

(Aus der Serochemischen Untersuchungsstation [Leiter: Privatdozent Dr. *Emil Epstein*] der Prosektur des Kaiser-Franz-Josef-Spitals in Wien
[Vorstand: Prosektor Dr. *Fritz Paul*].)

Beiträge zur Pathologie und Systematik der allgemeinen Lipoidosen nach chemischen und physikalisch-chemischen Gesichtspunkten¹. Lipoidzellverfettung und Lipoidzellspeicherung.

Von
Privatdozent Dr. *Emil Epstein*.

2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 12. Februar 1931).

Durch zahlreiche Veröffentlichungen der letzten 10 Jahre wurde die Krankheitsgruppe der allgemeinen Lipoidosen vom Standpunkte der Pathologie und pathologischen Chemie neuerdings in den Mittelpunkt des wissenschaftlichen Interesses gerückt.

Der Begriff der *allgemeinen Lipoidosen* umfaßt alle jene Krankheitszustände, bei denen es zu *ausgedehnten Einlagerungen* von *Lipoiden* in verschiedenen Organen, vorwiegend *innerhalb* aber auch *außerhalb* von *Zellen*, oder zu *Lipoid-einlagerungen* in solchen *Zellen* und *Organen* gekommen ist, die ein *funktionell zusammengehöriges* System bilden. Unter diesen Störungen des allgemeinen Lipoidstoffwechsels lassen sich jetzt 3 Haupttypen unterscheiden: die *Gauchersche*, die *Niemann-Picksche* und die *Schüller-Christiansche* Krankheit, deren Unterschiede in klinisch und anatomischer Hinsicht bereits so bekannt sind, daß hier nicht näher darauf eingegangen werden soll.

Die folgenden Erörterungen beschränken sich in erster Linie auf das durch die bisher vorliegenden Forschungsarbeiten morphologisch und chemisch festgelegte Tatsachenmaterial und auf die für jede der drei Krankheitstypen eigenartigen und charakteristischen Befunde in den *pathologisch veränderten Geweben und Zellen*. Da die Grundlagen für den Aufbau einer befriedigenden Theorie des normalen Lipoidstoffwechsels derzeit ebensowenig festliegen, als für den der Lipoidstoffwechselstörungen, so ist den darauf abzielenden Erwägungen nur geringe Beachtung gewidmet und die Aufmerksamkeit ausschließlich jenen Vorgängen schenkt,

¹ Mit Unterstützung der Ella Sachs-Plotz Foundation.

die unmittelbar am Orte der Zell- und Gewebeveränderungen die Einlagerung der Lipide herbeiführen.

Künftigen Forschungsarbeiten bleibt es vorbehalten, den ursächlichen Zusammenhang dieser Vorgänge mit den in ihrem Wesen bisher unbekannten Lipidstoffwechselstörungen aufzudecken, bzw. den Anteil der konstitutionellen Beschaffenheit des Zellapparates etwa im Sinne einer gesteigerten Lipidbegier klarzustellen, wie dies *F. Chvostek* seinerzeit für die allgemeinen *Xanthomatosen* (das „Xanthelasma“) und ich für den *M. Gaucher* in Erwägung gezogen hatten. *Chvosteks* besonderes Verdienst war es aber bei einzelnen Fällen von Xanthelasma auf anatomische Veränderungen im endokrinen Systeme als konstitutionell übergeordneten Faktor aufmerksam gemacht zu haben.

Spranger und *Degkwitz* haben darauf hingewiesen, daß das *hydrophile* Kolloid *Lecithin* in Durchmischungen von Fett und sonstigen Lipiden in Mengenverhältnissen, wie sie biologisch in Frage kommen, nicht nur in Wasser, sondern auch in den komplex zusammengesetzten, Eiweiß enthaltenden Körpersäften die Oberflächenspannung *erniedrigend*, also *oberflächenaktiv* wirkt. Das *Lecithin* erhöht daher als Emulgator den Dispersitätsgrad derartiger Lipidfetttemulsionen, bei denen die Lipidfettkügelchen („O“) im wässrigen Dispersionsmittel („W“) verteilt sind („O/W“) ¹ und verringert zerteilend das Volumen ihrer dispersen Massenteilchen. Das hydrophobe Cholesterin sucht dagegen als antagonistischer Emulgator umgekehrt das Wasser („W“) in Fett („O“) zu dispergieren, und unter Phasenumkehr Emulsionskolloide zustandezubringen, bei denen Wasserkügelchen in der zusammenhängenden Lipidfettphase verteilt erscheinen („W/O“). Es wirkt daher gerade entgegengesetzt und vermag, lipiden Emulsionskolloiden vom ersten Typus („O/W“), wie sie für die Pathologie der hier in Rede stehenden Krankheitsformen allein in Betracht kommen, in entsprechenden Mengenverhältnissen beigemengt, deren tropfige Entmischung herbeizuführen.

Hiezu ist zu bemerken, daß sich weder das *Lecithin* streng hydro(lyo-)phil, noch das Cholesterin, bzw. Kerasin streng hydro(lyo)phob verhält, sondern daß sie sich in ihren Dispersoiden dem hydrophoben bzw. hydrophilen Charakter nur annähern, wobei das Cholesterin ebenso wie das Kerasin noch Wasserbindungsvermögen besitzt und quellbar ist. Die Eigenschaft der besonderen Quellbarkeit des Cerebrosids Kerasin wurde von *mir* und von *Hans Lieb* schon 1924 besonders betont.

Das kolloide Gleichgewicht der fettigen Emulsionsdispersoiden ist durch das gegenseitige Mengenverhältnis der sie zusammensetzenden Stoffe gewährleistet und erfährt durch jede Änderung dieser Mengenbeziehungen eine Störung.

Während sowohl Fett als auch Cholesterin und *Lecithin*, jedes für sich, in die Zelle eindringend, als Zellgift wirkt und den Zelltod herbeizuführen vermag, gewähren Lipoidgemische im *eiweißhaltigen* Dispersionsmittel in quantitativ entsprechenden Mischungsverhältnissen den Zellen Schutz

¹ O/W = Öl-Wasser-Emulsion als Paradigma einer wässrigen Lipoidemulsion.

vor dem Eindringen einzelner ihrer an sich giftig wirkenden Anteile, wobei die hydrophilen gegen die hydrophoben und die hydrophoben gegen die hydrophilen Fettkolloide schützen.

Es handelt sich bei diesen Vorgängen in und an der Zelle um zweierlei:

Erstens um die gegensätzliche Wirkung der hydrophilen und der hydrophoben Lipide auf die kolloide Struktur der Lipoidfettgemische selbst, im Sinne einer Erniedrigung bzw. Erhöhung der Oberflächenspannung und der davon abhängige Verfeinerung bzw. Vergröberung des Dispersionsgrades dieser Dispersoide bis zur Entmischung, wobei sich die Neutralfette physikalisch-chemisch indifferent verhalten dürften, indem sie im gegenseitigen Widerspiel der an der Oberfläche der dispersen Teilchen wirkenden Kräfte in größere oder kleinere Kügelchen verteilt werden. Die Verhältnisse werden dadurch verwickelt, daß die Fette und die verschiedenen Arten der Lipide gegenseitige Lösungsmittel darstellen, so daß bei allen kolloiden Vorgängen, welche die Lipoidfettdispersoide betreffen, die Einzelphasen eine komplexe Zusammensetzung aufweisen müssen.

Zweitens um Wirkungen der Lipoidgemische, die an der Oberfläche der Zellen in Erscheinung treten und sie vor dem Eintritt etwa giftig wirkender Einzelfette oder Lipide schützen, bzw. den Eintritt solcher Stoffe gestatten. Ich möchte bei dieser Gelegenheit besonders betonen, daß als *primäre Energiequelle* all dieser kolloidchemischen Vorgänge *elektrophysikalische Kräfte* in Betracht zu ziehen sind und daß das kolloide Verhalten der Lipide gegenüber Wasser vielleicht schon als eine der sekundären Folgeerscheinungen dieser bewegenden Kräfte zu werten ist. Diese elektrische Ladung der kolloiden Lipoidmassenteilchen im emulgierten Zustande ist schon infolge des auf die gebundenen Fettsäuren zurückzuführenden sauren Charakters der Lipide als *negativ* anzunehmen, um so mehr als Fette und Lipide stets fermentoid zur Aufspaltung gelangen, wobei Fettsäuren frei werden und so zur elektronegativen Aufladung der kolloiden Phase führen müssen. Das Protoplasma, insbesondere der histiocytären Zellen, die als Uferzellen der Wirkung der Lipide in erster Linie ausgesetzt sind, weist dagegen nach den Feststellungen von *Masaji Seki* elektropositive Ladung auf. Elektrischer Ladungszustand und Ladungsveränderungen sind jedenfalls auch die primären Triebkräfte, die das Eindringen der elektronegativ geladenen kolloiden Lipoidteilchen in das Innere der Zellen bewerkstelligen.

