

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität zu Wien
[Vorstand: Prof. Dr. R. Maresch].)

Über Veränderungen im Zentralnervensystem bei generalisierter Xanthomatose vom Typus Schüller-Christian.

Von
Hermann Chiari.

Mit 14 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 19. Oktober 1932.)

Die im Laufe der letzten Jahre erschienenen zahlreichen Veröffentlichungen über die generalisierte Xanthomatose vom Typus *Schüller-Christian* haben dieses Krankheitsbild allgemein bekanntgemacht und gezeigt, daß es keineswegs so selten ist, wie man früher anzunehmen geneigt war. Es haben diese Mitteilungen dargetan, daß so gut wie überall im Körper das dieses Leiden kennzeichnende Granulationsgewebe auftreten kann, allerdings unter Bevorzugung gewisser Organe und Organsysteme, wie beispielsweise der Lungen oder des Skelets.

Demgegenüber sind Angaben über die Lokalisation *xanthomatöser Veränderungen im Zentralnervensystem* überaus spärlich, wenn man von dem verhältnismäßig häufigen Befallensein der Infundibulargegend absieht.

Soweit wir das Schrifttum übersehen und wie auch *Folke Henschen* in seiner Veröffentlichung sowie *Moreau* in seiner jüngst erschienenen Einzelschrift vermerken, erwähnt nur *Herzenberg* auch an anderen Stellen des Zentralnervensystems Veränderungen, die sie dem Grundleiden an die Seite stellt. *Herzenberg* schildert die mikroskopischen Befunde an dem für das freie Auge bis auf eine allgemeine Blässe unversehrten Gehirn des 5 Jahre alten Mädchens folgendermaßen:

„Viele Ganglienzellen der Hirnrinde aufgetrieben, abgerundet, die Umrisse zum Teil wie angenagt. Einzelne jedoch stark geschrumpft, mit pyknotischem Kern. Im allgemeinen ist aber Kern und Kernkörperchen gut erhalten. Das Tigroid entweder gequollen oder überhaupt nicht sichtbar.“ Und weiter: „... wohl finden sich aber im Zelleib vereinzelt kleine, manchmal randständig angeordnete Bläschen. Scharlachrot färbt im Zelleib eine Menge feinsten orangefarbener Tröpfchen zutage, welche sich bei der *Smith-Dietrichs* Färbung schwarz färben. Durch dieselbe Reaktion werden außerdem ganz vereinzelt, große, runde, mit groben und feinen schwarzen Körnern gefüllte Gebilde sichtbar. Gliazellen an dem Prozesse

fast gar nicht beteiligt, nur ganz selten in ihnen Lipoideinschlüsse. Großartige Einlagerung von Lipoidschollen und Krystallen ferner in blasig aufgetriebenen Gefäßendothelien zu verzeichnen. Ebensolche Lipoidspeicherung findet sich in den Gefäßen des Rückenmarks, Ganglien und Gliazellen daselbst unverändert.“

Trotz dieser Lipoidanhäufungen in Ganglienzellen und Gefäßendothelien von Gehirn und Rückenmark waren die während des Lebens feststellbaren nervösen Erscheinungen nur gering. *Herzenberg* erwähnt bloß Steigerung der Patellarsehnenreflexe. Auch *Ighenti* vermerkt in der Krankheitsgeschichte eines von ihm untersuchten 3 Jahre und 10 Monate alten Knabens: „Nervensystem ohne krankhaften Befund“. Bei der mikroskopischen Untersuchung deckte in Gliazellen des Hypophysenhinterlappens *Smith-Dietrich* positive Granula auf.

Diese nur mit dem Mikroskop faßbaren Veränderungen sind sicherlich keine sehr hochgradigen. Demgegenüber hatten wir Gelegenheit, in einem jüngst von uns beobachteten Falle ausgedehnte xanthomatöse Wucherungen im Groß- und Kleinhirn sowie im Halsmark zu sehen, aus denen hervorgeht, daß ähnliche Granulationsgewebsbildungen, wie sonst im Körper auch an diesen Stellen auftreten können.

In betreff der Klinik des Falles haben wir nur das Wesentliche hervor, da derselbe von *Udvary* vom röntgenologischen Standpunkt aus kurz mitgeteilt wurde und eingehender, bezüglich der klinisch-neurologischen Symptome, von Dr. *Vlavianos*¹ veröffentlicht worden ist.

Am 19. 1. 32 im Alter von 27 Jahren verstorbener Mann jüdischer Abstammung, dessen Familienvorgeschichte belanglos. Kein Potus, kein Nicotin, Venerea verneint. 1925 erstmalige Erkrankung im Alter von 20 Jahren an einer Osteomyelitis der rechten Tibia. Operation, Heilung. 1927 Auftreten der Zeichen eines Diabetes insipidus, gleichzeitig heftige Kopfschmerzen, zunächst links, die sich im Laufe der nächsten Monate steigerten, wie auch die tägliche Harnmenge bis auf 16 Liter stieg. Sommer 1928 „weiche Stellen“ am Hinterhaupt; ärztliche Verordnung Calcium und Pituisan, worauf die erweichten Stellen im Knochen fast vollkommen schwanden. Anfang 1931 zunehmende allgemeine Müdigkeit sowie eine besonders rechts ausgeprägte Schwäche des Armes und Beines, Unmöglichkeit des Stehens und Gehens, Zunahme der Kopfschmerzen besonders auf der rechten Seite. Im April des gleichen Jahres Beeinträchtigung des Sehvermögens, Doppelbilder, Beschwerden beim Kauen, Abnahme des Gehörs und Ohrensausen. Schließlich Schluckbeschwerden, in der rechten Zungenhälfte Gefühl der Schwere, Brechreiz und Erbrechen, — auch bei leerem Magen.

Untersuchungsbefund am 17. 10. 31. 158 cm großer, mittelgut genährter Mann, bezüglich der nervösen Symptome folgender Befund:

Klopfempfindlichkeit des Schädels in der linken Scheitel-Hinterhaupts- und rechten Hinterhauptsgegend. Daselbst eine stark verminderte Resistenz des Knochens. Leichter Exophthalmus rechts. Horizontaler grobschlägiger Nystagmus beim Blick nach rechts und links, beim Blick nach oben diagonaler Nystagmus. Stauungspapille links deutlicher als rechts. Parese des Rectus superior dexter. Rechter Hornhautreflex fast fehlend, linker stark herabgesetzt. Untersuchung des Cochlearis und Vestibularis ließ an einen Kleinhirnbrückenwinkeltumor denken. Übrige Hirnnerven o. B.

¹ *Vlavianos, Georg*: Beitrag zur *Schüllerschen* Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. 127, H. 5 u. 6 (1932).

Motorische Kraft der Gliedmaßen rechts herabgesetzt, Tonus leicht gesteigert, Reflexe lebhaft. Die Arme zeigen beim Vorstrecken mit geschlossenen Augen die Neigung rechts zu sinken und nach rechts abzuweichen. Überdies Unruhebewegungen von pseudoathetotischem Charakter rechts und Asynergie cérébelleuse des rechten Beines.

Kein Babinsky, kein Oppenheim. Herabsetzung der Sensibilität für alle Qualitäten auf der rechten Seite.

An den inneren Organen nichts Auffälliges.

Harnmenge am 17. 10. 31 $10\frac{3}{4}$ Liter, spezifisches Gewicht 1004, kein Zucker, kein Eiweiß. Blutbefund: $4\frac{1}{2}$ Millionen Erythrocyten, 7500 weiße Blutkörperchen, davon 18% Lymphocyten, 70% Segmentkernige. Der Stoffwechselumsatz war um 17,5% erhöht.

Am 20. 10. 31 röntgenologische Untersuchung des Schädels: „Landkartenschädel“ mit mehreren bis schillingstückgroßen Lücken im Hinterhauptsbein sowie in beiden Schläfeschuppen, Lücken im rechten Processus mastoideus sowie im rechten großen Keilbeinflügel. Ferner kleine Aufhellungsherde im linken aufsteigenden Ast des Unterkiefers und in der Mitte der Schaufel des rechten Os ilei.

Wa.R. negativ, Blutbild nicht verändert, *Blutcholesterin* 256 mg-%, 1 Monat später 185 mg-% (24. 11. 31).

Die auf Grund dieser Befunde gestellte Diagnose einer Xanthomatose vom Typus *Schüller-Christian* konnte durch die mikroskopische Untersuchung eines am 8. 12. 31 ausgeschnittenen Stückchens vom Schädel bestätigt werden.

Während des weiteren Spitalaufenthaltes entwickelte sich eine rapid fortschreitende Tuberkulose beider Lungen, der der Kranke am 19. 1. 32 erlag, ohne daß sich die Knochenlücken am Schädel trotz vorgenommener Röntgenbestrahlungen wesentlich verkleinert hätten oder die Zeichen des Diabetes insipidus geschwunden wären.

Leichenbefund. Unmittelbare Todesursache eine schwere kavernöse Phthise des linken Lungenoberlappens mit ausgedehnter Konglomerattuberkulose in beiden Lungen. Xanthomatöse Veränderungen an den Eingeweiden der Brust- und Bauchhöhle mit freiem Auge nicht sichtbar, auch mikroskopisch nicht feststellbar, wohl aber ausgedehnte Lücken im knöchernen Schädeldach, entsprechend den während des Lebens röntgenologisch nachgewiesenen Aufhellungsherden. Die Ränder dieser Lücken zugeschärft, rauh, Lücken selbst von einem teilweise grauweißen, derben, teilweise stark gelben, weichen Gewebe überbrückt. Auch an der harten Hirnhaut an diesen Stellen bis 5 mm dicke, stark gelbe Infiltrate, die Innenfläche der Dura hier glatt, feinste gelbliche Stippchen aufweisend. Gleichartige Gewebswucherungen in der rechten Darmbeinschaukel, bei ausgedehnter Zerstörung des Knochens sowie in dem, vermutlich als Folgeerscheinung der seinerzeit überstandenen Osteomyelitis, sklerosierten rechten Os femoris. Alle diese Herde entsprachen in ihrem makroskopischen Verhalten dem bekannten Bilde der xanthomatösen Veränderungen, wobei der im Bereiche der Schädellücken vorherrschende bindegewebige Charakter teils als Ausdruck des längeren Bestehens, teils vielleicht auch als Folge der Röntgenbestrahlungen aufgefaßt werden mußte.

Ganz ungewöhnlich jedoch waren die *Befunde am Zentralnervensystem*.

