

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

## I.

# Über das gegensätzliche Verhalten der lipoidchemischen Beschaffenheit des Gehirnes bei Niemann-Pickscher Krankheit und infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus Tay Sachs und über die Beziehung der Pathochemie zur Pathologie beider Krankheiten\*.

Von  
**Emil Epstein.**

(Eingegangen am 26. Mai 1934.)

Im Jahre 1932 habe ich gemeinsam mit *K. Lorenz* über die chemischen Veränderungen des Gehirnes bei *Niemann-Pickscher Krankheit* berichtet<sup>1</sup> und in einer folgenden Mitteilung in diesem Archive<sup>2</sup> die Beziehung zwischen den chemischen Veränderungen des Gehirnes bei *Niemann-Pickscher Krankheit* und derjenigen bei infantiler amaurotischer Idiotie kurz gestreift, womit ich zu einer Streitfrage Stellung genommen habe, die sich zwischen *Ludwig Pick*<sup>3</sup>, *Bielschowsky*<sup>4</sup> (Berlin), *H. Kufs*<sup>5</sup> (Leipzig), *Spielmeyer*<sup>6</sup> (München) einerseits und *K. Schaffer*<sup>7</sup> und seinem Schüler *v. Sántha*<sup>8</sup> (Budapest) andererseits in Schwebé befindet.

Zunächst eine Darstellung des diesem Streite zugrunde liegenden Sachverhaltes und der sich daraus ergebenden Meinungsverschiedenheiten\*\*.

1. Die *Niemann-Picksche Krankheit* und die *infantile amaurotische Idiotie* vom Typus *Tay Sachs* zeigen bezüglich des Beginnes der Erkrankung in den ersten Lebensmonaten, der klinischen Erscheinungen, die sich in schweren statischen und psychischen, mit Idiotie einhergehenden Störungen äußern, ferner bezüglich des Eintrittes des Todes vor Vollendung des zweiten Lebensjahres, und der fast ausnahmslosen Zugehörigkeit der betroffenen Individuen zur jüdischen Rasse weitgehende Übereinstimmung.

2. Die unkomplizierten Fälle von *Niemann-Pickscher Krankheit* sind durch eine sehr bedeutende *Schwellung der Milz*\*\*\* und *Leber* † gekennzeichnet, welche durch die ganz eigenartige und deletäre Phosphatidverfettung der Zellen nicht nur dieser Organe, sondern auch der Ganglien- und Gliazellen des Gehirnes bedingt ist. Die *Niemann-Picksche*

\* Mit Unterstützung der Ella Sachs-Plotz Foundation.

\*\* Die von beiden Streitteilen herangezogenen erbbiologischen Hypothesen von zweifellos wesentlicher Bedeutung, bezüglich welcher auf das oben zitierte Originalschrifttum verwiesen sei, sind hier unerörtert geblieben.

\*\*\* Bis zum 10fachen, † bis zum dreifachen der Normalorgane wiegend.

Krankheit wurde daher durch mich als *phosphatidzellige Lipoidose* von den anderen Hauptformen der allgemeinen Lipoidosen, der *cerebrosidzelligen* (*M. Gaucher*) und *cholesterinzelligen* Lipoidose (*Morbus Schüller Christian*) abgetrennt.

3. Die Fälle von reiner infantiler amaurotischer Idiotie (ein Fall von *Jaffé*, Chicago, zwei Fälle von *v. Sántha* usw.), zeigen weder *pathologisch-anatomisch*, noch *mikroskopisch*, noch auch *chemisch* die für die phosphatidzellige Lipoidose vom Typus *Niemann-Pick* kennzeichnenden Befunde an Milz, Leber und Knochenmark. Sie lassen dagegen neben den für infantile amaurotische Idiotie charakteristischen Hauptbefund am Augenhintergrunde — „grauweiße Verfärbung der Netzhaut in der Gegend der Macula lutea mit kirschrotem Fleck an der Stelle der Fovea centralis“ — primäre und generalisierte Veränderungen an den *Ganglien*, aber nur sekundäre und regionäre an den Gliazellen des Zentralnervensystems erkennen, die — rein morphologisch — denen bei *Niemann-Pickscher* Krankheit nicht unähnlich erscheinen, aber nach *Schaffer*<sup>7</sup> und *v. Sántha*<sup>8</sup> andersartig aufzufassen sind \*.

Hierzu kommt 4. eine weitere Verwicklung. Neben den eingangs erwähnten unkomplizierten, gibt es Fälle, wie den voll ausgebildeten von *R. Hamburger*<sup>9</sup>, *L. Pick*<sup>3</sup> und *M. Bielschowsky*<sup>4</sup> untersuchten Fall von *Niemann-Pickscher* Krankheit mit den charakteristischen *Milz- und Leberveränderungen* und mit dem eben beschriebenen *Augenspiegelbefund* in typischer Ausprägung. Ein analoger Fall ist noch von *Sobotka*<sup>10</sup> mitgeteilt worden. Beziiglich weiterer im Schrifttum gelegentlich erwähnter Vorkommnisse fehlen die Beweise für die Richtigkeit ihrer Einreichung hierher.

Während die *deutschen* Forscher auf dem Standpunkte stehen, daß die am schnellsten ablaufende kindliche sog. *Tay Sachs*sche amaurotische Idiotie in inniger Beziehung mit der phosphatidzelligen Lipoidose vom Typus *Niemann-Pick* stünde, ja nichts anderes sei, als eine Teilerscheinung dieser Krankheitsform, geht die Ansicht der ungarischen Gelehrten dahin, daß die infantile amaurotische Idiotie eine Erkrankung ist, die von der *Niemann-Pickschen* Krankheit begrifflich streng abgetrennt werden muß und mit diesem Krankheitszustand nichts gemein hat.