Phosphatidzellige Lipoidose (Niemann-Picksche Krankheit).

In den nun folgenden Erwägungen sollen die eben erörterten Gesichtspunkte an der Hand der beigegebenen Tabelle (S.156/157), in die sämtliche maßgebenden, bisher veröffentlichten Analysenbefunde aufgenommen sind, auf die Pathologie der Zellveränderungen bei den *allgemeinen Lipoidosen* und zwar zunächst auf die bei *phosphatidzelliger Lipoidose vom Typus Niemann-Pick* angewendet werden. Gegenüber dem in

geringen Mengen vorhandenen entgegengesetzt sich verhaltenden Cholesterin ist auf das mengenmäßige Überwiegen der oberflächenaktiven, die Teilchen zerkleinernden Wirkung des *Lecithins* Bedacht zu nehmen, zu dem sich noch die in ihrer Zusammensetzung bisher wenig erforschten Phosphatide der alkohollöslichen Lipoidfraktion in der Wirkung gesellen mögen. Während sich in Normalmilztrockenpulver das Mengenverhältnis von Lecithin (1,66 g% : Cholesterin 0,91 g%) rund verhält wie 2 : 1, zeigen die in Äther ausgezogenen Lipoide der *Niemann-Pick*-Milz unseres Falles Nr. 4a ein Verhältnis von Lecithin (13,2 g%) : Cholesterin (1,41 g%) wie 9 (!) : 1. Bei einem so gewaltigen Überwiegen des oberflächenaktiven, den Dispersitätsgrad des Lipoidfettmulsoids erhöhenden, seine Massenteilchen zerteilenden Wirkung des Lecithins gegenüber dem antagonistischen, Teilchen vergrößernden, entmischenden Cholesterin ergibt sich zunächst die Ermöglichung des leichteren Eindringens des komplexen Lipoidfettmulsoids in das Innere der Zellen. Das vorwiegend als tropfenbildendes Material wichtige Neutralfett ist einschließlich der Fettsäuren mit 12,8 g% gleichfalls in beträchtlicher Menge vorhanden.

Die Theorien der Zusammensetzung und physiologischen Funktionen der Zellschutzhülle können hier nur ganz kurz gestreift werden, wobei wir gestehen müssen, daß die *Gesetze der Zelldurchlässigkeit* bei dem heutigen Stande der Forschung keineswegs als geklärt anzusehen sind (vgl. hierzu *Rudolf Höber*, Physikalische Chemie der Zelle, 6. Aufl. 1926).

Die Grenzmembran der Zelle ist zunächst als peripherisch gelagerte Protoplasmaverdichtungszone vorzustellen, an welche Lipoidmenge, adsorptiv angelagert, eine Zellschutzhülle bilden. Diese Lipoidhülle umgibt aber die Zelle nicht etwa als rings abdichtende Schale, sondern als reich gegliedertes Mosaik aus Lipoid, zwischen dessen Teilen Flächenstücke des Protoplasma zwischengelagert sind, die an die die Zellen umspülende Gewebsflüssigkeit unmittelbar heranreichen (*Nathansonsche* Lipoidmosaiktheorie). Nach *Overton* können nur solche Stoffe die Lipoidhülle der Zellen durchdringen, die in dem Lipoidfettgemische der Zellhüllen löslich sind (*Höbers* rein physikalische, passive Zellpermeabilität).

Im Sinne dieser Anschauung wäre es wohl verständlich, daß Zellen, wenn sie wie bei der *Niemann-Pickschen* Lipoidstoffwechselstörung von einem feinverteilten Lipoidfettdispersoide umgeben sind, in dem das Lecithin als dispergierender Emulgator eine beherrschende Rolle spielt, diesem gegenüber keinen Widerstand zu leisten vermögen, ganz abgesehen davon, daß die lipoiden Bestandteile der Zellhülle selbst allmählich gleichfalls unter der Wirkung dieses Emulgators der Dispersion anheimfallen, wodurch die Zellen immer mehr eines wichtigen Schutzes beraubt werden.

Auf diese Weise findet eine Einschwemmung der komplexen Lipoiddispersoide ins Zellinnere im Sinne einer *Imbibition* statt, wobei dem Lipoidgemisch zufolge seines gesteigerten Lecithingehaltes eine *aktive*, der Zelle selbst aber eine *passive* Rolle zukommt, wenn auch zugegeben werden muß, daß die histiocytären Uferzellen der Milz und Leber bei ihrer ausgesprochenen phagocytären Befähigung bis zu einem gewissen Grade auch aktiv an diesem Prozesse beteiligt sein dürften.

Es ist dabei in keiner Weise zu übersehen, daß bei dem *Eindringen* der hochdispersen *Lipoidemulsoide* durch die lipoide *Zellschutzhülle* außer der dispergierenden Neigung des Lecithins eine *Reihe sonstiger physikalisch-chemischer Kräfte mitbeteiligt sein müssen*, die von den in den

Tabelle über die in der primär äther- und sekundär alkohollöslichen
In Prozentzahlen auf

Ausgangsmaterial	Original- veröffentlichungen	Abdunstungs- rückstände		Phosphor	Leci- thin
		ätherlös- Lipoid- fraktion	alkohol- lösliche Fraktion		
1. Normale Säuglingsmilzen (frisch). Durchschnitts- gewicht 26 g	<i>Epstein und Lorenz 1930</i> <i>Z. physiol. Chem. 192,</i> <i>145</i>	6,75	10,5	0,063	1,66
2. Normalmilz Erwachsener (frisch)	<i>Epstein, E. 1924</i> <i>Biochem. Z. 145, 398</i>	7,6	12,2	0,05	1,32
3. a) <i>Gaucher</i> -Milz einer 35- jährigen Frau (frisch). Gewicht 1830 g	<i>Epstein, E. 1924</i> <i>Biochem. Z. 141, 398</i> <i>Lieb, H 1924</i> <i>Z. physiol. Chem. 140,</i> <i>305</i>	6,7	34,95	0,055	1,45
b) <i>Gaucher</i> -Milz eines 3jährigen Mädchens (formalinfixiert). Ge- wicht 150 g	<i>Klercker, O. 1927</i> <i>Acta paediatr. 6, 302</i> <i>Lieb, H. 1925</i> <i>Z. physiol. Chem. 170,</i> <i>60</i>	6,75	11,85	—	—
c) <i>Gaucher</i> -Milz eines 3 Monate alten weib- lichen Säuglings (for- malinfixiert). Gewicht 70 g	<i>Hampert 1929</i> <i>Virchows Arch. 271, 148</i> <i>Epstein 1929</i> <i>Virchows Arch. 274, 294</i> <i>Lieb 1929</i> <i>Z. physiol. Chem. 181,</i> <i>208</i>	5,2	9,3	(0,017)	(0,438)
d) <i>Gaucher</i> -Milz eines Erwachsenen (forma- linfixiert)	<i>Bloom und Kern 1927</i> <i>Arch. int. Med. 39, 456</i>	7,5	22,4	0,051	1,34
e) <i>Gaucher</i> -Milz eines 4jährigen Mädchens	<i>Beumer, H. 1929</i> <i>Klin. Wochenschr. 7,</i> <i>768</i>	—	—	—	—
4. a) <i>Niemann-Pick</i> -Milz eines 20 Monate alten jüdi- schen Mädchens (frisch). Gewicht 220 g	<i>Smetana 1930</i> <i>Virchows Arch. 274, 697</i> <i>Epstein und Lorenz 1930</i> <i>Z. physiol. Chem. 192,</i> <i>145</i>	27,4	38,7	0,5 davon nicht dialysabel 0,4	13,17
b) <i>Niemann-Pick</i> -Milz eines Jungkindes (frisch)	<i>Bloom und Kern 1927</i> <i>Arch. int. Med. 39, 456</i>	32,32	36,5	0,5	13,2
5. a) Morbus <i>Schüller-Chri- stian</i> Einlagerungs- massen der Dura mater eines 26jährigen Man- nes (formalinfixiert)	<i>Chiari, V. 1930</i> <i>Verh. dtsh. path. Ges.,</i> <i>25. Tagg., S. 347</i> <i>Epstein und Lorenz 1930</i> <i>Z. physiol. Chem. 190, 44</i>	34,68	3,7	0,062	1,64
b) Desgleichen eines 6jäh- rigen Knaben	<i>Anders, H. 1931</i> <i>Verh. dtsh. path. Ges.,</i> <i>26. Tagg.</i>	—	—	—	—

