinus vorliegt, da die

roten Blutkörperchen ja ebensogut in den Billroth-Strängen anwesend sind. Andererseits stellt *Pick* den Anhängern der Endothelialtheorie seine Beobachtungen gegenüber, nach denen unter den Zellen von Gaucherschen Alveolen fast stets ein Quer- oder Längsschnitt einer zentral, exzentrisch oder sogar peripher gelegenen Arteriole zu sehen ist. Die Intima und Media weisen meist keinerlei Abweichungen von der Norm auf, die Adventitia ist entweder vollkommen erhalten oder bloß als dünne innere Schicht da. Bisweilen dringen die Gaucher-Zellen bis in die Media vor, wobei sich ihre Entstehung aus bindgewebigen Histiocyten der entsprechenden Schicht der Arterienwandung Schritt für Schritt verfolgen läßt. Eine große Bedeutung spricht *Pick* dem Umstände zu, daß die die Alveolen anfüllenden Zellen in diesen nicht locker daliegen wie in einer Sinuslichtung, sondern eng aneinander und an den dazwischenliegenden Reticularfasern anliegen, was in dem Hohlraum eines Sinus auch nicht der Fall sein könnte. In Anlehnung an *E. Kraus* erklärt *L. Pick* die oft zu beobachtende dissozierte Lagerung der Zellen in den Hohlräumen als künstliche Kombination. Die Tatsache, daß die Gaucher-Substanz nicht nur von den Reticulumzellen, sondern auch von den Adventitialzellen gespeichert wird, bildet nach *Joël* einen Grund gegen die Annahme, der Morbus Gaucher sei eine Systemerkrankung.

Nach der Verteilung im Organgewebe unterscheidet *L. Pick* zwei Typen der Gruppierung der Gaucher-Zellen. In einem Falle sind die Alveolen eher regelmäßig inmitten der Pulpaste mit den darin eingeschlossenen Malpighischen Körperchen und venösen Stämmchen gelagert. Im anderen Falle liegen neben abgegrenzten, alveolaren, regelmäßigen Gaucher-Herden breite, unregelmäßig umrissene Stränge von Gaucher-Zellen vor. Einzelne Zellen oder Zellgruppen dieser Art können in unregelmäßiger Weise die Pula zwischen den Sinus durchdringen. So entsteht ein unregelmäßiger Verteilungstypus der Gaucher-Zellen in dem Pulporeticulum; die alveolare Verteilung wird dadurch vertuscht und erstere beherrscht das Bild. Auch *Oberling* spricht von zwei Typen der Umwandlung: einem vollständigen und einem partiellen. Jener Typus, den *Oberling* in seinem eigenen Falle beobachtete, wird durch diffuse Infiltration gekennzeichnet. Ganze Strecken von Gaucher-Zellen werden von Streifen der zusammengepreßten Sinus unterbrochen. Von den Lymphknötchen sind Lymphzellen erhalten, die rings um Anhäufungen der Gaucher-Zellen, entsprechend dem Zentrum des früheren Knötchens, angeordnet sind. Im ganzen verbreitet sich die Gaucher-Infiltration sowohl auf die Lymphknötchen als auch auf alle Teile der Pulastränge. Nur die Sinus bleiben unversehrt. Die Zellen liegen einander eng an, oder sie sind durch kleine, mit Erythrocyten angefüllte Zwischenräume

getrennt. Vom Pulporeticulum bleiben nur Fäserchen in Form eines weitmaschigen Netzes übrig. Beim zweiten Typus ist die Gaucher-Umwandlung nicht so ausgedehnt, sie ist herdförmig. Im Zwischen Gewebe, das die Überbleibsel der Pulpa darstellt, sind ebenfalls zusammengedrückte, spindelförmige Gaucher-Zellen verstreut, wobei sich die Umwandlung der Pulpazellen und ihr Übergang in Gaucher-



Abb. 5. Morbus Gaucher Fall 2. Milz. Hämat.-Eosin. Mittlere Vergrößerung. Leitz Ok. 3, Obj. 4. Ovale Scheibe aus Gaucherschen Zellen.

Zellen nachweisen lässt. Nach Oberling ist der erste Typus dem jugendlichen Alter mit akut verlaufender Erkrankung eigen. Der zweite Typus tritt in einem reiferen Alter auf, also bei einer länger dauernden Entwicklung der Veränderung. Das Gewebe wird nicht in diffuser Weise ergriffen, vielmehr vollzieht sich die Umwandlung allmählich. Derselben unterliegen, wie es scheint elektiv, gewisse Bezirke des Reticuloendothelialsystems. Es entstehen Herde, Zellennester, welche

die Pulpa und die unversehrt gebliebenen Sinus zurückdrängen. So kommt der klassische alveolare Bau der Milz bei Morbus Gaucher Erwachsener zustande.

Auch wir können eine derartige doppelte Form bestätigen. Unsere Beobachtungen über das histologische Bild der Milz in 3 Fällen von

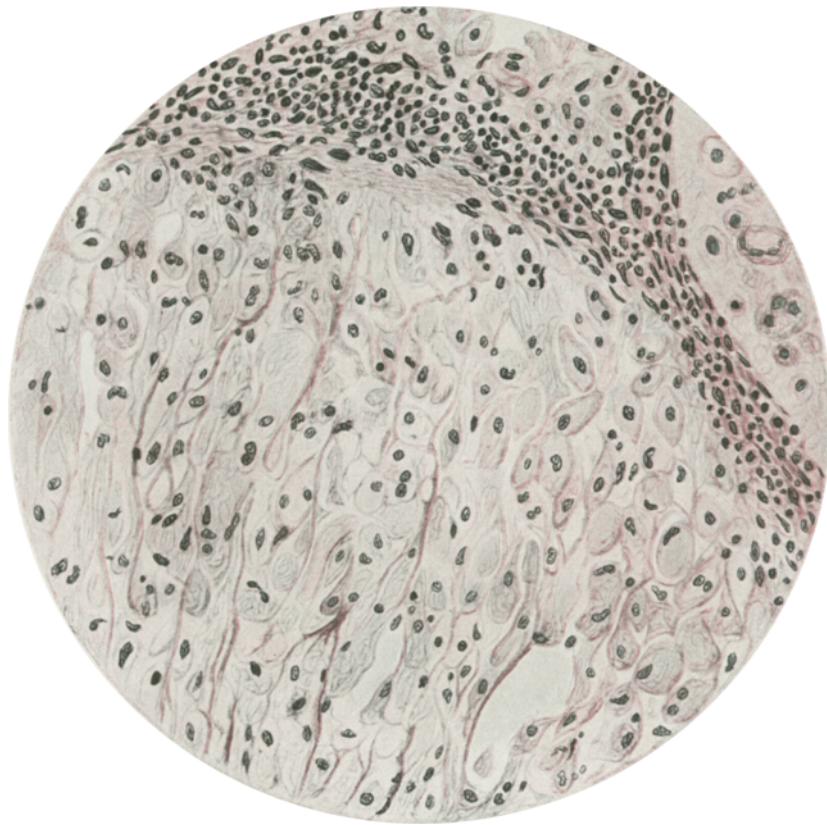


Abb. 6. Morbus Gaucher. Fall 2. Milz. Hämatoxylin-Eosin. Leitz Ok. 3, Obj. 6. Sarkomatöser Typus der Anordnung der Gaucherschen Zellen im Verhältnis zum Zwischengewebe; sog. Form von Gaucherschen Scheibchen; Schichten netzförmiger Reticula zwischen den Gaucherschen Zellen. Rechts unten eine kavernöse Vene, oben der Rand eines mit Gaucherschen Zellen angefüllten Sinus (alveola). Oben rechts mechanisch zusammengedrängtes Pulpagewebe.

