

(Aus der Kinderklinik „Adalbert Czerny“ [Direktor: Prof. Dr. K. Stolle], aus dem Physiologisch-Chemischen Institut [Direktor: Prof. Dr. E. Schmitz] und aus dem Pathologischen Institut [Direktor: Prof. Dr. M. Staemmler] der Universität Breslau.)

## Leichte bis mittelschwere Niemann-Picksche Krankheit.

Von

Dr. Ruth v. Cube, Prof. Dr. E. Schmitz und Dozent Dr. J. Wienbeck,  
z. Zt. Stabsarzt der Lw.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. Dezember 1942.)

### I. Klinischer Teil.

Von Dr. R. v. Cube.

Es gibt Krankheitsbilder, die nur durch den Tod geklärt werden können. Zu diesen kann man mehr oder weniger die Lipoidosen zählen, besonders die *Niemann-Picksche* Erkrankung, die mit der *Säuglingsform* des Morbus *Gaucher* so viel Gleiches aufweisen kann, daß eine genaue klinische Diagnose oft nicht möglich ist (*Stransky*).

Beide Krankheitsformen sind auf das Säuglings- und Erstkindesalter beschränkt. Bei beiden erfolgt der Tod unter fortschreitender Kachexie spätestens nach Ablauf des 2. Lebensjahres. Neben dem Milz- und Lebertumor ist bei den beiden Krankheitsformen das Gehirn befallen, und als Ausdruck dessen bestehen Stupor und Bradykinese, die allmählich in Idiotie und Immobilität übergehen. Einzig die Kombination des *Niemann-Pickschen* Zustandsbildes mit zentraler Amaurose bzw. zentraler Taubheit oder dem „kirschroten Fleck“ in der Macula lutea erlaubt eine exakte klinische Trennung der beiden Krankheitsformen. Ohne diese ist die Differentialdiagnose meistens nicht möglich, und das Bemühen des Klinikers um die Klärung bleibt unbefriedigend. Erst nach dem Tode können physiologisch chemische und histopathologische Untersuchungen diese seltenen Krankheitsbilder einer genauen Diagnose zuführen.

Über eine solche Beobachtung von Hepatosplenomegalie soll nachstehend berichtet werden, gerade weil die Differentialdiagnose zwischen der *Niemann-Pickschen* Erkrankung und Morbus *Gaucher* bei Lebzeiten ungeklärt blieb.

Es handelt sich um einen fast 2jährigen Knaben, der im Oktober 1940 wegen geistiger und körperlicher Unterentwicklung zur Aufnahme kommt.

*Familienanamnese.* Das Kind stammt aus gesunder Familie, es ist das vierte und vorletzte Kind in einer Reihe normal entwickelter Geschwister. Den Eltern,

die einen körperlich und geistig durchaus gesunden Eindruck machen, ist von Erbkrankheiten in der Familie nichts bekannt, auch bestehen weder verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Vater und Mutter, noch lassen sich im Stammbaum Anhaltspunkte für jüdische Abstammung finden.

*Persönliche Anamnese.* Das Kind ist wiederholt klinisch beobachtet worden, und zwar erfahren wir aus der Anamnese, daß es schon im Alter von 6 Monaten wegen „großen Leibes“ und Ernährungsstörungen 6 Wochen in einem Säuglingskrankenhaus zugebracht hat. Im Alter von 9 Monaten wird es in unsere Klinik wegen seines Milz- und Lebertumors und schlechter Gewichtszunahme aufgenommen. An dem mageren und etwas blassen Säugling läßt sich außer einer großen Milz und Leber (die Milz geht über die Nabellinie hinaus, der untere Rand der Leber ist fast in Nabelhöhe als derber Tumor palpabel) nichts Wesentliches feststellen. Erwähnenswert ist vielleicht noch die große, etwas wulstige, oft herausgestreckte Zunge. Das Blutbild zeigt außer einer Leukopenie (4600) keine Besonderheiten. Die Reaktionen nach *Takata-Ara* und *Weltmann* fallen normal aus. Die Blutzuckerkurve nach 0,3 ccm Suprarenin 1:1000 zeigt einen normalen Verlauf. Typhus, Paratyphus und Bang Ø. Wassermann bei Mutter und Kind (bei letzterem auch nach Provokation mit Neosalvarsan) Ø. Tuberkulin 1:100 Ø.

Das Kind wird nach 3wöchiger klinischer Beobachtung als ungeklärter Fall entlassen.

Die Mutter bringt nun den 1 Jahr 10 Monate alten Knaben im Oktober 1940 erneut zur Aufnahme, weil er in seiner Entwicklung — verglichen mit den übrigen Geschwistern — stark zurück ist, schlecht ißt, nur breiig-flüssige Speisen zu sich nimmt, häufig erbricht und nachts unruhig schläft. Wegen einer angeblich bestehenden Rachitis habe das Kind große Mengen von Vitaminpräparaten bekommen, die jedoch keinen Erfolg gezeigt hätten. Die Einweisung erfolgt nun unter der Diagnose „mongoloide Degeneration“.

*Klinischer Status.* Der Aufnahmebefund zeigt einen mageren, fast kachektischen Knaben, der im Alter von 22 Monaten ein Gewicht von 8460 g und eine Länge von 76 cm hat. Gegen den großen, aufgetriebenen Bauch kontrastieren die mageren Extremitäten.

Psychisches und motorisches Verhalten: Das Kind ist geistig und körperlich stark zurück. Es spricht nicht, sitzt schlecht, stellt die Füße noch gar nicht auf. Ein spontanes Aufsitzen ist nicht möglich. Der Gesichtsausdruck ist stumpf, die Gesichtszüge wirken leicht thyreopriv, wozu die große, wulstige, oft herausgestreckte Zunge noch beiträgt. Eine völlige seelische Stumpfheit — wie sie häufig beschrieben wird — besteht jedoch nicht. Über kleine Spässe kann das Kind noch im Alter von 27 Monaten (das ist bis zu seinem Tode) herzlich lachen, es verfolgt mit Interesse die Spiele der älteren Kinder und tut seine Eifersucht, wenn ein anderes Kind ihm vorgezogen wird, durch heftiges Schreien und Weinen kund.

Im allgemeinen fällt eine Bradykinese auf. Das Kind greift wenig, und wenn, dann langsam. Beim Sitzen fällt in der ersten Zeit eine leicht opisthotonische Haltung des Kopfes auf, die sich während des weiteren Klinikaufenthaltes mehr und mehr verliert.

Organbefund: Die Haut ist dünn und läßt sich in Falten abheben. Auffallend ist die eigentümlich gelbliche Hautfarbe, die sich mehr auf die dem Licht ausgesetzten Stellen beschränkt. Die Haare sind wenig dicht, etwas struppig, aber weich. Das subcutane Fettgewebe fehlt fast völlig. Ohren o. B. Nase o. B. Die Zunge ist etwas groß, wulstig, steht bei offenem Munde etwas vor. Der weiche Gaumen mit der Uvula dick und etwas ödematös. Die Mundschleimhaut in infektfreien Intervallen blaß. Die Zähne gesund und von normaler, schöner Form. Herz o. B. Die Atmung ist vielfach schnarchend, die Atemexkursionen sind oberflächlich, die Abdominalatmung ist kaum sichtbar. Die unteren Lungengrenzen stehen hoch.

Über der Lunge ist außer fortgeleiteten bronchitischen Geräuschen kein Befund zu erheben. Auch das Röntgenbild zeigt nichts Wesentliches.

Abdomen: Auffallend ist der große, über Thoraxniveau gehende Bauch mit großer, harter, scharfkantiger Leber, die bis zur Nabellinie reicht und ebenso harter, scharfkantiger und glatter Milz, deren unteren Rand wir in Darmbeinkammhöhe tasten können. Ein Erguß ist nicht wahrnehmbar. Keine wesentliche Druckempfindlichkeit.

Lymphdrüsen: Am Halse, in der Axilla und in den Leistenbeugen sind kleine, gut verschiebbliche Drüenschwellungen von der üblichen Konsistenz zu tasten, die im weiteren klinischen Verlauf so gut wie verschwinden.

Reflexe: Patellar- und Achillessehnenreflex lassen sich etwas schwer auslösen. Peroneus und Facialis Ø. Babinski Ø. Keine Hypertonie oder Rigidität der Extremitätenmuskulatur.

Skeletsystem: Der Schädel ist hart, etwas kantig. Die große Fontanelle ist noch offen. Die Extremitätenknochen sind grazil, zeigen keine rachitischen Veränderungen. Eine Druckempfindlichkeit der Knochen besteht nicht.

Die röntgenologischen Skeletaufnahmen zeigen außer einer allgemeinen leichten Kalkarmut keine Besonderheiten.

Der Augenhintergrund zeigt etwas breite Venen. Die Nervi optici sind leicht unscharf. Durch eine Kontrolluntersuchung nach 10 Tagen wird eine Stauung ausgeschlossen.

Stuhl und Urin können nicht aufgefangen werden. Stuhl gewöhnlich 1mal täglich, geformt. Der Urin wird mehrmals täglich in kleineren Mengen gelassen. (Darin ist Eiweiß negativ, Zucker negativ, Diazo negativ. Urobilinogen und Urobilin sind nicht vermehrt).

Das Blutbild des Aufnahmetages ebenso wie die später wiederholten Blutbilder zeigen außer einer geringen Anämie nichts Wesentliches. Das Blutbild des Aufnahmetages ergibt folgendes: Hämoglobin 65%, Erythrocyten 4,2 Mill., Leukozyten 9000, Stabkernige 4%, Segmentkernige 33%, Lymphocyten 48%, Eosinophile 1%, Monocyten 4%, Retikulozyten  $10\frac{0}{100}$ .