Das Material der Fälle 3c, 4a und 5a wurde mir von dem Vorstande des Wiener
Instituts zur Verfügung gestellt, wofür ich mir den verbindlichsten Dank auszusprechen

*Extraktions-Fraktion bestimmten Phosphatid-, Cholesterin- und Kerasinwerte.
100 g Trockenpulver.*

Ätherlösliche Lipoidfraktion						Alkohollösliche Fraktion		Anmerkung
Cholesterin				Lecithin: Cholesterin	Neutral- fette und freie Fett- säure	Phos- phor	Kerasin	
freies	Ester	Ge- samt	freies Ch:Ch- Ester					
0,62	0,29	0,91	2 : 1	2 : 1	4,183	0,17 davon nicht dialy- sabel 0,11	fehlt	Über die ange- wandte Methodik vgl. Z. physiol. Chem. 192, 145f. (1930)
—	—	—	—	—	—	—	fehlt	
—	—	—	—	Lecithin: Kerasin 1 : 6,9	schät- zungs- weise 4,0	—	10	
—	—	—	—	—	—	—	6,25	
—	—	—	—	—	—	—	2,61	
—	—	—	—	—	—	—	vorhanden	
—	—	—	—	—	—	—	Kerasin vorhanden, daneben möglicher- weise das nächst verwandte Kerebrosid Phrenosin	
0,73	0,68	1,41	1 : 1	9 : 1	12,82	1,22 davon nicht dialy- sabel 0,85	fehlt	
—	—	—	—	—	—	0,92	fehlt	
3,23	15,35	18,58	1 : 4,75	1 : 11	14,46	0,09	fehlt	
1,72	6,76	8,48	1 : 4	—	—	—	—	

Körpersäften gelöst übrigen Bestandteilen (*Elektrolyte, Eiweiß, Seifen* usw.) ausgelöst werden (*Spranger*).

Auch bei den physikalisch-chemischen Vorgängen, die *innerhalb des Zelleibes* zur Auswirkung gelangen, ist das Lecithin neben den in gleicher Richtung wirkenden anderen Bestandteilen des Zellsaftes als Emulgator für die Verteilung der Fettlipoidemulsion von ganz besonderer Bedeutung. Die weitestgehend verkleinerten kolloiden Massenteilchen der Lipoid-fettgemische befähigen die Emulsoide, sich innig mit dem Zell-Protoplasma zu mengen und dieses durchtränkend zu schädigen. Die schädigende

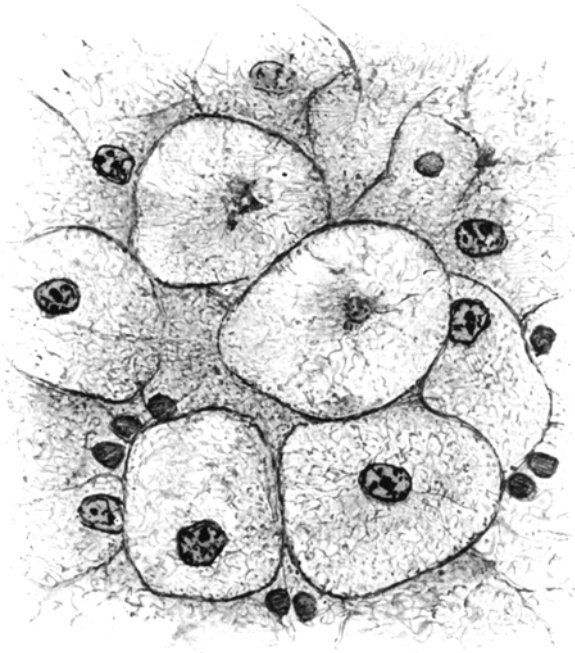


Abb. 1. Phosphatidverfettete Zellen bei Morbus *Niemann-Pick*. (Fall *Smetana*.)
Hämalaun-Eosinfärbung. Optik Zeiß, 1/12 homogen. Immersion. Okular 4.

Wirkung erklärt sich wieder durch das Überwiegen des hochaktiven Lecithins. Dieses führt zu dem Auftreten der als *Niemann-Pick-Zellen* bezeichneten, großen, blassen, auffallend durchscheinenden Schaumzellen, deren Inneres von meist *kleinen Vakuolen* erfüllt ist, die im *frisch* untersuchten Material als „maulbeerartig gehäufte, mäßig glänzende Tröpfchen“ erscheinen, und zu dem von *Hans Smetana* beschriebenen Zellzerfall führen. „Die Zellen scheinen sich nach stärkster Blähung einfach aufzulösen, der Kern wird schwach färbbar, ist endlich ungefärbt und der Zelleib zerfließt oder zerfällt.“ Mit diesem Schwunde des Protoplasmas und unter Einwirkung der nunmehr beigemengten Bestandteile desselben

geht dann sekundär eine Kondensation der Phosphatiddispersoide zu größeren Tropfen einher (s. Abb. 1).

Da die Phosphatidfettgemische in Paraffinschnittpräparaten infolge der der Färbung vorangehenden Behandlung mit Alkohol und Xylol fast restlos zur Auflösung gelangen, so läßt die Leibessubstanz der Zellen im Paraffinschnitte nur zahlreiche leere kleinere und umfänglichere Lücken erkennen.

Auch die Befunde *Smetanas*, nach denen sich in den Wabenzellen von Leber und Milz, also jenen Organen, die an der Erkrankung in erster Linie beteiligt sind, die antagonistischen, doppelbrechenden Stoffe, *Cholesterin* und *Cholesterinester* — da fehlend — mittels *Polarisationsmikroskopes* auch *nicht in geringsten Spuren nachweisen* lassen, sind mit der soeben entwickelten Auffassung gut vereinbar. *Smetana* erwähnt dann, daß sich anisotrope Stoffe in Thymus, Knochenmark sowie in den Lymphknoten vorfinden, führt aber nicht an, ob sie dort innerhalb oder außerhalb der Wabenzellen vorhanden sind.

Cerebrosidzellige Lipoidose (M. Gaucher).

Unter grundsätzlich *entgegengesetzten physikalisch-chemischen Bedingungen* kommt es zu den Zellveränderungen in den reticuloendothelialen Zellen der blutzellbildenden Organe bei der *cerebrosidzelligen Lipoidose vom Typus Gaucher*.

Während sich das energetische Vorwiegen des oberflächenaktiven dispergierenden Lecithins in der *Niemann-Pick-Milz* in dem bereits erwähnten Mengenverhältnis von Lecithin : Cholesterin = 9 : 1 ausdrückt, stellt sich bei der *Gaucher-Milz* ein völlig entgegengesetztes Verhältnis ein, indem das hydrophile dispergierende Lecithin in den Hintergrund und dafür das zur Kondensation der Massenteilchen des Lipoiddispersoides reizende hydrophobe Kerasin energetisch in den Vordergrund tritt, das zahlenmäßig in dem Verhältnis von Lecithin : Kerasin = 1 : 6,9 zum Ausdrucke kommt. Das Cerebrosid Kerasin, das bis 10 Gewichtsprozente des Trockenpulvers der *Gaucher-Milz* ausmacht, stellt also den wesentlichen Bestandteil der in *Gaucher-Zellen* abgelagerten Lipoiddispersoide dar.

Das *Kerasin* ist als Galaktose enthaltender Lignocerinsäureester des zweibasischen ungesättigten Aminoalkohols Sphingosin nach der Begriffsbestimmung der Lipoiden durch *Tannhauser*¹ als echtes Lipoid aufzufassen und kann ebenso wie die übrigen Lipoiden nur als kolloides Dispersoid in das Innere der Zellen eindringen. Die durch den sauren Charakter bedingte elektronegative Ladung der *Kerasin-Dispersoide* ist gegenüber den *Lecithin-Dispersoiden* im gleichen Dispersionsmedium aus dem Grunde beträchtlich geringer, weil das Kerasin nur *ein* Fettsäureradikal (das

¹ Siehe hierzu Z. physiol. Chem. 192, 150, Abs. 4 (1930).

Radikal der Lignocerinsäure), dagegen eine Aminogruppe und eine freie Hydroxylgruppe enthält, somit nur schwachsaure Eigenschaften aufweist, während das Lecithin mit *zwei* endständigen Säureradikalen, dem *Phosphorsäurerest* und nur einer basischen Cholingruppe beträchtlich stärker saure Eigenschaften besitzt.

Der saure Charakter wässriger Lipoiddispersoide wurde seinerzeit von *mir* und *Fritz Paul* nachgewiesen, da derartige Emulsoide, potentiometrisch gemessen, in destilliertem Wasser eine Wasserstoffionenkonzentration von $p_H = 4,5$, und auch nach erschöpfender Dialyse gegen destilliertes Wasser noch immer eine H -Ionenkonzentration von $p_H = 6,4$ zeigen.

