

(Aus der neurologischen Abteilung des Institutes Bunge in Antwerpen [Vorstand: Dr. Ludo van Bogaert] und dem pathologisch-anatomischen Institute des Kaiser Franz Josef-Spitales in Wien [Vorstand: Dr. Fritz Paul].)

Beitrag zu einer vergleichenden Pathologie und Pathochemie der allgemeinen Cholesterinlipoidosen¹.

Von

Emil Epstein

unter Mitarbeit von Dr. med. Herbert Kreitner.

Mit 3 zum Teil farbigen Abbildungen und 3 Tabellen im Text.

(Eingegangen am 28. Dezember 1939.)

Vorliegende Mitteilung bildet eine Ergänzung des von mir und Lorenz veröffentlichten „Beitrages zur Pathologie und Pathochemie der cholesterinigen Lipoidosen vom Typus Bogaert-Scherer²⁺³“, insoferne es sich um die mit Cholesteringicht behaftete 60jährige Schwester B. V. E. (3) des damals mitgeteilten Falles V. E. (2) handelt.

Fall V. E., jetzt 56 Jahre alt, bot ähnlich, wie der von mir früher veröffentlichte und gemeinsam von Bogaert, Scherer und mir monographisch bearbeitete Fall V. P. (1)³ neben symmetrisch auftretenden Cholesteringichtknoten an den Sehnen der oberen und der unteren Extremitäten, als Folgezustand einer tiefer greifenden allgemeinen Cholesterinstoffwechselkrankung beträchtliche, zweifellos durch Cholesterineinlagerungen im Zentralnervensystem bedingte, progredient zunehmende Störungen der Innervation der Augenmuskel, der Zunge und der unteren Extremitäten.

Das gesamte Untersuchungsmaterial der drei Fälle V. P. (1), V. E. (2) und B. V. E. (3), sowie die Angaben über Krankengeschichte und klinische Beobachtung wurden mir von Herrn v. Bogaert zur Verfügung gestellt. Es sei ihm daher an dieser Stelle für das entgegengebrachte Vertrauen besonderer Dank ausgesprochen.

Nach kurzer Zusammenfassung der in den erwähnten Arbeiten mitgeteilten klinischen Erhebungen und pathologischen bzw. patho-chemischen Befunde von Fall V. P. (1) und V. E. (2), soll Fall B. V. E. (3) auf Grund von Ergebnissen neuer lipoidchemischer Untersuchungen

¹ Mit Unterstützung der Rockefeller Foundation für neuropathologische und pathochemische Forschungsarbeit auf dem Gebiete der allgemeinen Lipoidosen und der Neurologie.

² Epstein, E. u. K. Lorenz: Klin. Wschr. 1937 II, 1320--1323.

³ Epstein, E.: Virchows Arch. 298, 430 (1936). — Bogaert, Scherer u. Epstein: La forme cérébrale de la Cholesterinose généralisée. Paris: Masson & Cie. 1937.

(vgl. Tabelle 1) und unter Berücksichtigung der nächsten Blutverwandtschaft zu Fall V. E. (2) mit den Fällen V. P. (1) und Fall V. E. (2) einer vergleichend-pathologischen und pathochemischen Betrachtung unterzogen werden.

Fall V. P. (1). Der klassische Fall einer bis dahin unbekannten neuen Form einer allgemeinen Cholesterinlipidose, der mich zur Aufstellung des Begriffes der *Bogaert-Schererschen* Krankheit veranlaßte, betraf ein 1934 im 39. Lebensjahr stehendes männliches Individuum arischer Abkunft.

Krankengeschichte. Familiär neuropathische Belastung. Blutsverwandter Fall mit gleichartigem Krankheitsbild. Seit dem 12. Lebensjahr Zurückbleiben der geistigen Entwicklung, seit dem 17. Ataxien, später von ausgesprochen cerebellären Charakter, Sprachstörungen, Muskelatrophien. Im 23. Lebensjahr Auftreten von Xanthelasmen der Augenlider und eines xanthelasmatischen *Stars* beider Augen. Im 33. Lebensjahr Entwicklung *symmetrischer gichtknollenartiger Schnellungen* der Sehnen, zuerst der unteren, dann der oberen Extremitäten und harter bis tauben-eigroßer Knoten der Tibia rechts. Weiterhin zunehmende schlaffe Lähmungen sämtlicher Extremitäten, Fingernägel rissig, Haut blank, trocken, Auftreten beiderseitiger Facialislähmungen, Bulbärsymptome, Schluckbeschwerden, Dyspnoe usw., die schließlich 1935 den Tod des Individuums im 40. Lebensjahr herbeigeführt hatten. Eine blutsverwandte Base bietet das gleiche Krankheitsbild.

Auszug aus den pathologischen und mikroskopischen Befunden. In der Marksubstanz der Großhirnhemisphäre einzelne graue Stellen. Im Kleinhirnmark gelbliche Verfärbung ohne Grenzen, diffuse Durchtränkung des Gewebes mit einem Gemisch von Neutralfett und fettgelöstem Cholesterin mit Ausscheidung von Cholesterinkristallnüssen symmetrisch in der weißen Substanz der hinteren Kleinhirnhälften. Daneben ausgedehnte Entmarkungen. Ähnliche weniger hochgradige Veränderungen symmetrisch im Pallidum, Nucleus ruber, Hirnschenkelfuß, verlängertem Mark, Hals-, Brust- und Lendenmark. Degeneration der Pyramiden-seitenstrangbahn bzw. der Hinterstränge, im Halsmark auch der Vorderstränge.

Die *Sehnenknoten* bilden wallnußgroße Verdickungen. Querschnitt durch ockergelbe krystallinische Einlagerungen wie marmoriert aussehend. *Mikroskopisch:* Aufbau aus schmalen und breiteren durch Aufnahme von fettgelöstem Cholesterin aufgequollenen Bindegewebssträngen mit Ausscheidung massiger sudangefärbter Krystalle in erweiterten interfibrillären Spalträumen des Zwischengewebes. Im Gefrierschnitte unter gekreuztem Nicols diffuse Durchtränkung der Bindegewebsstränge mit isotropen Cholesterinfettgemischen, in deren Bereiche bei Betrachtung unter gekreuzten Nicols anisotrope krystallinische Drusen, halbkristallinische Tropfen und Einzelkrystallchen aufleuchten. — Nirgends Anzeichen eines granulomatösen Prozesses.

Die *chemische Untersuchung* ergab 16,21 g Gesamtcholesterin in 100 g Trockenpulver, bei einem Verhältnis von freiem Cholesterin: Cholesterinester wie 15,8: 0,38 = 41,6: 1 und einem Neutralfettgehalt von 18,8 g-%.

