

(Aus dem Institut *Bunge* in Antwerpen und der Serochemischen Untersuchungsstation [Leiter: Privatdozent Dr. *Emil Epstein*] des pathologisch-anatomischen Institutes des Kaiser Franz Josef-Spitales [Vorstand: Dr. *Fritz Paul*] in Wien.)

Eine neue Form einer allgemeinen Cholesterinlipoidose.

Eine pathochemische und pathologisch-physiologische Studie.

Von
Emil Epstein.

Der chemisch-analytische Teil gemeinsam mit *Karl Lorenz*.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(*Ein gegangen am 9. September 1936.*)

Die vorliegende Veröffentlichung, als vorläufige Mitteilung einer demnächst an anderem Orte erscheinenden monographischen Bearbeitung gedacht¹, die klinisch von *L. van Bogaert*, pathologisch-anatomisch und mikroskopisch von *H. J. Scherer* und vom Lipoidchemischen bzw. pathologisch-physiologischen Standpunkte von mir besorgt werden wird, bildet einen Beitrag zur Pathochemie und pathologischen Physiologie der allgemeinen Lipoidosen, die als allgemeine Lipoidstoffwechselstörungen durch generalisierte Einlagerungen von Cholesterinfettgemengen in verschiedenen Organen und Organsystemen gekennzeichnet sind. Sie reiht sich unseren Mitteilungen² über die Lipoidchemie der cholesterinzelligen Lipoidosen vom Typus *Schüller-Christian* an.

Bei dieser Gelegenheit sei auf die von mir herrührende Einteilung der allgemeinen Lipoidosen nach pathochemischen Gesichtspunkten in folgende 3 Hauptgruppen hingewiesen³, die seither vom Weltgeschäfttum übernommen wurde.

1. Die phosphatidigen bzw. *phosphatidzelligen Lipoidosen*, charakterisiert durch das Vorwalten der Phosphatide in den generalisierten in Zellen und Gewebe eingelagerten Lipoidfettgemengen, die sowohl der ätherlöslichen (Lecithine, Kephaline) als auch der ätherunlöslichen, aber alkohollöslichen Gruppe (Sphingomyeline) dieser phosphorhaltigen Lipide angehören.

¹ *Bogaert, Scherer u. Epstein:* La forme cérébrale de la cholestéarinoze généralisée. Masson und Co. Paris Anfang 1937. — ² *Epstein u. Lorenz:* Z. physiol. Chem. 190, 44; 192, 145 (1930). — ³ Ludwig Pick hatte bereits vor *Epstein* Gruppe 1 und 2 begrifflich gesondert.

2. Die *cerebrosidzelligen Lipoidosen*, charakterisiert durch das Vorwalten des Cerebrosids Kerasin (*Morbus Gaucher*).

3. Die *cholesterinigen Lipoidosen*, charakterisiert durch das Vorwalten von Cholesterin: Die *Schüller-Christiansche Krankheit*, die *cholesterinzellige Xanthelasmatose* und die *extracelluläre Cholesterinose* der Haut Fall *Urbach*.

L. van Bogaert und *H. J. Scherer* haben, auf die Ergebnisse ihrer klinischen, pathologisch-anatomischen und mikroskopischen Untersuchungen gestützt, den von ihnen entdeckten Fall als einen Sonderotypus von den übrigen Formen der 3. Hauptgruppe der allgemeinen Lipoidosen abgetrennt, indem sie nicht nur auf die eigenartige Lokalisation der Cholesterineinlagerungen im muskulären Bindegewebsapparate der Extremitäten und im Zentralnervensystem, sondern auch auf die mit diesem Zustande einhergehende degenerative Hirnerkrankung hinweisen konnten.

Das noch verfügbare Untersuchungsmaterial wurde mir mit dem Auftrage übermittelt, den Fall vom Standpunkte der *Pathochemie der Lipide* und der *pathologischen Physiologie* aufzuklären. Für das damit bewiesene Vertrauen spreche ich an dieser Stelle meinen besonderen Dank aus. Der rein analytische Teil wurde von mir gemeinsam mit meinem Mitarbeiter Herrn Dr. *Karl Lorenz* bestritten.

Wir können uns daher auf den klinischen bzw. anatomisch-histologischen Teil der eingangs erwähnten Monographie beziehen und uns im folgenden ausschließlich auf die für das Verständnis unerlässlich notwendigen Angaben beschränken, wobei es sich allerdings als notwendig erweisen wird, als Behelf zur Aufklärung bestimmter determinierender Eigenschaften des in die Gewebe eingelagerten Cholesterins und Neutralfettes hier auch die Ergebnisse histochemischer und physikalisch-mikroskopischer Untersuchungen heranzuziehen.

Es handelt sich um ein zur Zeit der Aufnahme an die Abteilung *van Bogaerts* im 39. Lebensjahr stehendes Individuum männlichen Geschlechtes, rein arischer Abkunft, bei dem seit dem 12. Lebensjahr Zurückgebliebensein der geistigen Entwicklung festzustellen war; es äußerte sich in zunehmender Urteilsschwäche und Reizbarkeit, die in einem seltsamen Kontrast zu einer auffälligen Gedächtnistrue und Gedächtnisschärfe standen. Im 17. Lebensjahr gesellten sich hierzu Ataxien der unteren Extremitäten, dann Sprachstörungen, später auch Ataxien der oberen Extremitäten. Im weiteren Verlaufe Atrophie der Peronaei und Wadenmuskulatur und später der Muskeln des Handrückens.

Im 23. Lebensjahr Auftreten von Xanthelasmen der Augenlider und eines vermutlich xanthelasmatischen Stars, im 33. Lebensjahr Entwicklung von *symmetrischen* gichtknotenähnlichen Schwellungen der Sehnen zuerst der unteren (Achillessehnen), dann der oberen Extremitäten. Später Manifestwerden von Pyramidenseitenstrangsymptomen (Babinsky und Fußklonus). Die Sehnenknoten nahmen sichtbar an Größe zu.

Am 19. 10. 34 Biopsie des rechten Achillessehnentumors; anatomische Diagnose (*Scherer*) Sehnenxanthom.

Aufnahme an die Abteilung im September 1934, von da an rapider Verlauf. Zunehmende schlaffe Lähmungen sämtlicher Extremitäten, auffällige Asthenie („wie bei Morbus Addisoni“). Weiterhin beiderseitige Facialislähmungen, Bulbär-symptome (Schluckstörungen), bulbäre Dyspnoe usw. Tod Mitte Februar 1935. Sektion 9 Stunden nach dem Tode.