Ich bin nunmehr in der Lage, zur Klärung dieser widersprechenden Meinungen und zur teilweisen Richtigstellung und Ergänzung eigener Ansichten im Folgenden die Ergebnisse meiner chemischen Untersuchungen an *drei formalinfixierten Gehirnen* von infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus *Tay Sachs* und an einem *formalinfixierten Normalkinderhirn* bekanntzugeben.

Wenn ich fernerhin an dem Standpunkte festhalte, daß in erster Linie Untersuchungen am frisch getrockneten, vorher nicht formalinfixierten Materiale geeignet sind, zu eindeutigen Resultaten zu führen, so hoffe ich dennoch zeigen zu können,

\* Vgl. auch *A. Landau*: Acta psychiatr. (København.) 5, 167 (1930).

wie es möglich war, aus unseren Befunden, trotz der durch die Formalinfixierung verursachten Schädigung der chemischen Struktur der Lipoide in den untersuchten Gehirnen zu Schlußfolgerungen von bindender Beweiskraft zu gelangen. Ich möchte hierzu bemerken, daß ich gezwungen war, diesen mühevollen Weg einzuschlagen, weil es trotz aller Bitten nicht zu erreichen war, frisch getrocknetes Material zu erhalten.

Die drei Kinderhirne von Fällen von reiner infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus Tay Sachs mit charakteristischen Veränderungen am Augenhintergrunde, aber ohne phosphatidzelliger Verfettung der Milz und Leber, sind der Sammlung des hirnhistologischen Institutes der königlichen ungarischen Universitätsklinik für Psychiatrie und Neurologie in Budapest (Vorstand Prof. Dr. K. Schaffer) und der des neurologischen Institutes der Wiener Universität (Vorstand Prof. Dr. Marburg) entnommen. Beiden Herren sei an dieser Stelle für die bereitwillige Überlassung ausgiebiger Mengen des seltenen Materials der beste Dank ausgesprochen.

Die Gehirne der Budapestschen Sammlung röhren von den von Herrn K. v. Sántha hirnhistologisch bearbeiteten und im Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten 93, 675 (1931) an 2. und 3. Stelle veröffentlichten Fällen her, die weiterhin als *Fall Sántha II* und *III* bezeichnet werden.

*Fall Sántha II:* „Ein im 22. Lebensmonate am 17. 3. 30 verstorbenes Mädchen, dessen Vater Magyare, dessen Mutter Jüdin war. Keine erbliche Belastung, kein familiäres Leiden, Zurückbleiben des Kindes in geistiger und körperlicher Entwicklung vom 6. Lebensmonate an. Für Tay Sachs charakteristischer Augenhintergrund. Krampfanfälle. Milz und Leber mikroskopisch frei von den für die Niemann-Picksche Krankheit typischen Zellveränderungen. Gehirn fast 3 Jahre in Formalin gelegen.“

*Fall Sántha III:* Ein im 29. Lebensmonate verstorbener Knabe. Beide Eltern jüdisch. Stillstand der Entwicklung im 8. Lebensmonate. Das Kind wurde immer schwächer, konnte nimmer stehen noch aufsitzen, konnte den Kopf nicht halten und wurde teilnahmslos. Sehstörungen vom 1. Lebensjahr an. Krampfanfälle. Für Tay Sachs charakteristischer Augenhintergrund. Milz und Leber frei von den für Niemann-Picksche Krankheit charakteristischen Zellveränderungen. Gehirn  $4\frac{1}{2}$  Jahre in Formalin gelegen.“

Das Gehirn der Wiener Sammlung, weiterhin als „*Fall Marburg*“ (4) bezeichnet, entstammt einem an reiner infantiler amaurotischer Idiotie verstorbenen jüdischen Kinde der Lemberger Kinderklinik. Das Gehirn war 9 Jahre in Formalin gelegen.“

Ferner wurden uns vom hirnhistologischen Universitätsinstitute in Budapest als *Kontrollorgan* Stücke eines pathologisch nicht veränderten Gehirnes (1) von einem im 14. Lebensmonate verstorbenen Jungkinde zur Verfügung gestellt. Dieses Gehirn war durch 9 Monate in Formalin gelegen. Es wird in der Folge als *Normalkinderhirn Schaffer* (1) bezeichnet.

In den beigegebenen Tabellen sind außerdem noch unter A. und B. Vergleichszahlen von jenen Untersuchungen aufgenommen, die ich seinerzeit mit Lorenz<sup>1</sup> am frisch getrockneten Materiale von Normalkinderhirn (Gemisch zweier, von zwei 14 Monate alten Kindern stammender Gehirne) und an dem Niemann-Pick-Hirne des Falles Smetana<sup>1</sup> durchgeführt habe.