Morbus Gaucher bei Personen von verschiedenem Alter betreffen: 1. den Fall von Theodosia, eine 48jährige Frau; 2. den Kiewer Fall, denjenigen eines 18jährigen Mädchens; 3. den Fall aus Saratow, eines 9jährigen Knaben. Zwecks Orientierung über die Verteilung der Gaucher-Gebilde im Gewebe gebrauchten wir, dem Vorschlage des Prof. Melnikow-Raswedenkow gemäß, als Merkmal bei der Bewertung

den Bau des aplastischen Gewebes. In unseren Präparaten gehen Gaucher-Zellen Kombinationen ein, nach dem Typus des sarkomatösen Gewebes mit Zwischenschichten von Gitterfasern zwischen den enge aneinanderliegenden Zellen, was *Melnikow-Raswedenkow* als „Plättchen“ bezeichnet (Abb. 5 u. 6); es gibt aber auch Kombinationen

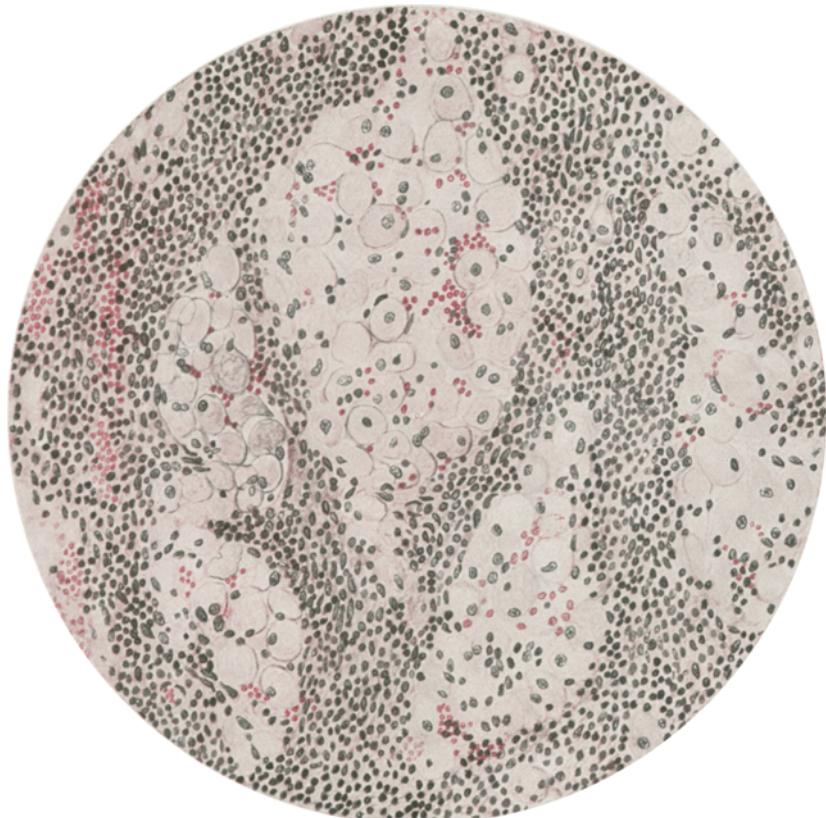


Abb. 7. Morbus Gaucher. Fall 2. Milz. Hämatoxylin-Eosin. Leitz Ok. 3, Obj. 6. Gauchersche „Alveole“. Anhäufung Gaucherscher Zellen vom Typus epithelialer Bildungen in Form begrenzter ovaler Waben mit freien Zellen und roten Blutkörperchen zwischen den Zellen.

nach der Art von epithelialen Gebilden, in Form abgegrenzter runderlicher oder eiförmiger Waben mit mehr oder minder frei eingeschlossenen Zellen — sog. „Alveolen“ — der älteren Autoren (Abb. 7 u. 8). Derartige Gruppierungen sind für die Kombination der erörterten Krankheit typisch und durch mechanische Umstände der Lagerung der Gaucher-Zellen bedingt. In dem Falle aus Kiew und aus Theodosia trat an den nach *Bielschowsky-Maresch* bearbeiteten Präparaten ziemlich scharf die Beziehung zwischen den Gaucher-Zellen einerseits und

der Pulpa und dem Reticulum der Milz anderseits hervor. So waren in den Plättchen Zwischenschichten von Gitterfasern zwischen den Gaucher-Zellen zu sehen, und einzelne Zellen waren von Reticulumfasern umflochten. Der mechanische Charakter der Wechselbeziehungen zwischen dem Reticulum und den Gaucher-Zellen findet in Einrissen und vollständigen Rissen des Reticulums unter der Wucht der aus der Pulpa eindringenden Zellen seinen Ausdruck. Außerdem ist eine enge Berührung zwischen den Gaucher-Zellen und den Reticulumfasern bemerkbar. Fetzen des unter Andrang der Gaucher-Zellen auseinander gedrängten Reticulums bleiben an den Zellen als zarte Fortsätze, Cilien, Stacheln bestehen. An

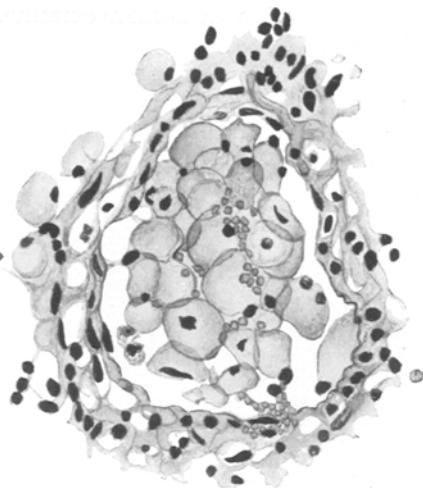


Abb. 8. Morbus Gaucher. Fall 2. Milz. Hämatoxylin-Eosin. Alveole mit Gaucherschen Zellen und Erythrocyten. Reichert Ok. 3, Obj. 7.

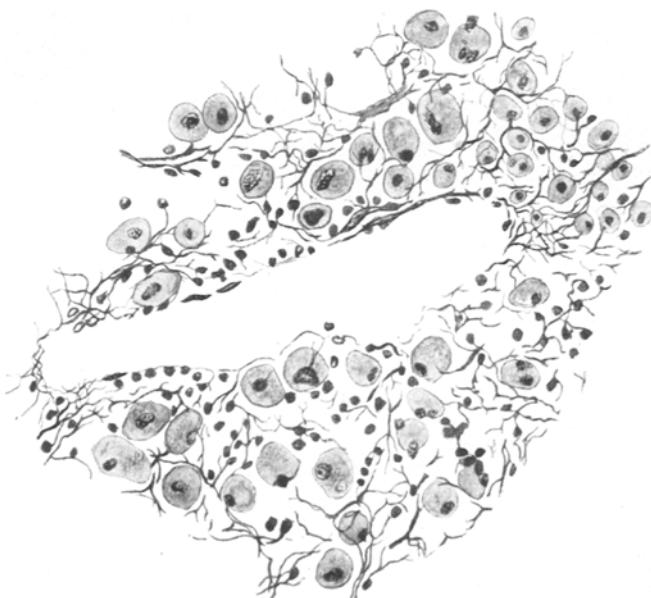


Abb. 9. Morbus Gaucher. Fall 1. Milz. Färbung nach Bielschowsky. Reichert Ok. 3, Obj. 6. Kavernöse Vene mit in sie eindringenden Gaucherschen Zellen, welche die Reticula um die Vene sprengen.

den Präparaten sieht man einzelne, von Reticulumfasern umwundene Zellen, wobei die Fasern den Zellen als langer Fortsatz folgen. Somit sind — wie schon *Oberling* bemerkt hat — zwischen Reticulum und Gaucher-Zellen dieselben topographischen Wechselbeziehungen nachweisbar, wie zwischen Reticulum und Reticulumendothel (s. Abb. 9).