Die Blutungs- und Gerinnungszeiten sind normal, die Resistenz der roten Blutkörperchen ebenfalls. Die *Weltmannsche* Koagulationsprobe zeigt am Aufnahmetage (27. 10. 40) einen Normalwert — 0,035, um am 10. 3. 41 (das ist kurz vor dem Exitus nach Operation) eine Rechtsverschiebung mit einem Wert von 0,02 aufzuweisen. *Takata-Ara*-Reaktion stets negativ.

Auch die physiologisch-chemische Blutuntersuchung zeigt keine Besonderheiten. Das Cholesterin ist nicht erhöht. Gesamtcholesterin 158—169 mg-%. Cholesterin-Ester 100 mg-%. Freies Cholesterin 58—69%. Die Phosphatide sind zu Anfang leicht erhöht — 241 mg-% (gegen einen Normalwert von etwa 200 mg-%), um kurz vor dem Tode des Kindes einen Wert von nur 146 mg-% aufzuweisen. Nüchternblutzucker schwankte zwischen 68 und 116 mg-%. Die Calciumwerte bewegen sich zwischen 9,4 und 11,1 mg-%. Phosphor 3,1 mg-%. Rest-N 27,7 mg-%. Harnsäure 2,2 mg-%. Die Bilirubinwerte sind nicht erhöht, sie betragen 0,16 E (direkt: negativ, indirekt Spur). Das Blutplasma zeigt makroskopisch keine Lipämie.

Nach einem Suprareninstoß von 0,5 cem 1:1000 kommt es bei erheblicher Verkleinerung der Milz (die maximale Kontraktion beträgt etwa  $1\frac{1}{2}$  Querfinger von medial nach lateral und ebenfalls  $1\frac{1}{2}$  Querfinger des unteren Milzpoles nach oben, die Leber zeigt dabei so gut wie keine Kontraktion) zu einer nennenswerten Leukocytenausschwemmung. Von 10 400 steigt die Leukocytenzahl im Laufe der ersten 15 Min. auf 29 600, um dann im Laufe der weiteren 2 Stunden wieder zur Norm abzusinken. Gleichzeitig erfolgt eine Lymphocytenausschwemmung

(die Lymphocyten steigen bis auf 80% an, um dann allmählich wieder abzusinken). Im Ausstrich finden wir keine für die Lipoidosen charakteristischen Zellgebilde.

Ebenfalls fällt auch der Befund der Sternalpunktion negativ aus. Wir finden keine Zellen, die für die eine oder andere Form der Lipidose sprechen könnten.

*Klinischer Verlauf* vom 27. 10. 40 (1 Jahr 10 Monate alt) bis zu dem am 24. 3. 41 nach Splenektomie erfolgten Tode. Während des Klinikaufenthaltes ist das Kind sehr anfällig. Es kommt außer einer Masern- und Varicelleninfektion, die einen glatten Verlauf nehmen, zu häufigen Infekten der oberen und unteren Luftwege, die mit Fieberattacken einhergehen. Während einer länger dauernden Infektperiode kommt es zu einem größeren Gewichtsverlust. Danach erholt das Kind sich aber wieder und erreicht sein Anfangsgewicht, auf welchem es dann — trotz häufiger kleiner Infekte — mit unwesentlichen Schwankungen stehenbleibt.

Die Eßlust ist gut, die Nahrung wird nur breiig genommen. Erbrechen, wie es in der Anamnese erwähnt wird, kann nicht beobachtet werden.

Eine fortschreitende Abnahme der geistigen und körperlichen Fähigkeiten, wie sie *Baumann* bei der *Niemann-Pickschen* Krankheitsform und *Meyer* bei der Säuglingsform des Morbus *Gaucher* beschreibt, erfolgt nicht. Das Kind zeigt während des ganzen Klinikaufenthaltes Interesse für seine Umgebung. Es kann unentwegt mit heiterem, beteiligten Gesichtsausdruck dem Spiel der größeren Kinder zusehen und fröhlich mitlachen. Es lernt nur vom Hören (nicht Vorsprechen) den Eigennamen einer Schwester („Hanna“) und ruft ihn, wenn sie das Zimmer betritt. Ein Zurückgehen der motorischen Fähigkeiten ist ebenfalls nicht zu verzeichnen. Die opisthotonische Kopfhaltung verliert sich allmählich.

Die Mutter, die das Kind nach etwa 3monatigem Klinikaufenthalt wiedersieht, findet keine Verschlechterung und will sogar einen geringen Fortschritt sehen.

Wegen des thyreopriven Aussehens, der Bradykinese und allgemeinen Rückständigkeit wird durch Monate eine Elithyrankur durchgeführt, jedoch ohne sichtlichen Erfolg.

Um eine chronische Rhinitis zu beseitigen, wird eine Adenotomie ausgeführt, wonach die Rhinitis abklingt und eine normale Temperaturkurve folgt. In diesem infektfreiem Stadium entschließen wir uns bei dem nun 27. Monate alten Kinde zur Klärung der Diagnose und um dem Kind gegebenenfalls zu helfen, zur Splenektomie.

Leider kommt es während der Operation durch Atemstillstand zum Exitus letalis.

#### *Differentialdiagnose.*

Differentialdiagnostisch wurden von uns folgende Möglichkeiten erwogen: 1. Kongenitale Lues, 2. Lebercirrhose, 3. *Bantischer* Symptomenkomplex, 4. Milzvenenstenose bzw. Thrombose, 5. Speicherkrankheiten (Morbus *Niemann-Pick*, Morbus *Gaucher*).

Eine kongenitale Lues konnte durch die wiederholt negativ ausgefallenen *Wassermannschen* Reaktionen bei Mutter und Kind und durch das Fehlen aller anderen Symptome ausgeschlossen werden.

Die normale Urobilinogenausscheidung, der normale Bilirubingehalt des Blutes und wiederholt negativ ausgefallene *Takata-Ara*-Reaktion sprachen gegen eine Lebercirrhose (auch fehlte das nicht immer konstante Symptom des Ascites und Ikterus).

Ebenfalls konnten wir die *Bantische* Erkrankung ausschließen. Es fehlte im Blutbild die progrediente sekundäre Anämie und Leukopenie,

auch fehlten im weiteren Verlauf Ascites und Atrophie der Leber mit Urobilinogenvermehrung.

Gegen eine Milzvenenstenose sprach das Fehlen der typischen Aleukie und Blutungen.

Nach Ausschluß der oben erwähnten Möglichkeiten ließen die riesigen, harten Schwellungen von Milz und Leber, die Magersucht, die eigenartige gelbliche Verfärbung der Haut, das psychisch neurologische Verhalten, sowie die konstant gleichbleibende geringe Anämie an die Lipoidosen, und zwar *Morbus Gaucher* und *Morbus Niemann-Pick* denken.

Symptome, die nur bei der *Niemann-Pickschen* Erkrankung anzutreffen sind — zentrale Amaurose, zentrale Taubheit oder der „rote Fleck“ in der *Macula lutea* — bestanden in unserem Fall nicht. Auch waren ausgesprochen harte, konstant gleichbleibende Drüsenschwellungen, wie sie *Baumann* bei der *Niemann-Pickschen* Erkrankung beschreibt, nicht nachweisbar. Dazu kommt noch, daß weder die Sternalpunktion noch die Blutausrichthe des strömenden Blutes Zellgebilde gezeigt hatten, die für die eine oder andere Form der Hepatosplenomegalie hätten sprechen können.

Die Bradykinese und die mehr oder weniger ausgesprochene Idiotie des Kindes konnten nicht nach *Baumann* differentialdiagnostisch zugunsten der *Niemann-Pickschen* Erkrankung ausgewertet werden, da nach *Reymond Meyer* dieselben Symptome typisch für die Säuglingsform des *Morbus Gaucher* sind.

Symptome, die für die eine oder andere Erkrankung charakteristisch sind, waren die anfangs angedeutete opisthotonische Kopfhaltung — ein Zeichen für *Morbus Gaucher* und die etwas große und wulstige Zunge — ein Symptom wie es bei der *Niemann-Pickschen* Erkrankung anzutreffen ist. Jedoch beides Zeichen, die einzeln genommen zu gering sind, um auf ihnen die eine oder andere Diagnose aufzubauen.

Somit hatten wir in unserem Fall ein Krankheitsbild, wie es bei beiden Erkrankungsformen anzutreffen ist, und es gelang uns nicht, bei Lebzeiten des Kindes differentialdiagnostisch eine exakte Trennung der beiden Erkrankungsformen durchzuführen.

Erwähnenswert ist vielleicht noch die auffallende Ähnlichkeit unseres Patienten mit dem der Baseler Klinik. Die Ähnlichkeit — verglichen mit der Abbildung des Baseler Falles — war so sprechend, daß sie sich vielleicht mit der geschwisterlichen Ähnlichkeit der mongoloiden Kindern vergleichen läßt.

In der Literatur wird wohl mehrfach der „mongoloide Ausdruck“ der *Niemann-Pick-Fälle* erwähnt — der aber keineswegs mit dem Gesichtsausdruck der Kinder mit mongoloider Idiotie zu verwechseln ist — es wird aber nirgends die ausgesprochen physiognomische Ähnlichkeit der einzelnen *Niemann-Pick-Fälle* untereinander erwähnt, was wohl dem Umstande zuzuschreiben ist, daß die phototechnischen Abbildungen

der *Niemann-Pick*-Kranken — soweit man die Literatur übersehen kann — so wenig zahlreich sind und die Fälle so selten, daß ein Gegenüberstellen in vivo wohl nur in den seltensten Fällen möglich ist.