In den blutreichen *weichen Hirnhäuten* fielen zunächst kleine, reiskorngroße, kräftig schwefelgelbe Knötchen auf, die im Bereiche des linken Lobus semilunaris inferior cerebelli gelegen waren und anscheinend mit der Rinde dieses Kleinhirnlappens fest verwachsen waren. Weiter bot die Oberfläche des in seiner Gesamtheit

vergrößerten weichen Groß- und Kleinhirns keine Besonderheiten. Wohl aber erschien an der Hirnbasis das Tuber cinereum stark vorgewölbt, auch das Infundibulum war stark verbreitert, beide von blaßgrauer Farbe und deutlich härter als die benachbarte Hirnsubstanz. Hypophysenstiel dagegen auffallend dünn, stellte einen kaum $\frac{1}{2}$ mm dicken, wie bindegewebigen Strang dar, an welchem die in kranio-caudaler Richtung leicht schlüsselförmig abgeplattete 0,6 g schwere Hypophyse hing. Deren Vorderlappen auf der Schnittfläche für das freie Auge unverändert, Hinterlappen stark verschmälert, derb und grauweiß. Brücke in ihrer linken Hälfte oberflächlich etwas uneben, rechter Brückenarm verbreitert, 24 mm im größten Durchmesser gegen kaum 20 mm des linken. Knapp neben dem rechten Kleinhirnbrückenwinkel ragte aus dem rechten Brückenarm ein bohnen-großer, derber, flacher, grauweißer Knoten vor, durch den der rechte Nervus acusticus nach der Seite gedrängt war. Verlängertes Mark o. B.

Auf Frontalschnitten durch das Gehirn zunächst im Bereiche des Septum pellucidum ein fast bis an das vordere Ende des Vorderhorns reichender gut haselnußgroßer, eiförmiger Knoten, der in die Lichtung des linken Vorderhorns vorragte und von glattem Ependym überzogen wurde. Der Knoten griff um ein wenig auch über die Mittellinie nach rechts hinüber, und reichte nach rückwärts bis 5 mm vor die Columnae fornicis. Auf der Schnittfläche erwies sich der Knoten aus einem derben, nur teilweise graugelben, vorwiegend weißlichgrauen Gewebe aufgebaut, das sich unscharf gegen die weiße Substanz abgrenzte und nirgends mit der Rinde in Beziehung trat. Ein kugelig, gleichgroßer und gleichartig beschaffener Herd am hinteren Ende des rechten Stirnlappens unterhalb des Rinden-graus im weißen Marklager. Durch den diesen Herd halbierenden Frontalschnitt wurde auch das Infundibulum durchschnitten, wobei sich zeigte, daß die Wandungen des Trichters aus einem grauweißen, gelbe Einsprenkelungen aufweisenden Gewebe aufgebaut, fast gleichmäßig 6 mm dick waren. Bei der weiteren Lamellierung des Großhirns fand sich ein 15 : 7 : 7 mm haltender Knoten links im Splenium corporis callosi, ziemlich knapp neben der Mittellinie, der durch seine besonders derbe Konsistenz und stellenweise wie knorpelartige Beschaffenheit auffiel. Schwefelgelbe Stippchen in diesem Knoten nur selten zu sehen. Des weiteren ein etwa erbsengroßer, allseits von weißer Substanz umschlossener Herd, 1 cm vom Ende des Hinterhorns entfernt und etwas oberhalb der Kammerlichtung gelegen, im linken Hinterhauptslappen. Derselbe in der Mitte lebhaft gelb, am Rande von einer gegen die nichtveränderte Hirnsubstanz scharf abgegrenzten, grauweißlichen, wie bindegewebigen Gewebsmasse umsäumt. Fast genau an entsprechender Stelle, nur *seitlich* des Hinterhorns, ein gleichartiger etwas größerer Herd im *rechten* Hinterhauptslappen. Ependym an der gegenüberliegenden Stelle des Hinterhorns, also an dessen medialer Fläche, zeigte kleinste gelbliche Einlagerungen und fühlte sich etwas derber an.

Bei weitem am umfänglichsten waren die Veränderungen im *Kleinhirn* und in den *Brückenarmen* (Abb. 1). In der *Brücke* nur verhältnismäßig spärlich, und zwar oberflächlich in der weißen Substanz bis reiskorngroße gelbliche Knötchen, die mit der Leptomeninx stellenweise zusammenhingen, während in dem rechten Brückenarm ein auf das weiße Marklager der rechten Kleinhirnhälfte übergreifender, fast 25 : 15 : 13 mm großer Knoten eingelagert war. Je ein kirschkern- bzw. klein-walnußgroßer Herd im linken Brückenarm, ein überbohnen großer verwascener im rechten Brachium conjunctivum bzw. Corpus restiforme, wodurch der Boden der Rautengrube stark vorgewölbt wurde und die Lichtung der 4. Hirnkammer sowie des Recessus lateralis dexter eingeengt erschien. Schließlich fanden sich zwei je 8 mm im größten Durchmesser haltende, ganz unscharf begrenzte, in der weißen Substanz der linken Kleinhirnhälfte lateral der linken Tonsille, etwas in die Richtung des linken Recessus lateralis vorragend.

Alle diese Herde zeigten das gleiche Aussehen: Vorwiegend in der Mitte der Knoten ein stark gelb getöntes, von zarten Gefäßreiserchen durchzogenes, weiches Gewebe, in den Randpartien war dasselbe von vielfach grauweißlicher Farbe, wobei die Abgrenzung gegen die Umgebung nur teilweise eine scharfe war. Überdies lagen sämtliche Herde in der *weißen* Substanz. Nur entsprechend der schon bei der Inspektion von außen auffällig gewesen gelben Knötchen in der Leptomeninx des Lobus semilunaris inferior sinister des Kleinhirns fand sich an dieser Stelle ein besonders stark und durchwegs gelber, weicher kirschengroßer Herd mit unscharfer Begrenzung in der *Rinde* dieses Kleinhirnlappens (Abb. 4), ein etwas



Abb. 1.

kleinerer ebenso stark gelb gefärbter, gleichfalls in der Rinde gelegener, in der Uvula vermis.

Abgesehen von diesen geschilderten Veränderungen war die Hirnsubstanz bis auf ein beträchtliches Ödem unversehrt.

Schließlich im *Rückenmark*, und zwar im obersten Halsabschnitt in der weißen Substanz des Seitenstranges links ein stark gelber, über erbsengroßer, scharf umschriebener Herd, der die Oberfläche der Medulla nicht erreichte, das Rückenmark an dieser Stelle jedoch erheblich verdickt erscheinen ließ. Die Leptomeninx und Dura mater spinalis waren unversehrt.

Zusammenfassend ergab somit die makroskopische Untersuchung des Zentralnervensystems mehrfache, durch ihre Farbe als xanthomatöse Bildungen verdächtige Herde wechselnder Größe in Groß- und Kleinhirn sowie im Halsmark, wobei dieselben ganz überwiegend in der weißen Substanz gelegen waren. Überdies ist die Bevorzugung der Nachbarschaft der Hirnkammern oft augenfällig. Zur grauen Substanz der Stamm-

ganglien bestanden keine Beziehungen, auch die *Großhirnrinde* war nicht in Mitleidenschaft gezogen, nur im Kleinhirn fanden sich Rindenherde im linken Lobus semilunaris inferior und in der Uvula vermis.

Die *histologische Untersuchung der Brust- und Baueingeweide* auf xanthomatöse Veränderungen hatte ein negatives Ergebnis. Es sei auch betont, daß der Nachweis von doppeltbrechenden Stoffen, z. B. in den verfetteten Zellen der Leber und in der Wand verfetteter Arteriolen der Milz, nicht gelang. Ganz vereinzelt fanden sich Spuren anisotroper Massen in Zellen des Fettgewebes, was um so mehr auffallen mußte, als wir gelegentlich einer 2 Monate vor dem Tode gemachten Probeaus-schneidung auch ein Stückchen Haut untersuchen konnten, bei dem die Fettzellen der Unterhaut von doppeltbrechenden Schollen in großartiger Weise erfüllt gewesen waren. Ebenso hatte das Sekret der Talgdrüsen und diese selbst damals im polarisierten Licht hell aufgeleuchtet. Auch in den Nebennieren fand sich, wie dies besonders in älteren Stadien der generalisierten Xanthomatose häufig ist, nur spärlich anisotropes Fett in der Zona fasciculata, überdies auffallend wenig sudanophile Massen überhaupt.

Als ganz typisch waren hingegen, wie schon seinerzeit in dem operativ gewonnenen Material, die Veränderungen der *Dura mater* bzw. der *Schädelknochen* zu bezeichnen. Es ergab hier die mikroskopische Untersuchung ein größtenteils bindegewebiges, von ziemlich zahlreichen Lymphocyten durchsetztes Granulationsgewebe, das an vielen Stellen kleinere und größere Schaumzellenherde eingeschlossen hielt. In mit Sudan gefärbten Gefrierschnitten ließen sich sowohl in diesen Zellen als auch in Gewebsspalten reichlich zumeist doppeltbrechende Stoffe nachweisen. Auch vielkernige Riesenzellen fanden sich in diesem Gewebe. An den Rändern der Lücken im knöchernen Schädeldach waren die Bälkchen atrophisch, zahlreiche *Howshipsche* Lacunen und Osteoklasten deuteten den Abbau an. Doch sprachen gelegentlich anzutreffende Osteoblastensäume auch für Anbau neuer Knochensubstanz. Das Knochenmark war an diesen Stellen eher zellarm und faserig. Auch im Knochenmark des *rechten Os femoris* waren typische Granulationsgewebsherde mit sehr reichlichen Schaumzellen festzustellen¹. Die Veränderungen waren hier im Hinblick auf ihre faserige Beschaffenheit als bereits ältere aufzufassen. Entsprechend der Eburnierung des Knochens, wohl eine Folge der laut Vorgeschichte vor Jahren abgeheilten Osteomyelitis, war der Knochen hochgradig sklerotisch. Aber auch zwischen diesen sklerotisierten Bezirken fanden sich in den nur kleinen Markräumen fibröse xanthomatöse Wucherungen.

¹ Die chemische Untersuchung von mehreren xanthomatösen Knochenherden, die von Herrn Doz. *Epstein* und Herrn Dr. *Lorenz* ausgeführt wurde, ergab — auf 100 g Trockenpulver berechnet — folgende Werte: *Gesamtätherrückstand* 47,7; freies Cholesterin 2,2; Cholesterinester 21,9; *Gesamtcholesterin* 24,1; *Lecithin* in nicht bestimmbar. Spuren; *Neutralfette* 23,6.

Die *mikroskopische Untersuchung des Zentralnervensystems* ergab an sämtlichen makroskopisch sichtbar gewesenen Herden ein zwar in den Einzelheiten verschiedenes, im wesentlichen aber gleiches Bild.

Die Knoten erwiesen sich in den *mittleren Anteilen* als ein an kollagenen Fasern und Gitterfasern reiches, hier eher gefäßarmes Gewebe, wobei durch vielfache Durchflechtung dieser Fibrillenbündel ein dichtes Faserwerk entstanden war. In dessen Maschen lagen die charakteristischen Schaumzellen in größeren und kleineren Gruppen. Sudanfärbung fiel stark positiv aus. Entsprechend dem vorwiegend faserigen Charakter dieser Bezirke fanden sich neben den typischen Schaumzellen auch sehr reichlich ältere Bindegewebszellen mit spinuligen chromatinreichen Kernen und einem homogenen deutlich eosinophilen Protoplasma. Diese verhielten sich der Sudanfärbung gegenüber nur insofern positiv, als sich in ihrem Zelleib kleinste Fetttröpfchen und bräunlich getönte Krystalle nachweisen ließen. Diese fanden sich auch in Saftspalten.