Der zweite veröffentlichte Fall V. E. (2) betrifft ein jetzt 56jähriges weibliches Individuum arischer Abkunft. Mutter zweier gesunder Descendenten, ohne Anzeichen einer Cholesterinstoffwechselkrankheit.

Krankengeschichte. Seit 10 Jahren häufige Kopfschmerzen. Diffuse Trübung der Cornea. Doppelsehen, kein Star, langsame Veränderung des Gangtypus. Nachschleppen des rechten Beines. Später Auftreten von Zittern im rechten Arme. Vor 5 Jahren Entfernung einer turbeneigroßen Geschwulst im Gebiete der Tricepssehne rechts. Allmähliche Abnahme des Körpermengewichtes um 10 kg.

Klinischer Status im November 1936. Pastöse Beschaffenheit der Hautdecken. Alveolarpyorrhöe. Kein Xanthelasma der Augenlider. In beiden Achillessehnen und über der Tuberositas tibiae rechts mäßig weiche, langgestreckte Geschwülste. Rechtsseitig an Hemiplegie erinnernde Bewegungsbehinderung mit Zitterbewegungen der rechten oberen Extremitäten. --- Fibrilläres Zittern der Zunge, Nystagmus, keine deutlichen Pyramiden- oder Kleinhirnsymptome. Keine Sensibilitätsstörungen.

Fortsetzung der Krankengeschichte. Weiterhin progredienter Verlauf des Nervenleidens. Kontinuierliche grobe Zitterbewegungen auch des rechten Beines. Augenmuskellähmungen, ferner Lippen und Lidflattern. Pupillen normal, Augenhintergrund normal. Probeexcision aus einem der Tunoren der Achillessehnen. Auszug aus dem mikroskopischen Befund von Schnittpräparaten der Probeexcision dieses Sehnenknotens. Durch Quellung verursachte Verbreiterung und Aufhellung der Bindegewebsbalken als Folge einer infiltrativen Durchtränkung derselben mit fettgelöstem Cholesterin, Auftreten sudanrot gefärbter Tröpfchen, in deren Innerem spärliche, im Polarisationsmikroskope unter gekreuzten Nicols aufleuchtende krallinische Ausscheidungen. Nur sehr spärliches Vorhandensein meist einreihig angeordneter Schaumzellen und ländlicher schmaler Schaumzellnesteder innerhalb der interfibrillären Zwischengewebsspalten. Keine granulomatösen Veränderungen. Die chemische Untersuchung der Schnengeschwulst ergab eine beträchtliche Anreicherung an Gesamtcholesterin auf 8,13 g in 100 g Trockenpulver bei einem Verhältnis von freiem Cholesterin: Cholesterinester von 8,13:0,1 = 81,3:1, somit einem grundsätzlich analogen Cholesterin-Cholesterinesterquotienten wie bei Fall V. P. (1) und einem Neutralfettgehalt von 5,88 g-%.

Fall B. V. E. (3), die 60jährige Schwester von Fall V. E. (2).

Krankengeschichte. Im 18. Lebensjahr angeblich erstes Auftreten von symmetrischen Geschwulstknoten beider Achillessehnen. Vor 10 Jahren Tumor in der Sehne des Extensors des Mittelfingers der rechten Hand, Konsistenz fest, vor 5 Jahren ähnlicher erbsengroßer Tumor in der Extensorsehne des Ringfingers der linken Hand. 1937 erste Untersuchung durch *v. Bogaert*. Damals walzenförmiger Tumor der Achillessehnen von derber Konsistenz links 6×2 cm, rechts $4,5 \times 1$ cm.

Klinischer Status im Februar 1938. Zeigt außer gichtknotenähnlichen Geschwüsten der Sehnen und einem leichten Tremor der rechten Hand keine auffälligen pathologischen Veränderungen. (Keine Augenveränderungen und keine krankhaften Störungen der Haut.) Probeexcision aus dem Tumor der Achillessehne rechts. Der linke Tumor nunmehr $6 \times 2,5$ cm. Konsistenz unverändert derb.

Die mikroskopische und chemische Untersuchung eines excidierten Stückchens des Cholesteringichtknotens der rechten Achillessehne von Fall B. V. E. (3).

1. Mikroskopischer Befund.

In den von *van Bogaert* eingesandten, mit Hämalaun-Eosin gefärbten Paraffinschnitten zeigt sich neben einer durch Verquellung zustande kommenden Verbreiterung der Bindegewebsbalken zu homogenen unregelmäßig begrenzten Aufhellungsarealen eine in der Faserrichtung erfolgte Auseinanderdrängung der Zwischengewebsbündel zu erweiterten Spalträumen. Innerhalb derselben längs gestellte, der Faserrichtung parallel gerichtete, endotheliale Wandhistiocyten in ausgesprochener, als Kernstreckung und Kernvermehrung in Erscheinung

tretender Wucherung. Netzförmige Auffaserung der Zwischengewebsbündel. Sternförmig verzweigte Reticulumzellen (retikuläre Histiocyten) in den Verknotungspunkten dieser Fasernetze.

In sudangefärbten Gefrierschnitten diffuse Rosafärbung der Aufquellungsareale und reichliches Vorhandensein greller Tröpfchen. Bei Betrachtung im Polarisationsmikroskop unter gekreuzten Nicols gleichmäßige Verfinsterung. — Nur ganz vereinzeltes Aufglitzern rudimentär entwickelter, den Bindegewebsbündelchen von außen aufgelagerte Cholesterinkristallchen. Überdies inmitten der mehrfach erwähnten Aufhellungsareale unregelmäßig rosettenförmig gestaltete doppelbrechende Cholesterinkristalldrusen.

2. Chemischer Befund.

Das Gesamtgewicht des eingesandten Trockenpulvers, das nach den in meinen früheren Mitteilungen enthaltenen Vorschriften hergestellt worden war, betrug 0,9373 g. Davon wurden 0,3391 g für die Cholesterinbestimmung nach Windaus-Fex und 0,5982 g für die erschöpfende Äther- und darauffolgende Alkoholextraktion verwendet.

Bezüglich der Einzelheiten der angewandten Untersuchungstechnik sei auf die erwähnten früheren Mitteilungen verwiesen. — Sämtliche Zahlenwerte sind auf 100 g Trockenpulver berechnet. Diese Art der Berechnung wurde im Hinblick auf die Ermöglichung einer einfachen und mühelosen Vergleichbarkeit der Untersuchungsergebnisse der Lipoidforschungsarbeiten verschiedener Forscher von mir seinerzeit in Vorschlag gebracht und allgemein angenommen.

