

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

**Über die ursächliche Bedeutung der chemischen
Veränderungen für die Pathologie des Gehirns bei
Niemann-Pickscher Krankheit.
Beziehungen zwischen Niemann-Pickscher Krankheit und
infantiler amaurotischer Idiotie (Typus Tay-Sachs).**

Von
Privatdozent Dr. **Emil Epstein** *.

(Mit Unterstützung der Ella Sachs-Plotz Foundation.)

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Januar 1932.)

Ludwig Pick war der erste, der auf Zusammenhänge zwischen *N.-Pickscher* Krankheit und ganz bestimmten Hirnveränderungen hingewiesen hat, welche die pathologisch anatomische Grundlage schwer nervöser Ausfallserscheinungen bilden¹. Es war daher von einigem Interesse, die chemischen Organanalysen, wie sie von *mir* und *K. Lorenz* an der Milz bei *N.-Pickscher* Krankheit durchgeführt worden sind, auch auf das Gehirn auszudehnen.

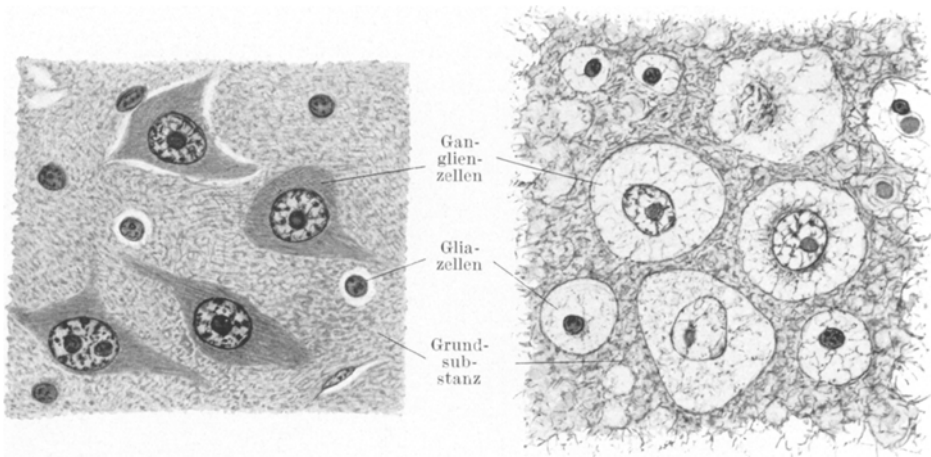
Die folgenden Erörterungen nehmen, wie unsere früheren Arbeiten über *N.-Picksche* Krankheit, ihren Ausgangspunkt von dem von *Smetana* am *Wiener pathologischen Universitätsinstitute 1929* obduzierten und von ihm in diesem Archiv 274, 697 (1930) veröffentlichten Falle, der ein im 20. Monate an einer Lungenentzündung verstorbenes Mädchen jüdischer Abstammung betrifft, das seit 14 Monaten krank war.

Unsere und die im Schrifttume vorliegenden Ergebnisse älterer chemischer Lipoidanalysen von *N.-Pickmilzen* durch *Bloom* und *Kern*² und durch *Brahn* und *Pick*³ haben den Nachweis erbracht, daß die im reichsten Maße in den großen Zellen eingelagerten Lipotide, vorwiegend als *Phosphatide* der *Lecithin*gruppe (*Lecithin* und *Kephalin*) anzusprechen sind, neben welchen noch *Neutralfette* in sehr beträchtlicher, die *Cholesterine* in weit geringerer Menge gegenüber *Normalmilz* erhöht erscheinen.

* Im Auszuge vorgetragen in der Sitzung vom 3. September der Sektion des Internationalen Neurologenkongresses in Bern 1931.

Ich habe die an den Zellen sich abspielenden Vorgänge als *Phosphatid-Zellverfettung* bezeichnet und angenommen, daß die Zellen hierbei eine vorwiegend *passive* Rolle spielen *.

Angeregt durch die eingangs erwähnten Beobachtungen *Ludwig Picks* über hirnpathologische Veränderungen bei *N.-Pickscher* Krankheit, die weiterhin durch die über seine Veranlassung unternommenen histologischen Untersuchungen *M. Bielschowskys* ⁴ gestützt und vertieft worden sind, haben wir unseren chemischen Milzuntersuchungen ** in der Folge Lipoidanalysen angeschlossen, die wir an den dem nämlichen Falle entstammenden Teilen des im frischen Zustande übergebenen,



Normal

Niemann-Pick

Abb. 1. Großhirn. Optik Zeiß, Homog. Imm. $\frac{1}{12}$, Apertur 1,3. Ok. 4. Vergr. 1200 fach.

vorher nicht formalinfixierten Gehirns — und zur Vervollständigung des Ganzen — auch der Leber durchgeführt haben.

Im folgenden seien auszugsweise die aus später angeführten Gründen auf Gesamtorgan berechneten chemischen Milz- und Hirnbefunde wiedergegeben. Die Besprechung der ausführlichen Ergebnisse, auch der Leberanalysen, bleiben einer demnächst erscheinenden Veröffentlichung in Hoppe-Seylers Z. vorbehalten. Vorangestellt seien einige Bemerkungen aus der Krankengeschichte des Falles (Wiener Universitäts-Kinderklinik August 1928), der dem von *Pick* klassisch geschilderten klinischen Symptomenkomplex der Krankheit annähernd entspricht.

Normale Entwicklung des Kindes bis zu seinem 6. Lebensmonate. Von da ab starkes Zurückbleiben im Wachstum. Bei der Aufnahme des 13 Monate alten

* Siehe hierzu *E. Epstein*: Beiträge zur Pathologie und Systematik der allgemeinen Lipoidosen nach chemischen und physikalisch-chemischen Gesichtspunkten. *Virchows Arch.* **282** (1931).