Die formalinfixierten, verschiedenen Hirnpartien entnommenen Stücke wurden gewogen, mit Wasser kurz gespült, durch die Fleischmaschine

Tabelle 1. Wassergehalt und Trockensubstanz der untersuchten Gehirne.  
und Phosphorgehalt

Ausgangsmaterial	Art und Dauer der Konservierung	In 100 g Feucht- substanz	
		Trocken- substanz	Wasser- gehalt
		1	2
<i>A. Normal-Kinderehirn.</i> Gemisch zweier Gehirne von 12 und 14 Monate alten Kindern; vgl. Epstein- Lorenz: Z. physiol. Chem. 211, 217 (1932)	Frisch getrocknet	17,4	82,6
<i>B. Niemann-Pick-Hirn</i> eines 20 Monate alten Mädchens jüdi- scher Rasse; vgl. Epstein: Z. physiol. Chem. 211, 217 (1932). Smetana: Virch. Arch. 274, 697 (1930).	Frisch getrocknet	21,52	78,48
1. <i>Normal-Kinderehirn Fall Schaffer</i> eines 14 Monate alten Knaben	9 Monate in 10% wässriger Formalin- lösung gelegen	18,0	82,0
2. <i>Hirn Fall Sántha II von infantiler</i> <i>amaurotischer Idiotie vom Typus Tay</i> <i>Sachs.</i> Vgl. K. v. Sántha: Arch. f. Psychiatr. 93, 675 (1931)	3 Jahre in 10% wässriger Formalin- lösung gelegen	15,04	84,96
3. <i>Hirn Fall Sántha III von infantiler</i> <i>amaurotischer Idiotie vom Typus Tay</i> <i>Sachs.</i> Vgl. K. v. Sántha: Arch. f. Psychiatr. 93, 675 (1931)	4½ Jahre in 10% wässriger Formalin- lösung gelegen	16,85	83,15
4. <i>Hirn Fall Marburg von infantiler</i> <i>amaurotischer Idiotie vom Typus Tay</i> <i>Sachs</i>	9 Jahre in 10% wässrigem Formalin gelegen	14,86	85,14

geschickt oder mit dem Schabmesser zerkleinert. Der durch Zerschabung gewonnene Hirnbrei wird auf emaillierte Tassen gestrichen, durch mehrere Tage im Luftstrome einer Temperatur von 37° C ausgesetzt, hierauf gepulvert und im Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Das Hirntrockenpulver wurde sodann nach S. Fraenkel im Soxhletapparat fraktioniert extrahiert, und zwar primär tagelang erschöpfend mit Äther, darauf mit heißem Alkohol. Gewichtsanalytische bzw. titrimetrische Bestimmung des Phosphorgehaltes dieser Extraktfraktionen nach Veraschung mit Schwefelsäure-Salpetersäure-Gemisch nach Schaumann-Neumann\* in einer Modifikation nach Gregersen \*\* und nach Ivercen \*\*\*. — Stickstoffbestimmungen nach Kjeldahl-Pregel†. Von weiteren Lipoidanalysen wurde im Hinblick auf die bestimmte Fragestellung abgesehen, die dahin gerichtet war, chemisch festzustellen, ob die Hirn-

\* E. Abderhalden: Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, Bd. 9, S. 616 (1919). \*\* Z. physiol. Chemie 53, 455 (1907). \*\*\* Z. physiol. Chemie 104, 22 (1920). † F. Pregel: Die quantitative Mikroanalyse, 2. Aufl., S. 113. Berlin 1923.

Gewicht der äther- und alkohollöslichen Lipoidfraktion, Stickstoff dieser Fraktionen.

		In 100 g Trockensubstanz				
Äther-abdun-stungs-rückstand	Alkohol-abdun-stungs-rückstand	A. Ätherlösliche Lipoidfraktion			B. Alkohollösliche Lipoidfraktion	
		Stickstoff	Phosphor	Phosphor als Lecithin-Kephalin	Stickstoff	Phosphor
4	5	6	7	8	9	10
28,73	21,5	0,43	0,42 N:P = 2,2:1	11,09	1,12	0,38
30,4	35,2	0,63	0,63 N:P = 2,2:1	16,6	1,3	0,51
20,28	19,49	0,19	0,31 N:P = 1,4:1	8,18	0,69	0,41
19,08	11,51	0,74	0,18 N:P = 0,9:1	4,75	0,32	0,28
16,92	24,69	—	0,08	2,11	0,63	0,40
14,1	15,2	0,07	0,09 N:P = 1,7:1	2,37	0,34	0,3

veränderungen bei infantiler amaurotischer Idiotie die für den eigenartigen Phosphatidverfettungsprozeß charakteristische Phosphatidanreicherung erkennen lassen oder nicht.

In Tabelle 1 finden sich die Ergebnisse dieser Untersuchungen übersichtlich zusammengestellt.

Sie zeigen (vgl. Längskolonne 7), daß das Normalhirn-Trockenpulver *Schaffer* (1) (nach Formalinfixation) mit einem Gehalte von 0,31% gegenüber dem des frisch getrockneten Normalkinderhirnes *Epstein* und *Lorenz* (A) mit 0,42% an ätherlöslichem Phosphor der Lecithin-Kephalingruppe, einen Minuswert von rund 26% aufweist. Nimmt man nun den Phosphorwert des formalinfixierten Kinderhirnes *Schaffer* (1) als „Normalhirn“ zum Ausgangspunkte der zunächst folgenden Erörterungen, so ergibt sich für das Gehirn von infantiler amaurotischer Idiotie sowohl des Falles *Marburg* mit 0,09% und *Sántha III* mit 0,08% als auch für das des Falles

*Sántha II* mit 0,18% einen über dieses Phosphordefizit weit hinausgehenden Minuswert von rund 80% bzw. 60%.