Der Abdunstungsrückstand der Ätherfraktion betrug 17,6 g, der der Alkoholfraktion 5,8 g, die Summe der Abdunstungsrückstände beider Fraktionen 23,4 g. — Die Zahlen für die Abdunstungsrückstände entsprechen demnach in annähernden Werten den bezüglichen Befunden des Knotens der Tricepssehne des schwesterlichen Falles V. E., siehe Tabelle 1.

Tabelle 1.

	Die Abdunstungsrückstände der äther- und alkohollöslichen Lipoidfraktion in Gramm auf 100 g Trockensubstanz			
	Abdunstungsrückstand der ätherlöslichen Lipoidfraktion	Abdunstungsrückstand der alkohol-löslichen Lipoidfraktion	Summe der äther- und alkohollöslichen Lipoidfraktionen	Verhältnis von Ätherabdunstungsrückstand zu Alkoholabdunstungsrückstand
Knoten der Achillessehne, Fall B. V. E.	17,6	5,8	23,4	3 : 1
Knoten der Tricepssehne, Fall V. E. .	15,14	6,65	21,79	2,3 : 1

Die ermittelten Cholesterinwerte der Sehnenknoten beider Fälle (siehe Tabelle 2) geben zwar eine grundsätzliche Übereinstimmung, weichen aber in Einzelheiten, die mit den übrigen Befunden weiter unten

ausführlicher erörtert werden sollen, sehr beträchtlich voneinander ab. Sie betragen für Fall B. V. E. (3) an Gesamtcholesterin 4,86 g-%, an freiem Cholesterin 2,67, an Estercholesterin 2,2 g-%, für Fall V. E. (2) an Gesamtcholesterin 8,13 g-%, an freiem Cholesterin 8,13 g-%, an Cholesterinestern unter 0,1 g-% in 100 g Trockenpulver. Das Verhältnis von freiem Cholesterin: Cholesterinester für Fall B. V. E. (3) 1,2 : 1, für Fall V. E. (2) = 81,3 : 1 (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2.

	Cholesterinwerte in Gramm auf 100 g Trockensubstanz			
	Freies Cholesterin	Ester-cholesterin	Gesamt-cholesterin	Verhältnis von freiem Cholesterin : Cholesterinester
Tumor der Achillessehne, Fall B. V. E.	2,67	2,2	4,86	1,2 : 1
Tumor der Tricepssehne, Fall V. E.	8,13	Spur unter 0,1	8,13	81,3 : 1

In Weiterführung der hiermit angebahnten Betrachtungsweise folgt nun der *Vergleich der mikroskopischen Befunde der Sehnenknoten von Fall V. P. (1), Fall V. E. (2) und Fall B. V. E. (3)*.

Die Sehnenknoten der drei Fälle zeigen übereinstimmend einen Aufbau aus mehr oder minder gequollenen und dadurch verbreiterten Bindegewebssträngen als Folgezustand einer infiltrativen Durchtränkung mit einem Gemenge aus Neutralfett und fettgelöstem Cholesterin. Während aber bei *Fall V. P. (1)* in den beträchtlich erweiterten Spalträumen zwischen den weit auseinander gedrängten Zwischengewebsbündeln doppelbrechende, unter gekreuzten Nicols hell aufleuchtende *Cholesterinkristallmassen* zu sehen sind, bilden die Auskristallisationen aus dem Neutralfettcholesteringemisch der Sehnenknoten der Fälle B. V. E. (3) und V. E. (2) nur *rudimentär entwickelte Nadelchen bzw. halbkristallinische Tröpfchen*.

Und während bei *Fall V. P. (1)* und *V. E. (2)* nur im Grenzgebiete der Cholesterineinklagerungen bzw. Gewebsfiltrate relativ *spärliche Schaumzellen* zu sehen sind, die vielfach noch als in Reizwucherung und in *xanthelasmatischer Umwandlung* begriffene einreihig angeordneten *Wandhistiocyten* der schmalen interfibrillären Spalträume zu erkennen sind, finden sich bei Fall B. V. E. in den durch Auseinanderdrängung der Zwischengewebsstränge erweiterten Spalträumen ausgedehnte Lager xanthelasmatischer Schaumzellen (s. Abb. 1 und 2).

Der Aufklärung des engen Zusammenhangs der chemischen Befunde gewissermaßen als Ausdruck des pathologisch physiologischen Geschehens mit den morphologischen Bildern als den Endprodukten dieser Vorgänge im Gewebe dient der Vergleich der gegensätzlichen Beziehungen der

lipoidchemischen Befunde der Sehnenknoten von Fall V. P. (1), Fall V. E. (2) und Fall B. V. E. (3) zueinander, sowie zu den Normalzahlen einer unveränderten Sehne (4) und den Lipoidwerten der Einlagerungen bei allgemeiner Xanthelsamatose vom Typus Schüller-Christian (5, 6).

In notwendiger Ergänzung der an den Cholesteringichtknoten der Sehnen der Fälle V. P., V. E. und B. V. E. erhobenen Befunde haben

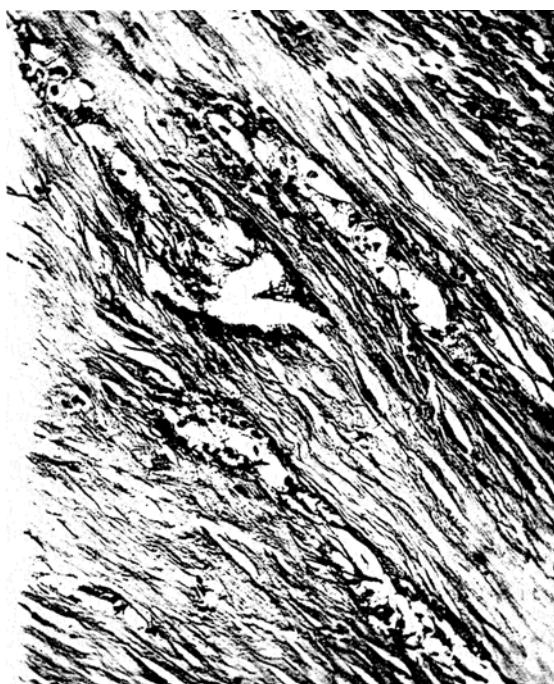


Abb. 1. Fall V. E. (2). Geschwulst der Tricepssehne. Reizwucherung der histiozytären Endothelen der Lymphspalten des Zwischengewebes. Teilweise Umwandlung dieser Zellen in Schaumzellen. Hämalaun-Eosinfärbung, Trockensystem, 200fache Vergrößerung.
(Aus Klin. Wschr. 1937 II, 1321.)

wir als Vergleichsbeispiel eine normale unveränderte Achillessehne eines im 18. Lebensjahre an Herzfehler verstorbenen jungen Mannes lipoidchemisch untersucht und die hierbei ermittelten Werte, zusammen mit den Zahlenwerten der Sehnenknoten in die folgende Übersichtstabelle eingetragen, die das gesamte, von mir untersuchte Vergleichsmaterial umfaßt.