Entsprechend der von *Spranger* entwickelten Vorstellung über die kolloidchemische Wirksamkeit des hydrophoben Cholesterins und seiner Ester ergibt sich, daß das gleichartig sich verhaltende, ebenfalls hydrophobe Kerasin zufolge seiner chemischen Beschaffenheit und der durch diese bedingten niedrigen elektronegativen Ladung den Dispersoiden, in denen es der Menge und Wirkung nach vorherrscht, geringere Stabilität und gesteigerte Bereitschaft zur Kondensation verleiht. Dies führt dazu, daß diese Lipoiddispersoide bei der Berührung mit dem Zellprotoplasma sich mit diesem nicht nur nicht vermischen können, sondern — gerade entgegengesetzt — zur Kondensation gelangen und sich tropfig entmischen. Eine direkte Folge dieser Vorgänge ist nun der im Mikroskope zu beobachtende Befund der *Kerasinzelle* („*Gaucher-Zelle*“), der sich ganz wesentlich von dem der *Phosphatidzelle* („*Niemann-Pick-Zelle*“) unterscheidet.

Es sei hier vorweg betont, daß, ebenso wie ich es schon in meinen früheren Veröffentlichungen mehrfach hervorgehoben habe, die Bezeichnungen „*Gaucher-Zelle*“, „*Niemann-Pick-Zelle*“ usw. lediglich *zum Zwecke einer einfachen Verständigung*, ohne die Absicht angewendet werden, diese Zellen etwa als *besondere Zellarten* kennzeichnen zu wollen. Der Unterschied liegt weniger in der Verschiedenartigkeit der Zellen, als in der Verschiedenheit der chemischen Natur der eingelagerten Stoffe und der Vorgänge, die zu ihrer Einlagerung führen.

Während die Phosphatidzellen (*Niemann-Pick-Zellen*) typische Schaumstruktur und überaus durchsichtige Beschaffenheit aufweisen (vgl. Abb. 1), ob es sich nun um histiocytäre, epitheliale oder sonstige Gebilde handelt, zeigt die Kerasin (*Gaucher*)-Zelle eine mehr grob vakuoläre Beschaffenheit. „Die Vakuolen der *Gaucher-Zellen* enthalten eine bei der *Hämalaun-Eosinfärbung* hellgraubläulich gefärbte homogene Substanz, die bei der *Malloryfärbung* durch ziemlich *satte Blaufärbung* auffällt. Diese tropfigen Gebilde sind dem protoplasmatischen Zelleibe fast fremdkörperartig eingelagert und scheinen das Zellprotoplasma zu verdrängen, welches auf ein undeutliches, zartes Netzwerk beschränkt erscheint, im großen und ganzen aber eine unregelmäßige und knittrige Zeichnung aufweist.“

„Sowohl die Lücken der ganz zarten Protoplasmamaschen, als die größeren wabenartigen Räume (Vakuolen) sind von *Gaucher-Substanz*

erfüllt, die bisweilen die Form von zusammenfließenden Tropfen annimmt“ (s. Abb. 2).

Ich möchte bei dieser Gelegenheit besonders darauf hinweisen, was ich in meinen bisherigen Veröffentlichungen ausdrücklich zu vermerken

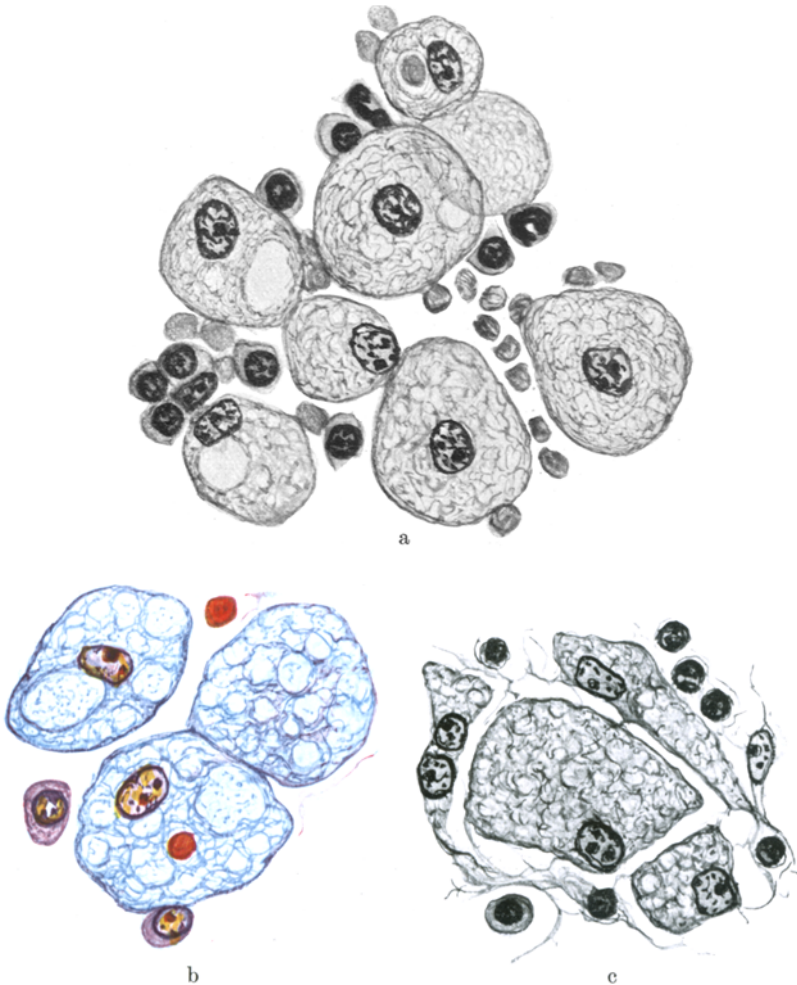


Abb. 2. *Gaucher-Zellen* a u. b. Fall *Epstein* 1924. a Hämalaun-Eosinfärbung. b Malloryfärbung (Phosphormolybdänsäure-Anilinblau, Orange-G-Methode). c Fall *Hamperl* 1929. Hämalaun-Eosinfärbung. Optik Zeiß. 1/12 homogen. Immersion. Okular 4.

unterlassen habe, daß sich das Kersin der *Gaucher*-Substanz mit kaltem Xylol und Alkohol, wie sie die übliche Herstellung der Paraffinschnittpräparate erforderlich macht, in diesen lipoidlösenden Stoffen kalt nicht löst. (Das Kersin ist nur in *heißem* Alkohol löslich). Dies ermöglicht,

daß der eben geschilderte *Bau* der *Gaucher-Zelle* im überaus *charakteristischen Gegensatz* zu den sonstigen histiocytären Lipoidphagocyten, den Phosphatidzellen bei *Niemann-Pickscher*, den Cholesterinzellen bei *Schüller-Christianscher Krankheit* und *allgemeiner Xanthomatose*, sowie den „Pseudoxanthom“-Zellen *auch im Paraffinschnitte deutlich hervortritt*, eine *Erscheinung*, deren Beachtung berufen sein dürfte, in manchem zweifelhaften Falle eine *Sicherung der Diagnose* durch die mikroskopische Untersuchung herbeizuführen (vgl. hiezu die Abb. 1. u. 2).

Als wichtige Folge der einer Oberflächenaktivität entgegengesetzt gerichteten Wirksamkeit des Kerasins ergibt sich weiter, daß die kondensationsbereiten kolloiden Kerasinlipoidgemische nicht imstande sind, aktiv in die Zellen einzudringen, sondern daß die *Zellen* es sein *müssen*, die die *Lipoidfettgemische aktiv aufnehmen und speichern*. Zufolge der mangelnden Vermischbarkeit des kerasinhaltigen Lipoiddispersoids mit dem Zellprotoplasma werden die *Gaucher-Zellen* nicht in dem Maße angegriffen, wie die *Niemann-Pick-Zellen*, bei denen, wie früher dargelegt wurde, das oberflächenaktive Lecithin das Protoplasma durchtränkt und dadurch schwer schädigt.