Da einerseits gegenüber diesen Werten die Phosphorzahlen der alkohollöslichen Lipoidfraktion (vgl. Tabelle 1 Längskolonne 10) nur um weit geringeres vom Normalen abweichen, andererseits aber gerade die *ätherlöslichen* Phosphatide mit ein Hauptkontingent jener Verbindungen bilden, die bei dem für Morbus *Niemann-Pick* charakteristischen Prozesse der Phosphatidzellverfettung die Zellen durchtränkend schädigen, so war unser Hauptaugenmerk in erster Linie diesen Zahlen zugewendet.

Die überraschend tiefen Minuswerte des *ätherlöslichen* Phosphors ließen es als ausgeschlossen erscheinen, daß diese Phosphorverluste etwa auf einen Schwund der Phosphatide in den untersuchten Geweben zu beziehen seien, sondern legten den Gedanken nahe, daß es zu einer Auslaugung phosphorhaltiger Verbindungen durch die wäßrige Formalinlösung gekommen ist. In diesem Sinne bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Dauer der Einwirkung des Formalins auf die eingelegten Gehirne anscheinend mit dem Grade der Phosphorverarmung in den Geweben parallel geht.

So zeigt gegenüber dem frisch getrockneten Normalhirn A mit 0,42 g Phosphor in 100 g Trockenpulver

das Normalkinderhirn *Schaffer* (1) nach 9monatiger Formalinfixierung eine Abnahme des Phosphorwertes von 0,42 g auf 0,31 g um 0,11 g, das ist um 25%,

das Hirn *Sántha II* von infantiler amaurotischer Idiotie (3) nach 3jähriger Formalinfixierung eine Abnahme von 0,42 g auf 0,18 g um 0,24 g, das ist um rund 52%,

das Hirn *Sántha III* von infantiler amaurotischer Idiotie (4) nach 4 $\frac{1}{2}$ jähriger Formalinfixierung eine Abnahme von 0,42 g auf 0,08 g um 0,34 g, das ist um 83%,

und das Hirn *Marburg* (4) von infantiler amaurotischer Idiotie nach 9jähriger Formalinfixierung eine Abnahme von 0,42 g auf 0,09 g um 0,33 g, das ist um 81%.

Es scheint also eine Einwirkungsdauer der 10% wäßrigen Formalinlösung von 4 $\frac{1}{2}$  Jahren zu genügen, die Konservierungsflüssigkeit mit Spaltprodukten der Hirnlipoide zu sättigen, so daß von da ab eine Konzentrationszunahme an diesen Stoffen nicht mehr möglich ist.

Bemerkenswert ist auch, daß das Verhältnis N : P im Ätherextrakte das für die frisch getrockneten Gehirne A und B 2,2 : 1 beträgt, für die formalinfixierten Gehirne (1, 2, 4) auf 1,7, 1,4 bzw. 0,9 : 1 gesunken ist, was darin seine Erklärung findet, daß stickstoff- und phosphorhaltige Molekülkomplexe zur Abspaltung gekommen sind und so von vornherein der nachträglich erfolgenden Extrahierbarkeit mit Äther entzogen wurden.

Ein Zufall ermöglichte es, in einem Falle von infantiler amaurotischer Idiotie den Phosphorgehalt der wäßrigen Formalinlösung, in der das Gehirn dieses Falles aufbewahrt worden war, zu ermitteln und damit indirekt auch die Menge der ursprünglich in diesen Gehirnen vorhandenen Phosphatide zu berechnen.

Als Material für diese Untersuchungen stand uns das Gehirn des Falles von infantiler amaurotischer Idiotie aus der *Wiener Sammlung Prof. Marburg* zur Verfügung, das sich noch in der Originalformalinlösung befunden hatte, in die es vor 9 Jahren eingelegt worden war. Die abgedunstete Flüssigkeit hatte während der ganzen Zeit immer wieder durch nachgegossenes Wasser ergänzt werden müssen, so daß nichts von den in der Konservierungsflüssigkeit etwa vorhandenen bzw. sich anreichernden phosphorhaltigen Verbindungen in Verlust geraten konnte.

*Gang der Untersuchung.* Es wurde die gesamte Konservierungsflüssigkeit sorgfältig abgegossen, filtriert und mit destilliertem Wasser auf 1 l ergänzt. Entnommene Proben von je 100 ccm wurden zur Vertreibung des Formaldehyds am Wasserbade eingedampft, neuerlich in Wasser aufgenommen und folgendermaßen untersucht.

1. Gravimetrische Bestimmung nach Veraschung mit Schwefelsäure-Salpetersäuregemisch nach *Schaumann-Neumann* und Fällung mit molybdänsaurem Ammon unter Zusatz von Ammonnitrat. Diese Untersuchung ergab einen Gehalt von  $0,046$  g in 100 ccm =  $0,46$  g *Phosphor* in der gesamten vom Gehirn abgegossenen Formalinlösung.

Tabelle 2. Gesamter in wäßrigem Formalin vorhandener Phosphor und Stickstoff.

Hirn Fall *Marburg* (4) von infantiler amaurotischer Idiotie.