Die Gesamtmenge des Trockenpulvers der Normalsehne betrug 1,2177 g, davon wurden 0,7862 g der Bestimmung des Äther- und Alkoholabduktionsrückstandes, sowie der Phosphor- und Phosphatidwerte und 0,4315 g der Ermittlung des Gehaltes an Cholesterin und Cholesterinestern nach Windaus-Fex zugeführt. — Die ätherlöslichen Neutralfette (Restfette) wurden, wie in meinen früheren Untersuchungen,

aus der Differenz von Äthergesamtrückstand minus ätherlöslichen Phosphatiden plus Gesamtcholesterin berechnet.

Die hohen Werte der Abdunstungsrückstände der den Sehnengichtknoten entstammenden ätherlöslichen Extraktfraktion von Fall V. P. (1) mit 36,5 g-%, von Fall V. E. (2) mit 15,1 g-% und von Fall B. V. E. (3) mit 17,6 g-% gegenüber 5,6 g in 100 g Trockenpulver der Normalsehne und deren mengenmäßiges Überwiegen über die Abdunstungsrückstände der alkohollöslichen Lipoidfraktion mit 8,75, 6,65, 5,8, 1,8 g-% bestätigen



Abb. 2. Fall B. V. E. (3). Gewebsknoten der Achillessehne. Ausgedehnte Lager von xanthelasmatischen Schaumzellen innerhalb der durch Auseinanderdrängung der Zwischengewebsstränge erweiterten Spalträume. Hämalaun-Eosinfärbung. Trockensystem, 200fache Vergr.

die für Fall 1 und 2 bereits bekannte Tatsache auch für Fall B. V. E. (3), daß die ätherlöslichen Fette und Lipide das Hauptkontingent der in den Sehnennodoten vorhandenen Lipoidfettmenge bilden. — Die gravimetrisch bestimmten Werte von *Gesamtcholesterin* mit 16,21 g in 100 g Trockenpulver für Fall V. P. (1), 8,13 g-% für Fall V. E. (2), 4,86 g-% für Fall B. V. E. (3) gegenüber 0,75 g-% der Normalsehne, vereinigt mit dem überwiegenden Vorhandensein von 18,8 bzw. 11,2 g-% Neutralfett für Fall 1 und 3 und dem relativ sehr reichlichem Vorhandensein von 5,88 g Fett für Fall 2, beweisen darüber hinaus speziell, daß das Cholesterin und Neutralfett jene Stoffe sind, die die Histopathogenese der Sehnennodoten ursächlich beeinflußt haben.

Tabelle 3. Übersichtstabelle. Gehalt des untersuchten Gewebes Phosphatidgemenge, ätherlöslichen Restsubstanzen (Neutralfett + gemenge in Gramm auf

Ausgangsmaterial	Schrifttumangaben	Gesamtmenge des Untersuchungsmaterials	Ätherlösliche Lipoidfraktion, Abundanzrückstand	Freies Cholesterin	Estercholesterin (geb. Cholesterin)
1. Sehnentumor, Typus Bogaert-Scherer, Fall 1, V. P., im 40. Lebensjahr	Epstein, E.: Virchows Arch. 298 , 430 (1936)	8,48 g (Trockenpulver)	36,52	15,8	0,38
2. Sehnentumor, Typus Bogaert-Scherer, Fall 2, V. E., 56 Jahre alt	Epstein, E. u. K. Lorenz: Klin. Wschr. 1937 II , 1320	1,123 g (Trockenpulver)	15,14	8,13	Spuren (unter 0,1)
3. Sehnentumor, Fall 3, B. V. E., 60 Jahre alt [Schwester von V. E. (2)]	Epstein, E.: Die vorliegende Veröffentlichung, 1940	0,973 g (Trockenpulver)	17,6	2,67	2,2
4. Normale Achillessehne (6)	Epstein, E.: Die vorliegende Veröffentlichung, 1940	1,21 g (Trockenpulver)	5,6	0,6	0,15
5. Einlagerungsmassen der Dura mater, Schüller-Christiansche Krankheit, Fall Chiari I	Chiari, H. v.: Verh. dtsch. path. Ges. 1930 , 317. — Epstein, E. u. K. Lorenz: Z. physiol. Chem. 190 , 44 (1930)	1,894 g (Trockenpulver) = 6,9 g formalinfixierte Feuchtsubstanz	34,7	3,2	15,3
6. Knochenmarks-knoten, Schüller-Christiansche Krankheit, Fall Chiari II	Chiari, H. v.: Virchows Arch. 288 , 527 (1933). — Epstein, E.: Virchows Arch. 298 , 430 bzw. 434, 436 (1936)	0,673 g (Trockenpulver) = 2,899 Feuchtsubstanz	47,7	2,2	21,9
7. Normalmilz	Epstein, E. u. K. Lorenz: Z. physiol. Chem. 192 , 145 (1930)	4,154 g (Trockenpulver) = 26 g Feuchtsubstanz	6,75	0,62	0,29

Von geradezu entscheidender Bedeutung für die Systematik der in Betracht kommenden Krankheitstypen erweist sich aber das Verhältnis von freiem Cholesterin: Cholesterinestern, das bei den vorwiegend extracellulären Cholesterineinlagerungen der Sehnennknoten der klassischen Fälle vom Typus Bogaert-Scherer V.P.(1) und V. E. (2) 41,6 bzw. 81,3 : 1 beträgt, bei den vorwiegend intracellulären Einlagerungen der Dura

an ätherlöslichen Gesamtlipoiden, an Cholesterin, ätherlöslichem Fettsäuren) und an ätherlöslichem alkohollöslichem Phosphatid - 100 g Trockensubstanz.

