

(Aus der chemischen Abteilung des pathologischen Institutes der Universität Berlin,
Charité.)

Beitrag zur Lipoidchemie der granulomatösen Xanthomatose (sog. Schüller-Christianschen Krankheit).

Von
Hans Kleinmann.

(*Ein gegangen am 18. Juni 1931.*)

I.

Der Chemie der „allgemeinen Lipoidosen“, d. h. derjenigen Krankheitszustände, bei denen es zu ausgedehnten Einlagerungen von Lipoiden in verschiedenen Organen oder zu Lipoideinlagerungen in Organen und Zellen gekommen ist, die ein funktionell zusammengehöriges System bilden, ist in letzter Zeit Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen.

So ist von *Lieb*¹ wie von *Epstein*² in ausgéeichneten Arbeiten die Chemie der cerebrosidzelligen Lipoidose vom Typus *Gaucher* dargestellt worden, während von *Epstein* und *Lorenz*³ aufs eingehendste die Chemie der Gewebeinlagerungen bei einem Falle von *Schüller-Christianscher* Krankheit untersucht und in einer weiteren Arbeit⁴ in Vergleich mit der Phosphatidzellverfettung der Milz bei *Niemann-Pickscher* Krankheit sowie, mit der Lipoidchemie des Morbus *Gaucher* gebracht worden ist.

Hinsichtlich der genauen Darstellung der verschiedenen Krankheitsformen in pathologischer wie pathochemischer Hinsicht muß auf die genannten Veröffentlichungen und die daselbst gegebenen Literaturhinweise verwiesen werden.

Zusammenfassend sei nur, den Angaben von *Epstein* und *Lorenz* folgend, dargelegt, daß diese Forscher die drei Haupttypen der allgemeinen Lipoidosen, die *Niemann-Picksche*, die *Gauchersche* und die *Schüller-Christiansche* Krankheit durch chemische Befunde als genau umschrieben und gekennzeichnet betrachten. Und zwar soll jeder Typus durch das Vorwalten eines bestimmten Lipoides in den komplexen Lipoidfettgemischen, aus denen die Einlagerungssubstanzen in verschiedenen Organen bestehen, genau gekennzeichnet sein.

Epstein und *Lorenz* zeigen, daß der Typus der *Niemann-Pickschen* Lipoidose durch das Vorwalten ätherlöslichen Lecithins, sowie ätherunlöslicher aber alkohollöslicher Phosphatide gekennzeichnet wird, während die cerebrosidzellige Hepatosplenomegalie vom Typus *Gaucher* durch das Cerebrosid Kerasin, sowie eventuell durch ein verwandtes Cerebrosid charakterisiert werden kann. Diesen beiden Formen steht als dritte die cholesterinige Lipoidose vom Typus *Schüller-Christian* gegenüber, während als vierte in die genannten Arbeiten nicht einbezogene, die cholesterinigen Xanthomatosen an Haut, Schleimhäuten und inneren Organen genannt werden.

Da die Krankheitsform der lipoidzelligen Lipoidose immerhin selten ist, erschien es nicht unwichtig, der Chemie der Gewebseinlagerungen nachzugehen, als ein Fall von *Schüller-Christianscher* Krankheit im hiesigen pathologischen Institute (Direktor: Prof. *Rößle*) zur Beobachtung gelangte.

Die pathologisch-anatomische bzw. histologische Darstellung des Falles wird in der vorstehenden Mitteilung von *W. K. Iggenti* gegeben. Im folgenden sei nur der chemische Befund, soweit derselbe sich erheben ließ, mitgeteilt.

Epstein und *Lorenz*³ haben die Chemie der Gewebseinlagerungen bei einem von *Chiari* obduzierten Falle *Schüller-Christianscher* Krankheit dargestellt.

„Es handelt sich hierbei um einen Zustand, der mit umfänglicher Defektbildung am Schädeldache, besonders auch an der Schädelbasis, am Orbitaldache, ferner an Rippen, Wirbelkörpern, an der Beckenschaufel und am sonstigen Skelet einhergeht. An diesen Stellen kommt es zum Auftreten eines eigenartigen gelblichen Gewebes, das aus großen, zum Teil riesigen mit Lipoid erfüllten Zellen zusammengesetzt erscheint.“

Epstein und *Lorenz* konnten nun zeigen, daß an der Zusammensetzung der geschwulstartigen Einlagerungsmassen der *Dura mater* nahezu ausschließlich die mit Äther extrahierbaren Stoffe beteiligt sind. Und zwar herrschen vorzüglich Cholesterin und seine Ester sowie indifferentes Neutralfett vor, während der Lecithingehalt nur gering ist. So betrug die Proportion Cholesterin: Lecithin 11,3 : 1, während diese Proportion vergleichsweise bei den Lipoiden einer *Niemann-Pick-Milz* einen Wert von 1 : 9,3 aufwies.