** Hoppe-Seylers Z. **192**, 145 (1930).

Mädchens an die Klinik konnte es weder stehen noch sitzen. Kopf fiel beim passiven Aufsetzen immer zurück, in der Bauchlage wurde der Kopf nicht von der Unterlage erhoben, Leber und Milz beträchtlich vergrößert. Auffällig ferner, daß das Mädchen nicht sprechen konnte, sowie „daß vorgehaltene Gegenstände kaum einen Augenblick fixiert wurden, ohne daß irgendwie Interesse zu bemerken gewesen wäre“. Ferner horizontaler Nystagmus und leichter Exophthalmus. Augenspiegelbefund der Wiener ophthalmologischen Universitätsklinik (Vorstand: Prof. Meller), der 6 Monate vor dem Tode des Kindes am 25. 8. 28 erhoben worden war, hatte „keine Besonderheiten“ ergeben. Hornhaut übernormal groß.

Weiterhin erscheint es unerläßlich, noch eine Reihe von Abbildungen mit den dazu gehörigen Beschreibungen hier einzufügen, da es nur so möglich ist, den ursächlichen Zusammenhang zwischen chemischen Veränderungen an Zellen und Geweben mit den mikroskopischen und anatomischen Befunden, gewissermaßen als dem morphologischen Ausdrucke der Endwirkung dieser chemischen Vorgänge, dem Verständnisse näher zu bringen.

Paraffinschnitte vom Großhirn, mit Hämalaun-Eosin gefärbt: Nicht nur die Ganglien-, sondern auch die Gliazellen fast durchwegs beträchtlich geschwollen und abgerundet. Zelleib und vielfach auch die Kerne ganz charakteristisch schaumig umgewandelt und in förmlicher „Auflösung“ begriffen (vgl. hierzu Smetana a. a. O.). Aber auch die wesentlich aus den Fortsätzen der Glia- und Ganglienzellen zusammengesetzte

Grundsubstanz weist eine sehr erhebliche Auflockerung mit Bildung eines Netzwerkes auf, dessen Fäserchen umfängliche, förmlich zystische Erweiterungen umschließen. Vom Protoplasma der Leibessubstanz nur mehr ein spinnwebartiges feinstes Fasernetz erhalten, da die ursprünglich in den Maschen dieses Netzes vorhanden gewesenene fettartigen Stoffe durch die bei der üblichen Vorbehandlung der Schnitte mit Xylol, Alkohol, Anilinöl usw., bekanntlich organischen Lipoidlösungsmitteln, zum großen Teile aufgelöst worden sind (s. Abb. 1).

Schnittpräparate, mit Mallorys Säure-Fuchsin-Anilinblau-Goldorangeemisch gefärbt, zeigen, daß die Plasmamaschen der Grundsubstanz, sowie die Glia- und Ganglienzellen des Niemann-Pickhirnes ursprünglich eine lipoidige Substanz enthalten hatten, da die Reste der in diesen Maschenräumen vorhanden gewesenene Lipide vielfach in noch blaßbläulicher Tönung erkenntlich sind.

Im Kleinhirn an den Purkinjeschen Zellen mächtige Schwellung und Umwandlung des Zelleibes, sowie der Dentriten und Axone in das beschriebene spinn-



Abb. 2. Niemann-Pick-Kleinhirn. Purkinjesche Zellen. Optik Zeiß. Homog. Imm. $\frac{1}{12}$, Apertur 1,3. Ok. 4. Vergr. 1200 fach.

gewebeartige feinste Fasernetz. Aber auch die Kerne, der Durchtränkung mit Lipoiden anheimgefallen, zeigen vielfach eine büstige Auffaserung an der Kernoberfläche, vielfach aber eine bis zum Kernschwund führende schaumige Auflösung. Nicht nur die Ganglien-, sondern auch die Gliazellen und die Grundsubstanz sind in gleicher Weise wie im Großhirn umgewandelt (s. Abb. 2).

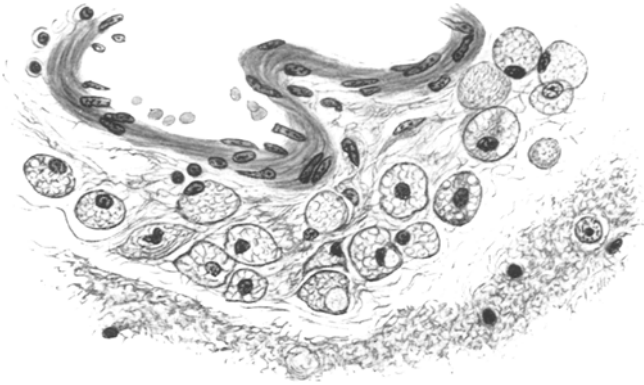
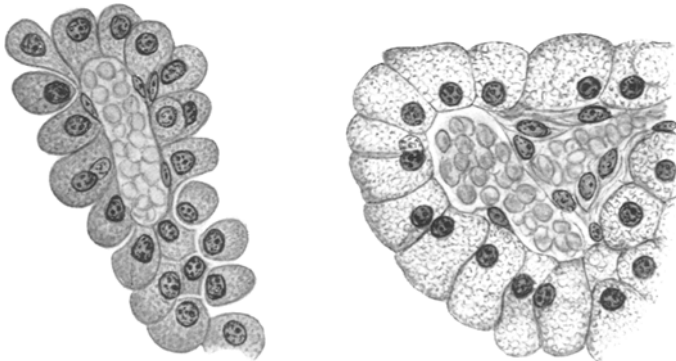


Abb. 3. Phosphatidge-speicherte perivaskuläre Makrophagen (Niemann-Pick-Hirn).
Optik Leitz, Trockensystem. Vergr. 380 fach.