Man könnte vielleicht von einem einheitlichen „Gesicht“ der *Niemann-Pick*-Kranken sprechen (breite Nasenwurzel, schlitzförmige — jedoch nicht schräggestellte — Augen, plumper Mund mit oft herausstehender, wulstiger Zunge, kantiger Kopf mit spärlichem, weichem, etwas struppigem Haupthaar) und dieses Symptom späterhin zur Differentialdiagnose verwerten.

#### Kurze Zusammenfassung.

Es handelt sich um einen Fall von großzelliger Hepatosplenomegalie, dessen Differentialdiagnose zwischen *Niemann-Pickscher* Erkrankung und Morbus *Gaucher* bei Lebzeiten nicht gestellt werden kann. Bei einem fast 2jährigen Kleinkind, das aus gesunder, nichtjüdischer Familie stammt, bestehen starke geistige und körperliche Rückständigkeit, blaßgelbe Hautfarbe, Magersucht, großer Bauch mit riesigen harten Milz- und Leberschwellungen. Alle klinischen Untersuchungen lassen keine wesentlichen Abweichungen von der Norm erkennen. Symptome, die für die eine oder andere Form der Hepatosplenomegalie sprechen könnten, bestehen nicht. Eine Abnahme der geistigen und körperlichen Fähigkeiten während der klinischen Beobachtungszeit findet nicht statt. Eine anfangs angedeutete opisthotonische Kopfhaltung verschwindet während des weiteren Klinikaufenthaltes. Auffallend ist eine fast geschwisterliche Ähnlichkeit mit dem Falle der Baseler Klinik. Beim Versuch einer Splenektomie kommt es durch Atemstillstand zum tödlichen Ausgang.

#### Literaturverzeichnis.

*Baumann, Klenk u. Scheidegger*: Erg. Path. **30**, 183 (1936). — *Chevreil, Chevreil-Bodin, Cornier et Divet*: Ann. d'Anat. path. **14**, 297 (1937). — *Oberling u. P. Woringer*: Rev. franç. Pédiatr. **3** (1927). — *Stransky, E.*: Jb. Kinderheilk. **126**, 204 (1930). — *Woringer, P.*: Bull. Soc. Pédiatr. Paris 1934.

## II. Chemische Untersuchungen an Milz und Gehirn bei einem Falle von *Niemann-Pick*scher Erkrankung.

Von Professor Dr. E. Schmitz.

Am 28. März 1941 wurde vom pathologischen Institut der Universität die Milz und die rechte Hälfte des genau medial geteilten Gehirns eines am 27. 3. während einer Operation verstorbenen Kindes, N. W., zur chemischen Untersuchung übergeben. Die Operation (Milzexstirpation) war wegen eines hochgradigen Milztumors vorgenommen worden. Der Fall war als Lipoidose diagnostiziert, jedoch war es zweifelhaft geblieben, ob eine *Gauchersche* oder *Niemann-Picksche* Erkrankung vorlag. Die

Entscheidung sollte durch chemische und histologische Untersuchung erbracht werden. Die Leber war für die chemische Untersuchung nicht mehr zu erhalten.

Die chemische Untersuchung der Organe bei den unter dem Namen Lipoidosen zusammengefaßten Erkrankungen ist vor allem von *E. Klenk* in einer großen Reihe von Arbeiten entwickelt worden<sup>1</sup>. Bei der *Niemann-Pickschen* Erkrankung speichert die Milz große Mengen von Sphingomyelin, unter dessen Fettsäuren Palmitin-, Stearin-, Lignocerin- und Nervonsäure nachgewiesen sind. Im Gehirn drängt bei dieser Krankheit das Sphingomyelin die Cerebroside weitgehend zurück, als Fettsäure enthält es hier fast ausschließlich Stearinsäure.

Bei der *Gaucherschen* Erkrankung enthält die Milz große Mengen von Cerebrosid, das in einigen Fällen als Kerasin<sup>2</sup>, in anderen als ein Gemisch von Behenyl- und Lignoceryl-sphingosin-glucosid<sup>3</sup> erkannt wurde. Das Gehirn enthält jedoch in allen Fällen nur Galaktoside in seiner Cerebrosidfraktion. Der Menge nach fand *Klenk* in 3 Milzen von *Niemann-Pickschen* Fällen bei 101, 178 und 217 g Frischgewicht (entsprechend 25,6, 54,1 und 45,2 g Trockengewicht) 7,0, 18,6 und 6,3 g Rohsphingomyelin, aus dem bei dem 2. Fall 12,4 g reines Sphingomyelin gewonnen werden konnte. Aus 455 g (83,9) bzw. 761 (138,2) g Gehirnschubstanz der gleichen Fälle wurden 14,5 und 24,6 g Protagonfraktion und daraus 3,6 und 9,9 g reines Sphingomyelin isoliert.

Im vorliegenden Falle wurden die Organe durch die Fleischhackmaschine getrieben, der Organbrei mit Aceton unter zweimaligem Wechsel entwässert und das wasserfreie Organpulver der Reihe nach mit Aceton, Äther und Alkohol im *Soxhlet'schen* Apparat extrahiert. Die Lösungsmittel wurden abdestilliert und der Rückstand in Chloroform aufgenommen und auf ein passendes Volumen, meist 100 ccm, aufgefüllt. In den einzelnen Chloroformlösungen wurde bestimmt: 1. der Trockengehalt (Gesamtlipoid); 2. das Cholesterin im Rückstand der Trockenbestimmung gravimetrisch nach *Windaus*; 3. die Gesamtphosphatide gravimetrisch nach *Emden*<sup>4</sup>; 4. die ätherlöslichen Phosphatide. Aus dem gemessenen Rest der Chloroformlösungen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in so viel warmem, trockenem Äther gelöst, daß auf 1 g Lipoid 50 ccm Lösungsmittel kamen. Die Abscheidung der ätherunlöslichen Lipide begann sofort und war nach zweitägigem Stehen im Kälteschrank vollständig. In der ätherischen Lösung wurde der lösliche Phosphatidphosphor nach *Emden* bestimmt.

<sup>1</sup> *Klenk, E.*: *Erg. Path.* 30, 243 (1936). — *Z. physiol. Chem.* 229, 151 (1934); 235, 24 (1935); 262, 128 (1939/40). — <sup>2</sup> *Lieb, H.*: *Z. physiol. Chem.* 271, 211 (1941). — <sup>3</sup> *Klenk, E.*: *Z. physiol. Chem.* 266, 128 (1941); 272, 280 (1942). —

<sup>4</sup> *Emden, G.*: *Z. physiol. Chem.* 113, 138 (1921).

*Milz.*

Die Milz wog 145 g, war sehr derb im Gewebe und zeigte eine etwas gelblich rote Farbe. An Brei wurden 135 g erhalten. Dieser wurde zunächst mit 540 cem Aceton angesetzt, das nach 2 Tagen abgesehen und durch 270 cem frischen Aceton ersetzt wurde. Nach wiederum 2 Tagen wurde das Entwässerungsmittel abgesehen und zusammen mit der ersten Portion destilliert. Es hinterblieb eine trübe Flüssigkeit, in der reichlich Fettstoffe schwammen. Sie wurde mit Chloroform mehrfach ausgeschüttelt, die Chloroformauszüge mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein Volum von 100 cem gebracht.

**Ergebnisse.**

Tabelle 1.

	Trocken- aceton g	Aceton- extrakt g	Äther- extrakt g	Alkohol- extrakt g	Insgesamt g
Gesamtlipoid . . . . .	2,4050	4,6080	3,0160	7,5440	17,5730
Gesamtphosphatid . . . . .	1,8920	2,7990	2,5810	5,5980	12,8700
Ätherlösliches Phosphatid . .	1,8918	0,9022	1,8560	1,0430	5,6930
Cholesterin . . . . .	0,7150	1,4520	0,2660	0,6990	3,1020

Von dem verwendeten 135 g Organbrei auf das ursprüngliche Gewicht des Organs (145 g) umgerechnet, lauten die Zahlen der letzten Kolonne:

Gesamtlipoid 18,85 g, Gesamtphosphatid 13,82 g, ätherlösliches Phosphatid 6,1046 g, Cholesterin 3,3310 g.

Trockengewichtsbestimmung: 0,5000 g Organ gaben 0,1556 g = 31,12% Trockensubstanz. Wassergehalt 68,88%.

Der prozentische Aufbau des Lipoidkomplexes der Milz bietet folgendes Bild:

Gesamtlipoid 18,85 g = 13,01% der frischen, 41,79% der Trockensubstanz.

Gesamtphosphatid 13,82 g = 9,53% der frischen, 30,63% der Trockensubstanz, 73,34% der Gesamtlipoide.

Ätherlösliches Phosphatid 6,1046 g = 4,21% der frischen, 13,53% der Trockensubstanz, 32,39% der Gesamtlipoide.

Ätherunlösliches Phosphatid 7,7154 g = 5,52% der frischen, 17,10% der Trockensubstanz, 40,95% der Gesamtlipoide.

Cholesterin 3,3310 g = 2,2970% der frischen, 7,38% der Trockensubstanz, 17,68% der Gesamtlipoide.

Aus diesen Zahlen geht eindeutig hervor, daß die starke Vermehrung der Trockensubstanz der Milz durch Einlagerung von Phosphatid bedingt ist, das zum größten Teil nicht ätherlöslich ist. Phosphatid und Cholesterin zusammen machen etwa 91% der Gesamtlipoide aus, so daß für Neutralfett und Cerebrosid zusammen nur 9% übrigbleiben. Schon diese Zahlen sichern die Diagnose der Erkrankung als Niemann-Pick.



Sie konnte durch Isolierung des Sphingomyelins endgültig bewiesen werden.