Anorganischer Phosphor	Organisch gebundener (Phosphatid) Phosphor	Anorganischer plus organischer Phosphor	Gesamter Formalin-Stickstoff
maximal 0,025	0,435—0,46	0,46 (= 12,1 Lecithin-Kephalin)	0,61 N : P = 3 : 1

Da die Möglichkeit bestand, daß ein Teil des sub 1 gefundenen Gesamtphosphors der Formalinlösung als *anorganischer Phosphat-Phosphor* vorliegen könnte wurde zur *Trennung des organisch* gebundenen vom etwa anorganischen Phosphor

2. eine Probe ohne vorherige Veraschung unter Zusatz von Ammonnitrat direkt mit molybdänsaurem Ammon versetzt. Es zeigt sich keinerlei Fällung, die als anorganischer Phosphor zu deuten gewesen wäre. Um die weitere Möglichkeit auszuschließen, daß das Formalin die Ausfällbarkeit des Phosphatidphosphors hätte behindern können, wurde

3. eine Probe bei Siedetemperatur mit ammoniakalischer Magnesiamixtur gefällt und filtriert. Lösung des Fällungsniederschlages in Salpetersäure. Neuerliche Fällung dieser Lösung mit molybdänsaurem Ammon wie sub. 1 u. 2. Die gravimetrische Bestimmung ergab einen Gehalt von  $0,0025$  g in 100 ccm =  $0,025$  g *Phosphor* in der gesamten vom Gehirn abgegossenen Formalinlösung, der als nicht

organisch gebunden zu betrachten war (s. Tabelle 2). Aber auch diese Zahl ist nur als *Maximalwert* des etwa vorhandenen *anorganischen Phosphors* anzusehen, da man im Betracht ziehen muß, daß bei der Erhitzung der Flüssigkeit zur Fällung mit Magnesiamixtur organisch gebundener Phosphor als Phosphatidphosphor durch Hydrolyse abgeschieden worden sein könnte.

Der Ausfall von Probe 3 bringt somit eine Bestätigung des Ausfallen von Probe 2. Er läßt den Schluß zu, daß auch die Menge von 0,025 g Phosphor, die in Relation zu dem gefundenen Werte von 0,46 g Gesamtphosphor praktisch kaum in die Waagschale fällt, nur zu geringem Teil auf anorganischen Phosphor zu beziehen ist. Somit muß nahezu der gesamte in Formalin vorhandene Phosphor als organisch gebundener Lipoidphosphor aufgefaßt werden. Eiweißphosphor kommt nicht in Betracht, da die im wäßrigen Formalin etwa spurenweise vorhanden gewesenen Koagulate durch die vorgenommene Filtration abgetrennt worden sind. Da die Phosphatide in unzersetztem Zustande in Wasser unlöslich sind, mußte das Vorhandensein so reichlich organisch gebundenen Phosphors von vornherein auffallen.

Es war daher naheliegend, die Aufklärung der Zusammensetzung der den organischen Phosphor enthaltenden Verbindungen in Angriff zu nehmen.

Eine Bestimmung des in der Gesamtmenge der wäßrigen Formalinlösung vorhandenen Stickstoffes ergab einen Gehalt an 0,61 g Stickstoff, somit einer Relation von  $N : P = 3 : 1$ .

Es besteht demnach die Möglichkeit, daß es *unter der Einwirkung* der *in wäßriger Formalinlösung* durch Oxydation entstandenen Ameisensäure zur partiellen *Hydrolyse* der *wasserunlöslichen Phosphatide* (Lecithin, Kephalin, Sphingomyeline usw.) in *wasserlösliche Spaltprodukte* gekommen ist, und zwar in *phosphorhaltige, stickstoffreie Anteile* (Glycerinphosphorsäureester, Lysolecithin usw.), und in *stickstoffhaltige, phosphorfreie* Bruchstücke wie das *Cholin*, die nunmehr aus den Geweben in die Konservierungsflüssigkeit übergehen können.

Die von *mir* und *Lorenz* nach dieser Richtung hin angestellten Untersuchungen führten in der Tat zu einer vollen Bestätigung der Richtigkeit dieser Annahme. Sie bilden mit Rücksicht auf ihre *Allgemeinbedeutung* für die *Analyse lipoidhaltiger Gewebe* und die *Beurteilung histochemischer Lipoidbefunde* im Gewebe den Gegenstand einer eigenen, in unmittelbarer Folge an diese Mitteilung geschlossenen Veröffentlichung im vorliegenden Hefte dieses Archivs, auf die hiermit verwiesen sei.

Zur Beurteilung der Bedeutung der in Tabelle 2 angeführten, in *Formalin ermittelten Phosphorwerte* werden dieselben in Relation zu den Werten des *gesamten äther- bzw. alkohollöslichen Phosphors* der untersuchten Gehirne gesetzt, die aus den in 100 g Trockenpulver angegebenen Werten der Tabelle 1 auf *Gesamtgehirntrockenpulver* errechnet wurden.

Diese Umrechnungswerte finden sich in Tabelle 3 eingetragen und zeigen, daß der Gesamtphosphorgehalt der ätherlöslichen Fraktion des formalinfixierten Normal-Kinderhirnes *Schaffer* (I) mit 0,5 g um 23% weniger beträgt als der des frisch getrockneten Normalhirnes (A) (*Epstein* und *Lorenz*) mit 0,65 g, daß dagegen die Gehirne infantiler amaurotischer Idiotie von Fall *Sántha III* mit 0,08 g und Fall *Marburg* mit 0,09 g

um rund 65%, sowie das Gehirn des Falles *Sántha II* mit 0,18 g um 40% weniger ätherlöslichen Phosphor enthalten als das formalinfixierte Normal-Kinderhirn *Schaffer I* mit 0,5 g.