Gesamtcholesterin	Freies Cholesterin : Estercholesterin	Ätherlösliches Phosphatidgemenge	Ätherlösliche Restfette = Neutralfett	Neutralfett : Gesamtcholesterin	Alkohol-lösliche Lipoidfraktion, Abduktionsrückstand	Alkohol-lösliche Phosphatide	Gesamtphosphatide	Summe der äther- und alkohol-löslichen Substanzen
16,21	41,6 : 1	1,25	18,8	1,16 : 1	8,75	3,44	4,7	45,27
8,13	81,3 : 1	1,113	5,88	0,72 : 1	6,65	2,5	3,6	21,79
4,86	1,2 : 1	0,92	11,2	2,4 : 1	5,8	—	—	23,4
0,75	4 : 1	0,36	4,49	5,9 : 1	1,8	—	—	7,4
18,5	1 : 4,75	1,64	5,41	0,27 : 1	3,7	2,2	3,8	38,4
24,1	1 : 10	Spuren	8,5	0,35 : 1	5,7	—	—	53,4
0,91	2,11 : 1	1,66	4,16	4,5 : 1	10,5	4,05	5,71	17,25

mater und Knochenmarksknoten der Fälle vom Typus Schüller-Christian Chiari I (5) und Chiari II (6), dagegen 1 : 5 bis 1 : 10 ausmacht. Daraus ergibt sich ein durchgreifender und grundsätzlicher Gegensatz der pathochemischen Histogenese der extracellulär-infiltrativen Cholesterin-Durchtränkungslipoidose vom Typus Bogaert-Scherer, charakterisiert durch das Überwiegen von freiem Cholesterin über Cholesterinestern (Gruppe I)

und der intracellulär-xanthelasmatischen Cholesterinester-Speicherungslipoidose vom Typus Schüller-Christian, gekennzeichnet durch das massenhafte Auftreten xanthelasmatischer Schaumzellen und das Überwiegen von Cholesterinestern über freies Cholesterin (Gruppe II).

Weitere hier nicht berührte Repräsentanten der beiden Gruppen bilden die Fälle von *extracellularärer* (Gruppe I) und *intracellularärer xanthelasmatische Cholesterinose* der Haut (Gruppe II).

Das entgegengesetzte Cholesterinester-Cholesterinverhältnis, das die beiden Gruppen grundsätzlich scheidet, entspricht der von mir entdeckten und gelegentlich der 26. Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft 1931 in München (s. den betreffenden Tagungsbericht S. 331) mitgeteilten Gesetzmäßigkeit, nach der die Bildung xanthelasmatischer (cholesteriniger) Schaumzellen das Überwiegen der Cholesterinester zur Voraussetzung hat, da nur die hydrophilen Ester vereinigt mit den hydrotropen Fettsäuren in feinster Tröpfchendispersion im Innern der Zelle zu schaumigen Einlagerungen gelangen können, niemals aber die freien Cholesterine als solche, da diese als streng hydrophobe Stoffe in dem flüssigen Medium der Zell- und Gewebslymphé nicht dispergiert werden können und daher auch nicht geeignet sind, das Zellplasma schaumig umzuwandeln.

An der Tatsache, daß dieses Gesetz die Pathogenese beider Krankheitsgruppen unzweifelhaft und prinzipiell beherrscht, ändert das stellenweise Auftreten von Schaumzellen bei Fällen der Gruppe I ebensowenig, als das vereinzelter Vorkommen krystallinischer Ausscheidungen von freiem Cholesterin bei Fällen der Gruppe II, Erscheinungen, deren Ursache in einem lokal bedingten Sonderchemismus der betroffenen Gewebsstellen zu suchen ist.

In Bestätigung einer allgemeinen Gültigkeit der erörterten Gesetzmäßigkeit haben Fröhlicher und Süllmann bei Verzar in Basel¹ darauf hingewiesen, daß die physiologische Aufnahme von Cholesterin in die Zellen des Darmtraktes bei der Cholesterinresorption das reichliche, im Mittel 51% des Gesamtcholesterin betragende Vorhandensein von Cholesterinestern zur Voraussetzung hat.

Fall B. V. E. (3) nimmt verglichen mit dem nächst blutsverwandten Fall V. E.,(2) und Fall V. P. (1) insoferne eine Sonderstellung im System ein, als bei den Sehnennknoten dieses Falles das Überwiegen des freien Cholesterins über Cholesterinester in dem Verhältnis von 1,2 : 1 gegenüber 81,3 bzw. 41,6 : 1 mengenmäßig in sehr weitem Abstande in Erscheinung tritt, insbesondere wenn in Betracht gezogen wird, daß die von uns untersuchte Normalsehne (4) in dem Verhältnis von freiem Cholesterin : Estercholesterin = 4 : 1 gegenüber 1,2 : 1 bei Fall B. V. E. (3) ein Esterdefizit aufweist. Andererseits fällt für die Beurteilung des Falles B.V.E.(3) in bezug auf die Annäherung an die beiden anderen Fälle V. P. (1) und V. E. (2) der relativ hohe Neutralfettgehalt der untersuchten Sehnen-

¹ Fröhlicher u. Süllmann: Biochem. Z. 274, 21 (1934).

knoten mit 11,2 g-% für Fall B. V. E. (3), mit 18,8 g-% für Fall V. P. (1) und mit 5,88 g für Fall V. E. (2) sehr beträchtlich in die Waagschale, da sich aus unseren Untersuchungen ein relativ hohes Verhältnis von Neutralfett: Gesamtcholesterin zugunsten der Neutralfette in den Einlagerungen der Sehnenknoten von Fall V. P. (1) mit 1,16 : 1, V.E. (2) mit

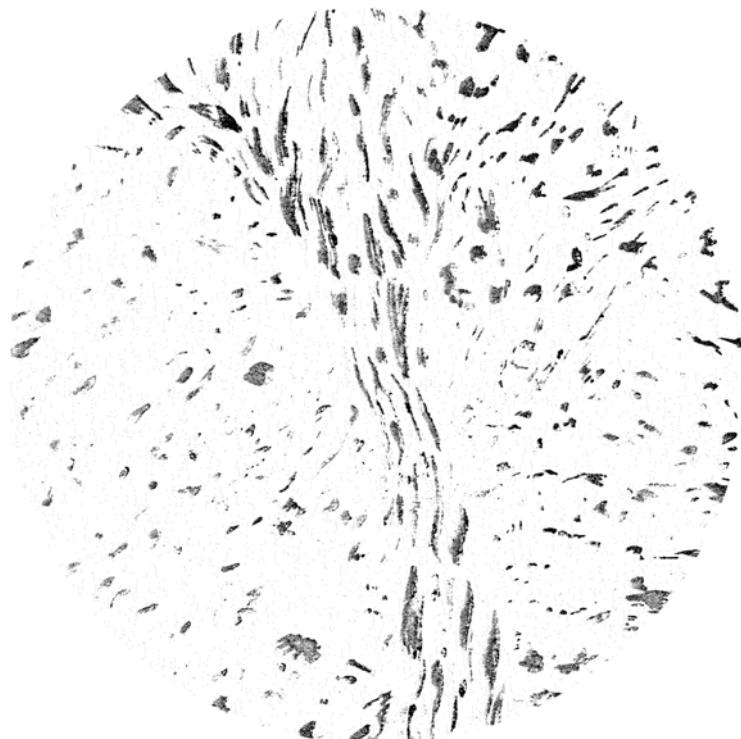


Abb. 3. Fall B. V. E. (3). Cholesteringichtknoten der Achillessehne. Diffuse Durchtränkung und unregelmäßig tropfige Einlagerungsmassen im Zwischengewebe. Sudan gefärbter Gefrierschnitt, 200fache Vergrößerung.