Aus dem Alkoholauszug der Milz setzten sich 6,5 g eines farblosen Niederschlages ab, der nach dem Abzentrifugieren und Trocknen eine weiße, paraffinartige Masse darstellte. Er wurde je zweimal aus Pyridin und aus Pyridin-Chloroform 1:1 umgelöst, mit Äther pyridinfrei gewaschen und dann noch einmal aus Äthylalkohol umkrystallisiert. Ausbeute 5,22 g.

Aus dem Trockenaceton wurde ätherunlösliche Substanz nicht erhalten, der Aceton- und Ätherextrakt lieferten zusammen 1,2185 g gereinigtes Phosphatid, zusammen mit der Ausbeute aus der Alkoholfraktion 6,43 g.

Mit 30 mg Substanz wurde die *Bialische* Probe angestellt und die Flüssigkeit mit 5 ccm Amylalkohol ausgeschüttelt. Die Alkoholschicht nahm nur eine schwache, fahle Färbung an und zeigte kein Absorptionsspektrum. Analysen:

N. 39,7 mg = 10,04 ccm n/100  $\text{SO}_4\text{H}_2$  = 1,4056 mg = 3,54% N

31,2 „ = 8,15 „ n/100  $\text{SO}_4\text{H}_2$  = 1,1410 „ = 3,65% N

P. 35,4 „ = 0,1164 mg Strychnin phosphomolybdat = 1,301 mg = 3,66% P

36,2 „ = 0,1182 „ „ „ = 1,312 „ = 3,65% P

Berechnet für Lignocerylsphingosin ( $\text{C}_{47}\text{H}_{97}\text{N}_2\text{PO}_7$ ) N = 3,36%, P = 3,85%. *Klenk* gibt für Sphingomyelin aus Milz 3,66% N und 3,95% P an.

#### Gehirn.

445 g Gehirnmasse wurden durch die Fleischmaschine getrieben, von dem erhaltenen Brei das Material für die Trockenbestimmung entnommen und der Rest von 435 g mit 2 l Aceton angesetzt, das nach 2 Tagen durch 600 ccm neues ersetzt wurde. Bei der Trockenbestimmung ergaben 1,2498 g einen Rückstand von 0,2209 g, so daß sich ein Wassergehalt von 82,33% ein Trockensubstanzgehalt von 17,67% ergibt. Die in Arbeit genommene Menge Gehirnschubstanz enthält 76,86 g, die gesamte Gehirnhälfte 78,6315 g Trockensubstanz.

Die entwässerte Gehirnschubstanz wurde der Reihe nach mit Aceton und Äther im Soxhlet je 8 Stunden extrahiert und dann mit Chloroform-Methylalkohol 3mal ausgekocht. Die Rückstände wurden mit Chloroform zu je 100 ccm, der der Ätherextraktion zu 200 ccm aufgefüllt. Die Gehaltsbestimmungen ergeben an Gesamtlipoid:

das Trockenaceton . . . . .	4,6100 g	(4,716 g) <sup>1</sup>
der Acetonextrakt . . . . .	7,7060 g	(7,883 g)
der Ätherextrakt . . . . .	11,3580 g	(11,610 g)
der Methanol-Chloroformextrakt	8,3500 g	(8,5420 g)
Gesamtlipoid . . . . .	32,0240 g	(32,4500 g) entsprechend
	7,292% der frischen, 42,23% der trockenen Gehirnschubstanz.	

<sup>1</sup> Die eingeklammerten Zahlen sind auf 445 g Gehirn umgerechnet.

An Gesamtphosphatid wurden gefunden:

im Trockenacetone . . . . .	2,2390 g	(2,2900 g)
im Acetonextrakt . . . . .	1,2875 g	(1,3172 g)
im Ätherextrakt . . . . .	8,5830 g	(8,8585 g)
im Methanol-Chloroformextrakt . . . . .	4,2880 g	(4,3966 g)
Insgesamt . . . . .	16,3975 g	(16,5923 g)

An Cholesterin:

im Trockenacetone . . . . .	1,8200 g	(1,8601 g)
im Acetonextrakt . . . . .	3,7750 g	(3,8581 g)
im Ätherextrakt . . . . .	0,6777 g	(3,8581 g)
Insgesamt . . . . .	6,2727 g	(6,4124 g)

An Cerebrosid:

im Trockenacetone . . . . .	0,2185 g.
-----------------------------	-----------

Die verbliebenen Reste der Chloroformlösungen wurden auf Protagone verarbeitet. Im einzelnen ergaben:

Tabelle 2.

	Chloroform- lösung ccm	Trocken- gehalt g	Protagon g	Protagon in 100 ccm g
Acetonextrakt . . . . .	85	6,545	3,1	3,64
Ätherextrakt . . . . .	240	11,15	4,24	4,71
Alkohol-Chloroformextrakt . . . . .	82	6,85	5,10	6,22
Insgesamt			12,44	14,57

Für die 445 g Gehirnhälfte berechnen sich 14,91 g, für das ganze Gehirn 29,82 g Protagone.

Analyse: 0,0431 g gaben 0,1105 g Strychninphosphomolybdat = 2,88% P

0,0327 g „ 0,0868 g „ „ = 2,97% P

0,4000 g verbrauchten bei der Zuckerbestimmung nach *Thierfelder* und *Löning* 5,30 ccm n/10 Kaliumpermanganat = 33,71 mg Cu = 16,84 mg Galaktose = 4,21% oder 19,9% Cerebrosid als Cerebron berechnet.

Durch Umkrystallisieren aus Pyridin und Pyridin-Chloroform wurden im ganzen 8 g eines Sphingomyelins erhalten, das noch zuckerhaltig war und zu geringen Gehalt an Stickstoff und Phosphor aufwies. Es wurde deshalb nach dem Verfahren von *Klenk* und *Rennkamp* weiter gereinigt<sup>1</sup>.

Aus 5 g wurden 3,25 g eines schneeweißen, lockeren Pulvers erhalten, das keine *Bialische* Reaktion mehr gab und bei der Analyse folgende Zahlen lieferte:

0,0376 g = 9,51 ccm n/100 SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> = 3,54% N

0,0326 g = 8,55 ccm n/100 SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> = 3,76% N

0,0358 g = 0,1107 g Strychninphosphomolybdat = 3,46% P.

0,0218 g = 0,0705 g „ „ = 3,62% P.

Für ihr hochgereinigtes Sphingomyelin aus Gehirn geben *Klenk* und *Rennkamp* einen Gehalt von 3,57% P und 3,89 N an. Der Stickstoff-

<sup>1</sup> *Klenk, E. und Rennkamp: Z. physiol. Chem.* **267**, 145 (1941).

gehalten wird von unserem Präparat noch nicht ganz erreicht, indessen ist es offenbar nur noch wenig verunreinigt und mit dem Präparat von *Klenk* und *Rennkamp* im wesentlichen identisch.

Aus der nachstehenden Zusammenstellung ergibt sich die Zusammensetzung des Lipoidkomplexes im Gehirn W. Alle absoluten Zahlen sind auf ein Gesamthirngewicht von 890 g umgerechnet. Dieses Verfahren erscheint zulässig, da nach Untersuchungen von *May* und älteren eigenen Befunden<sup>1</sup> die Hemisphären keine faßbaren Unterschiede in ihrer qualitativen und quantitativen Zusammensetzung aufweisen.

Gehirn, Frischgewicht	890 g	Protagon . . . . .	20,82 g
Trockengewicht	157,36 g = 17,67%	Frischsubstanz . . . . .	3,35%
Wassergehalt	732,74 g = 82,33%	Trockensubstanz . . . . .	18,97%
Gesamtlipoid . . . . .	64,90 g	Gesamtlipoide . . . . .	47,02%
Frischsubstanz . . . . .	7,29%	Sphingomyelin . . . . .	10,40 g
Trockensubstanz . . . . .	41,28%	Frischsubstanz . . . . .	1,17%
Gesamtphosphatid . . . . .	33,54 g	Trockensubstanz . . . . .	6,62%
Frischsubstanz . . . . .	3,77%	Gesamtlipoide . . . . .	16,00%
Trockensubstanz . . . . .	21,33%	Cerebroside <sup>2</sup> . . . . .	5,934 g
Gesamtlipoide . . . . .	51,68%	Frischsubstanz . . . . .	0,67%
Cholesterin . . . . .	12,5454 g	Trockensubstanz . . . . .	3,77%
Frischsubstanz . . . . .	1,41%	Gesamtlipoide . . . . .	9,14%
Trockensubstanz . . . . .	9,22%		
Gesamtlipoide . . . . .	19,33%		

Durch die Isolierung großer Mengen von Sphingomyelin aus der Milz ist die im Falle W. bestehende Lipoidose eindeutig als *Niemann-Picksche* Erkrankung gekennzeichnet. Ein Urteil über die Schwere der Erkrankung kann aus einem Vergleich der an Milz und Gehirn erhaltenen Lipoidwerte mit den von *Klenk* bei 4 Fällen der gleichen Erkrankung erhaltenen Zahlen gewonnen werden<sup>3</sup>. Den Tabellen dieser Arbeiten ist die nachfolgende Zusammenstellung entnommen. Alle Werte sind auf Trockensubstanz berechnet.

Tabelle 3.