Zwei weitere Abbildungen zeigen, daß der Durchtränkungsprozeß mit Lipoidfettdispersionen nicht nur auf die Ganglien- und Gliazellen des Groß- und Kleinhirns beschränkt bleibt, sondern auch perivaskulär und interfibrillär liegende Zellen des die Blutgefäße führenden Zwischengewebsgerüsts (s. Abb. 3) und die



Normal

Niemann-Pick

Abb. 4. Deckepithel des Plexus chorioideus.
Optik Zeiß. Homog. Imm. $\frac{1}{12}$, Apertur 1,3. Ok. 4. Vergr. 1200 fach.

Deckzellen des Plexus chorioideus (s. Abb. 4) ergriffen hat. — Die Entstehung der ersteren ist allerdings nicht sicherzustellen, da es sich möglicherweise zum Teile um abwandernde, der Glia entstammende Abraumzellen, zum Teile wohl aber um autochthone histiocytäre Makrophagen handelt. — Die Hirnveränderungen bei der allgemeinen phosphatidzelligen Lipoidose vom Typus N. P. sind durch die weitestgehende Verallgemeinerung der ganz eigenartigen feinmaschigen Auflockerung des Plasmas charakterisiert.

Die folgenden Abb. 5a von *N.-Pick*zellen der *Leber* und 5b und 5c von Ganglienzellen des Großhirnes bei *N.-Pickscher* Krankheit beweisen eindringlicher, als jede noch so ausführliche Beschreibung die Gleichheit des Zellverfettungsvorganges im Gehirn und den übrigen Organen.

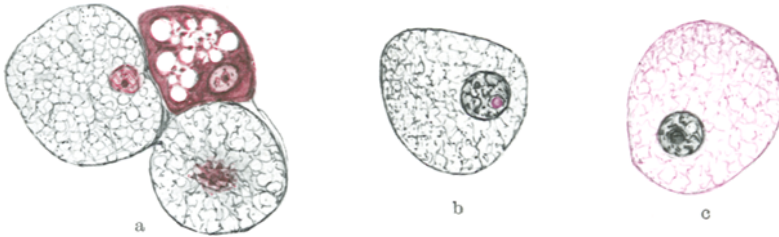


Abb. 5. a *Niemann-Pick*-Zellen der *Leber*. b Ganglienzelle aus *N.-Pick*hirn. Färbung mit Säurefuchsin, Anilinblau, Goldorange nach *Mallory*. c Ganglienzelle wie b. Färbung mit Hämalaun-Eosin. Optik Zeiß. Homog. Imm. $\frac{1}{12}$.

Man vergleiche hierzu auch Abb. 1b (Großhirn, *Niemann-Pick*) vorliegender Mitteilung mit Abb. 1 (*Niemann-Pick*zellen der Milz) meiner Beiträge zur Pathologie und Systematik der allgemeinen Lipoidosen usw.*

Besprechung der chemischen Befunde und Tabellen.

Folgende Tabelle 1 gibt eine kurze Übersicht über die Zusammensetzung der in den Maschen der Grundsubstanz und in den schaumig umgewandelten Zellen des *N.-Pick*hirnes auftretenden Lipoidmassen einerseits, über die Beschaffenheit und Zusammensetzung der Lipide von Vergleichshirnen gleichalteriger *lipoidgesunder* Kleinkinder andererseits. Auch die Lipoidzahlen der Milz erheischen als Vergleichswerte Beachtung. Zur Methodik unserer Untersuchungen hier nur ganz kurz folgendes**:

Fraktionierte Extraktion des bis zur absoluten Gewichtskonstanz getrockneten Organpulvers nach *S. Fraenkel*, tagelang primär erschöpfend mit Äther, darauf folgend mit heißem Alkohol im Soxhletapparate.

Bestimmung des Phosphorgehaltes dieser Extraktfraktion nach *Schaumann Neumann* in der Modifikation nach *Gregersen Iversen*. Umrechnung dieser Phosphorwerte auf die den Fraktionen entsprechenden ungesättigten bzw. gesättigten Phosphatide. Jeder Wert in mindestens drei Parallelbestimmungen auf seine Zuverlässigkeit geprüft.

Bestimmung des freien Cholesterins und der Cholesterinester mittels der absolut zuverlässigen quantitativen Digitoninfällungsmethode nach *Windaus-Fex*.

Die auf die *Isolierung vorhandener Cerebroside* gerichtete Untersuchung nach *H. Lieb* und *E. Epstein* ließ mit *Sicherheit* eine *Vermehrung dieser Stoffe* im *Niemann-Pick*hirn *vermissen*, was hiermit gleich vorweg festgestellt sei.

* Virchows Arch. 281, 158 (1931).

** Vgl. hierzu *Epstein, E.* u. *K. Lorenz*: Die Phosphatidzellverfettung der Milz usw. Hoppe-Seylers Z. l. c. S. 151—153.