Tabelle 3. Gesamt-, Feucht- und Trockengewichte und Gesamtphosphatidphosphorwerte der untersuchten Gehirne

Ausgangsmaterial	Gesamtgehirn-Gewichte		Gesamtgehirn-Lipoid-Phosphor			
	feucht	trocken	äther-löslicher Phosphor	Phosphor als Lecithin-Kephalin	alkohol-löslicher Phosphor	äther- plus alkohol-löslicher Phosphor
				1	2	3
<i>A. Normal-Kinderhirn. Epstein-Lorenz (frisch getrocknet)</i>	890	155	0,65	17,2	0,59	1,24
<i>B. Niemann-Pick-Hirn. Epstein-Smetana (frisch getrocknet)</i>	860	185	1,16	30,6	0,94	2,10
<i>1. Normal-Kinderhirn. Fall Schaffer (Formalin 9 Monate)</i>	nicht angegeben		0,5	13,2	0,66	1,15
<i>2. Hirn Fall Sántha II von infantiler amaurotischer Idiotie Tay Sachs (Formalin 3 Jahre)</i>			0,39	10,3		
1290	217,0	0,49		0,84		
<i>3. Hirn Fall Sántha III von infantiler amaurotischer Idiotie Tay Sachs (Formalin 4½ Jahre)</i>	1300	195,5	0,18	4,75	0,86	1,13
<i>4. Hirn Fall Marburg von infantiler amaurotischer Idiotie Tay Sachs (Formalin 9 Jahre)</i>	1300	193,2	0,17	3,5	0,58	0,75
			Formalin		Formalin	
			0,46	12,1	0,46	Summe
			Summe		0,63	15,6
						1,21

Demgegenüber ergibt sich in der Fixationsflüssigkeit des Falles Marburg ein Gesamtgehalt von 0,46 g Phosphor (s. Tabelle 2).

Rechnen wir in Anbetracht der vom Normalen nicht wesentlich abweichenden Zahlen für alkohollöslichen Lipoidphosphor den gesamten in Formalin vorhandenen Phosphor (0,46 g) als organischen Phosphor der ätherlöslichen Fraktion zu, so ergibt sich ein Gesamtwert für ätherlöslichen Phosphor von **0,63 g**, der dem Gesamtphosphorgehalt der ätherlöslichen Fraktion des frisch getrockneten Normalhirnes mit **0,65 g** annähernd gleichkommt.

Als Vergleichsziffer für den Phosphorgehalt der ätherlöslichen Fraktion des Normalhirnes ist nicht der Wert des formalinfixierten (1), sondern

der des frisch getrockneten Gehirnes (A) maßgebend, da bei dem Normalhirn (I) der durch die wäßrige Formalinlösung aufgespaltete und ausgelaugte Phosphatidphosphor naturgemäß der Ätherextraktion nicht mehr zugängig war.

Selbst wenn man die sich auf das Gehirn des Falles *Marburg* von infantiler amaurotischer Idiotie beziehenden Zahlen für den Phosphor der gesamten Phosphatide der äther- + alkohollöslichen Fraktion mit **0,75 g** (Tabelle 3, Kolonne 6) in Betracht zieht und dieser Zahl den Wert von **0,46 g** des in der Formalinlösung gefundenen Phosphors zuzählt, so ergibt sich ein Wert von **1,21 g**, der somit für diesen Fall keinerlei Anzeichen einer Zunahme des Lipoidphosphorwertes gegenüber der Norm aufweist, der **1,24 g** beträgt.

Dagegen zeigt Tabelle 1 für das *Niemann-Pick-Hirn* (B) auf 100 g Trockenpulver berechnet, die sehr *beträchtliche Anreicherung* an ätherlöslichem Phosphatidphosphor von **0,42%** des Normalhirnes A auf **0,63%** (auf Lecithin-Kephalin umgerechnet von **11,09 g-%** auf **16,6 g-%**), also eine Zunahme um **34%** und Tabelle 3, auf Gesamtgehirn bezogen, eine Anreicherung des *Niemann-Pick-Hirnes* (B) an ätherlöslichem Phosphor von **0,65 g** auf **1,16 g** (auf Lecithin-Kephalin umgerechnet von **17,2 g** auf **30,6 g**) um **rund 80%**!

Die an dem formalinfixierten Gehirne des Falles *Marburg* von infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus *Tay Sachs* gewonnenen Zahlen für ätherlöslichen Phosphor unter Zuzählung des gesamten durch Formalin ausgelaugten Phosphors und Umrechnung der Summe dieser Phosphorwerte auf Lecithin-Kephalin mit **15,6 g** (Tabelle 3, Kolonne 4) berechneten nunmehr zu dem Schlusse, daß zwischen den *Hirnveränderungen bei infantiler amaurotischer Idiotie* und denjenigen bei *Niemann-Pickscher Krankheit* vom *chemischen Standpunkte* aus ein *sehr wesentlicher Unterschied* besteht. Dieser äußert sich darin, daß in dem *Gehirne des Falles Marburg von infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus Tay Sachs* mit einem Gesamt-Lecithin-Kephalingehalt von **15,6 g** gegenüber **17,2 g** des Normalhirnes (A), *keinerlei Lecithin-Kephalinanreicherung* nachzuweisen ist, während die Hirnveränderungen bei *Niemann-Pickscher Krankheit* durch eine sehr *beträchtliche Phosphatidanreicherung* (Gesamt-Lecithin-Kephalin = **30,6 g**) gekennzeichnet sind.