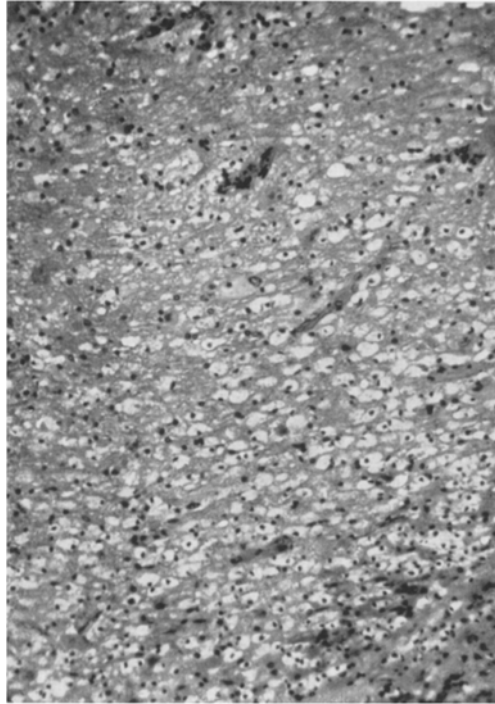


Abb. 2. Schaumzellen, verstreut in der weißen Substanz in den Randteilen der xanthomatösen Herde. Vorderhorn. Schwache Vergrößerung. Häm.-Eosin.

Auch mehrkernige Riesenzellen mit teils schaumigem, teils homogenem Leib fehlten nicht, wie auch an vielen Stellen Ansammlungen von Lymphzellen festzustellen waren. Gelegentlich waren auch gelapptkernige weiße Blutkörperchen zu sehen.

Die geschilderten Eigenheiten kennzeichnen diese Gebiete als ein bereits älteres Granulationsgewebe, das durch die zahlreichen Schaumzellherde ein besonderes Gepräge erhält und mit dem an anderen Stellen des Körpers, wie z. B. in der Dura mater gefundenen übereinstimmt.

In den *Randteilen der Herde* änderte sich das gewebliche Bild in zweierlei Hinsicht. Einmal insofern, als Gefäße, und zwar dünnwandige vom Typus der kleinsten Arteriolen, häufiger wurden, die kollagenen Fasern ebenso

wie die fibroblastenähnlichen Zellen an Menge zurücktraten, dagegen die sehr reichlichen Schaumzellen das Feld beherrschten. Auch bildeten sie hier keine größeren in sich geschlossenen Zellansammlungen, vielmehr lagen sie in zumeist nur kleinen Gruppen, zwischen sich glüses Gewebe in wechselnder Menge haltend, um schließlich ohne scharfe Trennung als Einzelgebilde in der die Herde umgebenden weißen Substanz sich zu verlieren. (Abb. 2.) Nach *van Gieson* ließen sich in diesen

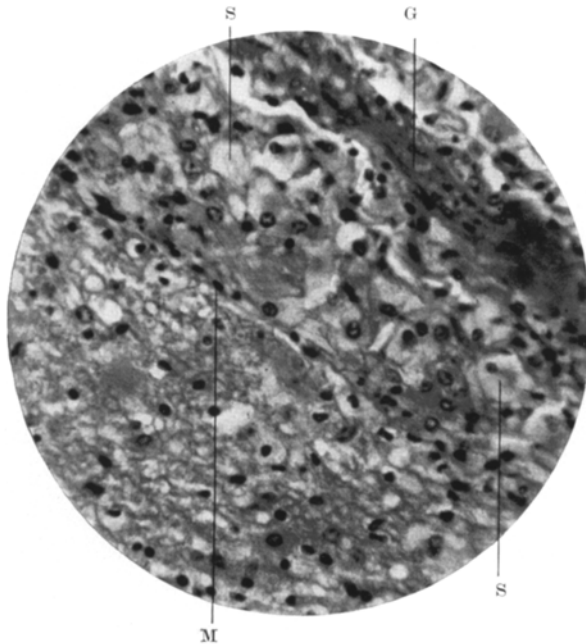


Abb. 3. Schaumzellen um ein arterielles Gefäß. Stirnlappen. Starke Vergrößerung. Häm.-Eosin. S Schaumzellen. G Gefäß. M Membrana limitans gliae.

kleinen und kleinsten Schaumzellherden leimgebende Fasern nicht nachweisen, ebenso versagte *Mallorys* Methode. Doch gelang es mittels der Versilberung nach *Bielschowsky-Maresch* dort zarte Fasern zur Darstellung zu bringen, wo kleinere Arterien, in einer nicht weiters veränderten Hirnsubstanz gelegen, von Schaumzellen umsäumt wurden (Abb. 3).

Neben diesen, allem Anscheine nach als *frische, fortschreitende* aufzufassenden Veränderungen, die eher als selten zu bezeichnen sind, zeigten jedoch die meisten Herde in den *Randteilen* ein anderes Bild. Es fanden sich hier nicht vorherrschend Schaumzellen, vielmehr lagen in einem oft ziemlich breiten Wall große Zellen mit Kernen, die denen der typischen Schaumzellen nur teilweise ähnlich waren bzw. glichen, vielfach aber auch kleiner erschienen, ohne jedoch pyknotisch zu sein, andererseits aber wesentlich größer und infolge Chromatolyse wie gebläht

und vakuolisiert waren. Gar nicht so selten waren auch zwei Kerne in solchen Zellen festzustellen. Der Leib dieser meist etwas kleineren Gebilde, die unscharf begrenzt, aber nicht rund, sondern vieleckig geformt waren, unterschied sich ferner dadurch von dem der typischen Schaumzellen, daß er nicht feinwabig, eben „schaumig“, war, sondern nur in den Randteilen gröbere Lücken aufwies, während der dem Kern unmittelbar benachbarte Leib homogen erschien. Durch die Gesamtheit dieser „grobglückigen“ Zellen erhielt die Randzone solcher Granulationsgewebsherde ein eigentümlich netzartiges Gefüge (Abb. 4), das besonders

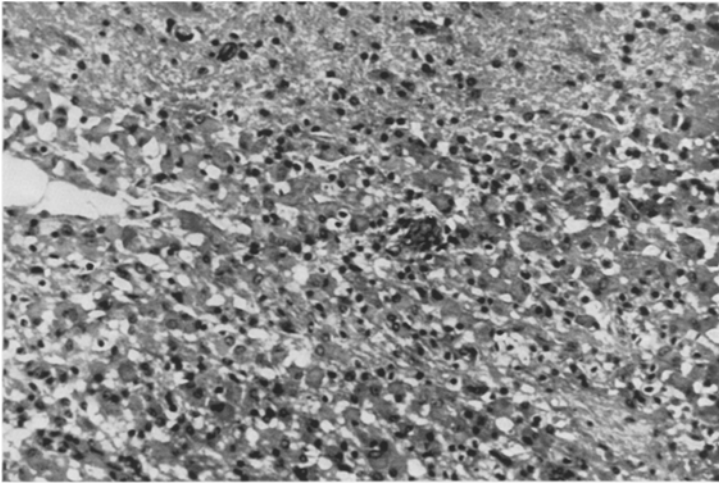


Abb. 4. „Grobglückige“ Zellen in den Randteilen eines Herdes. Vorderhorn. Schwache Vergrößerung. Häm.-Eosin.

dadurch deutlich wurde, daß die homogenen Protoplasmabezirke dieser Zellen sich mit Eosin sehr stark anfärbten. In nach *Mallory* behandelten Schnitten, namentlich bei etwas längerer Einwirkung der Farblösung, hoben sich diese Zellen durch ihre satte, lebhaft rotviolette Tönung scharf gegen die rote Neuroglia der unversehrten weißen Substanz ab. So ließ sich auf diese Weise eine wie elektive Färbung dieser Gebilde durchführen.

Fettfärbungen fielen an diesen eosinophilen „grobglückigen“ Zellen nur teilweise positiv aus. Nur in den Randteilen, entsprechend den großen Vakuolen im Zelleib fanden sich sudanophile braunrot getönte Massen. Betrachtete man jedoch einen Gefrierschnitt im polarisierten Licht, so überraschte die an vielen Stellen sehr deutliche Doppelbrechung in dieser Randzone, die auf das Vorhandensein von zahlreichen, zumeist nur kleinen, den Sudanfarbstoff nicht annehmenden Splitterchen zurückging. Es sei jedoch gleich an dieser Stelle betont, daß in einem gewissen Gegensatz

hierzu nicht alle in diesen Zellen vorgefundenen sudanfärbbaren Stoffe Doppelbrechung zeigten.

Etwas abweichend von dem Geschilderten waren die Befunde im Lobus semilunaris inf. sin. und im Kleinhirnwurm. Schon in der Hinsicht, als hier, entsprechend den bereits mit freiem Auge erkennbar

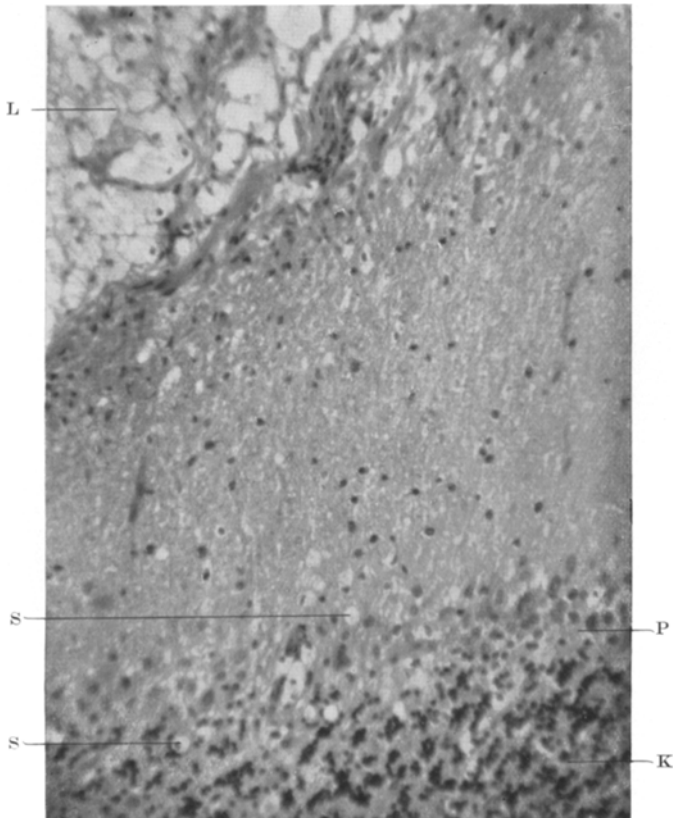


Abb. 5. Schaumzellen verstreut in der Kleinhirnrinde, dichteste Durchsetzung mit Schaumzellen der weichen Häute. Lobus semilunaris cerebelli. Schwache Vergrößerung. Häm.-Eosin.
L Leptomeningen. S Schaumzellen. P *Purkinje*-Schicht. K Körnerschicht.