Epstein und *Lorenz* erklärten somit die Ablagerung außergewöhnlich großer Cholesterinmengen in den geschwulstartigen Massen der *Schüller-Christianischen* Krankheit als charakteristisch für diese Form der lipoidzelligen Lipoidose. Des weiteren soll die Cholesterinstearose auf die Ablagerungsmassen beschränkt bleiben. Die Leber des von *Epstein* und *Lorenz* untersuchten Falles von *Chiari* zeigte zwar eine beträchtliche Zunahme der Äther- und Alkohollipoidfraktion, ihr Cholesteringehalt dagegen bewegte sich in der Höhe ungefähr gleichaltriger männlicher Individuen.

Die Untersuchung unseres Falles ergab nunmehr, daß die Befunde von *Epstein* und *Lorenz* in jeder Weise bestätigt werden konnten.

Die Analyse der Einlagerungsmassen der harten Hirnhaut gab nahezu die gleichen Zahlen wie bei dem Falle von *Chiari*. Es handelte sich also auch bei unserem Falle um eine ausgesprochene Cholesterinlipoidose. Dieselbe scheint auch entsprechend der Auffassung von *Epstein* und *Lorenz* im wesentlichen und in größeren Massen auf die geschwulstartigen Ablagerungsprodukte beschränkt; denn die Milz unseres Falles zeigte hinsichtlich ihres Gesamtgehaltes Normalzahlen. Ihr Cholesteringehalt erschien allerdings gegenüber Normalzahlen um etwa das 3—4fache erhöht, ebenso derjenige der Leber, wo, wie in dem von *Epstein* und *Lorenz* beschriebenen Falle, im Gegensatz zur Milz eine Gesamtlipoidose vorhanden war.

Beachtenswert für die Bedeutung derartiger örtlicher Lipoidosen für das gesamte System der Zellipoide erscheint nun folgende Beobachtung. *Epstein* und *Lorenz* zeigten, daß in den charakteristischen Ablagerungen der Schüller-Christianschen Krankheit die Cholesterinester wesentlich das freie Cholesterin überwiegen (5,08 : 1), während bei normalem Gewebe auf 1 Teil Cholesterinester 2—4 Teile freien Cholesterins kommen. Den gleichen Befund konnten auch wir erheben, fanden darüber hinaus aber, daß auch in Milz und Leber die Cholesterinester wesentlich und gegensätzlich zu Normalwerten das freie Cholesterin übertreffen.

Zusammenhängend mit der von uns beobachteten verhältnismäßig nicht großen Zunahme des Gesamtcholesterins in Milz und Leber scheint also bei der Schüller-Christianschen Krankheit der Charakter der Gewebscholesterine eine Änderung im Sinne der Geschwulstzusammensetzung erfahren zu haben.

II.

Zur Untersuchung lagen vor: Leber, Milz, Unterhautfettgewebe und gelbliche Geschwulstmassen der Dura mater.

Es wurde gemäß den Angaben von *Epstein* und *Lorenz* verfahren. Die Methode mußte etwas abgeändert werden, da nur geringe Organmengen für die chemische Analyse zur Verfügung standen. So mußte auch — im Vergleich zu genannten Arbeiten — von der Bestimmung des Stickstoffes, sowie von der Prüfung auf Cerebroside (Kerasin) abgesehen werden.

Es standen zur Verfügung:

Milz	frisch	8,07 g
Leber	"	18,23 "
Unterhautfettgewebe	"	4,03 "
Tumormassen	"	18,27 "

(Infolge der sehr geringen Substanzmengen erschienen die Werte für Cholesterin und Cholesterinester zunächst nicht als zuverlässig. Daher wurden diese Bestimmungen nochmals mit nur ganz kurze Zeit formolfixierten Organteilen

wiederholt. Und zwar wurden 4,914 g Milztrockenpulver und 6,705 g Lebertrockenpulver benutzt. Die grundsätzlich übereinstimmenden Analysen wurden nach der zweiten Analyse berichtet.)