Die besprochenen Befunde bestätigen somit die Ansicht *K. Schaffers und seiner Schule*, daß es sich bei *reiner infantiler amaurotischer Idiotie* um eine *primär degenerative*, mit beträchtlicher Blähung einhergehender *Erkrankung der Ganglienzellen* handelt, die sekundär durch das Hervortreten kerniger Lipoideinlagerungen gekennzeichnet ist. Letzteres meiner Auffassung nach etwa in dem Sinne, daß durch den mit der Zerstörung der Zellen einhergehenden Eiweißabbau der vom Eiweißkomplex ausgehende kolloide Schutz der Zelllipide gegenüber den Farblacken

geschwunden ist, wodurch nunmehr die Lipoide bei der Markscheidenfärbung und Versilberung in Erscheinung treten können.

In ähnlicher Weise lassen sich nach den Feststellungen *Pighinis*<sup>11</sup> und seiner Schüler in den Ganglienzellen des Gehirnes bei progressiver Paralyse *trotz des chemisch nachgewiesenen Phosphatidschwundes* mittels der modifizierten Markscheidenfärbung nach *Smith-Dietrich, Ciaccio* usw., die in den Zellen präexistent vorhandenen Phosphatide, die im normalen Gewebe nicht sichtbar gemacht werden können, darstellen, da sie infolge Proteolyse des Zellplasmas die innige Verbindung mit ihren Schutzstoffen eingebüßt haben.

Wenn *v. Sántha* in seiner vor kurzem erschienenen Veröffentlichung<sup>12</sup> auf Grund der von ihm und *Shaffer* herrührenden hirnhistologischen Studien den Lehrsatz *Shaffers* aufrecht hält, daß die infantile amaurotische Idiotie eine elektive und degenerative Erkrankung des *äußeren Keimblattes* darstellt, so kann dieser Stellungnahme vom chemischen Standpunkte aus weder Bestätigendes noch aber auch Ablehnendes hinzugefügt werden. Unbedingt beizupflichten ist jedoch *v. Sántha*, daß er von dem weiteren Lehrsatz *Shaffers* sichtlich abrückt, daß die *Niemann-Picksche* Krankheit eine primär elektive und degenerative Erkrankung des *mittleren Keimblattes* darstellt, die von einer sekundären Anschoppung des Ento- und Ektodermus gefolgt ist.

Die *Niemann-Picksche* Krankheit stellt vielmehr eine, wie auch *Shaffer* und *v. Sántha* nunmehr anerkennen, degenerative Lipoidstoffwechselerkrankung dar, bei der die im Überschusse gebildeten feinst dispersen Phosphatide förmlich als mechanische Zellgifte primär in sämtlich ihnen erreichbare Zellelemente ohne Unterscheidung ihrer embryonalen Herkunft eindringen und das Gefüge der Leibes- und Kernsubstanz zerstören (*schaumige Auflösung Smetanas*).

Bezüglich des klassischen Falles von *L. Pick-Hamburger-Bielschowsky*, der eine sichere Kombination der schweren Leber- und Milzveränderungen mit dem für die *infantile amaurotische Idiotie vom Typus Tay Sachs* typischen Augenspiegelbefund aufweist, möchte ich mich, meinen seinerzeit mitgeteilten Standpunkt aufrecht haltend, im Gegensatze zu *v. Sántha* im Prinzip der Auffassung der *deutschen* *Forscher* anschließen, daß diesem Befunde in dem erwähnten Falle nur die Bedeutung eines Teilsymptomes der *Niemann-Pickschen* Krankheit zukommt.

Während bei der *reinen Form der infantilen amaurotischen Idiotie vom Typus Tay Sachs* der große weiße Fleck in der Gegend der Macula lutea mit dem kirschroten Fleck an der Stelle der Fovea centralis nach der Erklärung von *Waren Tay*<sup>13</sup> dadurch zustande kommt, daß die Retina an dieser Stelle infolge der maximalen Blähung und des *degenerativen Schwundes* der Elemente der Ganglienzellschicht lichtdurchlässig wird und so die gesunde Netzhaut rot durchleuchten läßt, kommt es bei den in Rede stehenden *Hamburger-Pickschen Fall* von *Niemann-Pickscher Krankheit* durch die „*schaumige*“ *Auflösung* der in den Phosphatidverfettungsprozeß einbezogenen Ganglienzellen zur *Transparenz* der Netzhaut,

derzu folge man in derselben Weise wie bei infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus *Tay Sachs* gleichsam durch eine Lücke das blutreiche und daher rot aufleuchtende Gewebe durchsieht.

Es entspricht dies dem in der Pathologie nicht so seltenen Falle des Zustandekommens eines gleich erscheinenden, aber durch *verschiedenartige Ursachen* bedingten Symptomes (vgl. *Edm. v. Neusser, Bradykardie, Tachykardie usw.* Ausgewählte Kapitel über klinische Symptomatologie. Wien: Wilhelm Braumüller 1904).

Was die Einreihung des von *Smetana*<sup>14</sup> pathologisch-anatomisch, von *mir* und *Lorenz*<sup>1</sup> chemisch bearbeiteten Falles von *Niemann-Pickscher Krankheit* anlangt, der im schrifttümlichen Hypothesenstreite zwischen den deutschen und ungarischen Forschern eine geradezu entscheidende Bedeutung beigemessen wird, so möchte ich ihn auf Grund der nunmehr abgeschlossenen chemischen Untersuchungen der Kategorie 2 meines eingangs mitgeteilten Einteilungsschemas, somit den unkomplizierten Fällen von *Niemann-Pickscher Krankheit* zurechnen. Im Hinblick auf zwei auffällige Hinweise der Krankengeschichte, daß nämlich „das erkrankte Kind vorgehaltene Gegenstände nur schwer fixieren und daß es zuletzt seine Eltern nicht mehr erkennen konnte“, erscheint es allerdings nicht ausgeschlossen, daß im Falle *Smetana*, wie ich es schon seinerzeit angenommen habe, die Ganglienzellen der Retina zwar bereits erkrankt gewesen wären, aber nicht in dem Maße, daß sie zu den typischen Macula-veränderungen geführt hätten. Damit würde der Fall der Kategorie IV des erwähnten Einteilungsschemas nahestehen.