	Fett + Cholesterin		Glycerinphosphatide		Sphingomyelin			
					roh, bzw. Protagon		gereinigt	
	Milz	Gehirn	Milz	Gehirn	Milz	Gehirn	Milz	Gehirn
Normal . . . . .			8,0		1,7			
Fall <i>Baumann</i> . . . . .	6,3	13	8,6	17	23	24	13	7,6
Fall <i>Müller</i> . . . . .	9,3		8,3	14			4,7	
Fall <i>Frewlenberg</i> I . . . . .	7,3	8,9	8,6	15	27	17		4,3
Fall <i>Freudenberg</i> II . . . . .		10	8,3	18	34	18	23	7,0

<sup>1</sup> *May, R.*: Bull. Soc. Chim. biol. Paris 9, 970 (1927).; 11, 312 (1929). — *Schmitz, E.*: Biochem. Z. 247, 224 (1932). — <sup>2</sup> Aus dem Ergebnis der Bestimmung nach *Thierfelder* und *Löning* am Protagon berechnet. — <sup>3</sup> *Klenk, E.*: Verh. dtsch. path. Ges. 31, 6 (1939). — Z. physiol. Chem. 262, 128 (1939/40).

Im vorliegenden Falle konnte die präparative Durcharbeitung aus äußeren Gründen — es sollte eine Demonstration in der Medizinischen Gesellschaft stattfinden — nicht vollständig durchgeführt werden. So mußte auf die Isolierung der Glycerinphosphatide verzichtet werden und das Cholesterin wurde als Digitonid bestimmt, so daß die Neutralfette unberücksichtigt blieben. Die entscheidenden Zahlen sind indessen vergleichbar. Die Milz W. enthielt an rohem Sphingomyelin 18,01%, an gereinigtem 14,36% des Trockengewichts, ordnet sich also zwischen die Fälle *Baumann* und *Müller* der *Klenk*schen Tabelle ein. Im Gehirn wurden an Protagon 18,97%, an gereinigtem Sphingomyelin 6,62% des Trockengewichts gefunden. Diese Zahlen sind denen von *Klenk* sehr ähnlich. Fall W. ist also mindestens als mittelschwer zu bezeichnen, wobei noch betont werden muß, daß der Patient einem Narkosetod erlag und sich bei längerem Überleben die chemische Zusammensetzung der Organe vermutlich noch weiter verändert haben würde.

### III. Pathologisch-anatomische Befunde bei leichter bis mittelschwerer Niemann-Pickscher Krankheit.

Von Dozent Dr. J. Wienbeck,  
z. Z. Stabsarzt der Luftwaffe.

Noch vor ganz wenigen Jahren war es durchaus statthaft, *Niemann-Picksche* Krankheit, den *Morbus Gaucher* und die *Hand-Schüller-Christiansche* Lipoidgranulomatose als Lipoidspeicherkrankheiten zusammenzufassen (*Wagner*), wobei es noch unklar war, ob die amaurotische Idiotie nach *Tay-Sachs* dieser Krankheitsgruppe zugerechnet werden mußte. In den letzten Jahren ist durch die anatomischen und klinischen Untersuchungen von Frühveränderungen bei *Hand-Schüller-Christianscher* Lipoidgranulomatose (*Gottron*) die Abtrennung dieser Krankheit aus dem Komplex der Lipoid-Speicherkrankheiten eine wissenschaftlich notwendige Maßnahme. Die Unterschiede zwischen dem *Morbus Gaucher* und der *Niemann-Pickschen* Krankheit sind durch die *Pickschen* anatomischen Befunde seit langem gesichert; die bekannte chemische Abtrennung beider Erkrankungen wird auch durch die neuen *Gaucher*-Fälle von *Klenk*, die zwar von bisher bekannten abweichende Lipide enthielten, nicht erschüttert, eher unterstrichen. Neues Material ist auf dem Gebiete der Beziehungsfrage von *Niemann-Pickscher* Krankheit und amaurotischer Idiotie von anatomischer (*Feyrter*) und vor allem von chemischer Seite (*Klenk*) beigebracht worden; beide bringen Gründe für die Abtrennung beider Erkrankungen vor. *Feyrter* zeigt an der Gegenüberstellung eines Falles *Niemann-Pickscher* Krankheit mit einem etwa gleichalterigen Fall von amaurotischer Idiotie die anatomischen Unterschiede dieser beiden Krankheiten zumindest in den vorliegenden Fällen an Kleinhirn und einigen inneren Organen auf. *Klenk* gelang es

früher, in dem Phosphatid Sphingomyelin die für *Niemann-Pick* typische Speichersubstanz zu finden. Demgegenüber war in nunmehr drei untersuchten *Tay-Sachs*-Gehirnen ein zuckerhaltiges Lipoid (Substanz X<sup>1</sup>) überaus reichlich bei geringem Gehalt an Sphingomyelin und Cerebrosid (*Klenk*).

Dem derzeitigen Stand unseres Wissens über die Lipoidspeicherungskrankheiten wird also folgende Einteilung am ehesten gerecht:

1. *Morbus Gaucher*. a) Anatomisch: Auf den histiocytären Anteil des RES beschränkte Lipoidspeicherung mit Umwandlung der befallenen Zellen zu *Gaucher*-Zellen.

b) Chemisch: Die im RES gespeicherten Lipide sind Cerebroside. Dabei kommen in den 3 Fällen von *Lieb* entsprechend der bisherigen Annahme Cerebrogalaktosid, also Kerasin vor. Nach den neuen Erhebungen fand *Klenk* (1941 und 1942) allein oder wechselnd mit Cerebrogalaktosiden, Cerebroglucosid als spezifische Speichersubstanz.

2. *Niemann-Picksche Krankheit*. a) Anatomisch: Schaum- oder Wabenzellbildung im RES, Parenchymzellen (Leber, Niere, Nebenniere, Lunge im wesentlichen) und Ganglien- sowie Gliazellen und Mesenchymzellen des zentralen und vegetativen Nervensystems. In diesen Schaum- und Wabenzellen finden sich tropfig gespeicherte Lipide (*Schaffer*, *Feyrter* u. a.).

b) Chemisch: Das in den unter a) genannten *Pick*-Zellen gespeicherte Lipoid ist Sphingomyelin, also ein Phosphatid.

3. Amaurotische Idiotie nach *Tay-Sachs*. a) Anatomisch: Ganglien- und Gliazellblähungen mit Lipoidenlagerungen sowie Entmarkungen, ersteres im zentralen und vegetativen Nervensystem (*Spielmeyer*, *Feyrter*, *Schaffer* und *Miskolcay*).

b) Chemisch: Die für diese Krankheit typische Speichersubstanz ist die von *Klenk* an 3 Fällen gefundene zuckerhaltige Lipoidschubstanz mit Neuraminsäure als charakteristischem Spaltprodukt.

4. Unklar in ihrer Zugehörigkeit zur Gruppe der Lipoidspeicherungskrankheiten ist die *van Bogaert-Scherersche Krankheit*, die *Epstein* chemisch untersucht hat. Sie muß wohl eher zu den Granulomatosen gerechnet werden.

Ausdrücklich ausgenommen werden müssen aus dem Komplex der Lipoidspeicherungskrankheiten die Lipoidgranulomatosen von *Hand-Schüller-Christian*, die von *Abt-Letterer-Siwe* (*Glanzmann* und *Walther*), die lipoidige Lymphogranulomatose und einige andere Fälle lipoidiger Granulomatose (*Letterer*) örtlicher und generalisierter Art (Literatur bei *Sternberg*).

Alle diese Lipoidspeicherungskrankheiten sind ziemlich selten und es ist nur durch die Zentralisierung der Neurohistologie auf wenige Institute

<sup>1</sup> Neuraminsäure ist das charakteristische Spaltprodukt des Lipoids. Es bildet den Hauptteil der Protagonfraktion des Gehirns bei *Tay-Sachs*-Gehirnen.

einerseits, durch die noch relative Häufigkeit der amaurotischen Idiotie unter den in Rede stehenden Krankheiten andererseits zu erklären, daß ein Untersucher mehrere, ja sogar zahlreiche Fälle dieser Krankheit zu untersuchen Gelegenheit hatte (unter anderem *Spielmeyer*). Durch diese günstigen Umstände war es möglich, die für die Beurteilung so wichtige Variationsbreite der Veränderungen bei *Tay-Sachsscher* Idiotie soweit festzulegen, daß wir diese Krankheit als mikroskopisch-anatomisch ziemlich fest umrissen ansehen können. Trotzdem gelang es in neuester Zeit *Feyrter*, vor allem durch kritische Anwendungen verschiedener, zum Teil neuartiger histologischer und histochemischer Methoden, vom bisherigen Wissensgut abweichende Befunde zumindest für seinen Fall aufzuzeigen. Wenn das *Feyrter* an einem an sich so wohlbekannten Krankheitsbild wie der *Tay-Sachsschen* Idiotie gelang, so war daran aber neben der veränderten Untersuchungsmethode vor allem wohl auch — soweit ich das ohne Kenntnis von Originalpräparaten nur an Hand der Beschreibungen beurteilen kann — die Besonderheit einzelner Veränderungen dieses Falles vor anderen der gleichen Krankheit schuld. Es ist also wohl die Variationsbreite der anatomischen Veränderungen bei amaurotischer Idiotie so groß, daß es trotz der ausgedehnten Untersuchungen noch einzelne bisher unbekannte und doch wesentliche Veränderungen im Falle von *Feyrter* gab.

Wenn es, wie gesagt, bei dieser an sich anatomisch wohlbekannten Krankheit nach *Tay-Sachs* noch immer gelang, in einem weiteren Falle neue Befunde zu erheben, so besteht für die viel seltenere *Niemann-Pick*-sche Krankheit mit jedem neuen Fall die weit größere Wahrscheinlichkeit, durch neue oder andersartige Befunde das anatomische Krankheitsbild zu runden. In der Tat bringt der im folgenden zu schildernde Fall neben typischen Organveränderungen so beträchtliche Abweichungen vom bisher bekannten anatomischen Bild, daß sich für die Deutung der *Niemann-Pickschen* Krankheit neue Wege auftun.