Andererseits beobachten wir auch, wie die Gaucher-Zellen sich buchtenförmig in kavernöse Venen hineindrängen, und sehen das end-

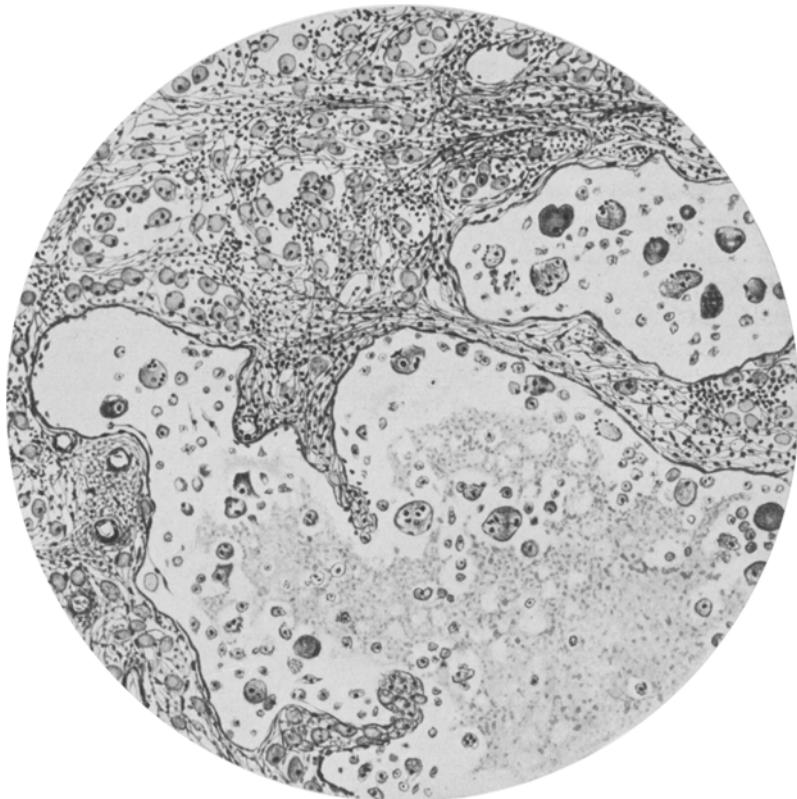


Abb. 10. Morbus Gaucher. Fall 1. Milz. Färbung nach Bielschowsky. Reichert Ok. 3, Obj. 3. Kavernome mit Gaucherschen Zellen im Innern und von außen.

gültige Eindringen der Zellen in das Lumen der Sinus, die durch Zerreißung des Reticulums rings um die kavernöse Vene zustandekommt (Abb. 10). Damit ist die Anteilnahme der Pulpa an dem Vorgang der Gaucher-Umwandlung erwiesen. Die Gaucher-Zellen erscheinen als verändertes Reticulumendothel. Ihr Vorhandensein im Lumen der Sinus ist aber sekundär und durch mechanisches Vordringen der umgewandelten Pulpareticulumzellen bedingt, welche die Fasern des Reticulums auseinanderdrängen und zerstören und den Sinus in mehr

oder minder vollständiger Weise ausfüllen. Der ganze Vorgang der Gaucher-Umwandlung spielt sich also hauptsächlich in der Pulpa, inmitten der Reticulumzellen ab.

Neben dem oben geschilderten morphologischen Bilde sehen wir jedoch in den Präparaten aus dem Fall von Theodosia solche Gaucher-Zellen enthaltende Hohlräume ohne Anzeichen ihres Eindringens von außen her. Die Wandungen der Hohlräume sind mit kubischem, bei nahe zylindrischen Deckzellen ausgekleidet, und die im Lumen liegenden Zellen lassen an Umwandlung und Abstoßung des Gefäßendothels denken. Wenn man annimmt, der Morbus Gaucher sei eine Erkrankung der Pulpa und die Gaucher-Umwandlung spiele sich im wesentlichen an den Reticulumzellen ab, so ist es doch nicht angängig, ausschließlich nur die Pulpa als Ursprungsort der Gaucher-Zellen anzusehen. Augenscheinlich hat auch das Gefäßendothel einen gewissen Anteil an ihrer Entstehung.

Es wäre denkbar, die Gaucher-Zellen seien verschiedener Herkunft; sie wären durch Anhäufung der Gaucher-Substanz vom Milzendothel aller drei Arten entstanden: dem Perithel (*Pick*), dem Gefäßendothel und den Pulporeticulumzellen.

Somit hätten wir im Gaucher-Prozeß eine Art polyhistogener Endotheliose. Je nach den mechanischen Bedingungen der Lagerung — ob endovasculär (d. h. im Inneren der Sinus) oder exovasculär (dem Perithel oder Reticulumzellen entsprechend) — ist auch die Form der Zellen selbst und ihre Gruppierung verschieden. Die größten Exemplare der Gaucher-Zellen, die kugelrunden Formen, treffen wir in unseren Präparaten im Lumen der Sinus, wo sie ganz frei liegen. Exogen gelagerte Zellen nehmen infolge der mechanischen Druckwirkung eine Zwangslage ein.

Was aber die Gruppierungen anbelangt, so läßt sich auf Grund des Gesagten ein zweifacher Typus der Kombinationen feststellen. Müssen die Alveolen oder mindestens ein Teil derselben zu Gebilden endovasculären Ursprungs gerechnet werden, also als aus den Sinus entstanden angesehen werden, so entstehen die „Plättchen“ auf exovasculärem Wege bei der Umwandlung der Pulpazellen.