Tabelle 1. *Gesamtlipoidgehalt von Gehirn und Milz bei Niemann-Pickscher*

Ausgangsmaterial	Gesamtgewicht		Ungesättigte Phosphatide der äther- löslichen Lipoidfraktion Lecithin- gruppe (Lecithin + Kephalin)	Zunahme gegenüber Normal in runden Werten	
	feucht g	trocken g		absolut g	relativ
I. Gehirne:					
1. Niemann-Pickhirn	860	185,0	30,71	13,5	rund 80%
2. Normalhirn . . .	890	155,0	17,20	—	—
II. Milzen:					
1. Niemann-Pickmilz	220	65,34	8,60	8,5	über 100 fach
2. Normalmilz . . .	26	4,65	0,08	—	—

Sämtliche angegebenen Zahlen gehen durchwegs von den auf 100 g Trockenpulver bezogenen Werten aus, da diese unter der Voraussetzung einer rigorosen Trocknung bis zur Gewichtskonstanz absolute Maße darstellen, die untereinander und mit entsprechend ermittelten Analysenzahlen ohne weiteres vergleichbar sind. Sie sind in der folgenden Tabelle nicht aufgenommen, bilden aber die Grundlage für die Umrechnung auf die in dieselbe eingetragenen Gesamtlipoidgehalte der Trockensubstanz der ganzen Organe, die erst den klaren Einblick über die so charakteristische Phosphatidanreicherung gegenüber Normalorganen gestatten. Bezüglich der Einteilung dieser Phosphatide wurde das *Fraenkelsche* Schema befolgt, nach welchem die Phosphatide, je nach dem Überwiegen der an dem Glycerinphosphorsäurereste gekuppelten ungesättigten bzw. gesättigten Fettsäuren, als Gruppe der ungesättigten Phosphatide (Lecithin, Kephalin $N : P = 1 : 1$) von der der gesättigten Phosphatide (Sphingomyeline usw. $N : P = 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1$) abzutrennen sind.

Obige Tabelle zeigt für die Gesamtorgane unseres Falles von *Niemann-Pickscher* Krankheit gegenüber den Normalwerten eine Zunahme:

an *ungesättigten Phosphatiden* (Lecithin und Cephalin).

für Gehirn absolut um 13,50 g relativ um 80%
für Milz absolut um 8,5 g relativ über 100fach

an *gesättigten Phosphatiden*:

für Gehirn absolut um 7,10 g relativ um 135%
für Milz absolut um 13,1 g relativ 110fach

an *Gesamtlipidphosphatiden*:

für Gehirn absolut um 20,60 g relativ um rund 90%
für Milz absolut um 21,7 g relativ über 100fach

an *Cholesterin*:

für Gehirn absolut um 0,5 g relativ nur 4,5%
für Milz absolut um 0,86 g relativ etwa 22fach.

Im Vordergrund des Verfettungsvorganges steht also, wie aus dem Vergleich der absoluten Zahlenwerte für Cholesterin- mit dem für die

Krankheit und von Normalhirn und Milz lipoidgesunder Säuglinge.

Gesättigte Phosphatide der alkohol- löslichen Fraktion, unbekannter Zusammen- setzung	Zunahme gegenüber Normal in runden Werten		Gesamt- phos- phatide	Zunahme gegenüber Normal in runden Werten		Chole- sterin	Zunahme gegenüber Normal in runden Werten	
	absolut g	relativ		absolut g	relativ		absolut g	relativ
12,4 5,3	7,1 —	rund 135% —	43,1 22,5	20,6 —	rund 90% —	11,5 11,0	0,5 —	4,5% —
13,3	13,1	110fach	21,9	21,7	über 100fach	0,90	0,86	etwa 22fach
0,12	—	—	0,2	—	—	0,04	—	—

Phosphatidzunahme ohne weiteres ersichtlich ist, durchwegs die *Anreicherung der Zellen und Gewebe mit Phosphatiden*. (Auch die von *Sobotka* * und seinen Mitarbeitern veröffentlichten Hirnanalysen eines Falles von *N.-Pickscher Krankheit*, deren Ergebnisse ich aus vielen Gründen andernorts anfechten mußte, deuten in der Zunahme des mit Aceton, Äther und Alkohol ausziehbaren Phosphors gegenüber dem von uns untersuchten Normalhirn — Untersuchungen an einem Normalkontrollhirn fehlen bei *Sobotka* — auf eine Phosphatidanreicherung hin.)

Die im weit überwiegenden Mengenverhältnisse auf die *Phosphatide sich beziehende Zunahme der Lipide auch im Gehirn* ist um so auffälliger — ja geradezu kennzeichnend für die Hirnveränderungen bei *Niemann-Pickscher Krankheit* — als im schroffen Gegensatz hierzu bei anderen schweren, mit Verblödung einhergehenden Hirnveränderungen, wie bei progressiver Paralyse und *Dementia praecox* eine *Verarmung des Gehirns an Phosphatiden* Platz gegriffen hat (vgl. *Giacomo Pighini*)**.

Die gleichsinnig hohen Phosphatidwerte sowohl für Gehirn als auch für die Milz (und Leber) berechtigen in Erwägung der ebenfalls gleichsinnigen Veränderungen der retikulären und retikuloendothelialen Zellen der Milz (und Leber) einerseits, der Glia- und Ganglienzellen, des Grundgewebes und des bindegewebigen Stützapparates des Gehirnes andererseits zu dem Schlusse, daß ein und derselbe Vorgang der Plasmadurchträngung mit feinst dispersen Phosphatidgemengen diese Zell- und Gewebsveränderungen bewirkt hat.

Die komplexen Phosphatidemulsoide dringen infolge ihrer aggressiven elektrophysikalischen Beschaffenheit in die von der Erkrankung betroffenen Zellen, also auch in die Ganglien- und Gliazellen, sowie in die Grundsubstanz des Zentralnervensystems ein und werden dadurch, daß sie

* *Sobotka*: Arch. of Path. 10, 677—686 (1930).