Die Mitteilung unseres Falles vom pathologisch-anatomischen Standpunkt erscheint also als eine Notwendigkeit. Wieweit mit der Variation der morphologischen Veränderung auch das klinische Bild variiert wird, mag aus der Zusammenschau von klinischem, chemischem und anatomischem Beitrag hervorgehen.

Die Beschreibung derjenigen Organe, die gegenüber der letzten zusammenfassenden Darstellungen (*Letterer, Baumann, Klenk* und *Scheidegger*) keine wesentlichen andersartigen Prozesse erkennen lassen, unterbleibt oder wird kurz gehalten. Um so genauer wird jede Abweichung von den *Scheideggerschen* und neuerdings *Feyrterschen* Schilderungen beschrieben werden müssen.

Da die Sektion der Leiche strengstens verboten war, mußte die Entnahme der Organe durch einen Splenektomieschnitt erfolgen. Es wurde deshalb auf eine weitgehende Skelet- sowie eine Augenhintergrunds- und Rückenmarksuntersuchung

verzichtet. Auch periphere Nerven kamen nicht zur Untersuchung. Die Sektion wurde von mir eine Stunde nach dem Tod, die des Gehirns nach etwa 18 Stunden vorgenommen.

#### *Auszug aus dem Sektionsprotokoll.*

80 cm lange Leiche eines abgemagerten Knaben von 2 $\frac{1}{4}$  Jahren. Am Processus X beginnende 15 cm lange, frisch vernähte Operationsschnittwunde. Kirsch große Tonsillen von grauweißer, glasiger Schnittfläche. Herz etwas größer als die Faust der Leiche und ohne subepikardiales Fettgewebe. Beide Lungen besitzen an der Oberfläche breite gelbe Streifen entlang den Septen. Auf der Schnittfläche, vor allem in den subpleuralen Anteilen gelbe, weiche, luftleere Verdichtungsherde. Lungenlymphknoten gering vergrößert und gelb.

Das Netz der Bauchhöhle ist fettarm. Die Lymphknoten an der Leberpforte, am Pankreas, im Mesenterium sind übererbsengroß, an der Ober- und Schnittfläche kräftig gelb gefärbt. Die Leber ist mit 800 g auf knapp das Doppelte vergrößert, am vorderen Rand abgestumpft, an der Oberfläche gelb-graurot und glatt. Auf dem Schnitt ist sie gelb-graugrün, die Läppchenzeichnung ist deutlich zu erkennen. Die Nebennieren sind normal groß und deutlich geschichtet, die Rinde ist gelb, das Mark grau-rot. Die Nieren sind unverändert. Die retroperitonealen Lymphknoten sind erbsengroß und ebenfalls deutlich gelb. Im Magen-Darmkanal sind die lymphatischen Apparate leicht graurot und deutlich entwickelt. Die Wirbelsäule hat grauroltes Knochenmark. Am Gehirn keine Veränderungen. Eine Hälfte des Gehirns wird zur chemischen Untersuchung abgetrennt.

#### *Mikroskopische Befunde.*

Die Technik der Untersuchung weicht nicht von der üblichen ab. Die Einbettung erfolgte in Celloidin-Paraffin nach der früher mitgeteilten Methode (Wienbeck 1936). Die üblichen Färbungen wurden um die besonders für die vorliegende Erkrankung wichtige Thionineinschlußfärbung nach Feyrer vermehrt. Als Markscheidemethode kam die Spielmeyersche zur Anwendung.

*Leber.* Der Läppchenaufbau ist gut erhalten und zu erkennen. An den Gallengängen und Gallencapillaren keine Veränderungen. Den auffälligsten Befund erhebt man mit schwächster Vergrößerung an mit Sudan III, H.-E. oder Thionineinschlußfärbung gefärbten Schnitten. In den periportalten Bindegewebsräumen in größeren Gruppen und im Läppchen in kleineren Gruppen oder einzeln haben sich Zellen durch ihre distinkte Anfärbung je nach dem, welche der drei angegebenen Färbungen zur Anwendung kamen, hervor (Abb. 1 und 2). Bei der Sudanfärbung sind die abgebildeten Zellen schmutzig graubräunlich. Bei Anwendung stärkster Vergrößerung kann man in manchen, bei weitem aber nicht der Mehrzahl der sich färberisch hervorhebenden Zellen neben den graubläulichen Tropfen oder Kügelchen gelbbraunliche sudanophile Tropfen oder Kügelchen erkennen, die gelegentlich auch Krystallform annehmen. Neben diesen schwach mit Hämatoxylin (grauhläulich) anfärbbaren und den sudanophilen Kügelchen finden sich in den Zellen größere oder kleinere Vakuolen. Bei der Thionineinschlußfärbung sind die gleichen Zellen von metachromatischen roten Tropfen bzw. Krystallen (?) dicht erfüllt und es gelingt nicht sicher Vakuolen zu erkennen. Die Azanfärbung läßt den Aufbau dieser sich bei Sudan- usw. Färbung hervorhebenden Zellen am deutlichsten erkennen. Während die übrigen Zellen der Leber die übliche rote unregelmäßige Protoplasmastruktur erkennen lassen, sind die erwähnten Zellen durch ein feines blaumaschiges Wabennetz aufgeteilt. Die Kerne liegen entweder schmal länglich und chromatinreich am Rand oder zackig zwischen den Waben in der Mitte der Zellen.

Aus welchen Zellen des normalen Lebergewebes sind diese lipoid-gespeicherten hervorgegangen? Man kann nach der Lage zunächst zwei Gruppen unterscheiden: Die meist in größeren Versammlungen liegenden des periportalten Bindegewebes (Abb. 1); zweitens die zu wenigen zusammen oder einzeln im Läppchen eingestreuten Zellen. Ob die ersteren Histiocyten sind oder zum Nervenhüllgewebe (*Feyrter*) gehören, kann ich nicht entscheiden. Sie unterscheiden sich in ihrem Aufbau nicht von den im Läppchenbereich liegenden metachromasierenden

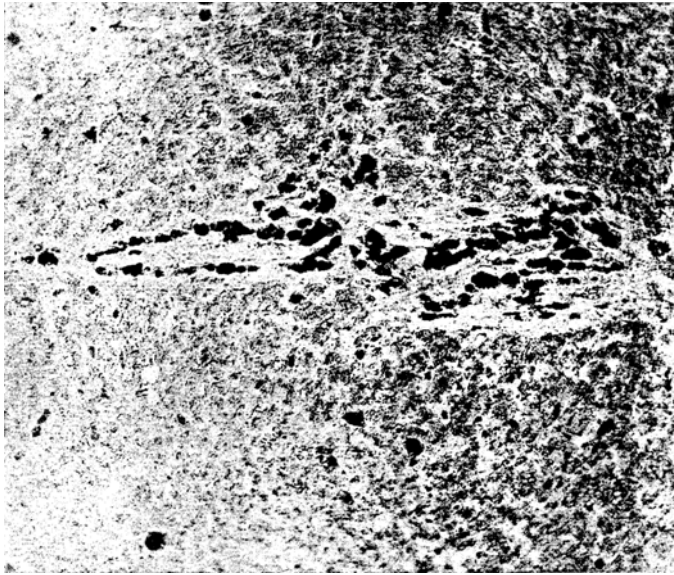


Abb. 1. Leber. Thionineinschlußfärbung. Metachromatischrote Anfärbung der Histiocyten im periportalten Gewebe und einzelner Sternzellen. Schwache Vergrößerung.

Zellen. Daß letztere ausschließlich Sternzellen sind, kann man aus der Sternfigur einzelner Zellen bereits bei schwachen Vergrößerungen erkennen (Abb. 2). Man kann oft beginnende Schwellung und wabige Strukturzeichnung des Plasmas in der Richtung der Läppchencapillaren ausgespannter Sternzellen beobachten. Von diesem initialen Stadium der aus Sternzellen entstandenen *Pick*-Zelle zu den intralobulären Schaumzellen sieht man alle Übergangsbilder. Zudem unterscheiden sich die einzelnen und gehäuft intralobulären Schaumzellen färberisch bei der Azanfärbung im Plasma und in der Kernstruktur (s. o.) soweit von den Leberzellen, daß ihre Ableitung aus den Sternzellen über jeden Zweifel erhaben ist. Lagemäßig läßt sich dieser Nachweis eben wegen der Schwellung dieser *Pick*-Zellen natürlich nicht mehr erbringen. Trotzdem ist bei der Durchmusterung der Präparate die Ableitung dieser Wabenzellen von Sternzellen zwingend.



Wabenzellbildungen konnten also an Leberzellen nirgends beobachtet werden. Auch die übrigen Capillarendothelien sind unverändert schmal.

Die Glykogenanfärbungen nach *Bauer* und *Best* waren übereinstimmend an den Leberzellen sehr schwach positiv.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß in der Leber nur die Sternzellen und die Histiocyten des periportalcn Bindegewebes zu *Pickschen* Schaumzellen umgewandelt sind.