Zur chemischen Untersuchung gelangten:

1. Gewebe der gichtknotenähnlichen Sehnenschwellungen,
a) frisch luftgetrocknet (operativ entfernt),
b) in 10%-wässriges Formalin eingelegt (der Leiche entnommen).
2. In 10%-wässriges Formalin eingelegte Stückchen von Kleinhirn, Hirnschenkelfuß und Rückenmark (der Leiche entnommen).

Die geschilderten klinischen Symptome, das Xanthelasma der Augenlider, insbesondere aber die im folgenden beschriebene charakteristische Beschaffenheit der symmetrisch aufgetretenen Sehnennknoten, legen die Vermutung nahe, daß es sich um einen Fall von allgemeiner Cholesterinose handelt, die uns veranlaßte an dem eingesandten Materiale

- a) die Cholesterin- und Cholesterinesterbestimmung mittels der *Digitoninfällungsmethode nach Windaus*¹ in der bewährten Modifikation nach *Fex*²,
- b) die für die mengenmäßige Ermittelung der Phosphatide von uns vereinfachte fraktionierte Lipoidextraktionsmethode nach *S. Fraenkel* in Anwendung zu bringen.

In der ätherlöslichen sowie in der ätherunlöslichen aber alkohol-löslichen Lipoidfraktion wurde der Stickstoff mittels des Mikro-*Kjeldahl*-Verfahrens nach *Pregl*, die Phosphorbestimmung nach *Schaumann-Neumann*³ in der Modifikation nach *Gregersen*⁴ und *Iversen*⁵ durchgeführt.

Was die Einzelheiten der angewandten Methodik anlangt, sei auf die bezüglichen Angaben in der veröffentlichten Mitteilung⁶ über vergleichend lipoidchemische Untersuchungen bei *Niemann-Pickscher* und *Schüller-Christianscher* Krankheit verwiesen.

Die Sehnennknoten.

Für die chemische Untersuchung der Sehnennknoten standen uns 31,79 g operativ entferntes Gewebe zur Verfügung, das die Herren *van Boogaert* und *Scherer* nach vorheriger Verständigung genau nach unseren Vorschriften in frischem Zustande zerkleinert hatten. — Das Material im Gewichte von 28,8 g wurde bei 37° im Luftstrom rasch getrocknet

¹ *Windaus*: Z. physiol. Chem. **65**, 110 (1910). — ² *Fex*: Biochem. Z. **104**, 82 (1920). — ³ *Schaumann-Neumann*: Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden, Bd. 9, S. 616. 1912. — ⁴ *Gregersen*: Z. physiol. Chem. **53**, 455 (1907). — ⁵ *Iversen*: Z. physiol. Chem. **104**, 22 f. (1920). — ⁶ *Epstein u. Lorenz*: Z. physiol. Chem. **192**, 145 (1930).

und sodann gepulvert, so daß wir das Pulver in Wien nur mehr im Vakuumexsiccatore bis zur Gewichtskonstanz nachtrocknen mußten. (Das Gewicht des Gesamtrotenpulvers betrug 8,48 g.)

Daß es sich bei dieser Konservierungsmethode um ein schonendes Verfahren handelt, beweist die Konstanz der von uns in verschiedenen Zeitabständen an gleichartigen Organen verschiedener gesunder und kranker Individuen gewonnenen Zahlenwerte für Phosphatide, Cerebroside und Cholesterin und der interessante Hinweis von *King, Rosenheim* und *Webster*¹, daß sich in einer vor 1400 Jahren bestatteten luftgetrockneten Mumie das überaus *labile* Ergosterin unversehrt hatte nachweisen lassen.

Von den 8,48 g des frisch trockengepulverten Sehnentumors dienten 2,03 g der Cholesterin-Cholesterinesterbestimmung nach *Windaus-Fex* und 4,383 g der fraktionierten Lipoidextraktion nach *S. Fraenkel* sowie zur Stickstoff- und Phosphorbestimmung in den so gewonnenen ätherlöslichen bzw. ätherunlöslichen aber alkohollöslichen Lipoidfraktionen.

Die Befunde der chemischen Untersuchung finden sich in der dieser Mitteilung beigegebenen Tabelle zahlenmäßig eingetragen und sind aus naheliegenden Gründen des Vergleiches mit den von uns untersuchten Cholesterineinlagerungen zweier Fälle vom Typus *Schüller-Christian* und eines Falles von extracellulärer Cholesterinose der Haut sowie mit den in diesem Zusammenhange untersuchten chemischen Befunden normaler Organe (Milz und Gehirn) in Beziehung gesetzt.

In den Tabellen sind die Fälle mit den Namen der *Verfasser* und mit dem Orte und Jahre der betreffenden *Veröffentlichung* bezeichnet. Die Bezeichnung *van Bogaert und Scherer 1936* bezieht sich auf die in vorliegender Mitteilung veröffentlichten Ergebnisse.

Aus Gründen der Verständigung sei der Erörterung der Tabellen 1 bis 3 die Schilderung der makro- und mikroskopischen Befunde der eigenartigen Sehnenknoten vorangestellt. Diese Sehnenknoten, die, wie nochmals hervorgehoben, auf beiden Körperhälften symmetrisch aufgetreten waren, stellen etwa walnußgroße Verdickungen dar, deren Querschnitt durch ungleichmäßig verzackte, ockergelbe, krystallinisch mattglänzende Einlagerungen wie marmoriert erscheint, die schon bei Besehen mit freiem Auge reichliches Vorhandensein von Cholesterin vermuten lassen.

Mikroskopisch lassen diese tumorartigen Knoten in Schnittpräparaten, die mit Hämalaun-Eosin gefärbt sind, einen Aufbau aus schmäleren und breiteren, vermutlich durch Aufnahme von fettgelöstem Cholesterin aufgequollenen, teils kernärmeren, teils aber reichlich histiocytäre Zellkerne enthaltenden, im allgemeinen in der Längsrichtung der Sehnen verlaufenden, aber auch unregelmäßig gelagerten Bindegewebssträngen erkennen, die schmälere, beiderseits spitz zulaufende, aber auch mehr-minder umfängliche, durch Aneinanderlagerung aus ersteren entstandene

¹ *King, Rosenheim u. Webster: Biochem. J. 23, 166 (1929).*

Lücken einschließen, in deren Umrahmung vielfach histiozytäre Riesenzellen (Fremdkörperriesenzellen) eingestreut erscheinen.

Weiterhin zeigen sich im Grenzgebiete dieser krystallinischen Abscheidungen mehr oder minder mächtige Lager von „Schaumzellen“, die sich hier zwischen den von Cholesterinfettgemischen durchtränkten, beträchtlich verbreiterten Bindegewebssträngen hinziehen, vielfach aber auch direkt an diese Krystallmassen heranreichen.