** *Pighini, Giacomo*: Biochem. Z. 46, 450 (1912); 63, 304 (1914); 113, 231 (1921).

deren Plasma infiltrativ durchtränken zu förmlichen Zell- und Gewebsgiften, indem sie eine schwere Schädigung dieser Gebilde, ja vielfach ihren Untergang durch schaumige Auflösung herbeiführen.

Die Ergebnisse der im vorliegenden mitgeteilten chemischen Untersuchungen bringen somit die *zahlenmäßige Bestätigung der Auffassung Ludwig Picks*, der die Theorie aufgestellt hat, daß die *N.-Picksche Krankheit* durch eine mit außerordentlicher Vermehrung der Phosphatide einhergehende *Lipoidstoffwechselstörung* bedingt sei, einer Theorie, der sich für das Zustandekommen der Hirnveränderungen auch *M. Bielschowsky* angeschlossen hat, wobei das Gehirn bei der ausschließlich degenerierte Individuen befallenden Erkrankung als degenerativ minderwertiges Organ einen besonders bevorzugten Ort herabgesetzter Widerstandsfähigkeit darzustellen scheint.

Über die Art des Ablaufes dieser Stoffwechselstörung an den Geweben und Zellen der Erfolgsorgane scheinen die von *mir* und *Lorenz* in folgender Tabelle zusammengefaßten Werte für freies Cholesterin und Cholesterinester einige Anhaltspunkte zu geben.

Tabelle 2.

	Freies Cholesterin in 100 g Trp.*	Cholesterin- ester in 100 g Trp.	Gesamt- cholesterin in 100 g Trp.	Freies Chole- sterin: Chole- sterinester
I. Gehirn:				
1. Niemann-Pickhirn	5,88	0,31	6,2	19,00 : 1
2. Normalhirn	4,33	2,77	7,1	1,56 : 1
II. Milzen:				
1. Niemann-Pickmilz	0,73	0,68	1,4	1,07 : 1
2. Normalmilz	0,62	0,29	0,91	2,10 : 1

* Trp. = Trockenpulver.

Aus Gründen des Vergleiches sei auf das Verhältnis freies Cholesterin : Cholesterinester wie 1,07:1 bei *Niemann-Pickmilz* und 2,1 : 1 bei *Normalmilz* hingewiesen.

Die überaus auffällige Zunahme des Mengenverhältnisses von freiem Cholesterin : Cholesterinester auf 19 : 1 gegenüber der Mengenverhältnisse 1,56 : 1 im Normalhirn läßt die Annahme nicht unberechtigt erscheinen, daß die Ganglien- und Gliazellen, die im intakten Zustande die Fähigkeit der Absonderung lipoid- und fettspaltender Fermente besitzen, diese Fähigkeit durch die schwere Schädigung ihrer Plasmastruktur weitgehend eingebüßt haben. Der hierdurch verursachte Mangel freier Fettsäuren bedingt das Unvermögen der Cholesterinveresterung. Da aber das Vorhandensein von Cholesterinestern neben freiem Cholesterin eine Vorbedingung für die Durchwanderung dieser Substanzen durch die Zellen bildet, so kommt es durch Hemmung des intermediären Cholesterintransportes zur Störung des Cholesterinstoffwechselgleichgewichtes und zur relativen Zunahme des freien Cholesterins.

Über die *auslösende Ursache dieser Lipoidstoffwechselstörung* lassen sich *nur Vermutungen* anstellen. Vielleicht könnte man an eine konstitutionelle Abwegigkeit einer der *Lipoidfettverwertung übergeordneten*

Leistung zentraler Herde oder des endokrinen Systems denken, wie dies *F. Chvostek* in ähnlicher Weise für die Pathogenese der Xanthelasmen — und ich für den Morbus Gaucher — in Erwägung gezogen hatten.

Die besprochenen Cholesterinbefunde bilden somit auch eine neue Stütze für die Auffassung *M. Bielschowskys*, welcher *fermentative Störungen* des regulären Zellstoffwechsels als Ursache der möglicherweise gleichartigen Lipoeinlagerungen in den Ganglien und Gliazellen des Gehirns bei amaurotischer Idiotie angenommen und es gleichfalls offen gelassen hat, ob etwa eine „endokrine Insuffizienz“ als „übergeordneter pathogenetischer Faktor dieser Stoffwechselerkrankung“ in Betracht käme.

Klinik, pathologische Anatomie, Zellbefund und Chemismus des in vorliegendem behandelten Falles „*Smetana-Epstein*“ zeigen mit dem allgemein bekannten von *Ludwig Pick* pathologisch und chemisch, von *R. Hamburger* klinisch bearbeiteten Falle, der für *Pick* zum Ausgangspunkt seiner überaus wertvollen und grundlegenden Arbeiten über das ganze Gebiet der *N.-Pickschen* Krankheit wurde, sowohl bezüglich der außerordentlichen Phosphatidanreicherung der Milz als auch bezüglich der schwer nervösen Ausfallserscheinungen weitestgehende Übereinstimmung.

Das pathologisch-anatomische Substrat dieser Ausfallserscheinungen bildet, ebenso wie in unserem Falle, die Phosphatidzellverfettung der Ganglien- und Gliazellen von Groß- und Kleinhirn im ausgedehntesten Umfange, die auch *Bielschowsky* an dem ihm von *Pick* übergebenen Material festgestellt hat.