Bezüglich der Malpighischen Körperchen waren eigenartige Veränderungen nachweisbar, die als Inversionen des Gesamtypus des Milzbaues vorkamen. Im allgemeinen ist die Zahl dieser Körperchen herabgesetzt, sie sind in allen drei Fällen atrophisch. Gehen sie teilweise ein, so zeigt jedoch gleichzeitig damit eine Analyse der Pulpa-Veränderungen, daß sie an anderen Orten in gesteigerter Zahl vorhanden sind; namentlich wenn man sich einer Lupe bedient, kann man eine Hyperplasie der Knötchen bemerken. Auf ein Quadrat von 0,5 cm kommen bis etwa 10 wohlerhaltene Knötchen. Dadurch

wird der Eindruck geschaffen, als seien die Lymphknötchen verhältnismäßig immun in bezug zur Gaucher-Umwandlung, als finde eine kompensatorische Hyperplasie derselben statt. *Pick* neigt dazu, die allgemeine Verringerung der Anzahl der Milzknötchen als eine scheinbare zu erklären und sie eher auf eine mechanische Verteilung derselben auf eine außerordentlich große Strecke infolge der Megalosplenie zurückzuführen, als eine vollständige Zerstörung der Malpighischen

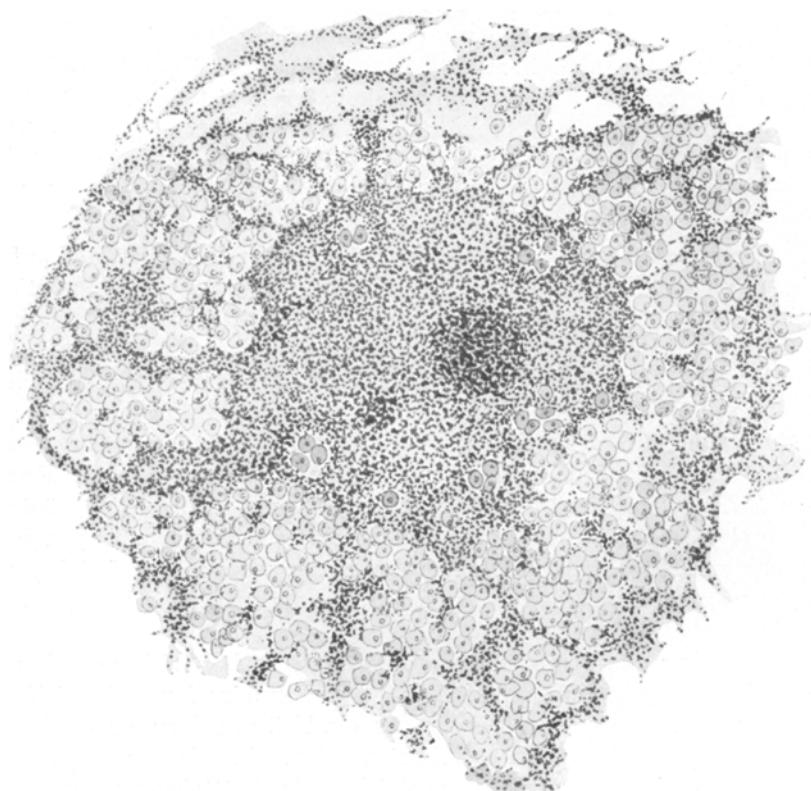


Abb. 11. Morbus Gaucher. Fall 2. Milz. Hämatoxylin-Eosin. Reichert Ok. 3,0, Obj. 3. Malpighischer Follikel mit Infiltration der Pulpa mit Gaucherschen Zellen in der Umgebung des Follikels.

Körperchen anzunehmen, wie es *Gaucher* vermutet hat. Die Veränderungen, denen die Knötchen unter Einfluß der Gaucher-Metamorphose unterliegen, äußern sich in Vergrößerung ihres Umfangs durch Eindringen der Gaucher-Zellen vom Rande her, wobei diese Zellen allmählich bis zu ihrer Mitte vordringen (Abb. 11, 12, 13). Wie aus den Abbildungen zu erkennen waren in unseren Fällen die durch Gaucher-Metamorphose veränderten Knötchen etwas andersartig als in dem Falle von *Oberling*,

da von den Follikeln eine Randzone von Lymphzellen übriggeblieben war. Auf Grund eigener Beobachtungen glauben wir, daß der Prozeß vom Rande ausgeht. Das Eindringen von Gaucher-Zellen in die Knötchen von außen her führt zum Untergang der Lymphzellen, wobei die Mitte erst zuletzt in Mitleidenschaft gezogen wird. Im Falle aus Saratow waren sogar Keimzentren mit Fortsätzen nachweisbar. Bei *L. Pick*

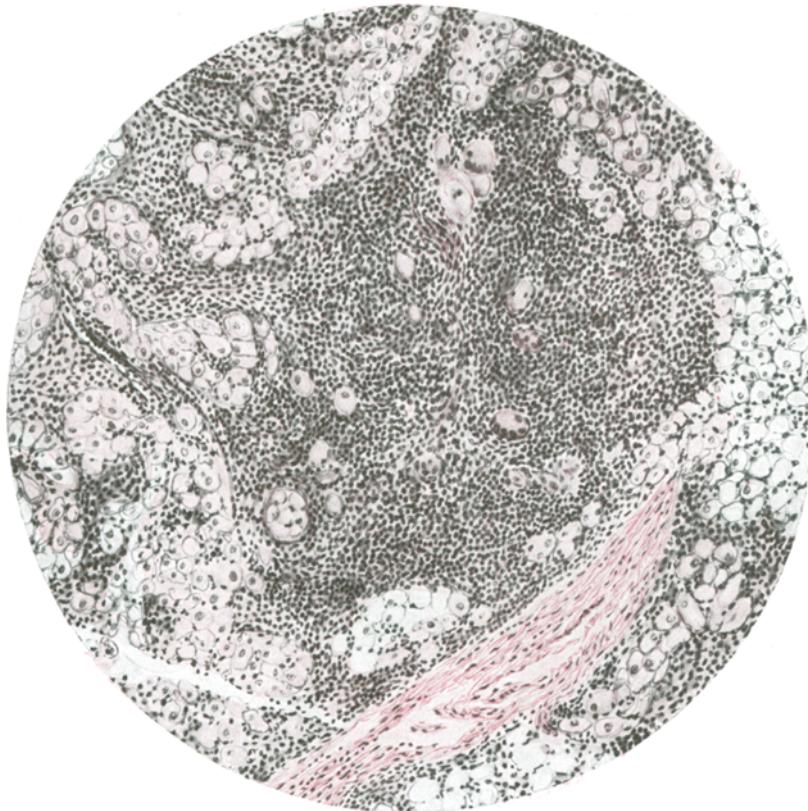


Abb. 12. Morbus Gaucher. Fall 2. Milz. Hämatoxylin-Eosin. Leitz Ok. 3, Obj. 3. In der Mitte ein Follikel, in den aus der Pulpa zahlreiche Reihen von Gaucherschen Zellen eindringen. Einzelne von ihnen dringen bis zum Zentrum des Follikels vor. Rechts unten ist ein Milztrabekel zu sehen. (Das gleiche bei großer Vergrößerung in Abb. 13.)

finden wir den Hinweis darauf, daß die Gaucher-Zellen gegen die Mitte des Knötchens vordringen, wobei die Lymphocyten fragmentiert und zerstört werden. In dem Falle von *Oberling* war der Lymphzellen-gürtel rings um das Malpighische Körperchen deutlich erhalten, wobei die Mitte durch Gaucher-Zellen ersetzt war.

Wenn man die Deutung der Histogenese der Gaucher-Zellen im Sinne ihres endothelialen, perithelialen und retikulären Ursprungs an-

erkennt, so läßt es sich sagen, der Morbus Gaucher ist also in der Hauptsache eine Erkrankung der Pulpa, denn hier setzt der Prozeß ein und hier entwickelt er sich. Die übrigen nachweisbaren morphologischen Erscheinungen sind sekundär.