Über die Art des Durchtrittes des Kerasins in das Innere der Zelle läßt sich auf Grund der gegenwärtig in Geltung stehenden Permeabilitätstheorien — natürlich wieder rein hypothetisch — etwa folgende Vorstellung entwickeln. Neben der für die Erklärung des Eindringens der Lecithindispersoide in die *Niemann-Pick-Zellen* in Erwägung gezogenen physikalischen *passiven* Durchlässigkeit tritt nach *Höber* noch eine physiologische *aktive* in Funktion, die nach *Nernst* in einer auswählenden Lösefähigkeit der Zelle ihre Ursache hat. Zufolge ihrer *Aktivität* vermag die Zelle aber nicht nur lipoidunlösliche Kolloide und Nährmoleküle, wie Zucker und Eiweiß, in Lösungszustand zu bringen, sondern umgekehrt auch lipoidlösliche, etwa giftige Stoffe von sich fernzuhalten. Hydrophobe Lipoide werden nach *F. Verzár* durch Anwesenheit hydrotroper Stoffe, insbesondere der Gallensäure, gelöst, denen nach *Neuberg* die Eigenschaft zukommt, in Wasser gar nicht oder nur schwer lösliche Stoffe löslich zu machen. Nach *Tamba* zeigen diese Eigenschaft neben Gallensäure auch die Glieder der Fettsäure, wie sie im intermediären Lipoidstoffwechsel durch fermentoide Aufspaltung der Lipoide und Fette ständig frei werden müssen. *Verzár* kommt zu dem Schlusse, daß durch hydrotrop wirkende Stoffe nicht nur die Wasserlöslichkeit der aufgelösten Substanzen erhöht wird, sondern daß die in Lösung befindlichen Stoffe in *hohe Dispersität* und in *diffusible Form* versetzt werden.

Ich möchte nicht ermangeln, bei dieser Gelegenheit ergänzend noch auf die *Verdrängungstheorie* hinzuweisen.

Nach dieser Theorie könnte man sich vorstellen, daß sich solche *hydrophobe* Kolloide, die, wie die hydrophoben Lipoiddispersoide *auch hydrophile Eigenschaften* besitzen, mittels oberflächlich adsorbierter hydrophiler Molekülkomplexe zwischen die Oberflächenstücke der Lipoidmosaiks einschieben. Die erwähnten hydrophilen Molekülkomplexe könnten meiner Auffassung nach auch ganz gut von den „hydrotropen Substanzen“ *Verzárs* beigestellt werden. Nach Anlagerung an die zwischen den lipoiden Elementen des Oberflächenmosaiks befindlichen Protoplasmaflächenstücke würde die Hauptmasse der hydrophoben Kolloidkomplexe das schützende Lipoid beiseite schieben und so der phagocytischen Betätigung der Zelle zugänglich werden. Es wäre dies auch ein Erklärungsversuch, der die Auf-

nahme von corpusculären Gebilden wie die von roten Blutkörperchen, Bakterien (beide elektronegativ geladen) und von Fremdkörpern durch Zellen mit aktiver phagocytischer Befähigung dem Verständnis näher bringen würde. Ähnliche Erklärungshypothesen dienen vielfach zur theoretischen Grundlage für kolloidchemische Methoden, die in der technischen Industrie Anwendung finden. [Vgl. Emil Berl u. A. Immel: „Über die Verdrängung der Braunkohlengrubenfeuchte durch Öle“. Kolloidchem. Beih. 24, 181 (1927).]

Es wird nun klar, daß die *Gaucher-Zellen* auch nach jahrelangem Bestehen der Krankheit trotz ihres abnormen Zustandes gut erhaltene Kerne und nichts von den Auflösungserscheinungen zeigen, wie sie *Smetana* so eindrucksvoll an den Lipoidzellen des von ihm veröffentlichten Falles von *Niemann-Pickscher* Krankheit geschildert hat. Die *Gaucher-Zellen* bleiben vielmehr lebensfähig. Die *Gauchersche* Krankheit ist ein Zustand, der sich über viele Jahrzehnte hinziehen kann, wobei der Vorgang dauernd auf die Histiocyten des reticuloendothelialen Systems der blutzellenbildenden Organe beschränkt bleibt, da nur zur Aufnahme befähigte Speicherzellen kerasinhaltige Fettgemische aktiv aufzunehmen imstande sind. Die *Niemann-Picksche* Krankheit muß dagegen rasch ablaufen und den Tod des befallenen Individuums nach verhältnismäßig kurzer Dauer herbeiführen, da die schwere Schädigung des Protoplasmas der Zellen verschiedenster Art, wie der Histiocyten, Epithelzellen, Ganglienzellen, der quergestreiften und glatten Muskelfasern usw. die Vernichtung so zahlreicher im Organismus allgemein verbreiteter Zellen zur Folge hat. *Pick* betont immer wieder, daß das vollendete zweite Jahr die äußerste Grenze der Lebensdauer für ein Individuum bedeutet, das von der *Niemann-Pickschen* Krankheit befallen wurde.

Die Befunde der chemischen Analysen, sowie die Erwägung der in Betracht kommenden physikalisch-chemischen Vorgänge bestätigen jedenfalls von dieser Seite her die Berechtigung der strengen begrifflichen Abtrennung des *Morbus Niemann-Pick* zunächst vom *Morbus Gaucher* aber auch von den sonstigen bekannten allgemeinen Lipoidosen und lipidotischen Zellveränderungen, wie sie *L. Pick* vorgeschlagen hat.

Die Befunde zeigen weiters, daß die Stellungnahme von *O. Lubarsch* und von *L. Pick* gegen *H. Herzenberg* und gegen *A. Abrikosoff* und *H. Herzenberg* voll und ganz begründet war, die ihren, der *Christianschen Form* zuzuzählenden Fall als ossuäre Form der *Niemann-Pickschen* Krankheit bezeichnet haben. Dieser Einreihungsversuch der russischen Forscher ist schon mit Rücksicht auf den von *Kleinmann* ermittelten niedrigen Phosphorwert des Ätherextraktes der Milz ihres Falles mit 0,75% seines Abdunstungsrückstandes, der fast haargenau mit dem Phosphorgehalte einer von mir 1924 untersuchten Normalmilz einer erwachsenen Leiche übereinstimmt, der 0,7% des Ätherabdunstungsrückstandes betrug¹, auch chemisch auf Grund exakter Zahlenwerte

¹ Vgl. Biochem. Z. 1924, 404, Tab. 2.

mit Sicherheit abzulehnen, enthält doch der Ätherabdestillationsrückstand der im vorliegenden besprochenen *Niemann-Pick-Milz* 1,82% Phosphor¹, also um über 100% mehr als die der Ätherabdestillationsrückstände von Normalmilz und von Milz des *Herzenbergschen Falles*.

Cholesterinzellige Lipoidose (Typus Schüller-Christian).

Was die chemische Beschaffenheit der Lipoidsubstanzen bei der *cholesterinzelligen Lipoidose vom Typus Schüller-Christian (Hand)* anlangt, die, wie *von Chiari* ausdrücklich vermerkt hat, nicht nur innerhalb, sondern reichlich auch außerhalb von Zellen frei in den Gewebsspalten zur Ablagerung gelangen, kann ich mich auf eigene chemische Befunde beziehen, die ich gemeinsam mit *K. Lorenz* (1930) über den pathologisch-anatomisch *von Chiari* ausführlich bearbeiteten Fall veröffentlicht habe, und die zeigen, daß die Zusammensetzung der Einlagerungsmassen der *Dura mater* mit 18,6 g Gesamtcholesterin in 100 g Trockenpulver der Menge nach wesentlich von *Cholesterin* beherrscht wird.

Aber nicht nur diese absoluten Werte des Gesamtcholesterins mit 18,6 g % Cholesterin (gegen 0,9% bei Normalmilz und 1,4% bei *Niemann-Pick-Milz*) und nicht nur das gegenseitige Mengenverhältnis von Cholesterin : Lecithin wie 11 : 1 (gegen 1 : 2 bei Normalgeweben und 1 : 1 bei *Niemann-Pick-Milz*), sondern insbesondere das *Verhältnis von Cholesterinestern zu freiem Cholesterin*, das sich in diesen Massen sehr zugunsten des Cholesterinesters im Verhältnis von 4,75 : 1 (gegen 1 : 2 in Normalmilz und 1 : 1 in *Niemann-Pick-Milz*) verschoben zeigt (vgl. hierzu die Tabelle auf S. 156/157), ist *ausschlaggebend für die entmischende Neigung der Lipoidfettdispersoide bei Christians Syndrom*, welche die Ablagerung von Cholesterin in Gewebsspalten und Zellen verursachen. *Spranger* und *Degkwitz* haben mit allem Nachdruck auf die grob entmischende Wirksamkeit der Cholesterinester hingewiesen und besonders betont, daß diese Neigung dann hervortritt, wenn sich das Mengenverhältnis Cholesterinester:Cholesterin gegenüber dem für den kolloiden Gleichgewichtszustand obwaltenden Verhältnisse verschoben hat.