0,72 : 1 und B. V. E. (3) mit 2,4 : 1 der Gruppe I ergibt, ein Verhältnis, das diese Fälle streng von den Fällen der Gruppe II von Schüller-Christian-scher Krankheit scheidet, bei denen die untersuchten Einlagerungsmassen ein Verhältnis von Neutralfett: Gesamtcholesterin wie 0,29 : 1 bzw. 0,35 : 1 aufweisen.

Diese Verhältniszahlen finden in den bekannten morphologischen Befunden der Gewebsveränderungen ein beredtes Spiegelbild. Sie zeigen in bemerkenswerter Weise, daß bei den Fällen von extracellulärer Cholesterindurchtränkungslipidose vom Typus Bogaert-Scherer V. P. (1) und V. E. (2), sowie bei Fall B. V. E. (3) bei weitem größere Fettmengen

notwendig sind, als bei den *intracellulär xanthelasmatischen Cholesterinesterspeicherungslipoidosen des Typus Schüller-Christian*. Den Fetten kommt bei der ersten Gruppe wesentlich die Funktion unerlässlich notwendiger Lösungsmittel für das zur Krystallisation neigende hydrophobe Cholesterin zu, indem sie die Bindegewebsdurchtränkung mit Cholesterinfettgemengen bzw. deren tropfige Einlagerungen in den Zwischen-gewebsspalträumen ermöglichen, die in sudangefärbten Gefrierschnitten als diffuse Blaßrosafärbung des Zwischengewebes bzw. grellrot gefärbte unregelmäßig tropfige Einlagerungsmassen in Erscheinung treten (s. Abb. 3).

Bei Gruppe II, deren Einlagerungsmassen wesentlich von xanthelasmatischen Schaumzellen gebildet werden, sind die Fette als Lösungsmittel in diesem Ausmaße entbehrlich, da die Cholesterinester nach den Untersuchungen *Pfeiffers*¹ an sich feintropfig in Erscheinung treten und daher mit wenig Fett vermengt als feindisperse Emulsoide im Inneren des Zellplasmas der mesenchymatischen Reticulumzellen (Histiocyten) eingelagert bzw. aufgebaut werden können. Ebenso genügen für das nur ein Fünftel bis ein Zehntel des Gesamtcholesterins betragende freie Cholesterin relativ geringe Fettbeimengungen, um gemeinsam mit den Phosphatiden und der Gewebslymphe als Lösungs- bzw. Dispersionsmittel zu dienen. — Die Frage nach einer Erklärung des Zustandekommens der chemischen Vorgänge, die für die Fälle von Gruppe I bei Überwiegen von freiem Cholesterin über Cholesterinester und Vorhandensein größerer Fettmengen zur infiltrativen Durchtränkung der Zwischen-gewebsfibrillen bzw. Ausscheidung von Cholesterinfettgemengen und Cholesterinkrystallen in den interfibrillären Spalträumen des Zwischen-gewebes, für die Fälle von Gruppe II bei Überwiegen der Cholesterinester über freies Cholesterin und Vorhandensein niedriger Fettbeimengungen zur Bildung xanthelasmatischer Schaumzellen und zu spärlichen Krystallisationen führen, läßt sich vermutungsweise dahin beantworten, daß es zwei grundsätzlich verschiedene Arten zentralnervös bedingter Steuerungsstörungen des Cholesterinstoffwechsels geben müsse, die zwar bei beiden Gruppen zu vermehrter Cholesterinbildung, bei Gruppe I aber neben dieser vermehrten Cholesterinbildung zu einem fortschreitenden Schwunde der Lipasen und esterbildenden Fermente (möglicherweise identische Fermente) Anlaß geben, bei Gruppe II — gerade entgegengesetzt — zur Ankurbelung einer im Überschuß stattfindenden Produktion von Lipasen und esterbildenden Fermenten führen.

Bei der vorwiegend extracellulären Cholesterinose von Typus Bogaert-Scherer, Gruppe I würde der fortschreitende Schwund der Lipasen und Veresterungsfermente verhindern, daß das für das hydrophobe Cholesterin als Lösungsschmiere unerlässliche Neutralfett zur Aufspaltung und Veresterung gelangt.

Bei der vorwiegend intracellulären xanthelasmatischen Cholesterinlipoidose vom Typus Schüller-Christian und der Haut (Gruppe II) würden infolge des Über-

¹ Pfeiffer: Biochem. Z. 201, 424 (1928).

schusses an Lipasen und esterbildenden Fermenten die bei fortschreitender Aufspaltung des Neutralfettes frei werdenden Fettsäuren nicht nur zur vermehrten Cholesterinveresterung, sondern auch zur Aufrechterhaltung des sauren Charakters der Cholesterinesterfettgemenge Anlaß geben, der sie als hydrotroper Faktor im besonderen Maße befähigen würde, in feinster Dispersion die histiocytären Reticulumzellen des Zwischengewebes in xanthelasmatische Schaumzellen umzuwandeln.

Im Sinne dieser Betrachtungsweise bildet Fall B. V. E. (3) gegenüber V. P. (1) und V. E. (2) insoferne ein belehrendes Beispiel, als er zeigt, daß bei diesem Falle mit relativ reichlicher Schaumzellenbildung der Lipaseschwund entweder noch nicht so weit vorgeschritten oder überhaupt im minderen Maße zur Entwicklung gelangt ist, als bei Fall V. P. (1) und V. E. (2). Es würde von größtem Interesse sein, in einem späteren Zeitpunkte an einem excidierten Sehnengeschwulststückchen die Bestimmungen von freiem Cholesterin, Estercholesterin und Neutralfett nochmals vorzunehmen, da auch in diesem Falle eine Progredienz des pathologischen Prozesses nicht ausgeschlossen erscheint. Zur Verhinderung einer irrtümlichen Beurteilung der im vorhergehenden mitgeteilten Erwägungen sei festgestellt, daß Fall B. V. E. (3) auf Grund seiner Symptomatologie keineswegs als Typus Bogaert-Scherer aufzufassen ist.

Der Typus der *Bogaert-Schererschen* Krankheit entspricht einem fest umrisstenen Krankheitsbilde, dessen klinische, pathologische und pathochemische Symptomatologie von *van Bogaert*, *Scherer* und *mir* eindeutig festgelegt wurde und sich folgendermaßen zusammenfassen läßt.