gewesenen gelben Flecken in der weichen Hirnhaut, diese durch die Einlagerung eines an großen, blasigen Schaumzellen reichen Gewebes, das verhältnismäßig wenig schwielige, also ältere, und nur spärlich locker von Lymphocyten durchsetzte Anteile zeigte, stark verdickt war. Andererseits war hier im Gegensatz zu den Befunden am Großhirn auch die Rinde mitbetroffen. Wenn auch gelegentlich die an in der erwähnten Weise veränderten weichen Häuten anstoßenden Rindenbezirke vollkommen unversehrt waren, so sah man nicht so selten längs von der

weichen Hirnhaut sich einsenkender Gefäße Schaumzellen auch in der Rinde, zunächst ohne Veränderung in dieser. An anderen Stellen war die Rinde ödematös aufgelockert, das Fasergerüst in seinem regelmäßigen Aufbau gestört und von Schaumzellen durchsetzt. Die mittleren Teile der grauen Rindenschicht war arm an solchen, zahlreicher wurden sie erst wieder in der Ganglienschicht, wo sie oft kleine Gruppen von mit Cholesterinkristallen wie vollgestopften Zellen bildeten (Abb. 5). In der

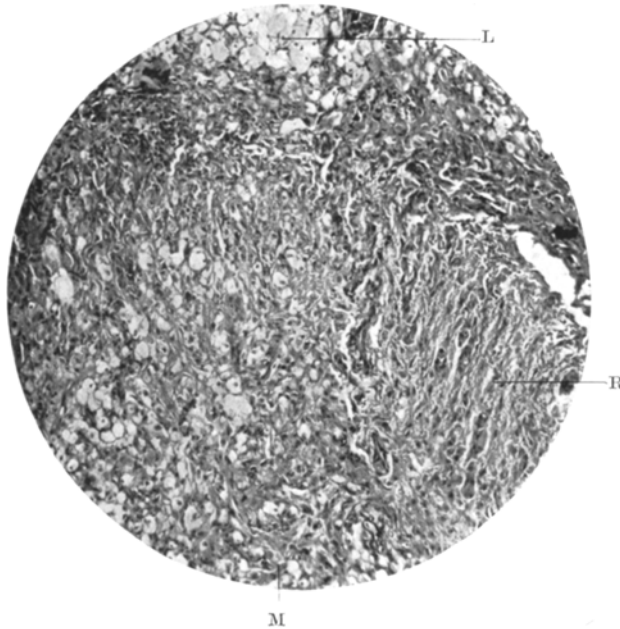


Abb. 6. Xanthomatöses Granulationsgewebe in der Kleinhirnrinde. Schwache Vergrößerung. Häm.-Eosin. L Leptomeninx, dicht durchsetzt mit Schaumzellen. R Kleinhirnrinde. M Marksubstanz.

Körnerschicht fanden sich gleichfalls diffus verstreut zumeist einzeln gelegene Schaumzellen, was besonders in mit Sudan gefärbten Schnitten deutlich hervortrat.

Diesen „anfänglichen“ Veränderungen möchten wir Befunde als weiter vorgeschrittene Stadien anreihen, wie sie in Abb. 6 wiedergegeben sind:

Sämtliche Schichten der Rinde sind in ihrer Gesamtheit von einem an Schaumzellen reichen, aber auch Lymphzellen und Fibroblasten aufweisenden Granulationsgewebe durchsetzt, das normale Kleinhirnparenchym ist nur noch andeutungsweise in Form kleiner Nester von Körnerzellen zu erkennen. In den an diese Herde anschließenden Randteilen findet sich eine graue Schicht der Kleinhirnrinde, deren Gefäße von oft sehr breiten Mänteln nur wenig Fettstoffe enthaltender Zellen umgeben werden. Zumeist ist der Leib dieser Zellen homogen, nicht wabig, und feine kollagene Fasern verlaufen zwischen diesen Zellen.

Gleich wie im Großhirn so war auch im Kleinhirn die weiße Substanz besonders stark an den Veränderungen beteiligt. Teils anschließend an die geschilderten Veränderungen in der Rinde, teils aber auch im Marklager von in der Körner-, Ganglien- und grauen Schicht bis auf einzelne Schaumzellen unversehrten Kleinhirnwindungen fand sich einerseits eine sehr umfängliche, diffuse Durchsetzung mit Schaumzellen von kennzeichnendem Aussehen (Abb. 7), andererseits aber auch große Bezirke eines typischen xanthomatösen Granulationsgewebes mit reichlich Schaum-, Lymph- und xanthomatösen Riesenzellen und gelegentlich sehr zahlreichen kollagenen Fasern. Diese eigentümliche Verteilung der Schaumzellen mit der auffälligen Bevorzugung der Ganglienschicht der Rinde und des weißen Marklagers im Kleinhirn

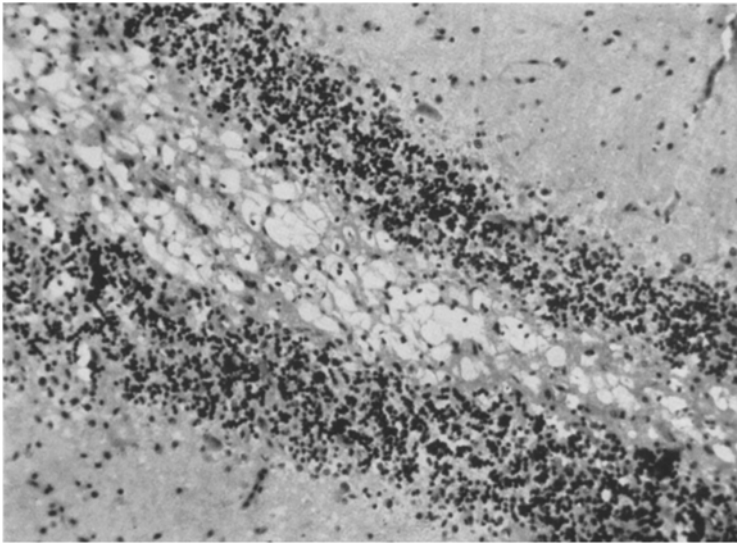


Abb. 7. Schaumzellen in der weißen Substanz. Kleinhirnwurm. Mittlere Vergrößerung. Häm.-Eosin.

kam besonders an Sudanschnitten oder bei Betrachtung im Polarisationsmikroskop zum Ausdruck, wie dies Abb. 8 wiedergibt.

Ganz ähnlich wie in den Herden des Großhirns fanden sich auch im Kleinhirn neben den typischen Schaumzellen solche, deren Leib fast rein von Cholesterinkristallen erfüllt war, aber nicht gleichmäßig wabig erschien, sondern unregelmäßige, eben diesen Splittern entsprechende Lücken aufwies und weitere Gebilde, die durch die Form ihres Kernes zwar den Schaumzellen glichen, deren Zelleib aber nur wenig oder keine anisotropen Stoffe enthielt, vielmehr homogen erschien und im Hämatoxylin-Eosinschnitt sich lebhaft rot färbte.

Im Rückenmark lag, wie erwähnt, ein unscharf begrenzter xanthomatöser Herd im Halsanteile in der Gegend des Pyramidenseitenstranges, des Fasciculus cerebellospinalis, des Gowersschen Bündels und des Flechsigischen Stranges, wobei nur von den vorderen Teilen des letzteren und den rückwärtigen der beiden erst-erwähnten noch Reste vorhanden waren. Dieser Herd zeigte den typischen Aufbau eines xanthomatösen Granulationsgewebes mit reichlich Schaumzellen und Fibroblasten, kollagenen Fasern und einer diffusen Lymphzellenansammlung. An seinem Rande wieder zahlreiche Schaumzellen in der stark ödematös aufgelockerten Rückenmarkssubstanz. Die graue Substanz des Vorderhorns stark

vershmälert, anscheinend durch Druck von der Seite des erwähnten Herdes wie in die Länge gezogen, die Ganglienzellen an dieser Stelle jedoch deutlich färbbar und unversehrt. Obwohl der erwähnte Knoten bis unmittelbar an die Oberfläche des Rückenmarks reichte, waren die weichen Hirnhäute an dieser Stelle in keiner Weise verändert.

Schließlich wären noch die histologischen Befunde an der *Hypophyse* und deren Stiel sowie der anschließenden Teile des Gehirns zu erwähnen. Die Adenohypophyse erwies sich auf zahlreichen angefertigten Schnitten sowohl in bezug auf zahlenmäßiges Verhältnis wie auch in betreff der Verteilung der einzelnen Zellgattungen als normal. An der Grenze zwischen Adeno- und Neurohypophyse

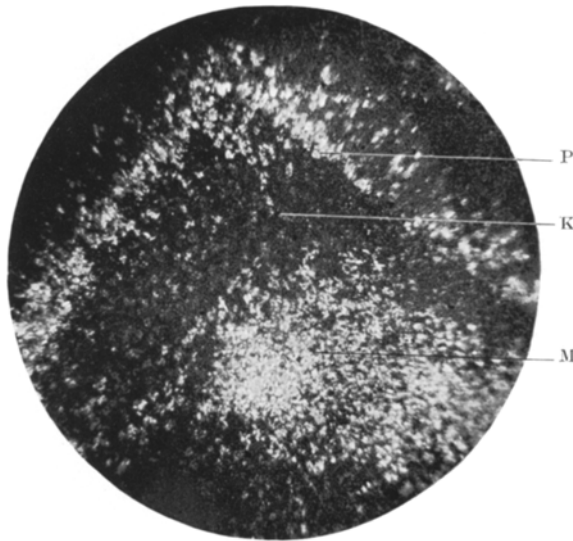


Abb. 8. Doppeltbrechende Stoffe im Kleinhirn. Aufnahme bei gekreuzten Nicols. Schwache Vergrößerung. P *Purkinje*-Schicht. K Körnerschicht. M Marsubstanz.

fanden sich zahlreiche, ziemlich große kolloidhaltige Cystchen, Fettstoffe konnten in Gefrierschnitten in diesen Anteilen des Hirnanhangs *nicht nachgewiesen* werden. Dagegen war die Neurohypophyse, wie dies ja in zahlreichen Fällen von generalisierter Xanthomatose, die mit Diabetes insipidus verbunden waren, bereits beobachtet wurde, fast im ganzen von einem faserreichen, oft ziemlich dicht mit Lymphzellen durchsetzten Granulationsgewebe durchwachsen. Dieses erstreckte sich kranialwärts durch den Hypophysenstiel in das Infundibulum und das Tuber cinereum, hier allerdings nicht mehr als kompaktes, zusammenhängendes Gewebe, sondern bloß in Form die Gefäße begleitender Zellmäntel, die bis unter das Ependym des Trichters sich verfolgen ließen. Dieselben wurden fast ausschließlich aus Schaumzellen gebildet, denen nur wenig Lymphzellen und ganz vereinzelt gelapptkernige eosinophile Leukocyten beigemischt waren. *Mallory*-Färbungen brachten zwischen diesen Schaumzellen zarte kollagene Fasern zur Darstellung. In den seitlichen Teilen des Tuber cinereum verloren sich auch diese Zellmäntel, die Marsubstanz war hier nicht verändert, wie auch die Ependymauskleidung des Trichters keine Abweichung erkennen ließ.

Das Verhalten der nervösen Teile in den xanthomatösen Herden und deren Nachbarschaft.