Die Ansammlung der großen Zellen im Inneren der venösen Sinus und auch außerhalb der Sinus geht nicht spurlos für den Blutumlauf vor sich und ruft Störungen hervor, die, wie unser 1. Fall zeigt, eine

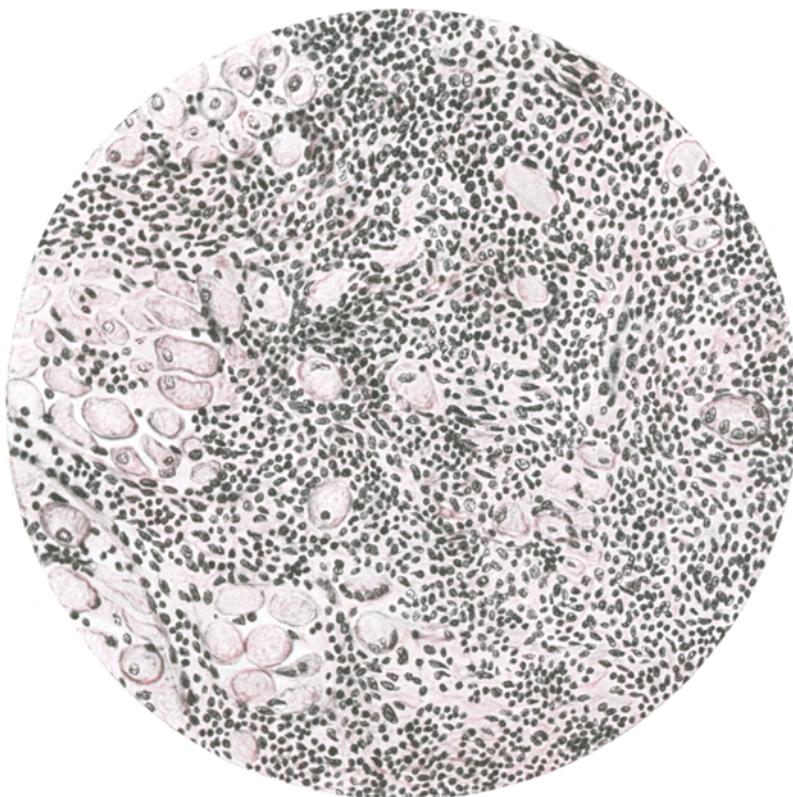


Abb. 13. Morbus Gaucher. Siehe die Erklärung der vorhergehenden Abb. 12.

Venenthrombose mit darauffolgenden Infarkten, Nekrose, Narbenbildung und Durchtränkung des Narbengewebes mit Kalksalzen und Blutpigment bewirkt. In den Präparaten dieses Falles finden wir in den Narben typische Anhäufungen von Hämosiderinschollen und auch eine Durchtränkung der elastischen Fasern mit Kalksalzen und Hämosiderin, wobei sich feinmaschige Netzwerke bilden, die von Hämatoxylin eine dunkelblaue, beinahe schwarze Färbung annehmen.

Außerdem treten, als Ergebnis der mechanischen Einwirkung der sich anhäufenden Gaucher-Zellen, jene Gefäßveränderungen auf, welche eine dem Morbus Gaucher eigene Form annehmen. Die allmähliche Ausdehnung der venösen Sinus mit Eindickung ihrer Wandungen verändert den Gesamtypus der Gefäßverengung dieses Organs. Die Änderung der Blutfüllung äußert sich in verschiedenen Graden der Erweitung der Gefäßräume. In Präparaten des 3. Falles fällt schon bei schwacher Vergrößerung (Lupe) der netzförmige Bau des Gewebes auf, welcher von der großen Anzahl erweiterter, von Blut strotzender Sinus abhängig ist. Die hellen Zwischenräume zwischen den roten Sinus sind von Anhäufungen der Gaucher-Zellen eingenommen. Diese bilden auch ein eigenständiges helles Netz (das bei Eosinfärbung blaßrosa erscheint). Das rote Blutnetz ist an einem nach *Mallory* bearbeiteten Präparat dank dem abstehenden dunkelblauen Hintergrunde gut sichtbar. Von dem feinmaschigen Gefäßnetz des 3. Falles (9jähriger Knabe) gehen wir zu den typischen Angiokavernom des 2., namentlich aber des 1. Falles über, wo riesengroße, blutgefüllte Hohlräume, die von kubischem und beinahe zylindrischem Epithel ausgekleidet sind, durch schmale bindegewebige Streifen geschieden sind.

Durch die Gruppierung der Gaucher-Zellen und die oben geschilderten Veränderungen seitens der Milzgefäß sind hauptsächlich die Eigen-tümlichkeiten der makroskopischen Struktur dieses Organs erklärbar, die sowohl an der Oberfläche wie am Schnitt zu erkennen sind. Im 1. und 2. Falle verlieh die Bildung von vasculär-kavernösen angiomatösen Herden und die nachfolgende Umwandlung derselben der Milz-Oberfläche ein unebenes, höckeriges Aussehen. Im 3. Falle, da keine Kavernombildung und nur ein Netz von erweiterten Sinus vorlag, erschien die Kapsel unter dem Mikroskop glatt und fein; die Milzoberfläche war — wenn man nach der Kapsel urteilt — glatt. In seiner Arbeit weist *Davidson* darauf hin, daß die operativ entfernte Milz in seinem Falle frei lag, keine Verwachsungen aufwies und eine glatte Oberfläche hatte.

Von all diesen verschiedenartigen Veränderungen und auch von der Ausbreitung der Gaucher-Zellen hängt auch die grobanatomische Erscheinungsform der Milz ab, was im einzelnen nicht näher auseinander-gesetzt zu werden braucht. Als Abkömmlinge der Reticulumzellen behalten die Gaucher-Zellen deren biologische Eigenschaften bei und sind imstande, Zellen, besonders rote Blutzellen, aufzunehmen. Den Präparaten unserer drei Fälle nach zu urteilen, stellt die Erythro-phagocytose offenbar beim Morbus Gaucher keine seltere Erscheinung dar. Besonders schön ist diese Erscheinung bei dem Knaben im Falle aus Saratow bemerkbar, denn dort kommen Gaucher-Zellen vor, die von Erythrocyten angefüllt sind. In den Präparaten des Kiewer Falles

finden wir bei der Mallory-Färbung ebenso Gruppen von Erythrocyten in den Gaucher-Zellen vor. In dem Falle aus Theodosia ist aber die Einschließung der roten Blutkörperchen in die Gaucher-Zellen besser zu erkennen.