Familiär neuropathische Belastung. Ähnliche bzw. gleichartige Erkrankungen in der Blutsverwandtschaft. Auf viele Jahre zurückreichende Störungen der geistigen und körperlichen Entwicklung. Frühzeitiges Auftreten von Innervationsstörungen der Muskeln der oberen und unteren Extremitäten.

Gleichfalls frühzeitiges, auf viele Jahre zurückreichendes Auftreten symmetrischer Cholesteringichtknoten der Sehnen der oberen und unteren Extremitäten. Anwachsen bis zu Orangengröße. Auftreten xanthelasmatischer Hautknoten und Bildung xanthelasmatischer Katarakte¹. Fortschreiten der degenerativen Gehstörungen und der Abnahme der geistigen Fähigkeiten und Funktionen. Sub finem progredierter Kräfteverfall und Auftreten bulbärer Symptome.

Befunde der Cholesteringichtknoten. Querschnitt durch ungleichmäßig verzackte, ockergelbe, krystallinisch mattglänzende Cholesterineinlagerungen, wie marmoriert erscheinend. — Mikroskopisch schmälere und breitere, durch Aufnahme von fettgelöstem Cholesterin aufgequollene Bindegewebsstränge. — In engeren und umfangreicherem Spalträumen krystallinische Abscheidungen von Cholesterin. — In deren Umgebung vielfach direkt angrenzende Fremdkörperriesen- und Schaumzellen.

Durch Obduktion, mikroskopische sowie durch chemische Untersuchung des Zentralnervensystems festgestellte Befunde: Diffuse Gewebsdurchtränkung mit Cholesterinfettgemengen und Auftreten mächtiger Cholesterinfetteinlagerungs herde mit mehr oder minder reichlicher Auskristallisation von Cholesterinkristallen im Bereich von Pallidum, Hirnschenkelfuß, Nucleus dentatus cerebelli, Rhombencephalon, Medulla oblongata, Cervical- und Brustmark usw. Fehlende Beteiligung des mesenchymatischen Bindegewebs- bzw. Histiocytenapparates.

¹ Vgl. auch *Hallervorden*: Z. Neur. 161, 384 (1937).

Stellenweise und umfänglichere degenerative Entmarkungen mit unscharfer Begrenzung gegen die Umgebung im erwähnten und im benachbarten Bereiche der Infiltrations- bzw. Einlagerungsherde. Degenerative Zellblähung der Ganglienzellen, Auftreten reichlicher aus Gliazellen hervorgegangener xanthelasmatischer Cholesterinphagocyten im Kleinhirn und Rückenmark.

Fall B. V. E. bietet außer dem auf Jahre zurückreichenden Auftreten symmetrischer Cholesterinsehnenknoten keinerlei Anzeichen einer Allgemeinerkrankung. Insbesondere fehlen nervöse Symptome, die auf herdförmige cholesterinige Einlagerungen und degenerative Veränderungen im Bereich des Hirnstammes, Kleinhirnes, der Medulla usw. schließen lassen würden, wie sie das Krankheitsbild des Typus Bogaert-Scherer wesentlich charakterisieren. Wenn auch der morphologische Befund der cholesteringichtknotenähnlichen Sehnengeschwülste weitgehende Ähnlichkeit mit den Sehnennknotenbefunden der Fälle vom Typus Bogaert-Scherer V. P. (1) und V. E. (2) bietet, so weicht dieser, sowie insbesondere auch das Ergebnis der chemischen Untersuchungen in zweifacher Hinsicht von diesen Befunden ab.

1. In dem *Auftreten relativ umfänglicher Schaumzellennester* neben der allerdings auch in diesem Falle überwiegenden Bildung von Durchtränkungsarealen der Zwischengewebsfasern und von Einlagerungen tropfiger Cholesterinfettgemenge in den interfibrillären Spalträumen des Sehnenzwischengewebes.

2. In dem morphologischen Befunde der vermehrten Schaumzellenbildung entsprechend *niedrigem Verhältnisse von freiem Cholesterin zu Cholesterinestern* von 1,2 : 1 gegenüber 40 : 1 bzw. 81,3 : 1 bei Fall V. P. (1) bzw. V. E. (2).

Dessen ungeachtet steht Fall B. V. E. (3) unter Hinweis auf die nächst blutsverwandtschaftliche (schwesterliche) Beziehung zu Fall V. E. (2), einem typischen Falle von *Bogaert-Schererscher Krankheit*, konstitutions- und erbbiologisch näher, als es seine insbesondere in Beziehung auf zentralnervöses Befallensein so lückenhafte Symptomatologie anzuseigen scheint. Es handelt sich jedenfalls um eine in einem Stadium minderer Entwicklung zum Stillstande gekommene Störung der allgemeinen Cholesterinstoffwechselsteuerung oder zumindest um eine Aberration des normalen Cholesterinstoffwechsels in eine Richtung, in der die Entwicklung zu Typus Bogaert-Scherer gelegen ist.

Späteren Forschungsarbeiten obliegt es, der Lösung der Frage näherzutreten, ob die grundsätzlich *differenten* Steuerungsstörungen des Cholesterinstoffwechsels bei den beiden Krankheitsgruppen von vorwiegend extracellulärer Cholesterin- und vorwiegend intracellulärer Cholesterinesterlipoidose in Anbetracht der in der Familienanamnese regelmäßig immer wieder vermerkten erbbiologischen Hinweise in einer *erbmäßig* primär degenerativen Erkrankung *differenter* Zentren bzw. zentraler Systeme ihre Ursache finden, deren supponierter Sitz auf Grund der vorliegenden pathologisch anatomischen Befunde im Bereich

des Pallidum, des Hirnschenkelfußes, des vorderen Anteiles des Rhombencephalon bzw. Tegmentum und der Medulla oblongata zu suchen sein könnte.

Die Theorie einer allgemeinen Granulomatose als primäre Krankheitsursache ist aus Gründen, die ich an anderer Stelle ausführlicher zu behandeln Gelegenheit nehmen werde, für die Pathogenese sowohl der vorwiegend extracellulär infiltrativen (Typus Bogaert-Scherer), als auch der intracellulär xanthelasmatischen Cholesterinlipoidose (Typus Schüller-Christian, Xanthelasma der Haut) entschieden abzulehnen.

Ich möchte die vorliegende Mitteilung nicht abschließen, ohne aus Gründen einer einheitlichen Namensgebung für die auf Störung der zentralen Cholesterinstoffwechselsteuerung zurückzuführenden allgemeinen Cholesterinlipoidosen folgendes Einteilungsschema in Vorschlag zu bringen.