Während aber beide Fälle im *seelischen* und *körperlichen*, insbesondere *statischen Verhalten* den charakteristischen klinischen Befund einer nach Ablauf der ersten Lebensmonate einsetzenden *kindlichen Idiotie* aufweisen, bot der Fall *Pick-Hamburger* den für die infantile *Tay-Sachssche* Form der amaurotischen Idiotie klassischen Augenspiegelbefund „*grauweiße Verfärbung der Netzhaut in der Gegend der Macula lutea mit dem typischen kirschroten Fleck an den Stellen der Fovea centralis*“, einen Befund, den unser Fall „*Smetana-Epstein*“ vollkommen vermissen läßt. Dieser Augenspiegelbefund war es nun, der *L. Pick* zu der von *K. Schaffer* und seinen Schülern heftig bekämpften Annahme veranlaßte, daß die *am schnellsten ablaufende kindliche* sog. *Tay-Sachssche Form* der amaurotischen Idiotie in *inniger Beziehung* stünde mit der *phosphatidzelligen Lipoidose* vom Typus *Niemann-Pick*, ja nichts anderes sei, als eine *Teilerscheinung dieser Krankheitsform*, während die Lehre *K. Schaffers* und seiner Schüler dahin geht, daß die *Tay-Sachssche* (kindliche) Form der amaurotischen Idiotie eine Krankheit sei, die von der *N.-Pickschen* Krankheit begrifflich streng abzutrennen ist und mit diesem Krankheitszustand nichts gemein hat. In dieser Streitfrage läßt sich auf Grund der bisher ermittelten chemischen Befunde keine restlose Entscheidung treffen. Soviel steht aber schon jetzt zweifellos fest, daß zweierlei Erscheinungsformen von *N.-Pickscher* Krankheit, eine mit dem für die

kindliche amaurotische Idiotie typischen Augenspiegelbefund und eine *ohne diesen* Befund vorkommen.

Diese Tatsache läßt sich wohl ganz ungezwungen folgendermaßen erklären. Der Vorgang der Phosphatidzellverfettung, der zufolge seines allgemeinen Charakters sämtliche Zellarten und Gewebe des gesamten Gehirnes erfaßt hat, gibt bei beiden Formen den Anlaß für die schwer nervösen Ausfallserscheinungen. Bei den Fällen *mit Augenspiegelbefund* hat dieser Vorgang die Glia- und Ganglienzellen der Retina zerstört: Klinische Wirkung Erblindung. Bei den Fällen *ohne Veränderungen* des Augenhintergrundes sind die Ganglienzellen der Netzhaut nicht, oder nur in geringerem Maße geschädigt.

Dafür, daß die Sehschärfe des Kindes auch bei dem im vorliegenden behandelten Fall abgenommen hat und die Erkrankung die Netzhaut bereits mit einbezogen zu haben scheint, finden sich in der Krankengeschichte dieses Falles zwei Hinweise: 1. daß das Kind vorgehaltene Gegenstände nur schwer fixieren und 2. daß es in den letzten Lebenstagen seine Eltern nicht mehr erkennen konnte. Es würde sich gewissermaßen um einen Fall von kindlicher amaurotischer Idiotie sine Amaurose handeln, wie derartige Fälle im Schrifttum tatsächlich erwähnt sind (angef. nach *Spielemeyer* ⁵). Den Fällen von *N.-Pickscher Krankheit mit Augenspiegelbefund* reiht sich der früher erwähnte, von *B. Schick* klinisch, von *Klemperer* pathologisch und von *Sobotka* und Mitarbeitern chemisch bearbeitete Fall an.

Andererseits muß aber betont werden, daß es außer den Fällen, bei denen die typischen Veränderungen im Augenhintergrunde höchst wahrscheinlich als Symptomenkomplex und als Folgeerscheinung der *N.-Pickschen Krankheit* zu werten sind (Gruppe I), eine Gruppe (II) von Fällen von *reiner kindlicher amaurotischer Idiotie* gibt, *welche* die für die *allgemeine phosphatidzellige Lipoidose kennzeichnenden pathologisch-anatomischen Befunde an Leber, Milz und Knochenmark* usw. *vollkommen vermissen lassen*. Auch sie betreffen ausschließlich Jungkinder jüdischer Abstammung die aber, worauf *K. Schaffer* ⁶ immer wieder hinweist, bereits in den ersten Lebensmonaten erkranken und gleichfalls vor Vollendung des 2. Lebensjahres sterben.

Hierher gehören zwei von den drei durch *K. v. Santha* ⁷ am *Schaffer-schen hirnhistologischen Institute in Budapest* bearbeiteten Fälle und ein Fall von *H. Jaffé*, den letzterer am *Cook County Hospital in Chicago* (1931) seziert hatte, bei dem auf Grund vorläufiger brieflicher Mitteilungen die *inneren Organe mit Ausnahme des Gehirnes*, auch bei genauer darauf gerichteter mikroskopischer Untersuchung keinerlei Erscheinungen einer Phosphatidzellverfettung erkennen ließen.

Überblickt man aber die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchungen des *Gehirns*, so zeigen sich auch bei diesen Fällen, insbesondere bei dem Fall *Jaffé* über das ganze Organ verbreitete schwere Zellveränderungen, die, wie *Jaffé* versichert, eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Veränderungen der Ganglienzellen des Gehirnes bei *N.-Pickscher Krankheit* aufweisen.