In *Gefrierschnitten*, die mit *Sudan III* gefärbt wurden, sieht man die in Paraffinschnitten als Lücken imponierenden Räume von seidenglänzenden *sudanungefärbten Krystallen* erfüllt. Die diese Krystalle einschließenden Bindegewebsbalken erwiesen sich als für das Licht nur mangelhaft durchlässige, düster-rotbraun gefärbte Massen.

Im *Polarisationsmikroskope* leuchten die *Cholesterinkrystalle* unter gekreuzten *Nicols* prächtig auf und zeigen so das Phänomen der *Doppelbrechung*, während die angrenzenden Bindegewebsbalken und die Xanthomzellenmassen im allgemeinen finster bleiben und keine Doppelbrechung erkennen lassen. Nur hier und da sieht man auch im Bereiche dieser isotropen Gewebe unregelmäßig gestaltete, düster rot gefärbte krystallinische Drusen, halbkristallinische Tropfen und hier und da auch Einzelkryställchen aufleuchten.

Tabelle 1. Trockensubstanz und Wassergehalt der untersuchten Gewebe. Gewicht der Äther- und Alkoholfraktion nach Fränkl. Gesamtgehalt an Fett und fettähnlichen Stoffen.

Ausgangsmaterial	Gesamt-Feuchtgewicht g	Prozentzahlen berechnet auf 100 g Feuchtsubstanz		Prozentzahlen berechnet auf 100 g Trockenpulver			
		Trockensubstanz g	Wasser-Gehalt g	Äther-abdunstungs-rückstand g	Alkohol-abdunstungs-rückstand g	Äther-abdunstungs-rückstand zu Alkohol-abdunstungs-rückstand	Summe der Äther- und alkohol-löslichen Substanzen g
Sehnentumor nach operativer Entfernung, frisch getrocknet (<i>Bogaert und Scherer 1936</i>)	31,79, nach Faschieren in Fleischmaschine 26,8	31,6	68,4	36,52	8,75	4,64 : 1	45,27
Morbus <i>Schüller-Christian</i> , Einlagerungsmassen der Dura mater, Fall <i>Chiari I</i> ¹ (<i>Epstein und Lorenz²</i>)	6,9 formalin-fixiert	27,55	72,45	34,68	3,7	9,4 : 1	38,4
Morbus <i>Schüller-Christian</i> , Knochenmarkknoten, Fall <i>Chiari II</i> ³ (chemisch <i>Epstein und Lorenz</i>)	2,8997	26,67	78,33	47,7	5,7	8,4 : 1	53,4
Normalmilzgemisch frisch getrocknet (<i>Epstein und Lorenz⁴</i>)	26	17,9	82,1	6,75	10,5	1 : 1,5	17,25

¹ *Chiari*: Verh. dtsch. path. Ges. 25, Tgg 1930, 347. — ² *Epstein u. Lorenz*: Z. physiol. Chem. 190, 84 (1930). — *Chiari*: Virchows Arch. 288, 527 (1933). —

³ *Epstein u. Lorenz*: Z. physiol. Chem. 192, 145 (1930).

Die Befunde der lipoidchemischen Untersuchungen entsprechen nun, wie nicht anders zu erwarten war, diesen morphologischen Bildern aufs vollkommenste und geben einen klaren Einblick in die Beziehung zwischen den lipoidchemischen Vorgängen und den morphologisch feststellbaren Endstadien. Sie bilden ein ergänzendes Gegenstück zu den lipoidchemischen Befunden, die wir in den Einlagerungsmassen der Schüller-Christianschen Krankheit nachzuweisen imstande waren.

Tabelle 1 zeigt zunächst, daß die Sehnenknoten des Falles *van Bogaert-Scherer* ebenso wie die Einlagerungsmassen der Dura mater (Fall *Chiari I*) und der Knochenmarksknoten (Fall *Chiari II*) bei Schüller-Christianscher Krankheit durch ihren Gehalt an Cholesterinfettgemengen gegenüber der lipoidarmen Normalmilz ein beträchtliches Plus an Trockensubstanz (31,6, 27,55, 26,67 g gegen 17,9 g in 100 g Feuchtgewebe) aufweisen.

Einen gleichgerichteten, aber bereits einschränkenden Hinweis auf die Beimengung ätherlöslicher Cholesterinverbindungen bilden die Zahlenwerte 36,52, 34,68 und 47,7 g für die Ätherabdunstungsrückstände sowohl der Sehnentumoren als auch der Einlagerungsmassen der Dura und der Knochenmarksknoten der Fälle *Chiari I* und *II* von Schüller-Christianscher Krankheit gegenüber dem Ätherabdunstungsrückstand der Normalmilz (6,75 g in 100 g Trockenpulver). Die Zahlenwerte der Alkoholabdunstungsrückstände von 8,75, 3,7 und 5,7 g-% beweisen ferner, daß die primär ätherunlöslichen, sekundär alkohollöslichen Lipoide an den pathologischen Prozessen dieses Krankheitstypus keinen wesentlichen Anteil haben können.

Tabelle 2 gibt Aufschluß über die Mengenverhältnisse des freien Cholesterins, der Cholesterinester und ätherlöslichen Reststoffe (Neutralfett-Fettsäuregemenge) in den Einlagerungsmassen von Sehnenknoten Fall *van Bogaert-Scherer* und von Vergleichsgeweben. Da zeigt sich nun, daß der Sehnentumor mit 16,21 g Gesamtcholesterin auf 100 g Trockenpulver dem Gesamtcholesteringehalt der Einlagerungsmassen der Dura mater bzw. der Knochenmarksknoten der beiden Vergleichsfälle von Schüller-Christianscher Krankheit mit 18,58 bzw. 24,1 g-% nahesteht. Die Pseudoxanthomknoten der Haut des Vergleichsfalles von extracellularer Cholesterinose *Urbach, Epstein* und *Lorenz* bleiben mit 3,31 g in weitem Abstande von diesen Ziffern. Eine tiefe Kluft liegt aber zwischen den drei obengenannten Werten gegenüber dem Gesamtcholesteringehalte eines Normalorganes (Normalmilz) mit 0,91 g-%. Die Sehnenknoten des Falles *Bogaert-Scherer* enthalten das 18fache, die Einlagerungsmassen von Fall *Chiari I* das mehr als 20fache, von Fall *Chiari II* das 27fache des Gesamtcholesteringehaltes dieses Normalorganes.