Wenn auch vom streng chemischen Gesichtspunkte aus das reine Cholesterin nicht als Lipoide zu betrachten ist, so halte ich es bei der Ähnlichkeit seiner physikalischen Eigenschaften, sowie insbesondere bei der pathogenetischen Beziehung des Cholesterins und seiner Ester, die man füglich zu den Lipoiden zu zählen berechtigt ist, zu Erkrankungsformen, die klinisch und pathologisch-anatomisch mit den phosphatidigen und cerebrosidzelligen Lipoidosen in eine Gruppe zusammengefaßt werden, vom allgemein pathologischen Standpunkte aus für gerechtfertigt, die bisher von mir und anderen gelegentlich gebrauchte Bezeichnung „Cholesterinosen“ durch die allgemeinere Benennung „Cholesterinlipoidosen“ zu ersetzen.

Im folgenden das Einteilungsschema:

Allgemeine Cholesterinlipoidosen.

I. Allgemeine vorwiegend extracellulär infiltrative Cholesterindurchtränkungslipoidosen,

- a) des Zentralnervensystems und der Sehnen (Typus Bogaert-Scherer),
- b) der Haut (*Urbachs* extracelluläre „Cholesterinose“).

II. Allgemeine vorwiegend intracelluläre, („xanthelasmatische“) Cholesterinester-Speicherungslipoidosen,

- a) des Zentralnervensystems und der inneren Organe (Typus Schüller-Christian),
- b) der Haut (Xanthelasmatose der Haut).

Anhang: Regionär lokalisierte Schaumzellenbildung.

Zusammenfassung.

1. Besprechung und vergleichende Betrachtung über die pathochemicalen und pathologischen Befunde der beiden Fälle V. P. (1) und V. E. (2) von vorwiegend extracellulär infiltrativen Cholesterindurchtränkungslipoidosen vom Typus Bogaert-Scherer und dem Falle B. V. E. (3) von familiärer Cholesterinsehnergicht.

2. Aus dem chemischen, dem allgemein pathologischen und morphologischen Befunde und der Gesetzmäßigkeit, nach der die Bildung

xanthelasmatischer (cholesteriniger) Schaumzellen das Überwiegen der Cholesterinester über freies Cholesterin zur Voraussetzung hat, ergibt sich die grundsätzliche Trennung der beiden Hauptgruppen der allgemeinen Cholesterinlipoidosen in Gruppe I der extracellulär infiltrativen Cholesterindurchtränkungslipidose vom Typus Bogaert-Scherer (und der Haut), gekennzeichnet durch das Überwiegen von freiem Cholesterin über Cholesterinester und in Gruppe II von intracellulär-xanthelasmatischer Speicherungslipidose vom Typus Schüller-Christian (und der Haut) charakterisiert durch das massenhafte Auftreten xanthelasmatischer Schaumzellen und das Überwiegen von Cholesterinestern über freies Cholesterin.

3. Fall B. V. E. (3) hat mit Fall V. P. (1) und Fall V. E. (2), beide vollentwickelte Formen von *Bogaert-Schererscher* Krankheit, das symmetrische Auftreten von Cholesteringichtknoten der Sehnen gemeinsam.

4. Fall B. V. E. (3) ist mit Rücksicht auf die nächst blutsverwandtschaftliche (schwesterliche) Beziehung zu Fall V. E. (2) als Fall von familiärer Cholesterinsehnengicht aufzufassen.

5. Fall B. V. E. (3) kann aber im Hinblicke auf das Fehlen zentralnervöser Innervationsstörungen, die auch auf das Nichtvorhandensein von Cholesterindurchtränkungsarealen bzw. Einlagerungen im Hirnstamme, Kleinhirn, Rückenmark usw. schließen lassen, nicht als Typus Bogaert-Scherer angesprochen werden.

6. Andererseits steht fest, daß es gewisse sehr nennenswerte morphologische und auch pathochemische Paralellismen mit den chemischen Veränderungen der Sehnengichtknoten der Fälle von Typus Bogaert-Scherer gibt, die es als gerechtfertigt erscheinen lassen, eine wenigstens rudimentäre Umstellung des Cholesterinfettstoffwechsels in der Richtung der für diesen Typus charakteristischen *erbiologisch* verankerten, zentralnervös bedingten Steuerungsstörung des Cholesterinstoffwechsels anzunehmen.

7. Unter anderem ist es das chemisch und morphologisch so kennzeichnend in Erscheinung tretende relative Überwiegen des Neutralfettes im Verhältnisse von Neutralfett zu Gesamtcholesterin der Fälle der Gruppe I gegenüber der Fälle der Gruppe II, das den Fall B. V. E. (3) in seiner Stellung im System der allgemeinen Cholesterinlipoidosen den Fällen der Gruppe I näherbringt.

8. Die chemischen Vorgänge, die zu dem grundsätzlich entgegengesetzt gerichteten Cholesterinester-Cholesterinverhältnisse und zu dem relativen Überwiegen bzw. Zurücktreten der Neutralfette im Cholesterinfettgemenge führen, werden durch Lipaseschwund für die Fälle der Gruppe I und Lipaseüberproduktion für die Fälle der Gruppe II erklärt.

9. Unter Hinweis auf die neben den Cholesterindurchtränkungs- und Einlagerungsarealen vorhandenen stellenweisen und umfänglicheren

Entmarkungen werden die zweifellos zeitlich vorhergehenden degenerativen Veränderungen im Zentralnervensystem ursächlich mit der allgemeinen Steuerungsstörung des Cholesterinlipoidstoffwechsels in Zusammenhang gebracht.

10. Unter neuerlicher Heranziehung der schwesterlichen Blutsverwandtschaft zu Fall V. E. (2) ergibt sich der Schluß, daß für Fall B. V. E. (3) über die Annahme einer familiären Cholesterinsehnengicht hinaus eine konstitutionell bzw. erbbiologisch bedingte Beziehung zum Typus Boagertscherer besteht.

11. Auf Grund der vorliegenden pathologisch anatomischen Befunde und der in der Familienanamnese regelmäßig vermerkten Vererbungsdaten werden die grundsätzlich differenten Steuerungsstörungen des Cholesterinstoffwechsels bei vorwiegend extracellulärer Cholesterin- und intracellulärer Cholesterinesterlipoidose mit erbmäßig primär degenerativen Erkrankungen differenter Zentren bzw. zentralnervöser Systeme in ursächlichen Zusammenhang gebracht.

12. Die Theorie einer allgemeinen Granulomatose als primäre Krankheitsursache für die Pathogenese beider Gruppen der allgemeinen Cholesterinlipoidosen wird entschieden abgelehnt.

13. Einteilungsschema der allgemeinen Cholesterinlipoidosen.