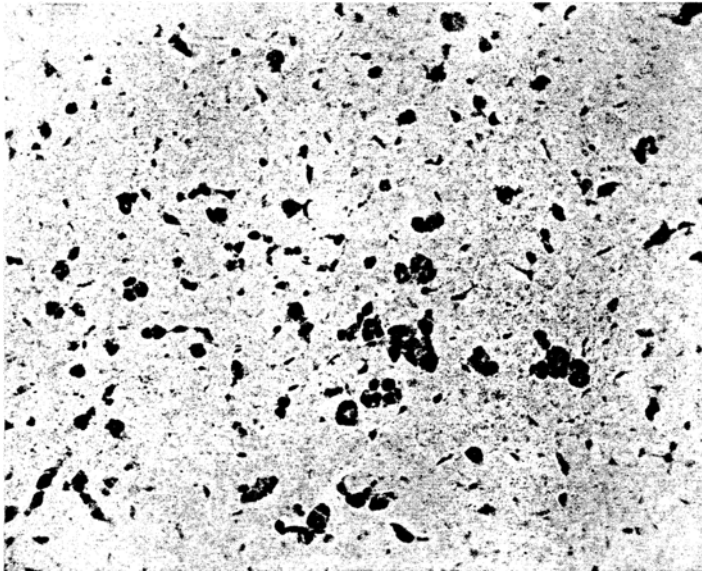


Abb. 2. Leber. Hämalaun-Sudanfärbung. Lipoidspeicherung in den Sternzellen, Leberzellen frei. Schwache Vergrößerung.

*Milz* wurde durch Operation kurz vor dem Tode gewonnen. Gewicht 165 g. Farbe graugelb, ohne besondere Zeichnung, von fest-weicher Beschaffenheit. Bei schwacher Vergrößerung ist die Organdiagnose an den zahlreichen Lymphknötchen leicht möglich. Die Pulpa bzw. die Retikulumzellen sind weitgehend in Schaumzellen umgewandelt. Die Sinusendothelien hingegen sind eindeutig als unverändert zu erkennen. Auch die zahlreichen Hülsearterien sind völlig normal gebaut. Bei der Sudanfärbung nehmen die zu *Pick-Zellen* verwandelten Pulpazellen einen leicht gelblichbräunlichen sudanophilen Farbton an. Die nicht vermehrten Retikulumzellen der Lymphknötchen unterscheiden sich von den schaumigen Retikulumzellen der Pulpa durch geringere Größe (etwa 2:1), schärfere mehr wabige als schaumige Strukturierung des Plasmas und das etwas andersartige Verhalten gegenüber Sudan. Sie sind am H.-E.-Gefrierschnitt blaugrau mit Hämatoxylin angefärbt; daneben liegen selten deutlich krystalline, mit Sudan dunkelbraunrot angefärbte Einschlüsse. Diese lymphatischen Retikulumzellen unterscheiden sich also deutlich von den Pulpa-Schaumzellen. In der *Muskulatur* finden sich keine *Pick-Zellen* und keine Lipoideinlagerungen.

**Knochenmark.** Zur Untersuchung gelangten Scheiben aus zwei Lumbalwirbeln. Das Mark ist entsprechend dem Alter des Kindes frei von Fettzellen und ziemlich dicht. Die Erythropoese überragt deutlich, sie geht bis auf die Stufe der polychromatischen Erythroblasten zurück und ist nestförmig angeordnet. Die Granulopoese ist myelocytär-metamyelocytär und man erkennt die Ausbildung schmaler Bildungszonen (Wienbeck 1942) am Endost und perivascular. Megakaryocyten sind spärlich vorhanden und unverändert. Alle Retikulumzellen sind in Pick-Zellen mit scharfer Wabenstruktur umgewandelt. Diese Retikulumzellen liegen, worauf in früheren Untersuchungen und in Veröffentlichungen von Mitarbeitern (Fornol, Zisché) schon mehrfach indirekt hingewiesen wurde, nicht im Bereich der Bildungs-, sondern ausschließlich in der Reifungszone, also im zentralen Abschnitt der Haversschen Markräume.

Die Lungenveränderungen sind von den eindrucksvollen Befunden der Literatur (Baumann, Klenk, Scheidegger) nicht unterschieden. Die Betonung des Zwischengewebes tritt aber beim vorliegenden Fall zurück.

Auch die Befunde an den Nebennieren, am Magendarmkanal und den übrigen endokrinen und Verdauungsorganen bieten keine bemerkenswerten Abweichungen von den Beschreibungen der Literatur. Der Lipoidgehalt der Nebennierenrinde ist als Mittel im Verhältnis zur Norm zu bezeichnen, die Nebennierenrinde ist nicht verbreitert.

In den Nieren finden sich im Gegensatz zu vielen Angaben anderer Fälle keine Lipoidablagerung. Auch bei der feinsten Nachweismethode für Lipoid, mit Thionineinschlußfärbung ist kein Lipoid nachzuweisen.

### *Gehirn.*

1. **Kleinhirn.** Im Gegensatz zu den meisten bisher bekannten Fällen von Niemann-Pickscher Krankheit finden sich in Übereinstimmung mit dem Fall Höra an der Rinde des Kleinhirns keine Veränderungen. Die Purkinjeschen Ganglienzellen haben normale Größe und Gestalt sowie Nissl-Schollenzeichnung. Die Zellfortsätze sind nicht aufgebläht. Sudanophile Schaumzellen liegen ganz vereinzelt in der Gefäßadventitia und etwas reichlicher in den Leptomeningen, im Gehirngewebe fehlen sie jedoch völlig. Die Körnerschicht hat normale Dichte, es finden sich keine Zeichen für Atrophie.

1a. **Nucleus dentatus.** Die Ganglienzellen sind, was bei der guten Fixierung und dem frischen Zustande des Materials bewertet werden muß, häufiger am Rand feinkuolig umgewandelt. Fettfärbung negativ. Zwischen den Ganglienzellen sind zahlreiche Gliazellen zu großen Wabenzellen umgewandelt (Abb. 3). Auch adventitiell finden sich ziemlich zahlreiche mesenchymale große Schaum- oder besser Wabenzellen von meist runder Gestalt.

2. **Großhirnstiele, Haube und Vierhügelplatte.** a) **Substantia nigra.** Die Ganglienzellen sind von normaler Größe und Nissl-Schollenstruktur. Die Pigmentierung ist an einzelnen Elementen bereits in Andeutungen zu erkennen. In der roten Zone der Substantia nigra finden sich reichlich Gliazellen von etwa doppelter Ganglienzellgröße, die mäßig dicht mit Krystallen erfüllt sind. Diese Krystalle färben sich schwach aber deutlich gelblich mit Sudan an, bei der Thionineinschlußfärbung und mit Markscheidenfärbung tingieren sie sich nicht.

b) **Nucleus ruber.** Die Ganglienzellen befinden sich zum kleineren Teil in schaumiger Degeneration, wie sie aus der Literatur (Abbildungen unter anderem bei Scheidegger) bekannt sind.

Die Veränderung erfaßt jedoch nur kleine Teile des Nucleus ruber, so daß auf dem dem Einbettungsblock folgenden Gefrierschnittblock keine solchen wabigen Ganglienzellen mit Lipoidfärbungsmethoden gefunden werden.

c) *Oculomotoriuskern*: Die großen Ganglienzellen enthalten meist in der einen Hälfte des Zelleibes, selten im ganzen Protoplasma bei Thionineinschlußfärbung metachromasierende Tropfen von matter karmesinroter Farbe. Einzelne Ganglienzellen sind dementsprechend im *Nissl*-Bild in der bekannten Weise schaumig-vakuolig gebläht; die Blähung erstreckt sich auch auf die Dendriten.

Relativ viele Gliazellen sind wieder zu Wabenzellen umgewandelt, hier aber sind sie kleiner als im *Nucleus dendatus* und vor allem als in der *Substantia nigra*.

Ganglien- und Gliazellen sind bei Markscheidenfärbung mit feinen Hämatoxylin-körnchen versehen.

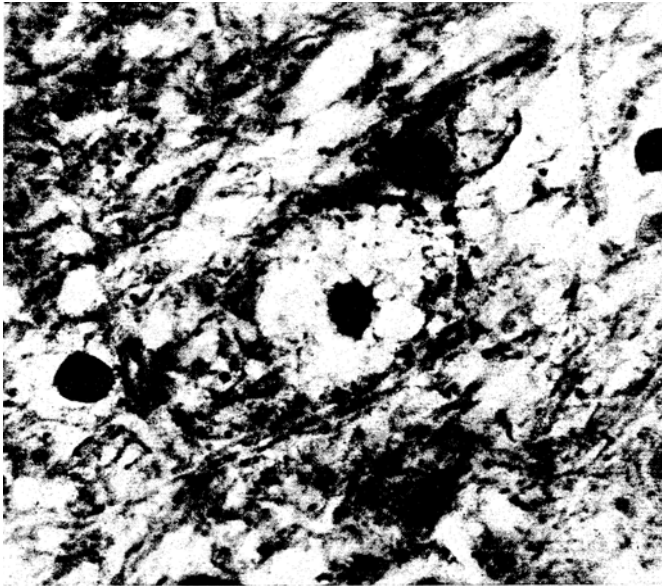


Abb. 3. Gliöse Schaumzelle im *Nucleus dendatus cerebelli*. Azanfärbung. Ölimmersion.

d) *Vierhügelplatte*. Hochgradige Veränderung der Ganglienzellen wie im *Oculomotoriuskern*. Gliazellveränderungen fehlen.

e) In den *Kniehockern* sind nur einzelne Ganglienzellen wabig und bei der Thionineinschlußfärbung enthalten sie rote Tröpfchen.

f) Im *Luysschen Körper* (*Nucleus hypothalamicus*) keine Veränderungen.

3. *Boden des 4. Ventrikels und Brücke*: In den Hirnnervenkernen am Boden des 4. Ventrikels finden sich die geringsten, d. h. initialen Ganglienzellprozesse in Form distinkter und sehr feinkörniger Ablagerung metachromasierender Substanz zwischen den noch normalen *Nissl*-Schollen. Im *Nissl*-Bild ist an diesen Zellen noch keine Veränderung erkennbar und bei Markscheidenfärbung ist eine „Bestäubung“ noch nicht vorhanden. Dieser Prozeß erstreckt sich fast auf alle untersuchten Hirnnervkerne. Gliazellveränderungen finden sich hier nirgends.