Das Gewebe wurde zerkleinert, im Vakuumexsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, mit Seesand zerrieben und im Soxhlet etwa 70 Stunden mit Äther extrahiert. Das mit Äther extrahierte Trockenpulver wurde sodann ebenso lange mit Alkohol extrahiert.

Der Rückstand beider Extraktionen wurde gewogen. Der Rückstand des Ätherextraktes wurde nunmehr in Äther gelöst und die Lösung in zwei Teile geteilt.

Die eine Hälfte diente zur Bestimmung der Cholesterine. Es wurde nämlich nicht, wie von *Epstein* und *Lorenz* zur Bestimmung von Cholesterin und Cholesterinester (nach der Methode von *Windaus*⁵ in der Modifikation von *Fox*⁶ das Originaltrockenpulver benutzt. Sondern es wurde infolge der geringen Materialmenge hierzu die Hälfte des Rückstandes der Ätherextraktion verwendet. Hierzu berechtigte die Mitteilung der genannten Verfasser, daß das Cholesterin quantitativ in die Ätherfraktion übergeht.

Die Ätherlösung wurde eingedampft, der Rückstand in kochendem Alkohol gelöst, die Lösung warm filtriert und 1%ige, warme, alkoholische Digitoninlösung im Überschuß zugesetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde durch Asbestfilter filtriert, mit Alkohol gewaschen, bei 100° getrocknet und gewogen. Es wurde hiermit die Menge des freien Cholesterins bestimmt. Das Filtrat der Digitoninfällung wurde eingeengt; die Cholesterinester wurden ausgeäthert, der Ätherrückstand wurde mit Natriumalkoholat in der Wärme verseift, das freigemachte Cholesterin mit Äther extrahiert und mittels Digitonin wie oben bestimmt. Es wurde somit die Menge des gebundenen Cholesterins ermittelt.

Die zweite Hälfte der ursprünglichen ätherischen Lösung des Rückstandes der Ätherextraktion diente zur Bestimmung des Lecithins. Hierzu wurde in aliquoten Teilen der Ätherlösung der P-Gehalt bestimmt. Der Äther wurde eingeengt, der Rückstand naß verascht, die Lösung mit Ammoniak neutralisiert und der Gesamt-P kolorimetrisch nach der Methode von *Fiske* und *Subarrow* in der Modifikation von *Lohmann* und *Jendrassik*⁷ bestimmt.

III.

Zunächst seien die Ergebnisse der Alkohol- und Ätherextraktionen betrachtet und mit den von *Epstein* und *Lorenz* angegebenen Zahlen verglichen. Es ergibt sich folgendes Bild (s. Tabelle 1).

Die untersuchte Geschwulstmasse entspricht in dem Verhältnis der verschiedenen Fraktionen fast genau dem Fall von *Chiari*, der von *Epstein* und *Lorenz* analysiert wurde. Trockensubstanzmenge und Extraktgehalt der Ätherfraktion sind nahezu identisch. Die Alkoholfraktion ist mit 9,5% um ein geringes größer als bei dem Fall von *Chiari* mit 3,7%, doch überwiegt in vorliegendem Falle ebenfalls die Ätherfraktion bei weitem die Alkoholfraktion.

Auch hinsichtlich der für die Leber gegebenen Zahlen entspricht der untersuchte Fall durchaus dem von *Chiari*. *Epstein* und *Lorenz* stellen mit ihren Zahlen von 18,5 g Ätherextrakt und 25,6 g Alkoholextrakt pro 100 g Trockenpulver eine beträchtliche Zunahme dieser Fraktionen gegenüber Normalwerten fest. Diesem Befunde entsprechen durchaus die Zahlen des untersuchten Falles mit 16,6% für den Äther-

extrakt und 13,5% für den Alkoholextrakt. Es ist also für die Leber eine Lipoidose zu verzeichnen.

Tabelle 1.

Ausgangsmaterial	Prozentzahlen			
	berechnet auf 100 g Feuchtgewebe		berechnet auf 100 g Trockenpulver	
	Gehalt an Trockenpulver	Wassergehalt	Äther-Abdunstungsrückstand	Alkohol-Abdunstungsrückstand
<i>Äther- und Alkohollipoidfraktion aus Trockenpulver der lipoidzelligen Einlagerungen der Dura mater.</i>				
Einlagerungsmassen der Dura mater:				
1. Fall von <i>Chiari</i>	27,55	72,45	34,7	3,7
2. Untersuchungsfall	26,8	73,2	38,8	9,5
<i>Äther- und Alkohollipoidfraktion aus Trockenpulver anderer Gewebe.</i>				
Leber:				
1. Fall von <i>Chiari</i>	—	—	18,5	26,5
2. Untersuchungsfall	26,9	73,1	16,6	13,5
Milz (nach <i>Epstein</i> und <i>Lorenz</i>):				
1. Niemann-Pick-Milz a)	23,3	76,7	32,3	36,5
b)	29,7	70,3	27,4	38,7
2. Gaucher-Milz	—	—	6,7	34,95
3. Normal-Säuglingsmilzen	17,9	82,1	6,75	10,5
4. Untersuchungsfall	16,4	83,6	6,5	7,0
Untersuchungsfall: Unterhautfettgewebe	84,8	15,2	79,5	2,3