Bedeutend schärfer als die Erscheinung der Erythrophagie ist in allen diesen Fällen die Pigmentierung ausgeprägt. Im 1. Falle (Theodosia) finden wir in den Narben Anhäufungen von Hämosiderinschollen und auch eine diffuse Durchtränkung der elastischen Fasern der Narbe mit Kalk und Hämosiderin. Bei der Färbung mit Hämatotoxylin sind solche mit Ca und Fe durchtränkte Fasern in Form eines feinmaschigen Fasernetzes vorhanden, welche stark dunkelblau, beinahe schwarz gefärbt sind. In den Gaucher-Zellen ist das Pigment in verschiedenen Mengen enthalten. Einige Zellen werden in diffuser Weise mit Blutpigment durchtränkt, welches bei der Bearbeitung auf Eisen nach *Perls* nachweisbar wird. Dabei ist der Grad und die Stärke der Pigmentierung ein verschiedener. Unter einer Reihe farbloser Zellen sieht man Farbtöne von einem kaum merklichen bläulichen Stich bis zur grellen hellblauen Färbung auftreten. Überhaupt lassen sich Gaucher-Zellen zartblau, nicht aber stark färben. In dem Kiewer Falle sind Pigmentierung und Färbbarkeit der Zellen besser ausgeprägt als in demjenigen aus Theodosia, was vielleicht auf die 14jährige Konservierung der Milz in Formalin zurückzuführen ist, woselbst das Eisen des Gewebes gelöst wird. Außer einer diffusen Pigmentinfiltration können die Gaucher-Zellen auch feinkörniges Pigment von verschiedener Farbe enthalten, von einem goldgelben Ton wie im 3. Falle, bis zu einem braunen im 2. und 1. Falle. Besonders reichhaltig ist dieses Pigment in dem letzten Falle enthalten, so daß das ganze Präparat wie bestäubt aussieht; das Pigment liegt in den Gaucher-Zellen, den Balken und Narben, in dem Lumen der Kavernome, und zwar sowohl in freiem Zustande als auch in endotheliale und Gaucher-Zellen eingeschlossen. Die Eisenreaktion war im Falle aus Theodosia nicht stark ausgeprägt. In einigen Zellen war eine diffuse, hellblaue Färbung entstanden. Das körnige Pigment läßt sich aber weder nach *Perls* noch nach *Turnbull* färben und muß offenbar zu der Gruppe der autogenen Proteinderivate des Blutpigments gezählt werden.

Wir faßten den Verdacht, es sei ein Formalinpigment, konnten aber durch kein technisches Verfahren dasselbe beseitigen. Nach *Pick* spricht die Tatsache, daß dies Pigment auch nach der Turnbullschen Methode erhalten bleibt, gegen die Annahme, es stamme von dem Formalin, da ja sonst beim genannten Verfahren das schweflige Ammonium dieses Pigment vernichtet hätte. Es ist zu bemerken, daß die Endothelzellen reicher an Eisen sind als die Gaucher-Zellen. So zeigte im 2. Falle die Reaktion von *Perls* eine stark ausgeprägte Side-

rosis des die kavernösen Venen auskleidenden Endothels. Dabei färbten sich diese Zellen stärker als die eisenhaltigen Gaucher-Zellen (Abb. 14). Die Herde von Gaucher-Zellen, die daselbst in den Septen zwischen den Kavernen vorhanden sind, weisen keine solche Auskleidung auf. Diese Tatsache ist von großer Bedeutung für die Frage nach der Herkunft der Gaucher-Zellen. *L. Pick* gebraucht sie als einen Beweis zugunsten des peripheriellen Ursprungs der Gaucher-Zellen. Dank des verschiedenen starken Grades der Färbung beim Nachweis von Eisen treten die



Abb. 14. Morbus Gaucher. Fall 2. Milz. Färbung nach Perls und mit Carmin. Reichert; Ok. 2, Obj. 3. Drei Kavernome mit eisenhaltigen Zellen ausgekleidet. Links oben bedeutende Anhäufung von Siderophoren, Gauchersche Zellen zwischen den Kavernomen.

Sinus mit ihren dunkelblauen Säumen deutlich hervor und dies gestattet, die Alveolen der Gaucher-Zellen außerhalb der durch ihren Druck zusammengepreßten Sinus zu entdecken.

In allen drei hier von uns erörterten Fällen wird die Eisenpigmentierung gefunden. Aus der Gegenüberstellung von Präparaten aller 3 Fälle geht hervor, daß der Grad dieser Pigmentierung der Dauer des Prozesses entspricht.

Es ist in neuerer Zeit von verschiedenen Seiten, besonders auch von *Pick*, hervorgehoben worden, daß es außer den *Gaucher*- noch andere

Splenomegalien gibt, die der Ausdruck einer allgemeinen Stoffwechselstörung sind — die *Niemann-Picksche* Krankheit, die lipoidzellige Hyperplasie bei Diabetes. Da wir selbst hierüber keine eigenen Erfahrungen besitzen, sei hierauf nicht näher eingegangen und auf die betreffenden Arbeiten des Schrifttums verwiesen. Nur eine neue hierher gehörige Gruppe sei noch kurz erwähnt. Wie aus der Monographie von *L. Pick* zu entnehmen ist, gibt es eine ganze Reihe von Fällen, die von verschiedenen Forschern als Morbus Gaucher beschrieben wurden, die aber nach *L. Pick* unsicher sind oder falsch gedeutet wurden. Hierher gehören auch die als erste veröffentlichten und während der 1. (Leningrad) und 2. (Moskau) Allrussischen Tagung der Pathologen demonstrierten Fälle von *Paschin* und *Kritsch* aus Moskau. Außerdem gibt es eine Gruppe von Knochenformen der Erkrankung, welche der ossären Form des Morbus Gaucher ähnlich ist. So ist neben der Skelettform des Morbus Gaucher, bei der die Knochen verdickt sind (*L. Pick*, 1927), noch die nämliche Form, aber vom Typus *Pick-Niemann*, zu erwähnen, die von *A. I. Abrikossoff* beschrieben wurde (Vortrag auf dem 23. Kongreß der Deutschen Pathologen in Wiesbaden 1928). *L. Pick* unterscheidet von der *Pick-Niemann*-Erkrankung das Leiden des Kindesalters, das von *Christian* und anderen amerikanischen Autoren beschrieben worden ist und mit Defekten der Schädelknochen, Exophthalmus und Diabetes insipidus einhergeht. Zu derartigen Fällen muß noch eine eigenartige Form der Erkrankung des Knochenmarksystems mit Knochensklerose gerechnet werden, bei der große, reticuloendotheliale Zellen auftreten, die dem Aussehen, wohl aber nicht den Reaktionen nach den Gaucher-Zellen ähnlich sind und die *A. A. Wassiljew* (aus der Klinik von *A. I. Moissejew*-Leningrad) in *Virchows Arch.* 271 (1929) geschildert hat und deren Beobachtungen in das Jahr 1925 fallen.

Bemerkenswert ist auch der von *Humperl* auf der 23. Tagung der Deutschen Pathologen in Wiesbaden 1928 mitgeteilte und in *Virchows Arch.* 271 (1929) veröffentlichte Fall. Die Mitteilung von *Epstein* betreffs der chemischen Milzuntersuchung in diesem Falle war in das Programm der Vorträge der 24. Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft in Wien 1929 aufgenommen. Nach den Untersuchungen von *Epstein* und *Lieb* war der Gehalt an Cerebroside (Kerasin und Cerebron) in mit Formol fixiertem Material von der Milz = 3 % der Trockensubstanz. Dieser, ein $5\frac{1}{2}$ Monate altes Mädchen betreffende Fall vereint die für die klassische Form des Morbus Gaucher typischen morphologischen Eigentümlichkeiten der Zellen und das Vorhandensein von Kerasin in der Milz mit einer Topographie, bei dem die Ausbreitung nicht allein auf die in typischen Gaucher-Fällen befallenen Organe, bzw. Milz, Leber, Knochenmark, Lymphknoten beschränkt

ist. Obgleich die Ergebnisse der chemischen Milzuntersuchung auf Gesamtlipide, Gesamtcholesterin, Lecithin von einer dem Typus Niemann-Pick nahestehenden Störung des Lipoidstoffwechsels spricht, die neben der Anteilnahme der Nebennieren, der Thymus, Tonsillen, Darmlymphknoten und vielleicht auf der Lunge besteht, so ist dennoch rein chemisch bei der Färbung nach *Smith-Dietrich* kein Gehalt der Zellen an Lipoiden nachweisbar.