Es kann vorweggenommen werden, daß die Untersuchung von Stückchen aus dem Zentralnervensystem, welche weitab der geschilderten Veränderungen gelegen waren, nur insofern ein von der Normabweichendes Verhalten zeigten, als sich in den Deckzellen kleiner Schlagadern an zahlreichen Stellen feine sudanophile Körnchen fanden. Dies steht mit den

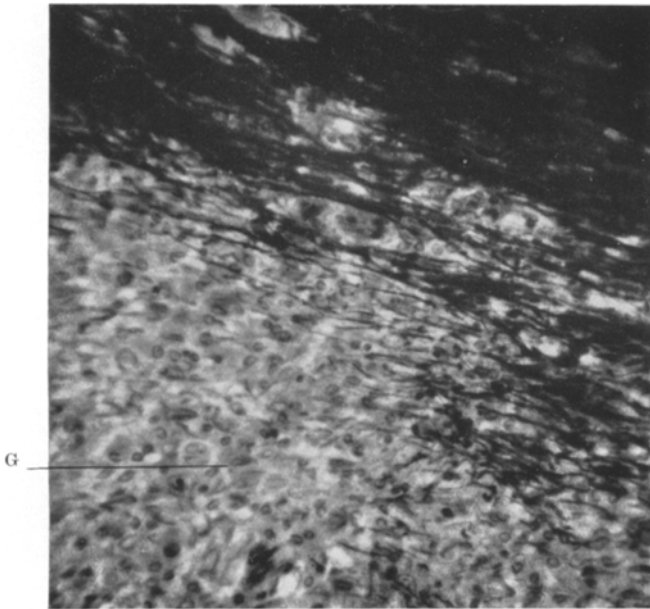


Abb. 9. Stirnlappen, Randteile eines Herdes. Markscheidenfärbung nach *Spielmeyer*. Starke Vergrößerung. G Xanthomatöses Gewebe.

Befunden von *Herzenberg* im Einklang, welche blasige Auftreibung und Einlagerung von Lipoidschollen und Krystallen in diesen Zellen vermerkt. Allerdings waren die in unserem Falle nachweisbaren Einschlüsse *nicht* doppeltbrechend.

Entsprechend dem Umstande, daß die geschilderten xanthomatösen Herde sich im Großhirn und im Rückenmark ausschließlich, im Kleinhirn größtenteils auf die *weiße* Substanz beschränkten, ließ sich feststellen, daß z. B. die *Ganglienzellen des Großhirns* keinerlei Veränderungen zeigten. Dies steht im Gegensatz zu den Angaben *Herzenbergs*, welche gerade in den Ganglienzellen der Rinde eine Menge feiner orangefarbener Lipoidtröpfchen gesehen hat. Nur in den Ganglienzellen des *Rückenmarksvorderhorns*, und zwar in der Nachbarschaft des erwähnten Herdes, konnten wir vereinzelt kleine sudanophile, nichtdoppeltbrechende Körnchen

nachweisen, jedoch ohne sonstige Veränderungen an Kern oder Leib dieser Zellen. Es ist ohne weiteres verständlich, daß dort wo, wie im Kleinhirn die Rinde ausgedehnt von xanthomatösen Wucherungen durchsetzt war, auch die hier befindlichen Ganglienzellen untergegangen waren. An in der Nachbarschaft solcher Herde gelegenen *Purkinje*-Zellen konnten wir aber beispielsweise keine Anzeichen einer Verfettung wahrnehmen.

Bezüglich des Verhaltens des *Faserwerks der nervösen Substanz* kann gesagt werden, daß in den großen xanthomatösen Herden *Markscheiden*,

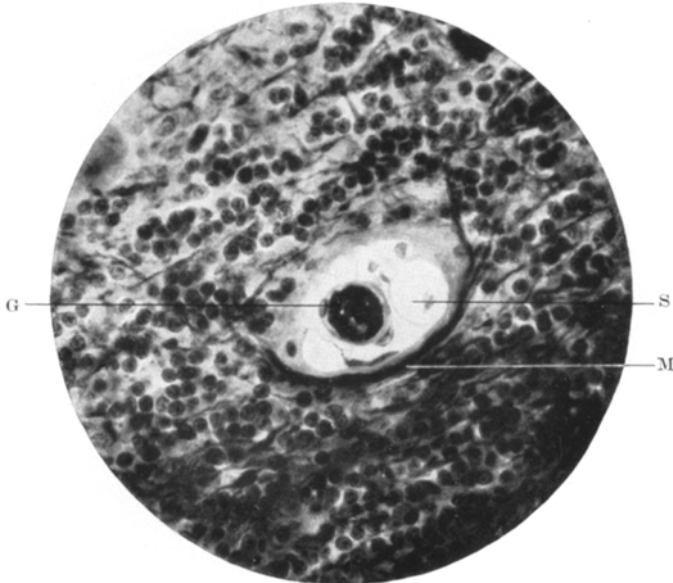


Abb. 10. Kleinhirn, Körnerschicht. Markscheidenfärbung nach *Spielmeyer*. Starke Vergrößerung. G Gefäß. S Schaumzellen. M Markscheide.

dargestellt nach der Methode von *Spielmeyer*, nicht nachzuweisen waren. In den an diese Bezirke anschließenden Teilen der weißen Substanz fand sich zwar ein dichtes Filzwerk unversehrter Markscheiden, die teilweise wohl in die Randteile einstrahlten, hier aber bereits alle Zeichen der Quellung und des Zerfalls erkennen ließen. Eine solche Stelle ist in Abb. 9 wiedergegeben. Die Markscheidenstränge erfuhren durch zwischen ihnen gelegene Schaumzellen eine Art „Dissoziation“ (Abb. 9 D) zeigten aber zunächst noch keine Entartungsvorgänge, verliefen manchmal, offenkundig durch die Schaumzellen auseinander gedrängt, in Form eines Bogens um diese herum (Abb. 10). Allmählich ging dann die scharfe Begrenzung der Myelinscheiden verloren, sie erschienen gebläht, unregelmäßig eingeschnürt, nicht mehr gradlinig, sondern wellig verlaufend. Endlich deuteten nur mehr viele kleine, im *Spielmeyer*-Präparat

sich dunkelblau färbende, wechselnd große Körnchen auf die zerfallene Myelinsubstanz hin.

In ganz ähnlicher Weise, wie dies ja zu erwarten stand, verhielten sich die *Neurofibrillen*, zu deren Darstellung wir uns der Versilberungsmethode von *Schultz-Gros* bedienten (Abb. 11). In den mittleren Anteilen der xanthomatösen Herde fehlten Nervenfasern, gegen die Ränder fortschreitend, ließen sich vereinzelte, jedoch, wie sich aus einer ungleichmäßigen Dicke dieser vermuten ließ, bereits geschädigte Neurofibrillen

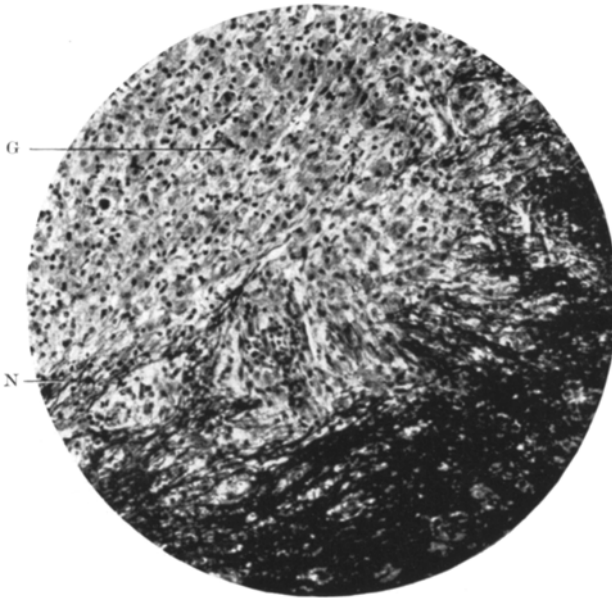


Abb. 11. Stirnlappen, Randteil eines Herdes. Neurofibrillenfärbung nach *Schulze-Gros*. Mittlere Vergrößerung. G Xanthomatöses Gewebe. N Neurofibrillen.

nachweisen, überdies durch die Zellen des Granulationsgewebes auseinander gedrängt und regellos durcheinander verlaufend. In den oberflächlichen Schichten der Herde wurden Nervenfasern häufiger, sie erschienen hier zu größeren Bündeln zusammengefaßt und ließen sich stellenweise von hier fortlaufend bis zu der unversehrten weißen Substanz des Gehirns verfolgen. In dieser selbst waren die Neurofibrillen bis auf eine Auseinanderdrängung größerer Bündel durch zwischen diese sich einschubende Schaumzellherde unversehrt.

In betreff des *Gliafaserwerks*, das nach der Methode von *Mallory-Pollak* gefärbt wurde, ließ sich zweierlei feststellen. Einerseits gab es Stellen, wo, wie dies Abb. 12 erkennen läßt, um kleine Gefäße im weißen Marklager angeordnete, typische Schaumzellenherde frei von Gliazellen waren. Andererseits waren in jenen Randteilen große Herde, wo nur

einzelne Schaumzellen in der weißen Substanz gefunden wurden (Abb. 2), die Gliafasern, wie zu erwarten stand, deutlich zu sehen, allerdings durch die erwähnten Gebilde auseinander gedrängt bzw. zusammengedrückt. Hier fanden sich jedoch auch zwischen den bereits im Hämatoxylin-Eosinschnitt durch ihren lebhaft roten Farbton auffälligen „eosinophilen bzw. groblückigen“ Zellen reichlich Gliafasern, die ganz offenkundig zu der Mehrzahl dieser Zellen in mehr oder weniger innige Beziehung traten. Die einzelnen Zellen waren von einem Netz vielfach sich kreuzender

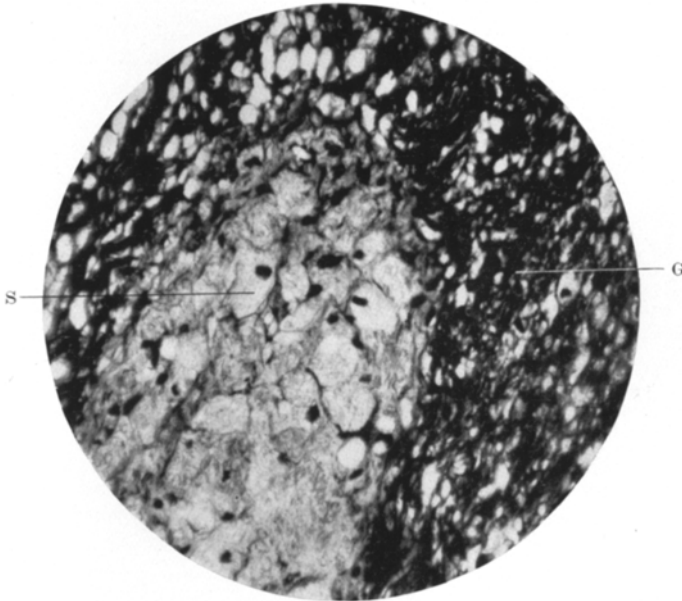


Abb. 12. Vorderhorn. Gliafaserfärbung nach Mallory-Pollak. Starke Vergrößerung.
S Schaumzellen. G Gliafaserwerk.