Besonderes Interesse verdient das Verhältnis von freiem Cholesterin zu dem an Cholesterinester gebundenen Cholesterin. Dieses entspricht

Tabelle 2. Gehalt des untersuchten Gewebes an Cholesterin, äther-(Neutralfette + Fettsäure) und an äther-

Ausgangsmaterial	Ätherlösliche Lipoidfraktion		Freies Cholesterin		Estercholesterin (geb. Cholesterin)		Freies Cholesterin zu Estercholesterin
	auf 100 g Trockenpulver	auf 100 g Frischsubstanz	auf 100 g Trockenpulver	auf 100 g Frischsubstanz	auf 100 g Trockenpulver	auf 100 g Frischsubstanz	
Sehnentumor nach operativer Entfernung, frisch getrocknet (<i>Bogaert und Scherer 1936</i>)	36,52	11,54	15,83	5,00	0,38	0,12	41,6 : 1
Morbus Schüller-Christian, Einlagerungsmassen der Dura mater, Fall <i>Chiari I</i> (<i>Epstein und Lorenz</i>)	34,68	9,55	3,23	0,89	15,35	4,23	1 : 4,75
Morbus Schüller-Christian, Knochenmarks-knoten, Fall <i>Chiari II</i> (Chemisch <i>Epstein u. Lorenz</i>)	47,7	10,34	2,2	0,48	21,9	4,76	1 : 9,95
Extracelluläre Cholesterinose, Hautknoten, Fall <i>Urbach</i> ¹ (Chemisch <i>Epstein u. Lorenz</i> ²)	11,4	2,85	2,51	0,63	0,8	0,2	3 : 1
Normalmilzgemisch frisch getrocknet (<i>Epstein und Lorenz</i> ³)	6,75	1,21	0,62	0,11	0,29	0,05	2,1 : 1

beim *Sehnentumor* mit seiner enormen Ausscheidung von freiem krystallinischem Cholesterin einem Verhältnis von 15,83 g-% : 0,38 g-% = einem Verhältnis von 41,6 : 1, während es bei den *Einlagerungsmassen des Falles Chiari I* wie 3,23 g-% : 15,35 g-%, das ist 1 : 4,75, bei Fall *Chiari II* wie 2,2 g-% : 21,9 g-%, das ist 1 : 9,95 beträgt.

Schon an dieser Stelle sei auf die *gegensätzlichen Erscheinungsformen der Cholesterinabscheidungen* in den Sehnenknoten des Falles van *Bogaert-Scherer* einerseits, in den *Einlagerungsmassen* der Dura mater und der Knochenmarks-knoten des Falles *Schüller-Christianscher Krankheit Chiari I* und *Chiari II* andererseits, und darauf hingewiesen, daß bei ersteren das Cholesterin in den Gewebsspalten vorwiegend grobkristallinisch zutage tritt, während es bei letzteren fast ausschließlich in Schaumzellen eingelagert erscheint.

¹ *Urbach, Epstein u. Lorenz: Arch. f. Dermat.* **166**, 243 (1932). — ² *Epstein u. Lorenz: Arch. f. Dermat.* **166**, 259 (1932). — ³ *Epstein u. Lorenz: Z. physiol. Chem.* **192**, 145 (1930).

löslichem Phosphatidgemenge und ätherlöslichen Restsubstanzen
unlöslichem, alkohollöslichem Phosphatidgemenge.

Gesamtcholesterin		Cholesterinester berechnet als Ölsäure-cholesterinester		Ätherlösliche Phosphatid-gemenge		Äther-lösliche Restfette		Alkohol-lösliche Phos-phatide	Gesamt-phos-phatide
auf 100 g Trocken-pulver	auf 100 g Frisch-substanz	auf 100 g Trocken-pulver	auf 100 g Frisch-substanz	auf 100 g Trocken-pulver	auf 100 g Frisch-substanz	auf 100 g Trocken-pulver	auf 100 g Trocken-pulver	auf 100 g Trocken-pulver	auf 100 g Trocken-pulver
16,21	5,12	0,64	0,20	1,25	0,39	18,8	3,44		4,7.
18,58	5,12	25,8	7,10	1,64	0,45	5,01	2,21		3,8
24,1	5,24	37	7,99	Spuren	Spuren	8,5	—		—
3,31	0,83	1,37	0,34	0,96	0,24	6,56	0,72		1,68
0,91	0,16	0,49	0,084	1,66	0,30	3,98	2,64		4,3

In weitem Abstande, aber prinzipiell parallel, gestaltet sich das Verhältnis von freiem Cholesterin : Cholesterinester wie $2,51 : 0,8 = 3 : 1$. bei einem Gesamtcholesteringehalt von 3,31 in den Pseudoxanthomknoten der Haut bei dem von *Urbach* entdeckten und von uns chemisch untersuchten Falle von extracellulärer Cholesterinose, bei dem sich keine Xanthomzellen hatten nachweisen lassen, und bei dem das Cholesterin in den Bindegewebsspalten der Cutis rein extracellulär ausgeschieden war.

Bemerkenswert ist ferner, daß die Menge des ätherlöslichen Restfettes (Neutralfett-Fettsäuregemisches) der für die Einlagerungsmassen des Falles Typus *Bogaert-Scherer* 18,8 g-%, für die der Fälle von *Schüller-Christianscher* Krankheit *Chiari I* und *Chiari II* nur 5,01 bzw. 8,5 g-% beträgt.

Die Bedeutung dieser Zahlenverhältnisse für die Erscheinungsform der Cholesterinausscheidungen bei beiden Prozessen gelangen in den theoretischen Schlußbetrachtungen noch ausführlicher zur Erörterung.

Tabelle 3 lehrt, daß sowohl die primär ätherlöslichen als auch die primär ätherunlöslichen, sekundär alkohollöslichen Phosphatidgemenge

Tabelle 3. Gehalt der äther- und alkoholischen Lipoidfraktion an Stickstoff vom Sehnentumor und

Ausgangsmaterial	A. Ätherlösliche Lipoidfraktion					
	Extraktiv					
	Stickstoff		Phosphor		N : P	als Ätherlösliche Phosphatidgemenge auf 100 g Trockenpulver
	auf 100 g Äther-extrakt	auf 100 g Trocken-pulver	auf 100 g Äther-extrakt	auf 100 g Trocken-pulver		
Sehnentumor nach operativer Entfernung, frisch getrocknet (<i>Bogaert</i> und <i>Scherer</i> 1936)	0,23	0,084	0,143	0,052	3,7 : 1	1,25
Morbus <i>Schüller-Christian</i> , Einlagerungsmassen der Dura mater, Fall <i>Chiari I</i> (<i>Epstein</i> und <i>Lorenz</i> ¹⁾	0,283	0,098	0,175	0,062	3,5 : 1	1,49

mit 1,25, 1,49 g bzw. 3,44, 2,31 g, in Summe mit 4,69, 3,8 g gegenüber dem Cholesterinwerte mit 16,21 g bzw. 18,58 g in 100 g Trockenpulver des Sehnentumors von Fall *Bogaert-Scherer* bzw. Einlagerungsmassen der Dura mater des Falles *Chiari I* von *Schüller-Christianscher* Krankheit nur eine verschwindende Rolle spielen.