Was nun zunächst die physikalisch-chemischen Bedingungen des Zustandekommens der *Zellveränderungen* bei *Schüller-Christianscher Krankheit* anlangt, so erscheint es bei der geschilderten kolloidchemischen Beschaffenheit der hier in Betracht kommenden Cholesterinfettgemische wohl zweifellos, daß sie nicht, wie die Lecithin-Emulsioide bei *Niemann-Pickscher Krankheit*, die Zellen diffundierend durchtränken, sondern, daß sie, wie die Kerasindispersoide bei *M. Gaucher* von Freßzellen aktiv aufgenommen und *gespeichert* werden. Im Falle *von Chiari* sind es in erster Linie die aktiv speichernden Histiocyten — *von Chiari* spricht von Granulationsgewebe — welche diese Funktion ausüben.

¹ Vgl. Z. phys. Chem. 1930, 192, Tab. 3, 157.

Die Natur der Zellvorgänge steht auch hier zur *Verlaufsdauer* des meist bei Kindern im Alter von 3—16 Jahren dreimal auch bei Erwachsenen (26, 28 und 30 Jahre) beschriebenen Leidens, insofern in ursächlicher Beziehung, als sich die Krankheit meist über viele Jahre erstreckt.

Die Vorgänge, die sich dabei abspielen, müssen aber anders geartet sein, als diejenigen es sind, welche die charakteristische Gestaltung der *Gaucher*-Zellen bedingen. Die für *Christians Syndrom* charakteristischen cholesterinigen Lipoidgemenge dürften durch bei weitem reichlicher anwesende hydrotrop wirksame Stoffe, wie durch abgespaltete Fettsäuren, letztere aus den bei diesen Krankheitszuständen in so beträchtlichen Mengen vorhandenen Cholesterinestern (15,35 g⁰/₀) und Neutralfetten (14,46 g⁰/₀ gegen etwa 4 g⁰/₀ bei *M. Gaucher*) stammend, feiner dispergiert und zusammen mit Neutralfett von den Histiocyten aufgenommen werden. Innerhalb der Zellen gelangen sie dann durch die entmischende Neigung der Cholesterinester in Berührung mit dem Zellprotoplasma zur Ausflockung.

Die Lipoidphagocyten weisen bei diesem Krankheitstypus eine mehr an die *Niemann-Pick*-Zellen erinnernde Beschaffenheit auf, welche die Durchsichtigkeit dieser Zellen gegenüber der der *Gaucher*-Zellen wesentlich erhöht erscheinen läßt.

Das die *Schüller-Christiansche Krankheit* besonders kennzeichnende Auftreten von reichlich doppelbrechendem *Cholesterin außerhalb von Zellen* findet darin seine Erklärung, daß die durch das Vorwalten von Cholesterin und Cholesterinestern flockungsbereiten Dispersoide in den Gewebsspalten außerhalb der Zellen unter der Wirkung von gelösten und dissoziierten Elektrolyten der Gewebssäfte zur Entmischung gebracht werden. Sehr bezeichnend ist auch der Nachweis einer durch das reichliche Vorhandensein des Cholesterinfettgemisches hervorgerufenen *starken*, wenn auch *atypischen positiven Sudanreaktion (schmutzige Rotbraun- statt Hellrotfärbung)*, die weder bei *Niemann-Pickscher* noch bei *Gaucherscher* Krankheit in dem hier zu beobachtenden Grade auftritt und zwar deshalb, weil bei ersterer die Lipoidfett-Teilchen durch das dispergierende Lecithin eingehüllt, somit gegen das Farbstoffkolloid oberflächengeschützt sind, so daß die Sudanfärbereaktion das Neutralfett kaum zu erreichen vermag und bei *M. Gaucher*, weil hier nur verschwindend geringe Mengen von Neutralfett dem Lipoiddispersoid beigemischt erscheinen.

Ein weiteres besonderes Kennzeichen der für diese Krankheit in Betracht kommenden Lipoidfettdispersoide ist *ihre krystallinisch tropfige Erscheinungsform*, die sich in besonderem Maße in der Eigenschaft der *Doppelbrechung des Lichtes* ausdrückt. Sie ist in erster Linie durch das Vorwalten der mit Fettsäuren veresterten Cholesterine in den Cholesterin-Cholesterinester-Fettmengen bedingt. Ganz entschieden abzulehnen ist jedenfalls die Stellungnahme *Chesters* in seiner bereits erwähnten

Mitteilung, daß im mikroskopischen Aufbau kein Unterschied zwischen „*Handscher*“ (*Schüller-Christianscher*) und *Niemann-Pickscher* Krankheit besteht und daß „die bei *Niemann-Pickscher* Krankheit sich findenden Schaumzellen dieselben sind, wie bei jedem anderen Fall von „Lipoidgranulomatose“, wobei das bisher als *Christians* Syndrom bekannte Krankheitsbild unter anderem als Lipoidgranulomatose bezeichnet wird. Zu betonen ist vielmehr, daß die Lipoidzellen bei *Christians* Syndrom gegenüber den phosphatidverfetteten Zellen bei *Niemann-Pickscher* Krankheit grundlegende Unterschiede aufweisen, die in dem Vorherrschen chemisch ganz verschiedenartiger Lipide (Lecithin bei *Morbus Niemann-Pick*, Cholesterin und seine Ester bei *Schüller-Christianscher* Krankheit) und in der physikalischen Erscheinung der für Cholesterin-Verbindungen charakteristischen Doppelbrechung des Lichtes zum Ausdruck kommen.

*

*

*

Wenn *Ludwig Pick* seinen Standpunkt dahin zusammenfaßt, daß *M. Gaucher*, *M. Niemann-Pick* und die *Christiansche* Krankheit nur verschiedene Äußerungen einer primären Störung des Lipoidstoffwechsels auf konstitutioneller Grundlage sind und von einer allgemeinen Wesensgleichheit dieser Störung spricht, so möchte ich doch einen Schritt weiter gehen. Bekennt man sich auch trotz des Dunkels, das bis heute über die Vorgänge des normalen Lipoidstoffwechsels und noch mehr über die der Lipoidstoffwechselstörungen gebreitet ist, zur Annahme *Picks*, daß Lipoidstoffwechselstörungen zur Entstehung der genannten Krankheitszustände in einem entstehungsgeschichtlichen Zusammenhang stehen müssen, so sind es, wie auseinandergesetzt wurde, ganz andere Umstände, die eine so tiefgreifende Änderung in der chemischen Beschaffenheit und dem physikalisch-chemischen Bau der Zellen bei *Niemann-Pickscher* Krankheit herbeiführen, als diejenigen es sind, die bei *Morbus Gaucher* dazu führen, daß ein außerhalb des Gehirns kaum je nachweisbarer Körper, wie das Kerasin, in reichlichen Mengen gespeichert wird. Dafür, daß in Normalorganen außerhalb des Gehirns und Nervensystems nur ganz verschwindende Mengen von Cerebrosid vorkommen, ist die Mitteilung von *Erwin Walz* maßgebend, der in 45 kg Rindermilz (7,3 kg Trockenpulver) nicht mehr als 2,3 g Kerasin nachzuweisen imstande war, das sind 0,03% in Milztrockenpulver.

Die direkt entgegengesetzt wirksamen kolloidchemischen Energien der in den Lipoidzellen abgelagerten Stoffe führen zu Strukturänderungen im Innern des Zellgefüges, die naturgemäß auch verschiedene Krankheitszustände zur Folge haben müssen.

So sprechen die durch die *chemische Analyse* gewonnenen Zahlen eine *beredete Sprache*, indem insbesondere die geänderten Mengenverhältnisse des oberflächenaktiven Lecithins zu dem antagonistischen Cholesterin

bei *Niemann-Pickscher Krankheit*, sowie das mengenmäßige Überwiegen des Kerasins bei *Morbus Gaucher* als Ursachen angesehen werden müssen, einerseits für die infiltrative Durchtränkung der Zellen, die ich als Phosphatidzellverfettung bezeichnet habe, andererseits für die aktive Speicherung des kerasinhaltigen Komplexkolloids. Die ermittelten *chemischen Befunde* haben den *Nachweis des grundsätzlichen Unterschiedes* zweier *biologisch so wichtigen Vorgänge* erbracht, wie sie einerseits die *Durchtränkung der Zellen bei Niemann-Pickscher Krankheit*, andererseits die *aktive Speicherung* mit zellfremden Stoffen bei *Morbus Gaucher* darstellt. Die Forderung, die *Lubarsch* gelegentlich der 24. Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft im Jahre 1929 in Wien neuerdings unterstrichen hat, daß man *zwischen den Begriffen* der „*aktiven Speicherung*“ und der „*einfachen Durchtränkung*“, bei der die Zellen völlig untätig bleiben, *strenge unterscheiden* müsse, findet in unseren Untersuchungen eine Begründung durch neue Tatsachen.