Fasern wie eingehüllt, dieses Netzwerk allerdings viel weniger dicht als in den angrenzenden Schichten der unversehrten weißen Substanz. Auch waren die zwischen den erwähnten Zellen gelegenen Gliafasern zumeist grobe, ziemlich dicke Fibrillen, während die zarten feinen Fäserchen zu allermeist fehlten. Mittels dieser Methode der Darstellung der Gliafasern ließen sich auch dort, wo ein typisches xanthomatöses Granulationsgewebe an diese Randteile anschloß, Gliafasern in allerdings nur spärlicher Menge nachweisen, sehr vereinzelt fanden sich solche auch in den mittleren Teilen dieser Herde, hier jedoch gegenüber den leimgebenden und Gitterfasern an Zahl ganz in den Hintergrund tretend.

War dieses Verhalten der *faserigen* Stützsubstanz in den geschilderten Veränderungen ein verhältnismäßig einfaches — es beschränkte sich

anscheinend vorwiegend auf eine passive Rolle im Sinne einer Verdrängung bzw. Isolierung und Zerfall der Fasern —, so bot das Verhalten der zelligen Stützsubstanz im Zentralnervensystem wesentlich schwieriger zu deutende Bilder.

Es ist dies innig verknüpft mit der *Frage nach der Herkunft der Schaumzellen in diesen Herden* überhaupt. Wie aus den zahlreichen bisher erschienenen Abhandlungen über die generalisierte Xanthomatose vom Typus *Schüller-Christian* hervorgeht, ist die Anschauung wohl allgemein anerkannt, daß die typischen Schaumzellen Abkömmlinge des *Mesenchyms* sind. Dabei konnten wir zeigen, daß nicht nur Bindegewebszellen Cholesterinstoffe zu speichern imstande sind, sondern daß auch andere mesenchymale Gebilde, z. B. glatte Muskelfasern von Venen die gleichen Stoffe enthalten. Ja, es ist bekannt, daß auch Epithelien, beispielsweise der Magenschleimhaut (*Herzenberg*) und des Dünn- und Dickdarms (*Ighenti*) nach *Smith-Dietrich* färbbare Stoffe enthalten können, und daß auch in Leberzellen Cholesterinsubstanzen bei dem in Rede stehenden Leiden gefunden werden (Verfasser), mithin auch vom *Entoderm* abstammende Gewebe das gleiche Vermögen besitzen. Allerdings kommt es hier nicht zu irgendwelchen knotigen Wucherungen. In dem vorliegenden Fall haben wir, wie erwähnt, in den Talgdrüsen eines während des Lebens entfernten Hautstückchens sehr reichlich doppeltbrechende Stoffe gefunden. Da fettführende Zellen an und für sich eine große Neigung zeigen, Cholesterin bei diesem Leiden zu führen, — wobei das Neutralfett als Suspensionsmittel vielleicht eine bedeutsame Rolle spielt —, möchten wir diese Tatsache nicht als Beweis dafür ansehen, daß ganz allgemein auch Abkömmlinge des *Ektoderms* in Fällen von generalisierter Xanthomatose Cholesterin zu speichern imstande sind. Doch hat *Ighenti* in den Zellen der Basalschicht der *Epidermis* und in nur geringer Menge in den mehr oberflächlichen Lagen nach *Smith-Dietrich* färbbare Stoffe nachgewiesen und vermerkt auch in vereinzelt *Gliazellen* des Hypophysenhinterlappens Lipoidablagerungen in Form feiner Körnchen. Somit ist es als im Bereiche des Möglichen stehend anzunehmen, daß die *Gliazellen*, die ja in so vielen Beziehungen eine Sonderstellung unter den Abkömmlingen des *Ektoderms* einnehmen, an den beschriebenen Bildungen im Zentralnervensystem in viel erheblicherem Maße teilhaben, als es die Ablagerung feiner Körnchen in vereinzelt *Gliazellen* darstellt.

Unter Mitberücksichtigung dieser Annahme kämen für die Deutung der erhobenen Befunde ganz allgemein folgende Möglichkeiten in Betracht:

1. Die beschriebenen Herde im Zentralnervensystem sind nichts anderes als Gliawucherungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß *Gliazellen* Cholesterinstoffe gespeichert haben.

2. Die xanthomatösen Bildungen im Zentralnervensystem sind ebenso wie im übrigen Organismus ausschließlich *mesenchymale* Wuche-

rungen, Gliazellen nehmen an dem Vorgang nur in Form von Speicherung feiner Körnchen in vereinzelter Zellen teil.

3. *Beide Vorgänge, Wucherung von Glia- und Bindegewebszellen* sind miteinander vergesellschaftet und liegen den beschriebenen Bildungen zugrunde.

Zu diesen Möglichkeiten wäre zunächst zu bemerken, daß unseres Erachtens kein Zweifel darüber obwalten kann, daß ebenso wie sonst im Körper, auch im Zentralnervensystem mesenchymale Zellen für die Entstehung der typischen Schaumzellen in erster Linie in Frage kommen. Wir brauchen bloß an die um kleine Gefäße angeordneten, von unversehrt Hirnschubstanz umgebenen Schaumzellenherde zu erinnern (Abb. 3), wie solche — im Kleinhirn auch in offensichtlichem Zusammenhange mit der dichtesten von sicher mesenchymalen Schaumzellen durchsetzten weichen Hirnhaut (Abb. 5) — an zahlreichen Stellen des Zentralnervensystems gefunden worden sind. Dabei fehlen in solchen Bezirken nicht bloß irgendwelche der nervösen Substanz eigentümliche Fasern oder Zellen, sondern die Membrana limitans gliae trennt auch scharf diese Herde von dem Hirngewebe ab. Dagegen können Gitter- und kollagene Fasern an solchen Stellen zwischen den Schaumzellen nachgewiesen werden, die eine sehr deutliche Abgrenzung ihres Zelleibes, einen Kern mit gut sichtbarem Kernkörperchen und lockerem Chromatingerüst zeigen. In den größeren Herden ist durch das Vorhandensein reichlicher auch größerer leimgebender Fasern, zahlreicher Fibroblasten und älterer Bindegewebszellen, wie auch von Lympho- und Leukocyten der Charakter eines Granulationsgewebes so deutlich, daß wohl jeder Zweifel an der mesenchymalen Natur dieser Bezirke in den Herden schwinden muß.

Erscheinen somit die in diesen Bezirken gelegenen Schaumzellen als Abkömmlinge des Mesenchyms genügend gekennzeichnet, so gilt dies nicht in gleichem Maße für jene, gleichfalls ein vakuolisiertes Protoplasma zeigende Zellen, die, *diffus verstreut*, oft einzeln liegend, in der Nachbarschaft größerer xanthomatöser Herde im weißen Marklager anzutreffen sind (Abb. 2). An solchen Stellen ist zwar auch gar nicht so selten bei genauer Durchmusterung, insbesondere von Reihenschnitten, ein Zusammenhang mit Haargefäßen festzustellen, doch gibt es zweifelsohne auch zahlreiche Zellen, wo dies nicht gelingt, die also offenkundig unabhängig von Capillaren in der Hirnschubstanz liegen. Es fällt zunächst auf, daß diese Gebilde gewöhnlich *kleiner* sind als typische Schaumzellen, daß aber vor allem ihr Leib in seinen Grenzen unscharf ist und wie bereits erwähnt, oftmals nicht gleichmäßig feinwabig, sondern vielfach nur in den Randteilen „groblückig“, sonst aber homogen und stark eosinophil ist. An denjenigen Zellen, die Fettstoffe in größerem Ausmaße enthalten ist der Kern meist so schwer geschädigt — teils pyknotisch, teils ausgesprochene Kernwandhyperchromatose zeigend, teils durch Chromatolyse gebläht —, daß eine eventuelle Besonderheit desselben gegenüber

den Kernen der typischen mesenchymalen Schaumzellen, die ja auch oft pyknotisch und wie eingedellt erscheinen, nicht mehr möglich ist. Anders dort, wo nur wenig sudanfärbbare Stoffe im Zelleib sich finden. Hier ist der Kern dieser Zellen zumeist chromatinreicher, dadurch im Hämatoxylin-Eosinschnitt dunkler, rundlich, selten ei- oder stäbchenförmig. Ein Nucleolus ist trotz anscheinender Unversehrtheit der Kerne nur schlecht zu sehen, zumeist durch das Chromatingerüst verdeckt, das in Form eines groben, oft krümeligen, dichten Netzwerkes über den ganzen Kern verteilt ist.

Ein Vergleich der Kerne dieser Zellen mit den von in unmittelbarer Nachbarschaft gelegenen Gliazellen aus der allem Anscheine nach unveränderten weißen Substanz ergab soviel Übereinstimmendes, daß die gleichartige Natur dieser beiden Zellarten außerordentlich wahrscheinlich wurde.

Um diese Annahme zu stützen, trachteten wir, diese Zellen als Gliazellen auch dadurch näher zu kennzeichnen, daß wir sie durch besondere Darstellungsmethoden, wie sie für Gliazellen angegeben sind, elektiv zur Anschauung zu bringen versuchten. Wir haben daher zunächst Schnitte nach dem Verfahren von *Ramon y Cajal* zur Imprägnierung der *Makroglia* behandelt. Obwohl die im anschließenden Hirngewebe gelegenen Astrocyten gut zu sehen waren, verhielten sich die geschilderten Zellen dieser Methode gegenüber *negativ*. Auch konnten wir eine zahlenmäßige Zunahme der Astrocyten gegen die Randteile dieser Herde hin nicht feststellen, obwohl ganz allgemein diese Schichten beträchtlich zellreicher waren. Dies spricht unseres Erachtens mit dagegen, daß die Astrocyten an der Bildung dieser Zellen Anteil haben. Wir glauben uns somit zu der Annahme berechtigt, daß eine *Wucherung der Makroglia*, und zwar sowohl der protoplasmatischen, wie der fascikulären Astrocyten, *in den xanthomatösen Herden nicht statthat*.

Ein anderes Bild ergab sich jedoch in Schnitten, in denen wir die Oligodendroglia bzw. Mikroglia darzustellen versuchten.

Nach vielen vergeblichen Versuchen hat sich uns die von *Penfield* angegebene Methode in der Abänderung von *Rydberg* als die beste erwiesen, wobei wir jedoch die Zeit der Einwirkung der Bromwasserstoffsäure und des Natriumbicarbonats wesentlich verlängerten. So erhielten wir auch an unserem nicht in der vorgeschriebenen Weise fixiertem, sondern in *Kaiserlingscher* Flüssigkeit (Nr.1) aufgehobenem Material noch zufriedenstellende Ergebnisse. Allerdings fanden sich noch öfters unliebsame Niederschläge in den Präparaten, die wohl auf die unzuverlässige Fixierung bzw. vielleicht auf Veränderungen der Glia zurückzuführen waren.