Aus dem Vergleich des gegebenen Falles mit einer ganzen Reihe anderer, teils sicherer, teils fraglicher Fälle der Gaucherschen Krankheit (*Oberling, Rusca, Reber*), kommt der Autor zu dem Schluß, daß diejenige Stoffwechselstörung, die als Gauchersche Krankheit bezeichnet wird, Abweichungen von der klassischen Form der Erwachsenen zeigt, falls sie sich im Organismus eines Säuglings abspielt. Dies ist durch die Eigenart des Säuglingsorganismus verursacht, der zufolge perivasculäre und retikuläre Zellen einzelner Gruppen (Nebenniere, Thymus) nach den Untersuchungen von *Lubarsch* während des ersten Lebensjahres zur Speicherung befähigt sind und diese Fähigkeit in der weiteren Periode einbüßen. Indem er in dieser Beziehung die Thymus und den Lymphknoten dem lymphoretikulären Gewebe des Darms und der Tonsillen gegenüberstellt, erklärt der Autor mit der Speicherungsfähigkeit der Gaucher-Substanz im Säuglingsalter und der im Zusammenhang mit der Rückbildung des Organs gegen Ende dieser Periode sowohl das Vorhandensein der Gaucher-Zellen als auch ihre Abwesenheit in vielen Organen der Erwachsenen außer der Milz, der Leber und der Lymphknoten.

Fälle, die dem angeführten gleichen, haben gewissermaßen jene strenge Gesetzmäßigkeit ins Schwanken gebracht, welche nach *L. Pick* in typischen Fällen sowohl des Morbus Gaucher als auch der Niemann-Pick-Krankheit vorhanden ist und ihren Ausdruck in der eigenartigen Morphologie der Zellen, dem regionären Charakter des Prozesses und der bestimmten chemischen Natur der intracellulären Substanzen findet. *Pick* selbst spricht jedem klassischen Typus die Möglichkeit von Abweichungen zu, die bei der Störung des Lipoidstoffwechsels auftreten und Formen schaffen, die an der Grenze der beiden Typen stehen. *H. Hamperl* sieht seinen Fall als Übergangsstufe zwischen den klassischen Formen an, wobei derselbe zu keiner derselben vollkommen paßt, vielleicht aber dem Niemann-Pick-Typus nähersteht.

Die obenerwähnten 2 Fälle von *Paschin* und *Kritsch* haben in der Tabelle der echten Fälle des Morbus Gaucher, die *L. Pick* zusammengestellt hat, keinen Platz gefunden. Sie seien deswegen hier kurz angeführt.

Zwei 2 Jahre alte Mädchen. Morphologische Eigentümlichkeiten und Topographie: Scharfe ausgeprägte histologische Veränderungen weisen eine beträchtlichere Verbreitung auf, während helle Zellen in solchen Organen vorgefunden worden

sind, wo sie früher nicht bemerkt wurden: in Nieren, Lungen, Thymus und Nebennieren. Das Blutpigment fehlt fast gänzlich, mit Ausnahme der Lungen. Bewertung von *Pick*: „Nach ihren Präparaten ist die großzellige Splenomegalie ein infektiöses Granulom, das dem Lymphgranulom nahesteht. Danach war auch diese Beobachtung sicherlich kein Morbus Gaucher.“

Unsere Bemerkungen betreffs des Falles von *Kritsch-Paschin*:

1. Dem Säuglingsalter entwachsene Kinder sind betroffen, so daß die Verhältnisse in Wegfall kommen, kraft deren bei Säuglingen Abweichungen in der Topographie zustande kommen. Die Verbreitung überschreitet dabei das Gebiet der Milz, der Leber und der Drüsen.

2. *Oberling* und *Hampel* stehen dem Vorhandensein von Gaucher-ähnlichen Zellen, die sie in den Lungen gefunden haben, sehr vorsichtig gegenüber. Obwohl Gaucher-Zellen auch in anderen Organen vorhanden sind, nehmen sie an, dies seien keine echten Gaucher-Zellen, sondern Alveolarepithel, das bei entzündlichen Prozessen vorkommt.

3. *Hampel* in seinem Falle bewertet auch die großen Zellen des Darms mit Vorsicht. Neben wahren Gaucher-Zellen sieht er retikuläre Zellen, die anscheinend infolge der Einwirkung irgendeines Stoffes vergrößert sind; der Kern ist verdrängt, es ist eine Umwandlungsphase des retikulären Endothels vorhanden.

4. *Kritsch* spricht von der Ähnlichkeit mit lymphogranulomatösen Zellen und ist bei der Anerkennung derselben als Gaucher-Zellen nicht so kritisch gestimmt.

Ohne dem Morbus Gaucher gleich zu sein, bleiben Fälle wie die eben angeführten in ihrer Ursache und Entstehung ungeklärt. Das Studium der Ursachen und des Wesens der Störungen des Stoffwechsels, welche die Basis der Lipolipoiden und Lipoproteininfiltrationen des Reticuloendothelialsystems liefern, wird den Aufbau einer regelrechten Klassifizierung dieser einander offenbar nahestehenden Erkrankungen fördern.

VII. Schlußfolgerung.

Die klinische und morphologische Symptomatologie des Morbus Gaucher bietet genügende Anhaltspunkte für die rechtzeitige intravitale Erkennung dieses Leidens. Wir nehmen an, daß eine vermutungsweise oder sichere Diagnose des Morbus Gaucher sich auch da stellen läßt, wo die Probepunktion der Milz kontraindiziert ist, wobei man sich auf das Zustandsbild, das Gesamtsyndrom oder einzelne Merkmale stützen kann, und zwar: die Zusammensetzung und die Eigenschaften des Blutes, den Erblichkeitsfaktor (familialen Faktor), den chronischen Verlauf des Leidens, seines Auftretens im frühen Kindesalter, Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese, eigenartiger Pigmentation der Haut und der Conjunctivalfalten. Sogar eine vermutungsweise gestellte Diagnose des Morbus Gaucher oder ein Verdacht darauf garantiert — wenn er bei Lebzeiten des Kranken geäußert wird — einen richtigen Weg zur pathologisch-anatomischen Diagnose, da ja davon nicht allein die zweckmäßige Wahl des Leichenmaterials, als auch der Gang der Operation abhängig ist.

Außerst wertvoll für die nachfolgende histologische Differentialdiagnose ist außer der Entmilzung auch die Ausschneidung von Teilen der Leber oder einzelner tiefliegender Lymphknoten (wie sie im Fall von *Davidson-Saratow* stattfand), denn damit kann die Gaucher-Metamorphose sowohl in den anderen blut- und lymphbildenden Organen als auch in der Leber sichergestellt werden.