Und dennoch sollen nach *K. Schaffer* gewisse Sonderheiten vorliegen, welche die Fälle von reiner kindlicher amaurotischer Idiotie ohne allgemeine phosphatidzellige Lipoidose (Gruppe II, Typus *v. Santha*, *Jaffé* usw.) wie bereits erwähnt von unserer Gruppe I abtrennen lassen, bei denen die für die amaurotische Idiotie charakteristischen Veränderungen am Augenhintergrunde nur als symptomatischer Folgezustand der *N.-Pickschen* Krankheit in Betracht zu ziehen sind (Typus: *Hamburger-Pick-Bielschowsky*). Die wesentlich auf die Glia- und Ganglienzellen beschränkten Hirnveränderungen bei reiner Form von kindlicher Idiotie (Gruppe II) wären nach *K. Schaffer* durch eine primär degenerative Blähung dieser Zellen charakterisiert, die erst sekundär von der Einlagerung von Lipoiden gefolgt sein soll, ein Vorgang, der für das Zustandekommen der Zellveränderungen des Gehirns bei *N.-Pickscher* Krankheit jedoch mit aller Sicherheit auszuschließen ist. Während nach *Schaffer* bei reiner kindlicher amaurotischer Idiotie die histiocytären Elemente des blutgefäßführenden Bindegewebsapparates frei bleiben, sind diese Zellen wie ich früher gezeigt habe, bei *N.-Pickscher* Krankheit in den Vorgang mit einbezogen. Von Wichtigkeit erscheint es, daß auch *Bielschowsky* bei seinem der Gruppe I zugehörigen Falle von infantiler amaurotischer Idiotie die periadventitiellen Histiocyten im Zustand der Phosphatidverfettung antraf.

Dafür, daß es sich bei den lipoidzelligen Zellveränderungen der *N.-Pickschen* Krankheit und der reinen Form der infantilen amaurotischen Idiotie um chemisch verschiedene Befunde handeln könnte, würden die Zahlen der von *mir* und *K. Lorenz* durchgeführten Untersuchungen an einem Gehirn aus der Sammlung des *Wiener neurologischen Universitätsinstitutes* und der Gehirne der Fälle von *Santha* von Bedeutung sein, wenn das zur Verarbeitung gelangte Material für dessen Überlassung wir den Herrn Professoren Dr. *Otto Marburg*, dem Vorstände des eben genannten Wiener Institutes und Prof. *K. Schaffer*, Vorstand der psychiatrischen Universitätsklinik und des hirnhistologischen Institutes in Budapest zu Dank verpflichtet sind, vom chemischen Standpunkte als einwandfrei zu bezeichnen gewesen wäre.

Der *Marburgsche* Fall betrifft jedoch ein im Jahre 1923 an der Kinderklinik in Lemberg obduziertes Jungkind, dessen Gehirn sich seit 9 Jahren in Formalin eingelegt befand, so daß seine Extraktionsfähigkeit in Äther und Alkohol (vgl. die Untersuchungen von *Lieb* und *Mladenovic*⁸ sowie von *P. Kimmelstiel*⁹) durch das jahrelange Verweilen in dieser Fixationsflüssigkeit sehr erheblich gelitten haben muß. Dasselbe gilt — vielleicht in eingeschränkterem Maße — wohl auch von den Gehirnen des *Schafferschen* Institutes, die gleichfalls in Formalin eingelegt waren, wenn auch die Dauer der Konservierung bei diesem Materiale eine wesentlich kürzere war.

Diese Untersuchungsergebnisse würden bezüglich der absoluten Werte für die ätherlöslichen ungesättigten Phosphatide, Lecithin und Kephalin, sowie für die ätherunlöslichen aber alkohollöslichen Phosphatide und auch für Cholesterine von den bezüglichen Zahlenwerten des Falles „*Smetana-Epstein*“ beträchtlich abweichen, indem sie gegenüber Normalhirn keinerlei Vermehrung des Phosphatid- und Cholesteringehaltes erkennen lassen würden.

Diese Befunde reichen aber keineswegs hin, die Fälle der *Tay-Sachs*-schen Form von „reiner“ infantiler amaurotischer Idiotie der Gruppe II von der *N.-Pickschen* Krankheit mit Sicherheit abzutrennen. Die während

der Drucklegung dieser Mitteilung abgeschlossenen chemischen Untersuchungen unserer *N.-Pickleber*, deren Ergebnisse demnächst an anderer Stelle zur Veröffentlichung gelangen, haben es vielmehr ermöglicht, auf breiterer Grundlage die Mengen der in Gehirn, sowie in Milz und Leber zur Einlagerung gelangenden kolloiden Lipoidfettgemische zu vergleichen. Daraus sich ergebende Erwägungen haben zu dem Schlusse geführt, daß das degenerativ minderwertige Gehirn der betroffenen Individuen dem zerstörenden Angriffe der für die *N.-Picksche* Krankheit charakteristischen Phosphatidfettdurchtränkung im besonderen Maße ausgesetzt ist. Es läßt sich daher die Möglichkeit nicht von der Hand weisen, daß dieser Prozeß aus unbekannten Ursachen auf das Gehirn und die Ganglienzellen der Retina beschränkt bleibt, und daß so in einer Anzahl von Fällen der Symptomenkomplex der reinen infantilen amaurotischen Idiotie ohne die Veränderungen in Milz und Leber zustande kommt.

Inwieferne die Chemie berufen sein wird, auch weiterhin an der Klärung der im vorliegenden skizzierten schwierigen und verwickelten Streitfragen teilzunehmen, wird sich zeigen, wenn einwandfreies Material zur Verfügung stehen wird.

Es geht daher an die Neurologen und Pathologen aller Länder der dringende Ruf bei allen, so seltenen Fällen von *kindlicher* und *jugendlicher* amaurotischer Idiotie die für die Vornahme einer chemischen Untersuchung bestimmten Gehirnteile im frischen oder getrockneten, vorher aber jedenfalls nicht durch Fixationsmittel (Formalin, Alkohol oder dergleichen) geschädigten Zustande einem chemischen Forschungsinstitut zu übergeben, das sich mit der Prüfung des im vorliegenden erörterten Gegenstandes zu beschäftigen beabsichtigt, wobei es vorteilhaft erscheint, Stücke von grauer Hirnrinde, sowie von weißer Substanz aus verschiedenen Hirnbezirken zu entnehmen.