Die Versilberung gestaltete sich kurz zusammengefaßt folgendermaßen: 20 μ dicke Gefrierschnitte werden in destilliertem Wasser aufgefangen und über Nacht in destilliertem Wasser, dem auf 200 cem 15 Tropfen Liquor ammonii caustici

zugesetzt worden waren, gewässert. Darauf kommen die Schnitte in eine frisch bereitete wässrige 5%ige Lösung von Bromwasserstoffsäure, in der sie 3 Stunden bei 37° gehalten werden. Dreimal in gewechseltem destilliertem Wasser waschen, hierauf Beizung der Schnitte in 5%iger wässriger Sodalösung 3 Stunden. Auswaschen in destilliertem Wasser (kurz, etwa 1 Minute) und Eintragen der Schnitte in eine Silberlösung, die nach den Angaben von *Kubie*, *Davidsohn* und *Foot* in der folgenden Weise hergestellt wird: Zu 10 ccm einer 10,2%igen wässrigen Silbernitratlösung wird soviel Liquor ammonii caustici zugesetzt, bis der sich bildende braune Niederschlag sich eben wieder gelöst hat. Dabei verwendet man zu Beginn konzentriertes Ammoniak, wenn der Niederschlag schon fast wieder gelöst ist, eine nur schwache, etwa 2,5%ige Lösung. Ist alles eben gelöst, so fügt man 10 ccm einer wässrigen Lösung von Natriumcarbonat hinzu, und zwar, wenn das krystallisierte Salz verwendet wurde, einer 8,4%igen, wenn das wasserfreie Salz benutzt wurde, einer bloß 3,1%igen Lösung. Durch Hinzufügen von destilliertem Wasser bis zum Gesamtvolumen von 100 ccm ist die Lösung gebrauchsfertig.

In dieser Lösung werden die Schnitte etwa 3—5 Minuten belassen, sie nehmen dabei einen leicht bräunlichen Farbton an, jedoch nur dort, wo weiße Substanz sich findet; im Schnitt befindliche Rindenteile bleiben farblos. Längeres Verweilen verstärkt den braunen Farbton, und ist, weil dann störende Niederschläge auftreten, zu vermeiden.

Die Reduktion erfolgt in einer Formalinlösung, die so bereitet wird, daß man zu 100 ccm destillierten Wassers 1 ccm der normalen 40%igen Lösung fügt. Zu 20 ccm dieser Lösung gibt man 1 ccm einer 3%igen wässrigen Natriumcarbonatlösung, zu deren Bereitung gleichfalls krystallisiertes Natriumcarbonat verwendet wird. Die Schnitte sollen in der Farblösung hin und her bewegt werden und nehmen rasch einen dunkelbraunen Farbton an (wenige Sekunden). Waschen in destilliertem Wasser, Tönen in gelber Goldchloridlösung (0,5—1%ige wässrige Lösung), bis die Schnitte blaugrau und nicht mehr gelb erscheinen. Fixieren in 5%iger Fixiernatronlösung, Auswaschen in Wasser, evtl. Nachfärben mit Sudan und Einschließen in Gelatine bzw. Alkohol, Xylol, Balsam. Letzteres ist, falls es nicht auf die Darstellung von Fettstoffen ankommt, vorzuziehen, da durch stärkere Aufhellung der Schnitte die mit Silber imprägnierten Zellen sich besser gegen den Hintergrund abheben.

So behandelte Schnitte zeigten, daß in den Randteilen der xanthomatösen Herde sich eine sehr große Anzahl von Zellen imprägnierte, welche nach Lage und Anordnung, vor allem aber durch den Gehalt an doppeltbrechenden Fettstoffen, was durch Nachfärben der Schnitte mit Sudan festgestellt werden konnte, unzweideutig Schaumzellen bzw. den geschilderten „großglückigen“ Zellen entsprachen. In der Mitte der Herde fehlten bei dieser Methode sich mit Silber imprägnierende Zellen, auch wurden die hier befindlichen Fibroblasten bei diesem Verfahren nicht sichtbar. Wir möchten aber gleich betonen, daß diese in den Randteilen gelegenen Zellen *gestaltlich* keineswegs den normalen Oligodendro- oder Mikrogliazellen glichen. Durch die Einlagerung von Fettstoffen waren die Zellen beträchtlich, gut um das Drei- bis Vierfache gegen normale Gliazellen vergrößert, Verästelungen des Zelleibes, wie dies die Gliazellen kennzeichnet, waren ungemein selten oder fehlten, und was sich mit Silber darstellen ließ, waren offensichtlich nur die kleinen zwischen den Fettstoffen übrig gebliebenen Protoplasmabrücken und Reste der Leibessubstanz an der Oberfläche der Zellen. Wenn wir trotzdem auch

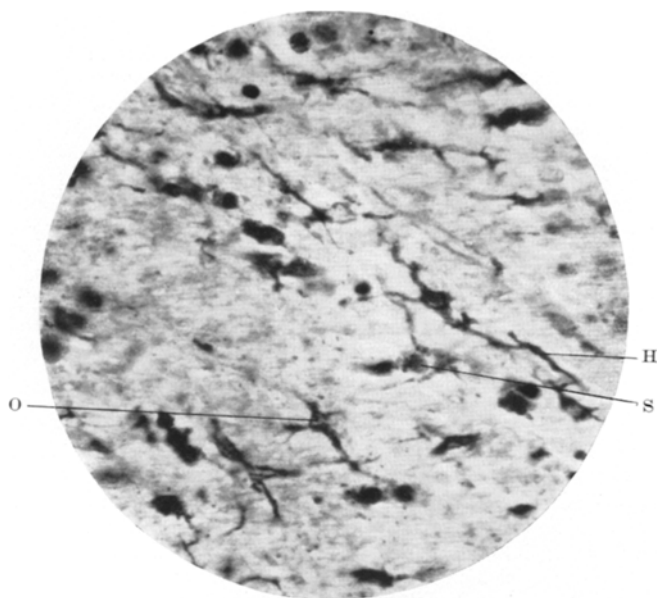


Abb. 13. Gliazellimprägnation mit Silber. Vorderhorn. Starke Vergrößerung. O Oligodendrogliazelle. H *Hortega*-Gliazelle. S Gliazelle mit Fettstoffen teilweise beladen, die Ausläufer undeutlich.

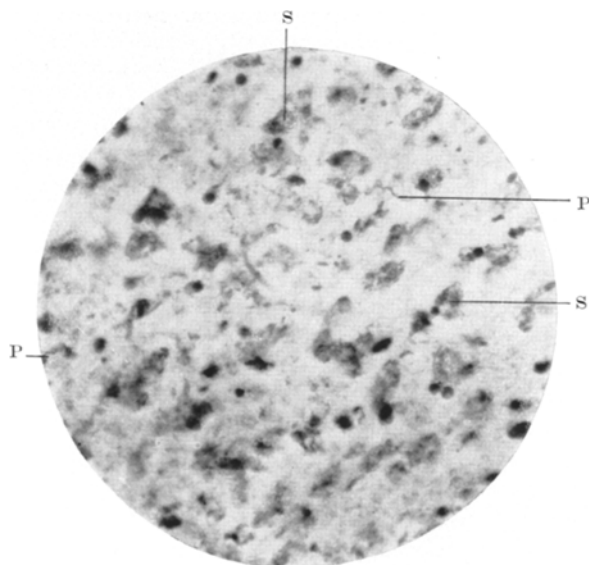


Abb. 14. Gliazellimprägnation mit Silber. Vorderhorn. Starke Vergrößerung. Nur einzelne Protoplasmaausläufer bei P angedeutet. S Schaumzellen.

diese Gebilde als gliöse ansprechen, so geschieht dies deshalb, weil, wie ja schon *Merzbacher* betont, auch bei den typischen gliösen Abbauzellen die Fortsätze kurz und plump werden, wobei zunächst anscheinend die feineren Verästelungen schwinden, „bis schließlich nur noch kurze gedrungene Stümpfe übrigbleiben, die zuletzt auch noch verloren gehen“ (*Merzbacher*). Überdies traf man, in der Richtung nach der unversehrten Hirnsubstanz fortschreitend, immer häufiger Zellen, die, bei abnehmender Menge eingelagerter Fettstoffe, stets deutlicher werdende gröbere und feinere Verästelungen aufwiesen. Es ließen sich so bei der Durchmusterung der Schnitte fortlaufende Übergänge bis zu offensichtlich unversehrten Gliazellen feststellen. Die Abb. 13 und 14 geben diese Veränderungen wieder. Man sieht die normalen Oligodendroglia- und *Hortega*-Zellen die nur wenig Lipoide in ihrem Leib enthalten, wobei die Fortsätze noch wohl erhalten sind, bis zu den „Schaumzellen“, an denen solche fehlen.

Daneben gibt es auch Zellen, die fast gleichmäßig durch die Silberimprägnation tiefschwarz erscheinen. Sie sind meist von erheblicher Größe, in der Regel scharf begrenzt, Fortsätze sind nicht nachzuweisen. Wie Vergleiche mit in anderer Weise, z. B. nach *Mallory* gefärbten Präparaten zeigen, ist ihr Leib homogen, nicht schaumig, der Kern groß, chromatinarm, bläschenförmig, mit deutlichem Nucleolus. Man könnte diese Gebilde den von *Nissl* als „gemästete“ Gliazellen bezeichneten an die Seite stellen, wie sie im Bereiche von arteriosklerotischen Narben bzw. dort, „wo nervöses Gewebe in lokaler Begrenzung und in reichlicher Menge zugrunde gegangen ist“ (*Spielmeyer*) gefunden werden. Eine Ablagerung von Cholesterin oder anderen Fettstoffen in diesen Zellen nachzuweisen gelang uns nicht.

Über die Bedeutung der Gliawucherungen und die zeitliche Folge der Speichervorgänge an den einzelnen Zellarten.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, glauben wir aus den morphologischen Kennzeichen und dem Verhalten gegenüber spezifischen Imprägnationsmethoden gezeigt zu haben, daß in den großen xanthomatösen Herden an der Bildung von „Schaumzellen“ sowohl mesenchymale als Gliazellen Anteil haben. Demgegenüber könnte eingewendet werden, daß die geschilderten Bildungen sicherlich nicht frische, kurzdauernde, sondern bereits längere Zeit bestehende, ältere sind, und daß die dabei zu beobachtenden Gliawucherungen in den Randteilen erst sekundäre seien, hervorgerufen durch die Schädigung der nervösen Substanz und in der Nachbarschaft dieser umfangreichen Granulationsgewebsherde.

Diese Frage war an den älteren knotenartigen Bildungen nicht zu entscheiden. Wohl aber erschienen die an einzelnen Stellen oberflächlich im Kleinhirn gelegenen, offenkundig frischen Veränderungen geeignet,

hierüber und auch über die zeitliche Folge des Vorgangs der Cholesterinablagerungen in mesodermalen oder Gliazellen Aufschluß zu geben.

Fanden sich doch im Kleinhirn und im Wurm neben entsprechenden älteren mehr oder minder umschriebenen xanthomatösen Herden Bezirke, wo, im Anschluß an die dichtest von großen blasigen Schaumzellen durchsetzten weichen Häute, in der in ihrem Gefüge kaum veränderten Kleinhirnsubstanz sehr reichlich mit doppeltbrechenden Stoffen beladene Zellen anzutreffen waren. Von einer reaktiven Wucherung von Gliazellen im Gefolge einer Schädigung des Hirngewebes konnte hier mangels einer solchen nicht gesprochen werden. Mit dagegen sprach auch die eigentümliche Verteilung der vielfach einzeln gelegenen Schaumzellen, welche Anordnung besonders bei Betrachtungen von mit Sudan behandelten Gefrierschnitten unter dem Polarisationsmikroskop deutlich wurde (Abb. 8): Keine umschriebene Wucherung, sondern eine ziemlich dichte, diffuse Durchsetzung der untersten Lage der Molekularschicht und der Ganglienzone, weniger reichlich Schaumzellen in der Körnerschicht, dagegen massenhaft Cholesterin enthaltende Zellen in der Marksubstanz.