Über all diesen Vorgängen am peripherischen Zellapparate darf man aber den *schwer degenerativen Anteil* der *Niemann-Pickschen Krankheit* von seiten des Zentralnervensystems nicht außer acht lassen, die ihr auch von diesem Standpunkte aus eine Sonderstellung gegenüber den übrigen Lipoidosen anweist. Allerdings scheint auch bei der Entstehung des *Morbus Gaucher* — bekanntlich einer meist familiären Erkrankung — eine vererbte Veranlagung mit in die Waagschale zu fallen, wobei es nicht gerade ausgeschlossen erscheint, daß auch bei der *Gaucherschen Krankheit* eine vererbte Veranlagung des Gehirns vorliegt, die sich in einer Störung des Stoffwechselumsatzes seiner Zellen etwa im Sinne einer vermehrten Bildung und Abgabe von Cerebrosiden äußern würde, die dann eine Erklärung für die Herkunft des so reichlich außerhalb des Gehirns gespeicherten Kerasins anbahnen könnte. Keinesfalls wäre aber die *vererbte Stoffwechselanomalie* bei *Morbus Gaucher* auf gleiche Stufe zu stellen mit der *schwer degenerativen, häufig zur Idiotie führenden Hirnerkrankung* bei *Morbus Niemann-Pick*.

Jedesfalls möchte ich zusammenfassend betonen, daß es sich bei der *Gaucherschen*, bei der *Niemann-Pickschen* und bei der *Schüller-Christian-schen Krankheit* um *drei verschiedenartige Zustände* handelt. Der Standpunkt, den *Smetana* in seiner Veröffentlichung eingenommen hat, daß ein grundsätzlicher *Unterschied* zwischen lipoidzelliger Splenohepatomegalie Typus *Gaucher* und Typus *Niemann-Pick* *nicht* zu bestehen scheint, ist auf Grund der neuen hier mitgeteilten Befunde und ihrer physikalisch-chemischen Deutung wohl nicht mehr zutreffend.

Die Berechtigung der *Annahme* des Vorkommens von „*Zwischenformen*“ zwischen *Gaucherscher* und *Niemann-Pickscher Krankheit*, die auch *Pick* jüngst *kritisch gestreift* hat, möchte ich im Hinblick auf die im vorliegenden mitgeteilten Untersuchungsergebnisse noch entschiedener ablehnen, als dies *Pick* bisher möglich war. Die direkt entgegengesetzten

physikalisch-chemischen Grundlagen, die für das Zustandekommen der Zellbauveränderungen bei beiden Krankheitstypen maßgebend sind, lassen es als ausgeschlossen erscheinen, daß das oberflächenaktive, dispergierende Lecithin und das zur tropfigen Entmischung neigende Kerasin in *einem* Lipoidfettdispersoid gleichzeitig in ausschlaggebenden Mengen vorhanden sein können, da einer dieser beiden im Überschusse vorhandenen Stoffe jedes Anwachsen des physikalisch-chemisch sich entgegengesetzt verhaltenden anderen durch sofortiges Ausflocken unmöglich machen würde und bedingen es, daß sowohl die *Gauchersche*, als auch die *Niemann-Picksche* Krankheit jede für sich, durch das Vorwalten einer der beiden Stoffe charakterisiert ist. Es ist somit schlechterdings unmöglich, daß es Krankheitsformen gibt, die zugleich den Charakter einer Phosphatidzellverfettung, einer cholesterinzelligen Steatose und einer Kerasinzellspeicherung aufweisen.

Dies widerspricht keineswegs der bekannten Erfahrung der gegenseitigen Löslichkeitsbeeinflussung von Cholesterin, Lecithin, vermutlich auch Kerasin und Fett und der Tatsache, daß die Fette und fettähnlichen Stoffe in der Natur niemals als chemische Individuen, einzeln für sich, sondern ausnahmslos als ein Gemisch von Fettarten und Lipoiden vorkommen (*Spranger*).

Diese theoretischen Erwägungen finden praktisch ihre Stütze in der Tatsache, daß, wie auch *Pick* mehrfach betont hat, bisher in *keinem* Falle von *Niemann-Pickscher* Krankheit *Kerasin* auch nur in Spuren nachgewiesen werden konnte.

Die Zuflucht zur Annahme von Zwischenformen entsprach bisher vielfach der Unmöglichkeit einer bestimmten Diagnosenstellung. Mit Fortschreiten der Erkenntnis muß die Anzahl angenommener Zwischenformen immer mehr abnehmen.

Eindringlichst zu warnen ist vor der so häufig in den Vordergrund gestellten Bewertung der „histochemischen Färbemethoden“ zur Entscheidung strittiger Lipoidbefunde, die mit Ausnahme der Sudanfärbung als unbedingt unzuverlässig zu bezeichnen sind. Seit *Hueck* in seinem Referate über Cholesterinstoffwechsel gelegentlich der Würzburger Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft 1925, gestützt auf die Ergebnisse der Untersuchungen von *Kutschera-Aichbergen*, diesen Standpunkt besonders betont hat, sind zwei ausgezeichnete Mitteilungen von *Kaufmann* und *Lehmann* erschienen, die die Unzulänglichkeit der „in der histologischen Technik gebrauchten Fettdifferenzierungsmethoden“ hoffentlich endgültig festgelegt haben.

Der *gegenwärtige Stand der Forschung und Erfahrung* auf dem Gebiete der *allgemeinen Lipoidosen* ist bereits soweit gediehen, daß man wohl fast ausnahmslos imstande ist, einen fraglichen Fall als *M. Gaucher*, *M. Niemann-Pick* oder als *cholesterinzellige Lipoidose* zu erkennen.

Die Zahl der Fälle, bei denen die pathologisch-anatomische Differentialdiagnose *M. Gaucher* oder *Niemann-Picksche* Krankheit in Frage kommen kann, ist ja von vornherein eine beschränkte. Da es bisher wenigstens nicht bekannt ist, daß ein Kind mit *Niemann-Pickscher* Krankheit das 2. Lebensjahr überlebt hat, so kommen diesbezüglich nur die sehr

spärlichen Fälle von etwa feststellbarem *M. Gaucher* beim Säugling oder Jungkinde in Betracht, wie einen solchen der *Hamperlsche* Fall darstellt.

Fast immer wird die cytologische Betrachtung unter Heranziehung der Immersionslinse die Entscheidung der Diagnose herbeizuführen imstande sein. Diesbezüglich sei auf die Abbildungen auf S. 158 und 161 verwiesen, aus denen ersichtlich ist, daß schon der *einfache mikroskopische Zellbefund* des *Hamperlschen* Falles von *M. Gaucher*, sowie der des von *Smetana* veröffentlichten Falles einer *Niemann-Pickschen* Erkrankung genügt hat, die pathologische Diagnose in die richtige Bahn zu lenken.

Auch die Abtrennung eines *Schüller-Christianschen* Falles wird, abgesehen von dem so ungemein charakteristischen allgemeinen pathologisch-anatomischen Bilde, meist durch die mikroskopische Betrachtung, hier unter Heranziehung des Polarisationsmikroskopes ermöglicht werden. Nur in seltenen Fällen wird daher der Appell an die Chemie als letzte Instanz für die Entscheidung der Differentialdiagnose notwendig werden.

Die im Vorstehenden veröffentlichte Abhandlung nahm ihren Ausgangspunkt von den eingangs erwähnten chemischen Befunden, die den Nachweis erbracht haben, daß die Zelleinlagerungssubstanzen bei den allgemeinen Lipoidosen zwar aus komplexen Lipoidfettgemischen bestehen, daß aber jeder Typus durch das energetische Vorwalten eines bestimmten Lipoides charakterisiert ist, und zwar:

1. Die *phosphatidzellige* Lipoidose vom Typus *Niemann-Pick* durch das *Lecithin*.
2. Die *cerebrosidzellige* Lipoidose (cerebrosidzellige Hepatosplenomegalie) vom Typus *Gaucher* durch das *Cerebrosid Kerasin*.
3. Die *cholesterinzellige* Lipoidose vom Typus *Schüller-Christian (Hand)* durch das *Cholesterin* und seine *Ester*. Daran schließen sich noch:
4. Die in die vorliegende Mitteilung nicht einbezogenen, gelegentlich mit Zuckerkrankheit, häufig auch mit Gelbsucht vergesellschafteten allgemeinen *cholesterinzelligen Xanthomatosen* oder *Xanthelasmen* an Haut, Schleimhäuten und inneren Organen.