Falls die chemische Untersuchungsanstalt sich nicht in unmittelbarer Nähe des pathologischen Institutes befindet, also die Übergabe der Hirnteile im frischen Zustande unmittelbar nach den Obduktion unmöglich erscheint, wäre folgendermaßen vorzugehen: Das Gehirn ist nach Entfernung der harten Hirnhaut im frischen Zustande im ganzen abzuwiegen, die für die Untersuchung bestimmten Hirnteile sind abzusondern, das Untersuchungsmaterial ist durch die Fleischmaschine zu schicken, abzuwiegen, auf Email- oder Glasschüsseln auszubreiten, in den Brutschrank zu bringen und bei einer Temperatur von 37–40° C. durch 2–3 Tage exakt zu trocknen. Sodann wird das gesamte Untersuchungsgut mit einem geeigneten Instrumente abgeschabt, neuerlich gewogen, in ein Pulverglas gefüllt und, entsprechend signiert, mit den Gewichtsangaben dem chemischen Institute zugesandt.

Zusammenfassung.

1. Aus den Ergebnissen der chemischen Untersuchung der in den Zellen und Geweben von Gehirn und Milz *eingelagerten* Lipoidmassen geht hervor, daß im Vordergrund des Lipoidverfettungsvorganges in Gehirn und Milz durchwegs die *Phosphatidanreicherung* steht. Die Lipoidzunahme beträgt

an *Lecithin* für Gehirn 80%, für Milz das über 100fache,

an *Gesamtphosphatiden* für Gehirn 90%, für Milz fast das 19fache.

Die Phosphatidanreicherung im Gehirn steht bei *Niemann-Pickscher* Krankheit im bemerkenswerten Gegensatz zu der von *Giacomo Pighini* erhobenen *Phosphatidverarmung* bei *progressiver Paralyse* und *Dementia praecox*.

2. Die gleichsinnige Phosphatidanreicherung sowie die gleichsinnigen zelligen und geweblichen Veränderungen im Gehirn, Milz (und Leber) berechtigen zu dem Schlusse, daß ein und derselbe Vorgang der Plasmadurchtränkung mit feinst dispersen Phosphatidgemengen diese Veränderungen bewirkt hat.

3. Als Ursache dieses Phosphatidverfettungsvorganges ist eine allgemeine Lipidstoffwechselstörung anzuschuldigen, die wieder von einer konstitutionell bedingten Abwegigkeit einer der Lipoidanreicherung im Organismus übergeordneten Funktion zentraler Herde oder des endokrinen Systems ausgelöst werden mag.

4. Es gibt zweifellos zweierlei Erscheinungsformen von *Niemann-Pickscher* Krankheit, eine *mit dem* für Gruppe I der kindlichen amaurotischen Idiotie typischen Augenspiegelbefund und eine *ohne diesen* Befund.

Andererseits gibt es eine zweite Gruppe (II) von Fällen „reiner“ infantiler amaurotischer Idiotie, welche die für die *allgemeine phosphatidzellige Lipoidose charakteristischen pathologisch-anatomischen Befunde an Leber, Milz und Knochenmark vollkommen vermissen* lassen, ohne daß es jedoch möglich wäre, diesen Typus mit Sicherheit von der *N.-Pickschen* Krankheit abzutrennen.

5. Dringender Ruf an die Pathologen und Neurologen aller Länder, bei allen so seltenen Fällen von kindlicher und jugendlicher amaurotischer Idiotie die für die Vornahme der chemischen Untersuchungen bestimmten Gehirnteile im frischen oder getrockneten, jedenfalls aber vorher nicht durch Fixationsmittel (Formalin, Alkohol oder dergleichen) geschädigten Zustande der chemischen Analyse zuzuführen.

Schrifttum.

- ¹ *Pick, L.*: 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. —
- ² *Bloom, W. u. R. Kern.*: Spleens from *Gauchers* Disease and Lipoid Histiocytosis. Arch. int. Med. **39**, 456 (1927). —
- ³ *Brahn, B. u. L. Pick.*: Zur chemischen Organanalyse bei der lipoidzelligen Splenohepatomegalie Typus *Niemann-Pick*. Klin. Wschr. 1927, Nr 50, 2367—2369. —
- ⁴ *Bielschowsky, M.*: Amaurotische Idiotie und lipoidzellige Splenohepatomegalie. J. Psychol. u. Neur. **33**, 103 (1928). —
- ⁵ *Spielmeier, W.*: Familiäre amaurotische Idiotie. Zbl. Ophthalm. **10**, H. 4, 161 (1923).
- ⁶ *Schaffer, K.*: Sind die familiär-amaurotische Idiotie (*Tay-Sachs*) und die Splenohepatomegalie (*Niemann-Pick*) in ihrer Pathogenese identisch? Arch. f. Psychiatr. **89**, 814 (1930). —
- ⁷ *von Sántha, K.*: Über drei reine, von *Niemann-Pickscher* Krankheit verschonte Fälle der infantil-amaurotischen Idiotie. —
- ⁸ *Lieb, H. u. M. Mladenovic.*: Über den Einfluß der Formalinfixierung von Organen auf die Extrahierbarkeit der Lipide. Hoppe-Seylers Z. **181**, 221 (1929). —
- ⁹ *Kimmelstiel, P.*: Über den Einfluß der Formalinfixierung von Organen auf die Extrahierbarkeit der Lipide. Hoppe-Seylers Z. **184**, 243 (1929).