Diese Bevorzugung gewisser Schichten im Kleinhirn mußte den Gedanken nahelegen, daß diese Zonen Besonderheiten aufweisen, welche sie zur Speicherung der Fettstoffe in erster Linie geeignet machen.

Es wäre hierbei zunächst denkbar, daß dies auf eine besondere Art der *Gefäßversorgung* und -verteilung zurückgehe, da ja, wie schon früher erwähnt, auch im Kleinhirn adventitielle, sicher mesenchymale Zellen Lipide gespeichert hatten. Bei Bevorzugung der Adventitiazellen von Gefäßen eines bestimmten Kalibers könnten dann derartige Bilder entstehen. Und wir wissen ja, daß gerade Adventitiazellen von *kleineren* Arteriolen zur Speicherung verschiedenster Stoffe besonders befähigt sind, man denke nur an die Schlagadern der *Malpighischen* Körperchen in der Milz, während dies an größeren und großen Gefäßen nicht der Fall ist.

Wie bekannt, wird nun tatsächlich das Kleinhirngewebe in einer besonderen Weise mit Blut versorgt. Man unterscheidet die *Arteriae cerebellares superficiales* und *profundae*; jene von der Oberfläche her in die Kleinhirnrinde sich einsenkend, vereinzelt auch bis in die obersten Lagen der weißen Substanz vordringend und in erster Linie die Rinde versorgend; diese in der Tiefe der Furchen eintretend, bringen das Blut zu den tieferen Teilen des Marklagers und zu den Kernen des Kleinhirns. Beide Gefäßsysteme gehen nun, sich beegnend, in der *Purkinje*-Zellenschicht, der Körnerschicht und in dem sublobulären Marklager deutliche Anastomosen miteinander ein (*Jakob*).

Wie aus diesen Angaben hervorgeht, hat tatsächlich ein ziemlich umfängliches Gebiet im Kleinhirn eine hinsichtlich der Blutversorgung besondere Stellung als Anastomosengebiet. Vergleicht man nun damit die bei der Ablagerung von Schaumzellen bevorzugten Schichten mit

diesem Bereiche, so findet sich in der Tat eine zunächst auffallende Übereinstimmung. In der *Purkinje*-Zellenschicht und im weißen Marklager, der Körnerschicht zunächst, sind Schaumzellen sehr reichlich anzutreffen. Aber gerade die Körnerschicht, obwohl ebenfalls zum Anastomosengebiet gehörig, ist arm an solchen. Wir glauben somit, daß man für die Besonderheit der Verteilung von Schaumzellen in den erwähnten Schichten des Kleinhirns die Anordnung der Blutgefäße, die Angioarchitektonik, nicht als Erklärung heranziehen kann. Wenigstens nicht in dem Sinne, daß Adventitiazellen gerade von Gefäßen eines bestimmten Kalibers speichern. Damit erscheint uns ein weiterer Hinweis dafür gegeben, daß auch andere als mesodermale Zellen selbst schon in diesem Frühstadium xanthomatöser Veränderungen sich an dem Vorgange beteiligen.

Daß dies Gliazellen sind, erhellt einmal aus dem im Großhirn erhobenen Befunden der Möglichkeit der Beteiligung solcher überhaupt, ferner aus dem Umstand, daß Ganglienzellen des Kleinhirns in unserem Falle nicht verändert sind und daß gerade die umfänglichsten Schaumzellenherde in der weißen Substanz, wo Ganglienzellen fehlen, angetroffen werden. Verfolgt man nun unter diesen Voraussetzungen die Verteilung fettführender Zellen und der einzelnen Formen der Gliazellen im Kleinhirn, so ergibt sich folgendes:

Was zunächst die Makroglia anlangt, ist aus den der ausgezeichneten Arbeit *A. H. Schroeders* beigegebenen Abbildungen zu ersehen, daß die Makroglia in der *Purkinje*-Schicht ziemlich reichlich ist, daß in der Körnerschicht ihre Zahl etwas abnimmt, und daß im weißen Marklager Makrogliazellen nur selten zu finden sind: Eine mengenmäßige Verteilung, die der Anordnung der doppeltbrechenden Fettstoffe führenden Zellen in unserem Falle *nicht* entspricht. Ein Umstand, der darauf hinweist, daß die Makroglia an dem Speichervorgang höchstwahrscheinlich nicht teilnimmt, was mit den im Großhirn erhobenen Befunden sich deckt.

Bezüglich der Mikroglia *Hortegas* vermerkt *A. H. Schroeder*, daß dieselbe am reichlichsten in der Molekularschicht und zwar in ihrem untersten Drittel, entwickelt sei. Er zählte hier bis 18 Zellen in einem Gesichtsfeld. In der Körnerschicht scheint sie am seltensten zu sein, im weißen Marklager verhält sie sich gleich wie im Großhirn, ist, wie aus den Abbildungen *Schroeders* hervorgeht, nicht sehr dicht gefügt und mengenmäßig etwa gleich wie in der Körnerschicht.

Die Oligodendroglia ist in der Molekularschicht auffallend spärlich. *Schroeder* bezeichnet sie als arm an dieser, doch finden sich in der *Purkinje*-Schicht Anhäufungen von drei, fünf, ja sieben Zellen. In der Körnerschicht sind die Oligodendrogliazellen reichlicher vertreten und gleichmäßig verteilt, in der weißen Substanz bilden sie „weitaus die Hauptmasse der Glia“ und sind oft zahlreicher an den Gefäßen gelegen.

Vergleicht man diese Verteilung der *Hortega*- und besonders der Oligodendroglia mit der Anordnung der cholesterinhaltigen Zellen in der Kleinhirnrinden- und Marksubstanz unseres Falles, so ergibt sich eine ganz auffallende Übereinstimmung. Da der normale Bau des Kleinhirngewebes hierbei so gut wie unversehrt war, wir also umschriebene Wucherung von Gliazellen ausschließen können, erscheint uns der Schluß gestattet, daß Gliazellen, und zwar Oligodendro- und *Hortega*-Zellen an der Speicherung von Fettstoffen lebhaften Anteil haben. Und zwar nicht bloß, wie im Großhirn, in der Weise, daß sie in der Nachbarschaft umfänglicher Granulationsgewebsherde Cholesterin speichern und als reaktive Wucherungszone diese Herde wallartig umgeben. Sie lagern vielmehr bereits im Frühstadium des Prozesses, wo größere mesenchymale Herde in der unmittelbar benachbarten Hirnsubstanz fehlen, anisotrope Stoffe ein und wandeln sich zu Schaumzellen um.

Einen sicheren Entscheid darüber, ob die Ablagerung von Fettstoffen in Gliazellen der in Abkömmlingen des Mesenchyms vorausgeht, vermögen wir aber auch an der Hand dieser Befunde nicht zu treffen. Der vorliegende Fall ist in seinen Veränderungen bereits zu weit vorgeschritten. Zieht man jedoch die Angaben *Herzenbergs* in Betracht, daß die Endothelzellen der Gefäße in ihrem ein Frühstadium darstellenden Falle „großartige Einlagerungen von Lipoidschollen und Krystallen“ zeigten, so wird man, wie bei einem offensichtlich auch im Blut kreisenden Stoff zu erwarten ist, annehmen dürfen, daß doch die Speicherung in mesodermalen Zellen das erste ist, und die in Gliazellen die zweite Phase darstellt. Den Beginn derselben hat wohl schon *Herzenberg* gesehen, wenn sie „nur ganz selten Lipoideinschlüsse“ in diesen vermerkt, was *Ighenti* auch in Gliazellen des Hypophysenhinterlappens beobachtete. Damit steht dieser Befund mit der Tatsache im Einklang, daß bei einem sicherlich verwandten Leiden, bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit, wie dies *Smetana* zeigen konnte, auch Fettstoffe in Gliazellen gefunden werden.

Zusammenfassung.

Auf Grund der Untersuchung eines Falles von generalisierter Xanthomatose vom Typus *Schüller-Christian*, einen 27jährigen Mann jüdischer Abstammung betreffend, konnten unsere Kenntnisse über dieses Leiden in der Richtung erweitert werden, daß bei dieser Krankheit auch xanthomatoöse Veränderungen im Zentralnervensystem auftreten können. Diese Bildungen, in vielem Belange gleich denen im übrigen Körper, unterscheiden sich an diesen Stellen dadurch, daß auch Gliazellen, und zwar Oligodendro- und Mikrogliazellen an der Speicherung der Cholesterinstoffe teilnehmen. Es finden sich teils diffus angeordnete, in ihrer Verteilung diesen gliösen Zellen gleichende Einlagerungen in sonst unversehrttem Hirngewebe, teils umschriebene, knotenartige Herde. Jene

die anfänglichen, diese die älteren Veränderungen, wobei die weiße Substanz augenfällig bevorzugt wird.

Schrifttum.

Chiari, H.: Die generalisierte Xanthomatose vom Typus *Schüller-Christian*, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie usw., herausgeg. von *Lubarsch-Ostertag*, Bd. 24. 1931. — *Foot*: Comments on the impregnation of neuroglia with ammoniacal silver salts. Amer. J. Path. **5**, 223 (1929). — *Henschen, Folke*: Über *Christians* Syndrom und dessen Beziehungen zur allgemeinen Xanthomatose. Acta paediatr. (Stockh.) **12**, Suppl. **6** (1931). — *Herzenberg, Helene*: Die Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit. Virchows Arch. **269**, 614 (1928). — *Ighenti, W. K.*: Zur Frage der allgemeinen granulomatösen Xanthomatose. Virchows Arch. **282**, 585 (1931). — *Jakob, A.*: Das Kleinhirn. Im Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, herausgegeben von *Möllendorf*. Berlin: Julius Springer 1928. — *Kubie and Davidsohn*: The ammoniacal silver solutions used in neuro-pathology. Arch. of Neur. **19**, 888 (1928), zit. nach *Rydberg*. — *Merzbacher*: Untersuchungen über die Morphologie und Biologie der Abraumzellen im Zentralnervensystem. Histologische und Histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde usw., herausgeg. von *Nissl-Alzheimer*, Bd. 3, S. 1. 1910. — *Moreau, J.*: La Dysostose hypophysaire. Arch. franco-belg. Chir. **1931**. — *Rydberg, Erik*: Cerebral injury in newborn children etc. Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **10** (1932). — *Schroeder, A. H.*: Die Gliarchitektonik des menschlichen Kleinhirns. J. Psychol. u. Neur. **38**, 234 (1929). — *Smetana, Hans*: Ein Fall von *Niemann-Pickscher* Erkrankung (lipoidzellige Spleno-Hepatomegalie). Virchows Arch. **274**, 697 (1930). — *Udvary, Z.*: Diabetes insipidus ritka csontszövdménye. Magy. Röntgen Közl. **1931**, 187. — *Flavianos, G.*: Beitrag zur *Schüllerschen* Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. **127**, H. 5 u. 6 (1932).