Die Phosphatidwerte ergeben sich durch Vervielfältigung der Zahlen für ätherlöslichen (0,052, 0,062) bzw. sekundär alkohollöslichen (0,155, 0,092) Phosphor auf äther- bzw. alkohollösliches Phosphatid mit dem Umrechnungsfaktor 24, der einem Mittelwert für das Verhältnis von Äquivalenzgewicht des Lecithin-Kephalins bzw. Sphingomyelins: dem Atomgewichte des Phosphors entspricht, da diese Verbindungen wie, die Untersuchungen *Klenks*² zeigen, sowohl in der äther- als auch alkohollöslichen Lipoidfraktion, beide in variablen Mengenverhältnissen, vorhanden sind, die wir aber infolge des spärlich vorhandenen Materials nicht näher bestimmen konnten. Die angegebenen Werte sind vermutlich eher zu hoch gegriffene Maximalwerte, da ein Teil des äther- bzw. alkohollöslichen Phosphors auf wasserlösliche phosphorhaltige Verbindungen (Phosphate, Phosphatidspaltprodukte) zu beziehen sein dürfte.

Kleinhirn.

Stammhirn (Pallidum, Hirnschenkelfuß), *Rückenmark*.

Für die Untersuchung der lipoidchemischen Veränderungen des *Kleinhirns* standen uns nur sehr geringe Mengen eines bedauerlicher-

¹ *Klenk*: Z. physiol. Chem. 229, 151 (1934); 235, 24 (1935).

² *Epstein* u. *Lorenz*: Z. physiol. Chem. 190, 84 (1930).

stoff und Phosphor bzw. an äther- und alkoholischen Phosphatiden Vergleichsgewebe.

B. Alkohollösliche Lipoidefraktion						
Extraktiv						Gesamt-phosphatide
Stickstoff		Phosphor		N : P	ab alkoholisches Phosphatid-gemenge	Summe der äther- und alkoholischen Phosphatide
auf 100 g Alkohol-extrakt	auf 100 g Trocken-pulver	auf 100 g Alkohol-extrakt	auf 100 g Trocken-pulver		auf 100 g Trockenpulver	
6,2	0,54	1,77	0,155	7,75 : 1	3,44	4,69
1,78	0,065	2,48	0,092	1,6 : 1	2,31	3,8

weise in 10%-wässriges Formalin eingelegten Materials zur Verfügung, das nach Zerkleinern und Zerreiben im Achatmörser ein Gewicht von 5,738 g aufgewiesen hatte. Das Pulver der rasch im Luftstrom bei 37° und sodann bis zur Gewichtskonstanz im Vakuumexsiccatore getrockneten Substanz hatte 0,656 g gewogen. Die Stückchen aus Hirnschenkelfuß und Rückenmark waren in ihrer Menge so spärlich, daß von einer chemisch-analytischen Untersuchung Abstand genommen werden mußte. Aber auch das dem Kleinhirn entstammende Material reichte weder der Menge nach, noch nach seiner sonstigen Beschaffenheit hin, zu befriedigenden Ergebnissen zu gelangen, und erwies sich für die Vornahme lipoidechemischer Analysen als ungeeignet. Dies

Tabelle 4.

Ausgangsmaterial	Trocken-pulver gesamt	Prozentzahlen berechnet auf 100 g Feuchtsubstanz		Prozentzahlen berechnet auf 100 g Trockenpulver	
		Trocken-substanz	Wasser-gehalt	Ätherextrakt-abdunstungs-rückstand	Alkohol-extraktabdunstungs-rückstand
Kleinhirnstückchen (formalinfixiert) (Bogaert und Scherer 1936)	0,656	11,72	88,58	9,74	11,67
Normalhirngemisch 890 g (Großhirn) (frisch getrocknet) (Epstein und Lorenz ¹)	155	17,4	82,6	28,73	21,5

¹ Epstein u. Lorenz: Z. physiol. Chem. 192, 145 (1930).

zeigten schon die niedrigen Trockenpulverrelationen von 11,72 gegenüber 17,4 g Normalhirn in 100 g Feuchtsubstanz, sowie die niedrigen Äther- bzw. Alkoholextraktabdunstungsrückstände von 9,74 bzw. 11,67 g gegenüber 28,73 und 21,5 g Normalhirn in 100 g Trockenpulver.

In der Tat ergab die von dem Präparat abgegossene Formalinlösung in der wässerigen Aufschwemmung ihres Abdunstungsrückstandes nach

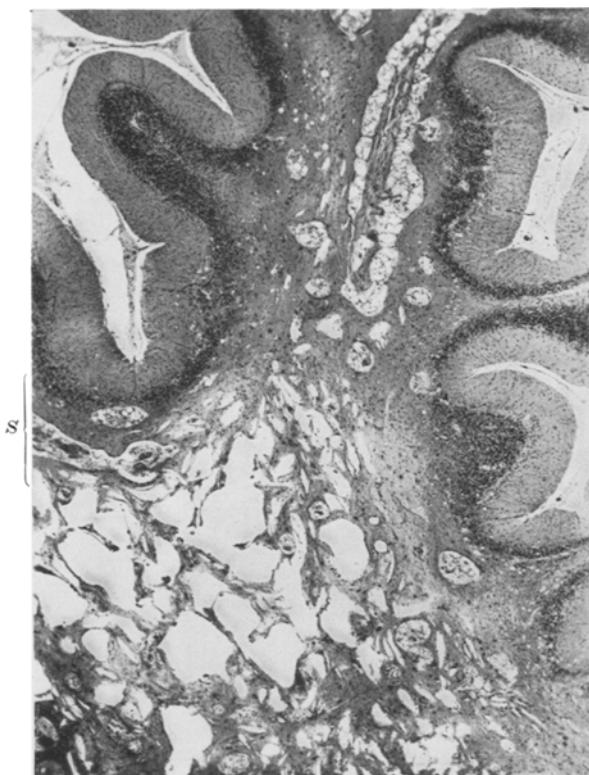


Abb. 1. Kleinhirn, Hauptherd. Mit Hämalaun-Eosin gefärbter Paraffinschnitt. Übersichtslichtbild. S entspricht der mit Sudan III gefärbten Region von Abb. 2.

Liebermann-Burchard eine stark positive Farbreaktion auf Cholesterin. Übereinstimmend betrug der Gesamtcholesteringehalt des Kleinhirn-Trockenpulvers nur 2,81 g-% gegen 7,1 g-% getrockneten Normalhirns.