Für die Milz ist dies nicht der Fall. Während nach *Epstein* und *Lorenz* für die *Niemann-Pick*-Milz eine außerordentlich große Lipoidsteatose zu beobachten ist, entspricht die untersuchte Milz mit 6,5% in der Ätherfraktion Normalmilzen (Säuglingsmilzen 6,75%), sowie der Ätherfraktion der Gauchermilz, die ja ebenfalls nicht erhöht ist (6,7%). Auch mit der Alkoholfraktion von 7,0% entspricht sie Normalzahlen (10,5%) und unterscheidet sich dadurch charakteristisch von der Gauchermilz, für die ja gerade die wesentliche Erhöhung der Alkoholfraktion bezeichnend ist. Die Milz gibt somit hinsichtlich ihres Gesamtgehaltes Normalzahlen.

Der Lipoidgehalt der Milz bei dem Fall von *Chiari* ist leider nicht mitgeteilt worden. Doch entspricht der Befund bei unserem Falle der allgemeineren Angabe von *Epstein* und *Lorenz*, daß die Ablagerung außergewöhnlich großer Cholesterinmengen bei der *Schüller-Christianschen* Krankheit im wesentlichen auf die charakteristischen geschwulstartigen Massen beschränkt bleibt.

IV.

Geht man zur Betrachtung der Zusammensetzung der ätherlöslichen Lipoidfraktionen über, so zeigt Tabelle 2 für die Geschwulst:

Tabelle 2.

Gesamtmenge der ätherlöslichen Stoffe	Einlagerungsmassen der Dura mater			
	Fall von Chiari		Untersuchungsfall	
	Prozent auf 100 g Trockenpulver	34,68	pro 100 g Trockenpulver	38,8
Cholesterin frei	3,23	9,3	2,6	6,66
Cholesterin gebunden	15,35	44,3	13,2	34,0
Gesamtcholesterin	18,58	53,6	15,8	40,66
Lecithin	1,64	4,7	2,70	6,99
Cholesterin : Lecithin	11,3 : 1		5,85 : 1	
Neutralfett	14,46	41,7	20,3	52,35

Die Prozentzahlen für freies, gebundenes Cholesterin und Lecithin gleichen bemerkenswert der Zusammensetzung der Lipoide in dem Falle von *Chiari*.

Es entspricht daher auch das Verhältnis von Cholesterin : Lecithin mit 5,85 : 1 dem *Chiari*schen Falle mit 11,3 : 1 und steht wie dieser im Gegensatz zu der Proportion der Lipoide in *Niemann-Pick*-Milzen von 1 : 9,3.

Daß das Verhältnis sich dem *Chiari*schen Falle nicht noch mehr angleicht, hat den Grund in dem geringen Unterschied der Lecithinzahlen von 1,64 und 2,7%, durch die bei dem Ausdruck der Verhältniszahl eine scheinbar größere Unstimmigkeit entsteht als bei Betrachtung der unmittelbar erhaltenen Prozentzahlen bei Berücksichtigung der Analysenfehler.

Ebenso stimmt mit dem *Chiari*schen Fall überein, daß das Verhältnis von Cholesterinester : Cholesterin mit 5,08 : 1 dem des *Chiari*schen Falles mit 4,75 : 1 entspricht, während bei normalen Geweben auf 1 Teil Cholesterinester 2—4 Teile freien Cholesterins kommen sollen.