Ich möchte mir daher vorzuschlagen gestatten, an Stelle der bisher üblichen rein geschichtlichen Namengebung *Niemann-Picksche*, *Gauchersche*, *Schüller-Christiansche* Krankheit die obigen Krankheitsbezeichnungen unter Zusatz von Typus „*Gaucher*“, Typus „*Niemann-Pick*“ usw. zu setzen, da in ihnen zugleich die *wesentlichen Unterscheidungsmerkmale* der einzelnen Formen der allgemeinen Lipoidosen zum Ausdruck gebracht werden.

Mit Rücksicht auf die *aktive*, bzw. *passive Rolle* der von der Lipoid-einlagerung betroffenen Zellen sind die *cholesterinzellige* und *cerebrosidzellige Lipoidose*, welch letztere seinerzeit von mir mit Rücksicht auf die an dem Speichervorgang beteiligten Zellen als Cerebrosidspeicherungshistiocytomatose bezeichnet wurde, als *Speicherungslipoidosen*, die

Niemann-Picksche Krankheit hingegen als *Phosphatidzellverfettungs-lipoidose* aufzufassen.

Das vorgeschlagene Einteilungsschema beinhaltet eine volle Bestätigung des *Ludwig-Pickschen* Einteilungsgrundsatzes. Wenn der Versuch gelungen ist, zu zeigen, daß die chemische Beschaffenheit und die Auswirkung der physikalisch-chemischen Eigenschaften der die *Haupttypen* der allgemeinen Lipoidosen *charakterisierenden Lipide* für die *Erscheinungsform* und den *Verlauf dieser Krankheitszustände* von *ausschlaggebender und wesentlicher Bedeutung* sind, so ist der Zweck dieser Veröffentlichung erreicht.

Schrifttum.

Abrikosoff, A. u. H. Herzenberg: Zur Frage der angeborenen Lipoidstoffwechselanomalien. *Virchows Arch.* **274**, 146 (1929). — *Bloom, W. u. R. Kern*: Splens from Gaucher's Disease and Lipoid-Histiocytosis. *Arch. int. Med.* **39**, 456 (1927). — *Brill, Mandelbaum u. Libmann*: Primary splenomegaly (Gaucher-Type) etc. *Amer. J. med. Sci.* **129**, 491 (1905). — *Chester, W.*: Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch.* **279**, 561 (1931). — *Chiari, H. v.*: Über eine eigenartige Störung des Fettstoffwechsels. *Verh. dtsh. path. Ges.* 25. Tagung, **347** (1930). — Die generalisierte Xanthomatose vom Typus *Schüller-Christian*: *Erg. d. allg. Path.*, herausgegeben von *Lubarsch-Ostertag-Frei*, **24**, 396 (1931). — *Christian, A. H.*: Defects in membranous bones. *Med. Clin. N. Amer.* **3**, 849 (1918). — *Chvostek, F.*: Xanthelasma und Ikterus. *Z. klin. Med.* **23**, 479 (1911). — *Degkwitz, R.*: Zur physikalischen Chemie der Zellfette. *Klin. Wschr.* **1929**, Nr 48, 2224. — *Epstein, E.*: Beitrag zur Pathologie der *Gaucherschen* Krankheit. *Virchows Arch.* **253**, 157 (1924). — Beitrag zur Chemie der *Gaucherschen* Krankheit. *Biochem. Z.* **145**, 398 (1924). — Über den Phosphatid- und Cerebrosidgehalt von Milz und Leber eines Falles von Morbus *Gaucher* im Säuglingsalter usw. *Virchows Arch.* **274**, 294 (1929). — *Epstein, E. u. K. Lorenz*: Zur Chemie der Gewebseinlagerungen bei einem Fall von *Schüller-Christianscher* Krankheit. *Z. physiol. Chem.* **190**, 44 (1930). — Die Phosphatidzellverfettung der Milz bei *Niemann-Pickscher* Krankheit usw. *Z. physiol. Chem.* **192**, 145 (1930). — *Epstein, E. u. F. Paul*: Zur Theorie der Serologie der Syphilis. *Kolloid-Z.* **31**, 182 (1922). — *Gaucher*: Splenomegalie primitive. *Tabl. Thes. Fac. Méd. Paris.* 1882. — *Hamperl, H.*: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen bei Morbus *Gaucher* im Säuglingsalter. *Virchows Arch.* **271**, 147 (1929). — *Herzenberg, H.*: Die Skelettform der *Niemann-Pickschen* Krankheit. *Virchows Arch.* **269**, 614 (1928). — *Kaufmann, C. u. E. Lehmann*: Sind die in der histologischen Technik gebräuchlichen Fettdifferenzierungsmethoden spezifisch? *Virchows Arch.* **261**, 623 (1926). — Über den histochemischen Fettnachweis im Gewebe. Untersuchungen unter besonderer Berücksichtigung des von *Ciaccio* angegebenen Färbeverfahrens. *Virchows Arch.* **270**, 360 (1928). — *Kimmelstiel, P.*: Über den Einfluß der Formalinfixierung von Organen auf die Extrahierbarkeit der Lipide. *Z. physiol. Chem.* **184**, 243 (1929). — *Kutschera-Aichbergen, H.*: Beitrag zur Morphologie der Lipide. *Virchows Arch.* **256**, 569 (1929). — *Lieb, H.*: Cerebrosidspeicherung bei Splenomegalie, Typus *Gaucher*. *Z. physiol. Chem.* **140**, 305 (1924). — Cerebrosidspeicherung bei Morbus *Gaucher*. 2. Mitt. Unter Mitwirkung von *Frl. H. Hannel*. *Z. physiol. Chem.* **170**, 60 (1927). — Cerebrosidspeicherung bei Morbus *Gaucher*. 3. Mitt. *Z. physiol. Chem.* **181**, 208 (1929). — *Lieb, H. u. M. Mladenovic*: Über den Einfluß der Formalinfixierung von Organen auf die Extrahierbarkeit

der Lipoide. Z. physiol. Chem. **181**, 221 (1929). — *Lubarsch, O.*: Bemerkungen zu der Arbeit *H. Herzenbergs* über die Skelettform der *Niemann-Pickschen* Krankheit. Virchows Arch. **269**, 823 (1928). — *Lutz, W.*: Über großzellige Hyperplasie der Milzpulpa bei diabetischer Lipämie. Beitr. path. Anat. **58**, 273 (1914). — *Niemann, A.*: Ein unbekanntes Krankheitsbild. Jb. Kinderheilk. **79**, 1 (1914). — *Pick, L.*: Schlußwort. Berl. med. Ges., Sitzgsber. 18. Oktober 1922; Med. Klin. **1922**, 1444. — Über den Morbus *Gaucher* usw. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1925. — Der Morbus *Gaucher* und die ihm ähnlichen Erkrankungen. Berlin: Julius Springer 1926. — Über die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus *Niemann-Pick*, als Stoffwechselerkrankung. Berlin: L. Schumacher 1927. — Aussprache zu *R. Mühsam*: Zur Diagnose und chirurgischen Behandlung des Morbus *Gaucher*. Berl. med. Ges., Sitzgsber. 10. Februar 1929; Med. Klin. **1929**, Nr 11. — Einige Bemerkungen zu dem Aufsatz von *A. Abrikosoff* und *H. Herzenberg*: Zur Frage der angeborenen Lipidstoffwechselanomalien. Virchows Arch. **274**, 152 (1929). — *Rowland, R. S.*: Xanthomatosis and the reticulo-endothelial System. Arch. int. Med. **42**, 611 (1928). — *Schüller, A.*: Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter. Fortschr. Röntgenstr. **23**, 12 (1915/16). — *Schultze, W. H.*: Über großzellige Hyperplasie der Milz bei Lipidämie (Lipidzellenhyperplasie). Verh. dtsh. path. Ges., 15. Tagung, **47** (1912). — *Seki Masaji*: Über die Galvanotaxis der Histiocyten und über den Einfluß ihrer elektrischen Eigenladung auf ihr phagocytäres Verhalten. Mitt. med. Ges. Okayama. Nr 402, Juliheft 1923. — *Smetana, H.*: Ein Fall von *Niemann-Pickscher* Erkrankung (lipoldzeilige Splenohepatomegalie). Virchows Arch. **274**, 697 (1930). — *Spranger, W.*: Zur physikalischen Chemie der Körperfette. Ein Beitrag zur Physiologie der Verfettung. Biochem. Z. **208** (1929). — *Versé, M.*: Referat über den Cholesterinstoffwechsel. Verh. dtsh. path. Ges., 20. Tagung, **67** (1925). — *Verzár, F. u. A. V. Kúthy*: Die physiologische Bedeutung der Hydrotropie. Biochem. Z. **255**, 267 (1930). — *Walz, Erwin*: Über das Vorkommen von Cerasin in der normalen Rindermilz. Z. physiol. Chem. **166**, 210 (1927).