Es zeigt sich also, daß das zur lipoidchemischen Analyse zur Verfügung gestellte Material durch die *Formalinfixierung* schwer geschädigt wurde, indem das Formalin — ähnlich, wie wir das vor kurzem für die Aufspaltung der Phosphatide am formalinfixierten Gehirn nachweisen konnten¹ — die Cholesterinester zur Aufspaltung und das Cholesterin in erheblichen Mengen zur Auslaugung gebracht hatte.

¹ Virchows Arch. 293, 135 (1934).

In Anbetracht der geringen Mengen des zur Verfügung stehenden Untersuchungsgutes waren von weiteren chemischen Analysen keinerlei Anhaltspunkte für die Beurteilung der lipoidchemischen Veränderungen des Kleinhirns zu erwarten. Wir sehen uns daher angewiesen, die *mikroskopischen Befunde* an Paraffinschnitten und an sudangefärbten Gefrier-

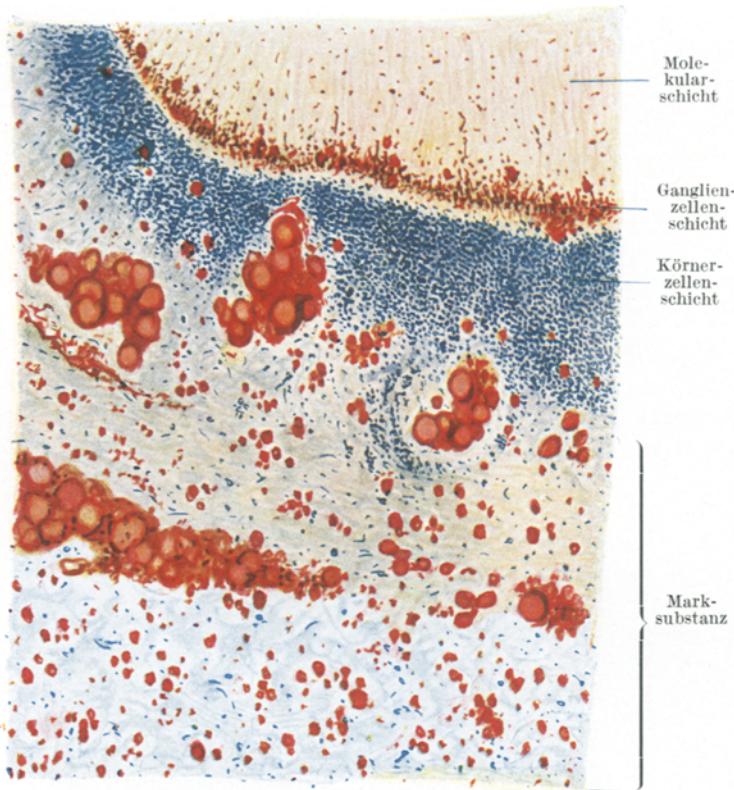


Abb. 2. Kleinhirn, Hüppherd. Mit Sudan III und Hämatoxylin gefärbter Gefrierschnitt von Region S. Trockensystem 90fache Vergr.

schnitten, die wir durch Untersuchung im Polarisationsmikroskop unter gekreuzten Nicols noch wesentlich ergänzen konnten, zur *ausgeschließlichen Richtschnur für die Beurteilung der lipoidchemischen Veränderungen* in Zellen und Marksubstanz dieser Gewebe heranzuziehen, in derselben Weise, wie wir die Ergebnisse unserer mikroskopischen Untersuchungen der Sehnennknoten als wertvolle Ergänzung unserer lipoidchemischen Feststellungen betrachten konnten.

Bezüglich aller Einzelheiten auf die Darstellung unserer gemeinsamen Hauptarbeit verweisend, genügt es an dieser Stelle die pathologischen

und mikrochemischen Veränderungen des Kleinhirn-Hauptherdes in Kürze zu beschreiben und durch eine Abbildung zu versinnbildlichen (s. Abb. 1).

Die Marksubstanz des *Kleinhirns* befindet sich in symmetrisch ausgebreiteten Arealen im Zustande schwerster Degeneration, die in hochgradigem Schwund der Markfasern mit Myelinzerfall und Hervortreten des wie hydroatisch aufgelockerten Glianetzes in Erscheinung tritt und in der Folge zur Bildung großer und größter kantig umrissener und kleinerer rundlicher oder nach beiden Seiten hin zugespitzten Hohlräumen geführt hat.

Diese degenerativen Gewebszerstörungen nehmen die ganze Breite des um ein Vielfaches verbreiterten Marklagers ein und grenzen in umfänglichem Bereich direkt an die Körnerschicht der Kleinhirnwindungen. Der Markfaserschwund durchsetzt sogar — weniger ausgeprägt, aber deutlich erkennbar — stellenweise die Körner- und Molekularschicht.

Abbildung 2 zeigt diese Region nach einem mit Sudan III gefärbten Gefrierschnitte. Man sieht hier innerhalb der beschriebenen Hohlräumbildungen sudanrot und rotgelblich gefärbte, sehr umfängliche unregelmäßig geformte, schollig-drusige, grobtropfige Massen und außerhalb dieser Hohlräume im Bereich des degenerativen Gewebes zahlreiche mehr homogene rot gefärbte Tröpfchen.

Für die Beurteilung der

Beziehung der Pathochemie zur Pathologie und pathologischen Physiologie

des vorliegenden Falles sind die chemischen Befunde der eigenartigen Sehnenknoten von ausschlaggebender Bedeutung. Als besonderes Charakteristikum ergibt sich die außergewöhnliche Anreicherung an Cholesterin und Neutralfett in diesen Gebilden und insbesondere das *Überwiegen des freien Cholesterins über das an Cholesterinester gebundene Cholesterin* im Verhältnis von *41,6 : 1* gegenüber dem entgegengesetzten Verhalten des freien Cholesterins zu Estercholesterin in dem Verhältnis von *1 : 4,75 bis 9,95* in den Einlagerungsmassen bei *Schüller-Christian-scher Krankheit*. Dabei ist der Gehalt an *Gesamtcholesterin* bei beiden Krankheitstypen ein *außergewöhnlich hoher* und beträgt bei dem *Bogaert-Scherer-Typus 15,83 g*, bei dem im vorliegenden vergleichsweise herangezogenen Fällen von *Schüller-Christian-scher Krankheit 15,35 g* bzw. *21,9 g* in *100 g Trockenpulver*. Es handelt sich demnach bei beiderlei Zuständen um typische *Cholesterinosen*, das sind *allgemeine Lipoidosen mit generalisierter Einlagerung von Cholesterin* in den verschiedensten Organen. Dennoch besteht ein *fundamentaler Unterschied* zwischen *beiden Krankheitsgruppen*.