Ta-

Ätherextrakt von 100 g Trockensubstanz	Milz			
	Niemann-Pick-Milz s. Epstein u. Lorenz	Normal- Säugl. M. n. Epstein u. Lorenz	Untersuchungsfall	
		27,4	6,75	6,53
	pro 100 g Trocken- substanz	Äther- extrakt	pro 100 g Trocken- substanz	pro 100 g Trocken- substanz
Cholesterin frei	0,73	2,67	0,62	0,96
Cholesterin gebunden	0,68	2,49	0,287	3,33
Gesamtcholesterin	1,41	5,16	0,907	4,29
Lecithin	13,2	48,2	1,66	1,55
Cholesterin : Lecithin	1 : 9,3		1 : 1,8	2,70 : 1
Neutralfett	12,79	46,64	4,183	0,69
				15,37

Über die Zusammensetzung der Lipoide der Organgewebe berichtet Tabelle 3.

Vergleicht man die Zusammensetzung der Milzlipide mit den im Schrifttum gegebenen Zahlen, so fehlt, wie erwähnt, die Untersuchung der Milz bei dem Chiarischen Falle. Doch ist aus unserem Befunde zu ersehen, daß das Verhältnis von Cholesterin : Lecithin in direktem Gegensatz steht zu Niemann-Pick-Milzen (2,7 : 1 gegenüber 1 : 9,3), ja daß es sogar das Verhältnis in Normalmilzen mit 1 : 1,8 im Sinne des Cholesterin-Übergewichtes überschreitet. Es ist also, obgleich keine absolute Erhöhung der ätherextrahierbaren Fraktion vorliegt, doch das Verhältnis Cholesterin : Lecithin etwas in dem Sinne verschoben, wie es der Zusammensetzung der Neubildungsmassen entspricht.

Dieser Befund steht durchaus im Einklang mit der Auffassung der Schüller-Christianschen Erkrankung als Cholesterinlipoidose.

Des weiteren ist es im untersuchten Falle auffallend, wie stark das Verhältnis Cholesterinester : Cholesterin mit 3,5 : 1 von dem angeführten normalen Verhältnis abweicht. Auch hier ist im Sinne der Geschwulstzusammensetzung ein starkes Überwiegen von Cholesterinestern im Verhältnis zu freiem Cholesterin zu beobachten.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Leber. Im Gegensatz zur Milz ist eine Gesamtlipoidose vorhanden; auch beträgt das Gesamtcholesterin mit 3,96% mehr als bei normalen Lebern beobachtet wurde (1,28%). Während nun aber Epstein und Lorenz sich mit dieser Feststellung begnügen — der Chiarische Fall verhielt sich ebenso (0,6 : 8%) — zeigt die weitere Analyse unseres Falles, daß ebenfalls in der Leber das Verhältnis Cholesterin : Lecithin im Sinne der Tumorzusammensetzung größer als 1 ist und daß das Verhältnis des gebundenen zu freiem Cholesterin mit 3,0 : 1 ähnlich wie bei der Milz von der Norm

belle 3.

Fall Chiari Epst.-Lorenz	Leber			Unterhautfettgewebe	
	Normalleber n. Fex	Untersuchungsfall		Untersuchungsfall	
18,5	—	16,6		79,5	
pro 100 g Trocken- substanz	pro 100 g Trocken- substanz	pro 100 g Trocken- substanz	Äther- extraktion	pro 100 g Trocken- substanz	Äther- extraktion
—	1,02	0,69	4,15	1,24	1,56
—	0,26	2,27	13,68	6,27	7,89
0,608	1,42 1,46 0,96	1,28 3,96	17,83	7,51	9,45
—	—	1,08	7,14	1,16	1,46
—	—	3,7 : 1	75,03	6,47 : 1	89,09
		11,56	70,83		

abweicht. Vielleicht dürfte sich diese Verschiebung gerade als charakteristisch für die Erkrankungsform herausstellen.

Parallel geht diesen Zahlen auch die Analyse des Unterhautfettgewebes: Cholesterin : Lecithin 6,47 : 1 und Cholesterinester : Cholesterin 5,1 : 1. Doch fehlen hier Vergleichszahlen in der Literatur.

Schrifttum.

- ¹ Lieb, H.: Biochem. Z. **140** (1924); **170**, 60 (1927); **181**, 208 (1929). —
² Epstein, E.: Virchows Arch. **253**, 157 (1924); Biochem. Z. **145**, 398 (1924). —
³ Epstein, E. und K. Lorenz: Z. physiol. Chem. **190**, 44 (1930). — ⁴ Epstein, E. u. K. Lorenz: Z. physiol. Chem. **192**, 145 (1930). — ⁵ Windaus: Z. Physiol. Chem. **65**, 110 (1910). — ⁶ Fex: Biochem. Z. **104**, 82 (1920). — ⁷ Lohmann u. Jendrassik: Biochem. Z. **178**, 418 (1928).
-