Bei der Autopsie müssen zwecks Untersuchung alle Organe des hämolytischen Apparates verwahrt werden (Knochenmark, Lymphknoten und die Milz, wenn sie vorher nicht auf operativem Wege entfernt wurde), auch die Leber und die Knochen (Schädelknochen, Femur, Tibia) müssen aufgehoben werden. Richtiger gesagt, müssen alle Organe des Reticuloendothelialsystems entnommen werden, d. h. auch Lungen, Nieren, Nebennieren und Pankreas, um die Möglichkeit einer Differentialdiagnose mit Krankheitsformen zu gewährleisten, welche dem Morbus Gaucher ähnlich sind. Nur dadurch kann mit der Vertiefung der Kenntnisse von dem Morbus Gaucher auch eine richtige klinische Deutung dieses Leidens in der Reihe anderer, ihm ähnlich sehender Formen von Splenomegalie erzielt werden.

Die Morphologie und Histochemie sind aber für sich allein außerstande, das komplizierte Problem dieses Leidens zu entscheiden. Das Vorhandensein der großen, runden Zellen in Milz und anderen Organen beweist noch keineswegs das Vorhandensein des Morbus Gaucher. Außer der eigenartigen Morphologie, der Kombination von Bau, histochemischen Reaktionen wird zum Nachweis des „Gaucherismus“ unzweifelhaft noch die chemische Untersuchung der Organe auf die spezifische Substanz hin notwendig sein, deren Ergebnisse gegenwärtig die Frage nach der Entstehung, dem Wesen und der richtigen Beurteilung des Morbus Gaucher entscheidet. Die Milz, die sich leicht im ganzen entfernen läßt, ist von allen Organen das zugänglichste und bequemste Objekt zur Gewinnung der Gaucher-Substanz, welche ihrem chemischen Bestande nach in dem ganzen erkrankten Organismus gleich ist, d. h. auch in der Leber, dem Knochenmark, die nämliche ist, wo sie jedoch der Untersuchung weniger zugänglich ist. Die Erfahrung lehrt, daß die Fälle von Gaucher-Splenektomie am häufigsten den Chirurgen vorkommen. Von ihrer Findigkeit, Informiertheit, Aufmerksamkeit und Initiative wird die Erhaltung des gewonnenen Materials abhängen. Ist der Chemismus des Morbus Gaucher noch ungenügend erforscht, so hängt dies davon ab, daß das Material selten ist. Dieses native Material befindet sich aber in den Händen der Chirurgen; von der Fühlungnahme der Kliniker mit den Biochemikern und pathologischen Anatomen wird also des weiteren das Ergebnis des Studiums dieser rätselhaften Krankheit abhängen.

Zusammenfassung.

1. Als morphologisches, pathologisch-anatomisches Stigma des Morbus Gaucher kann das eigenartige makroskopische Aussehen der Milz gewertet werden, das manchmal die Form einer Lien lobatum mit tiefen bindegewebigen Strängen und Eindellungen annimmt.

2. Die Gaucher-Zellen bilden extravasculäre Kombinationen sowohl vom Typus des sarkomatösen Gewebes mit Zwischenschichten von Gitterfasern zwischen den benachbarten Zellen „Plättchen“, als auch nach Art der epithelialen Gebilde, in Form abgegrenzter, abgerundeter oder ovaler Waben mit frei darin eingeschlossenen Zellen-, „Alveolen“.

3. Der Prozeß der Gaucher-Umwandlung nimmt hauptsächlich außerhalb der Blutgefäße seinen Verlauf, wobei im wesentlichen das Pulpareticulum ergriffen wird, von wo das Eindringen der umgewandelten Zellen in die Gefäßräume erfolgt, wobei die Reticulumfasern unter dem Andrang der Zellen angerissen oder gänzlich zerrissen werden.

4. Die Erythrophagie kann gewissermaßen als Material für die Häm siderosis der Gaucher-Zellen dienen.

5. Zur richtigen pathologisch-anatomischen Diagnose des Morbus Gaucher ist Betrachtung der Milzoberfläche, ihres höckerigen Baues, der Läppchenbildung und auch der etwaigen sekundären Veränderungen der Schnittfläche wertvoll, und zwar der Cavernome, der miliaren Herde von Gaucher-Zellen, der marmorierten Zeichnung der Schnittfläche. Das Schabsel und die Untersuchung des nativen Präparates können die rasche Entdeckung der Gaucher-Metamorphose herbeiführen, die im Gewebe des Organs vor sich geht.

6. Zur Differentialdiagnostik zwischen Morbus Gaucher und der Gruppe ähnlicher Erkrankungen müssen nicht nur die Organe des blut- und lymphbildenden Systems und der Leber, sondern auch die sonstigen Organe — Nieren, Lungen, Nebennieren, Thymus, Pankreas —, die großen Gefäße und Knochen untersucht werden.

7. Das Verfahren der histologischen Bearbeitung muß sowohl der morphologischen als auch der mikrochemischen Identifizierung der Gaucher-Metamorphose dienen, im Sinne des Nachweises von Lipoproteinsubstanzen, Phosphatiden, Hämosiderosis und autogener, proteinogener Pigment des Blutes.

Schrifttum.

- ¹ *Abrikosoff, A.*, Verh. dtsch. path. Ges. **23**. Tagung 1928. — ² *Askanazy, Max*, Handbuch der speziellen Pathologie, Anatomie und Histologie. I, Teil 2. — ³ *Brahn und Pick*, Klin. Wschr. **1927**, Nr 50. — ⁴ *Herzen, P. A.*, Arbeiten der XVII. Tagung der russischen Chirurgen 1926. Russk. Klin. **32**, 6 (1926). — ⁵ *Davidson, A. W.*, Z. sovrem. Chir. (russ.) **2**, Lief. 3 (9) (1927) — Arch. klin. Chir. **150**, H. 3 (1928). — ⁶ *Dumbadze, D. N.*, Vestn. Chir. (russ.) **31** (1927). — ⁷ *Eppinger, H.*,

Die hepato-lienalen Erkrankungen. Enzyklopädie der klinischen Medizin. **1920**. —
⁸ Fischer, A. W., Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 6, 283. —⁹ Hamperl, H., Verh. dtsch. path. Ges. 23. Tagung **1928** — Virchows Arch. **271**, H. 1 (1929). —¹⁰ Hirschfeld, H., Die Erkrankungen der Milz. Enzyklopädie der klinischen Medizin. **1920**. —
¹¹ Mühsam, R., Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 14; **1929**, Nr 11. —¹² Morawitz, P., Klin. Wschr. **1928**, Nr 16. —¹³ Oberling, Ch., Ann. d'Anat. path. **3**, Nr 4 (1926). —
¹⁴ Paschin, A. M., und N. I. Kritsch, Arbeiten der I. Tagung der russischen Pathologen. Moskau 1925. (Russisch.) —¹⁵ Pick, L., Erg. inn. Med. **29** (1926). —
¹⁶ Pick, L., Die Skelettform (ossäre Form) des Morbus Gaucher. Jena 1927. —
¹⁷ Schittenhelm, A., Normale und pathologische Physiologie des reticulo-endothelialen Systems. Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. **2** (1925). —¹⁸ Sternberg, C., Handbuch der speziellen Pathologie, Anatomie und Histologie. **1** Teil I. —¹⁹ Wassiljeff, A. A., Virchows Arch. **271**, H. 1 (1929). —
²⁰ Welt, S., Rosenthal and Oppenheimer, J. amer. vet. med. Assoc. **92**, Nr. 8 (1929). —²¹ R. Mühsam, L. Pick, Verh. Ges. Verdkrkh. 8. Tag. Amsterdam 1928.