Beim Typus van *Bogaert-Scherer* kommt es zumeist zur extracellulären Durchtränkung des Gewebes und zur Ausscheidung vorwiegend freien, im Neutralfett gelösten Cholesterins, die bei den *Sehnenknoten* zur Auskrystallisation mächtiger Cholesterinkristallmassen Anlaß gibt. Man könnte mit einiger Berechtigung die eigenartigen Sehnentumoren mit den Gichtknoten bei harnsaurer Diathese in Parallele setzen

und sie als *Cholesteringichtknoten* bezeichnen, da beim Typus *Bogaert-Scherer* das Cholesterin — ähnlich wie die Harnsäure in den Sehnen-tophi bei der Harnsäuregicht — im Inneren der Sehnenfaserbündel oder im Bündelzwischengewebe zur krystallinischen Ausscheidung gelangt¹.

Und es unterliegt keinem Zweifel, daß diesen Gewebsveränderungen, was in einer demnächst erscheinenden weiter ausholenden Mitteilung zur pathologischen Physiologie der allgemeinen Lipoidosen nach ausführlicher begründet werden wird — ähnlich wie bei den geweblichen Harnsäureablagerungen bei Gicht —, eine allgemeine Stoffwechselstörung, im vorliegenden Falle des *Cholesterinstoffwechsels*, zugrunde liegen muß, bei dem das freie Cholesterin, gegenüber dem gebundenen Cholesterinester in weit überwiegendem Überschusse, gemäß seiner physikalisch-chemischen Eigenschaft als hydrophobes Kolloid aus seiner Mutterlauge zur krystallinischen Ausscheidung gelangt. Die Cholesterinkrystallmassen wirken überall dort, wo sie zustande kommen, als Fremdkörper und provozieren in den unmittelbar angrenzenden Bindegewebszügen die Bildung von Fremdkörperriesenzellen aus den dort vorhandenen interfibrillären Histiocytten. Als *Lösungsmittel* des Cholesterins kommt dabei das Neutralfett in Betracht, das, wie oben erwähnt, mit 18,8 g-% die Menge des Gesamtcholesterinwertes mit 16,2 g noch um geringes übersteigt (siehe Tabelle 2).

In beachtenswerter, aber ohne weiters verständlicher Gegensätzlichkeit, die dem gleichfalls entgegengesetzt gerichteten Verhältnis von freiem Cholesterin zu Cholesterinester parallel geht, beträgt der Anteil der Neutralfette an dem zur Einlagerung in den Zellen kommenden Cholesterinlipoidfettgemenge bei der vorwiegend *intracellulären* Cholesterinstearose vom Typus *Schüller-Christian* nur 5,01 bzw. 8,5 g-% (vgl. Tabelle 3).

Bei dem Überschusse der an sich zur feintropfigen Verteilung neigenden Cholesterinester sind in diesem Falle naturgemäß größere Mengen Neutralfettes als Dispersionsmittel entbehrlich.

Bei der *Schüller-Christianischen Krankheit* handelt es sich dagegen fast ausschließlich und vorwiegend um eine mächtige Cholesterinanreicherung in histiocytären, phagocytischen Schaumzellen, wie sie im Bereiche der Einlagerungsmassen der Dura mater und der Knochenmarkknoten der beiden Fälle *Chiari I* und *II* auftreten.

Sehr lehrreiche bestätigende und das Verständnis noch weiter fördernde Bilder bieten die oben beschriebenen Kleinhirnbefunde. Durch Konfluenz der im Gewebe sich absetzenden Cholesterinfettgemenge kommt es zur Bildung der weiten, die zentralen Partien des Kleinhirnmarkes einnehmenden Hohlräume. Der Prozeß der Durchtränkung

¹ Vgl. Gustav Pommer: Beitr. path. Anat. 90, 513 (1933).

mit Cholesterinfettgemisch greift noch weiter auf die Körner- und Molekularschicht der Kleinhirnrinde über, die aber auch von außen her, auf dem Wege der durch die Meningen eindringenden Blutgefäße von Cholesterinfettgemenge imbibiert werden.

In überaus instruktiver Weise zeigen die in diese Hohlräume extracellulär eingelagerten, tropfigen Massen in sudangefärbten Gefrierschnitten

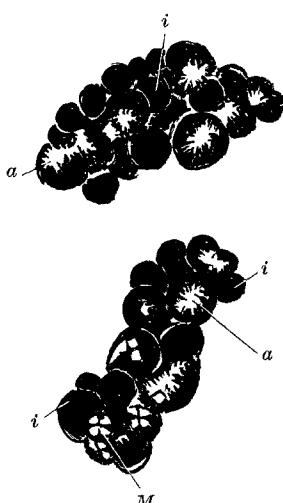


Abb. 3. Im Kleinhirnmark eingelagerte Fett-Cholesteringemenge. Mit Sudan III und Hämatoxylin gefärbter Gefrierschnitt, Trockensystem 120-fache Vergr. Betrachtung unter gekreuzten Nicols. *i* isotropes Neutralfett; *a* anisotropes Cholesterin in Krystalldrusen *M* Malteserkreuz (anisotropes krystallinisches Cholesterin).

verursacht anzusehen. Diese scheint in einer Störung ihrer endokrinen Steuerung begründet zu sein. Wir beziehen uns hierzu auf die ausgezeichneten experimentellen Versuche und Untersuchungen *F. Verzár* (Basel) und seiner Schüler, aus denen sich folgendes ergibt. Die Resorption von Fett durch die *Darmschleimhaut* kommt nur dann zu stande, wenn nach Aufspaltung des Neutralfettes in Glycerin und Fettsäure im Darmlumen und nach Aufnahme dieser Spaltprodukte in das Innere der Epithelzellen des Darms die Fettsäuren unter Einwirkung von Nebennierenrindenhormon phosphoryliert werden, wodurch der innerhalb der Zellen zustandekommende Wiederaufbau des Neutralfettes über Phosphatid als Zwischenprodukt in die Wege geleitet wird^{1, 2};

¹ *Verzár, F. u. L. Laszt: Biochem. Z. 278, 396 (1935). — Verzár, F. u. L. Jeker: Pflügers Arch. 237, 14 (1936). — ² Verzár, F.: Schweiz. med. Wschr. 65, 569 (1935).*

— in direktem Lichte, sowie unter gekreuzten Nicols — ihre Zusammensetzung aus isotropem Neutralfett und dem aus diesem Lösungsmittel auskrystallisierenden freien Cholesterin, das in Form prächtig glitzernder Krystalle und Krystalldrusen, sowie als Malteserkreuze inmitten größerer sudanroter, anscheinend homogener Tropfen aufleuchtet (s. Abb. 3).