Die im vorliegenden mitgeteilten Untersuchungen scheinen somit eine Bestätigung dafür zu bringen, daß die *reine Form von infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus Tay Sachs* und die *Niemann-Picksche Krankheit* zwei *verschiedenartige Erkrankungen* darstellen, und daß der *typische Augenspiegelbefund* bei der *infantilen amaurotischen Idiotie* auf *andere Ursachen* zurückzuführen ist, als der bei der *Niemann-Pickschen Krankheit* gelegentlich *vorkommende analoge Symptomenkomplex von seiten des Augenhintergrundes*. Letzterer wird in diesen Fällen durch den Phosphatidverfettungsprozeß der Ganglienzellen bedingt, der ganz allgemein bei der Lipoidose vom Typus *Niemann-Pick* die phosphatidige Durchtränkung der *verschiedenartigsten Zellen* verursacht.

Schließlich möchte ich noch darauf hinweisen, daß die schwere Schädigung der chemischen Struktur der das Zellplasma zusammensetzenden chemischen Verbindungen durch die übliche Formalinfixierung auch nicht ohne Einfluß auf die morphologisch nachweisbare Erscheinungsform der Lipoide in Zellen und Geweben bleiben kann und daß daher gewarnt werden muß, von „histochemischen“ Farbreaktionen ausgehend auf die chemische Zusammensetzung und Beschaffenheit gewisser Zellbausteine insbesondere der Lipoide nach Quantität und Qualität Schlüsse zu ziehen, wie dies noch immer so häufig geschieht.

*Auch in Zukunft wird die Entscheidung der für die Pathologie der allgemeinen Lipoidosen so wichtigen chemischen Fragen der exakten Mitarbeit der physiologischen Chemie nicht entarten können.*

### Schrifttum.

- <sup>1</sup> Epstein, E. u. K. Lorenz: Hoppe-Seylers Z. **211**, 217 (1932). — <sup>2</sup> Epstein, E.: Virchows Arch. **284**, 867 (1932). — <sup>3</sup> Pick, L.: Über die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann-Pick. Berlin: L. Schumacher 1927. — <sup>4</sup> Bielschowsky, M.: J. Psychol. u. Neur. **36**, 103 (1928). — <sup>5</sup> Kufs, H.: Z. Neur. **139**, 802 (1932). — <sup>6</sup> Spielmeyer, W.: Klin. Wschr. **1933**, Nr 33, 1273—1276. — <sup>7</sup> Schaffer, K.: Arch. f. Psychiatr. **93**, 767 (1931). — <sup>8</sup> Sánthá, K. v.: Arch. Psychiatr. **93**, 675 (1931). — <sup>9</sup> Hamburger, R.: Jb. Kinderheilk. **116**, 41 (1927). — <sup>10</sup> Sobotka, Harry c. suis: Arch. of Path. **10**, 677 (1930). — <sup>11</sup> Pighini, G. u. P. Barbieri: Z. Neur. **25**, 353 (1914). — <sup>12</sup> Sánthá, K. v.: Arch. f. Psychiatr. **101**, 593 (1933). — <sup>13</sup> Tay, Waren: Trans. ophthalm. Soc. U. Kingd. **1**, 55 (1881). — <sup>14</sup> Smetana, Hans: Virchows Arch. **274**, 697 (1930).

### II.

## Über die Aufspaltung der Hirnphosphatide durch wäßrige Formalinlösung in wasserlösliche Spaltprodukte\*.

Von  
Emil Epstein und Karl Lorenz.

Im Zuge der voranstehend veröffentlichten Untersuchungen über den Gehalt an ätherlöslichen Phosphatiden der Gehirne bei infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus *Tay Sachs* zeigte sich zunächst, daß die in 10%iger wäßriger Formalinlösung aufbewahrten Gehirne und zwar sowohl Normalhirne, im besonderen Maße aber auch die Gehirne von infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus *Tay Sachs* auffällig niedrige Phosphorwerte aufweisen.

Die ätherlösliche Fraktion des formalinfixierten Normalkinderhirnes (1) enthielt gegenüber dem mittleren Phosphorgehalte von 0,43 g eines frisch getrockneten Normalkinderhirnes (A) nur 0,31 g in 100 g Trockenpulver (siehe Mitteilung I, Tabelle 1).

Drei formalinfixierte Gehirne von *infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus Tay Sachs* ließen nicht nur einen auffällig niedrigen Phosphorgehalt, sondern überdies noch eine mit der Dauer der Formalinkonservierung fortschreitende Phosphatidverarmung erkennen. Der Phosphorgehalt des Gehirnes von Fall 2 (Dauer der Konservierung 3 Jahre) betrug 0,18%, der der Fälle 3 bzw. 4 (Dauer der Konservierung 4½ bzw. 9 Jahre) 0,08 bzw. 0,09 g in 100 g Trockenpulver.

\* Mit Unterstützung der Ella Sachs-Plotz Foundation.