In Ergänzung der Befunde sei noch hervorgehoben, daß ganz ähnliche degenerative Schädigungen des Nervengewebes und herdformige Einlagerungen von Neutral-Cholesteringemischen mit Auskrystallisation doppelbrechender Kryställchen und Druschen symmetrisch auch im *Pallidum*, im *Hirnschenkelfuß*, im *Funiculus lateralis* und in den *Hintersträngen* des Hals- und Brustmarkes nachzuweisen sind.

Epikrise.

Wenn wir abschließend zu einer Vorstellung über das Wesen der im vorliegenden erörterten allgemeinen Cholesterinose gelangen wollen, so werden wir nicht fehlgehen, sie als durch eine *Cholesterinfettstoffwechselstörung*

dieses verläßt dann als Resorptionsfett die Zelle und tritt in die Lymphe aus. Diese Fettresorption wird aber vollkommen aufgehoben, wenn durch experimentelle Entfernung der Nebennierenrinde die Einwirkung des Nebennierenrindenhormons ausgeschaltet wird¹.

Sodann haben *E. Fröhlicher* und *H. Süllmann*² im Institute *F. Verzás* gezeigt, daß das im Neutralfett gelöste Cholesterin nur dann vollständig resorbiert wird, wenn es im Innern der Zellen zur Veresterung eines rund 60%igen Anteiles des Cholesterins kommt. Meines Erachtens liegt nun die Annahme nahe, daß der reguläre Ablauf dieses Veresterungsprozesses auch außerhalb des Darmes im intermediären Lipoidstoffwechsel durch eine endokrine Steuerung bedingt wird, die aber keineswegs ausschließlich von den Hormonen der Nebennierenrinde besorgt zu werden braucht, derart, daß eine Störung dieser Steuerung zu einer Hemmung des hormonalen Cholesterinfetttransports führen muß. Diese Stoffwechselstörung tritt dadurch in Erscheinung, daß der normale Aufbau der Cholesterinesterfettkomplexe unterbleibt, wodurch der intermediäre Fettttransport von Zelle zur Lymphe in eine abwegige Richtung besonderer Art gedrängt wird, als deren Folge die Bildung abnormer Quantitäten von Cholesterin-Neutralfettgemengen mit Vorherrschen der freien über das veresterte Cholesterin zustande kommt. Bei dem negativen pathologisch-anatomischen Nebennierenbefunde, der von *Scherer* erhoben wurde, muß die Annahme der Nebennierenrinde als etwa allein in Betracht kommender Sitz der Störung der Steuerung des Cholesterinstoffwechsels trotz der Angabe von *Bogaerts*, daß die bei dem Patienten festgestellte Muskelschwäche an die für *Morbus Addisoni* charakteristische Asthenie erinnert, wegfallen. Dies berechtigt aber noch keineswegs den Gedanken einer Störung der Cholesterin-Stoffwechselsteuerung von seiten des übrigen endokrinen Systems für den in Rede stehenden Fall aufzugeben. Es scheint vielmehr nicht einmal ausgeschlossen, daß bei dem innigen Zusammenspiel der hormonalen Drüsen auch die *Nebennierenrinde* funktionell mit in diese Steuerungsstörung einbezogen ist. Jedenfalls sollen diese Erwägungen ein Ansporn sein, in Hinkunft der pathologischen Anatomie, insbesondere der mikroskopischen Untersuchung des endokrinen Systems in seiner Beziehung zum Cholesterin- bzw. Lipoidstoffwechsel ein besonderes Augenmerk zuzuwenden.

Andererseits wird man auch daran denken müssen, ob nicht in unserem Falle — symmetrisch auftretend — primär-degenerative Veränderungen im Stammhirn (Pallidum) dadurch zur Ursache der Störung der endokrinen Steuerung des Cholesterinfettstoffwechsels würden, daß die betreffenden Regionen zu den Zentren dieser Steuerung direkt oder als Überleitungssysteme in Beziehung stünden.

¹ *Jeker, L.*: Pflügers Arch. **237**, 2 (1936). — ² *Fröhlicher, E. u. H. Süllmann*: Biochem. Z. **274**, 21 (1934).

Die durch konstitutionelle Krankheitsanfälligkeit bedingte primäre Entartung dieser Gebiete würde so zentral die Funktionsstörung des endokrinen Systems als zwischengeschalteter Steuerungsstation auslösen, als deren Folge dann die Abwegigkeit des intermediären Cholesterinfetttransportes im oben angedeuteten Sinne in Erscheinung trate.

Infolge verminderter Widerstandskraft würden so die primär erkrankten Pallida und das Kleinhirn, letzteres infolge seiner besonderen Lipoidaffinität, die zunächst bevorzugten Örtlichkeiten für die Ablagerung der Produkte des pathologischen Cholesterinfettstoffwechsels.

Erst in einem späteren Stadium würde die Erkrankung, die, anderen Stoffwechselkrankheiten (Gicht, Diabetes usw.) vergleichbar, progredient an Intensität zunimmt, zum Anlasse der geradezu *grandiosen Abscheidung* von *Cholesterinfettmassen* und der damit verbundenen *Entstehung von Hohlräumen im Kleinhirnmarke*, sowie der als *Cholesteringicht in* Erscheinung tretenden Bildung der *tumorähnlichen Sehnenknoten* der Extremitäten werden. Als Ursache der Auskrystallisation des Cholesterins aus dem ursprünglich im flüssigen Zustande befindlichen Cholesterinfettgemenge dürfte, ähnlich wie bei der Gallensteinbildung, ein Entmischungsvorgang in Betracht zu ziehen sein, der hier in der Schädigung des von der Cholesterinfettdurchtränkung betroffenen Gewebes seine physikalisch-chemische Vorbedingung fände.

Die geschilderte Cholesterinstoffwechselstörung scheint bei dem Patienten erst im 23. Lebensjahr bzw. im 12. Jahre nach Beginn der Erkrankung des Zentralnervensystems aufgetreten zu sein.

Aus obigen Ausführungen geht hervor, daß der von den Herren *van Bogaert* und *H. J. Scherer* entdeckte, von ihnen klinisch und pathologisch-anatomisch, von uns chemisch und nach allgemein pathologischen Gesichtspunkten bearbeitete Fall einer auf allgemeine intermediäre Cholesterinstoffwechselstörung beruhenden, neuen, von allen bisher bekannten *Lipoidosen* streng unterschiedenen und unterscheidbaren *Krankheitsform* entspricht, die wir nach ihren Entdeckern füglich als *allgemeine, unter Beteiligung des Zentralnervensystems mit Cholesteringicht einhergehende Cholesterinlipoidose vom Typus Bogaert-Scherer* bezeichnen möchten.