4. *Stammknoten*. a) *Putamen* ohne Veränderungen.

b) Vom *Pallidum* ist der laterale Kern gering erkrankt. Einzelne Ganglienzellen sind etwas wabig aufgetrieben und enthalten bei der Thionineinschlußfärbung distinkte rote Körnchen oder Tröpfchen kappenförmig auf einer Seite vom Kern im Plasma. Gliöse Wabenzellen fehlen.

c) *Caudatum* ohne Veränderungen. Dicht unter dem Ependym zwischen dem Schwanz des Caudatum und dem Thalamus liegen in der subependymären Faserschicht wenig sehr dicht mit metachromatischen Tröpfchen erfüllte runde offenbar gliöse Elemente.

d) In *Thalamus* finden sich in einigen Zonen fast keine, in anderen aber schwerste Veränderungen. Diese schwere Erkrankung ist im Nucleus medialis lokalisiert und nimmt nach caudal hin zu. Der Ganglienzelleib ist (Abb. 4) blasig aufgetrieben und feinmaschig strukturiert. Es sind darin sehr zahlreiche distinkte Thionin-metachromatische Tröpfchen eingelagert.

e) und f) In der *Substantia innominata* und im *Nucleus supraopticus* finden sich die gleichen hochgradigen Veränderungen wie im medialen Thalamuskern.

5. *Großhirnrinde*. In den verschiedenen untersuchten Stellen der Großhirnrinde ist der Befund überall im wesentlichen der gleiche, so daß es erlaubt ist, eine gemeinsame Schilderung für die Großhirnbilder zu geben.

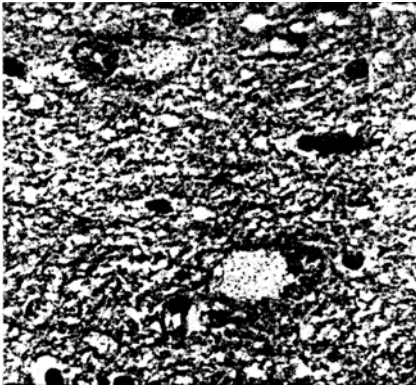


Abb. 4. Wabige Degeneration von zwei Ganglienzellen im Thalamus opticus. Azanfärbung. Starke Vergrößerung.

In den weichen Hirnhäuten, die mäßig bindegewebig verdickt sind, liegen ziemlich reichliche sudanophile runde Schaumzellen, die bei der Thionineinschlußfärbung kräftig rot sind. Gleiche mesenchymale Elemente in der Adventitia der Rinden- und Markgefäße.

In der Hirnsubstanz sind die Prozesse in den einzelnen Schichten recht unterschiedlich:

I. *Lamina zonalis*. Mäßig zahlreiche und verstreut liegende rundegliöse mäßig große Waben- bzw. Schaumzellen (Abb. 5). Diese Gliazellen färben sich im Gegensatz zu

den mesenchymalen „Fettkörnchenzellen“ der Meningen und der Gefäßadventitia (s. o.) nur mit der Thionineinschlußfärbung grobkörnig kräftig rot, nicht dagegen mit Sudan. Mit der Markscheidenfärbung sind sie relativ grob mit Körnchen bestäubt.

II. *Lamina granularis externa*. Vor allem in mit der Thionineinschlußfärbungsmethode gefärbten Präparaten erkennt man schwere Untergangsbilder von Ganglienzellen. Zwischen spärlich erhaltenen, mit roten Tröpfchen dicht erfüllten, aber noch kernhaltigen kleinen Pyramidenzellen finden sich sehr reichlich Zellschatten; d. h. man sieht verschwommene rot gefärbte, längliche bis pyramidenförmige Bezirke von der Größe der geschwollenen eben beschriebenen kleinen Pyramidenzellen in großer Zahl. Dementsprechend ist auf dem Nissl-Bild die Ganglienzellzahl in dieser Schicht sehr spärlich und bei der Azanfärbung findet man als Reste der untergegangenen Ganglienzellen verwaschen schaumige umschriebene Herdchen von der eben beschriebenen Größe. Spärlich finden sich kleine gliöse Schaumzellen wie unter I.

IIIa. *Lamina pyramidalis der mittelgroßen Pyramidenzellen*. Die mittelgroßen Pyramidenzellen enthalten meist nur auf einer Seite vom Kern metachromatische Körnchen bei der Thionineinschlußfärbung. Sie sind dementsprechend bei der Nissl-Färbung erstens in normaler Zahl vorhanden und zweitens nur gering

einseitig schaumig aufgetrieben. Einzelne dunkelrot metachromatisch sich anfärbende mesenchymale und gliöse Zellen.

*IIIb. Lamina pyramidalis der großen Pyramidenzellen.* Nur an wenigen Stellen des Großhirns (Zentralwindung) finden sich in den großen Pyramidenzellen stärkere Anhäufungen von metachromasierenden Tropfen bei entsprechender schaumzelliger Aufblähung im Nissl-Bild. Im ganzen sind die großen Pyramidenzellen jedoch fast frei von Veränderungen. Auch die Glia ist normal.

Die tiefsten Schichten und das Marklager des Großhirns sind unverändert.

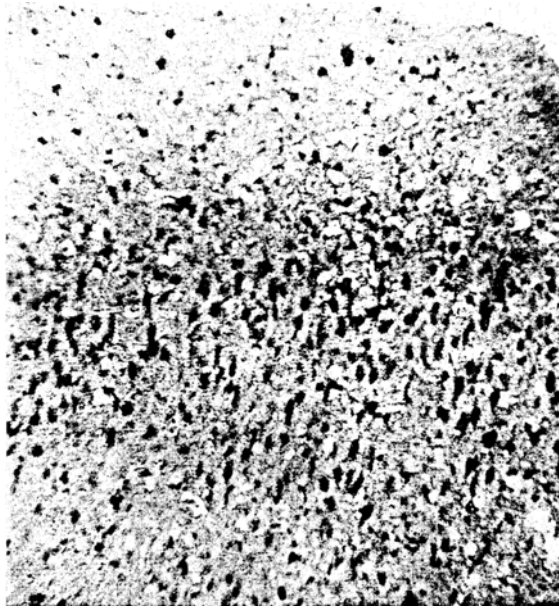


Abb. 5. Lipoidige Degeneration von Ganglienzellen in der Großhirnrinde und einzelne gliöse Lipoidzellen in der ersten Schicht. Thionineinschlußfärbung. Schwache Vergrößerung.

#### IV. Unterschiede des eigenen Falles gegenüber denen der Literatur.

1. *Die Leber* ist gegenüber den Literaturfällen geringer vergrößert auf 800 g; etwa 500 g wären das Normalgewicht für dieses Alter. Im mikroskopischen Verhalten unterscheidet sie sich aber stark vom bekannten Leberbild bei Niemann-Pick. Im vorliegenden Fall ist in der Leber nur der retikuloendotheliale Anteil erkrankt, nämlich die Sternzellen und die Histiozyten des periportalen Bindegewebes sind zu Schaumzellen umgewandelt. In den Fällen der Literatur (*Letterer 1939*), vor allem aber im Fall von *Baumann, Klenk* und *Scheidegger* sind außerdem die Leberzellen selbst zum großen Teil in Schaumzellen verwandelt,

alle Leberzellen aber sind mit feinsten Lipoidstäubchen (bei der Färbung nach *Smith-Dietrich*) dicht bestäubt. In meinem Fall dagegen ist mit keiner histochemischen Methode eine Erkrankung der Leberzellen nachweisbar. Cirrhotische Prozesse fehlen.

2. In der *Niere* finden sich beim vorliegenden Fall überhaupt keine Veränderungen. In der Literatur sind für die Niere wechselnde Befunde angegeben. *Letterer* sagt in seiner Zusammenfassung, daß die Parenchymzellen der Niere Phosphatidspeicherung zeigen.

3. Die epithelialen Elemente des *Magen-Darmkanals*, der *Schilddrüse* und der *Nebennierenrinde* sind im Gegensatz zu den mehr minder starken Veränderungen der Literaturfälle im vorliegenden völlig frei.

4. Die bemerkenswertesten, allerdings nur graduellen Unterschiede zwischen dem vorliegenden und den meisten dahingehend untersuchten Literaturfällen finden sich im *ZNS.*; das vegetative Nervensystem zeigt die bekannten Blähungsprozesse in den Ganglienzellen des Plexus myentericus und dem Nebennierenmark. Im Gehirn unseres Falles liegen die bekannten (*Schaffer, Baumann, Klenk* und *Scheidegger*) Blähungsprozesse mit Wabenbildung des Plasmas bei Lipoidspeicherung an den Ganglienzellen, Fettkörnchenzellbildung aus Gliazellen und Histiozyten, jedoch nur geringen Grades vor. In der Großhirnrinde finden sich dazu eindeutige Ganglienzelluntergangsbilder. Während bisher aus der Literatur vorwiegend den Kleinhirnveränderungen Bedeutung zuerkannt wurde, fehlen im vorliegenden Falle alle Anzeichen für eine Erkrankung des Kleinhirns, außer Veränderungen des Nucleus dentatus. In der Großhirnrinde sind die Lipoidspeicherungsprozesse nirgends so ausgedehnt, wie sie von *Baumann, Klenk* und *Scheidegger* für die Calcarinarinde abgebildet sind. Die im wesentlichen Grade erkrankten Bezirke sind außer der Großhirnrinde Oculomotoriuskern und andere Augenmuskelkerne, Vierhügel und Kniehöcker sowie Thalamus, Nucleus supraopticus und Substantia innominata.

## V. Die Bedeutung des eigenen Falles.

1. In der Einleitung wurde darauf hingewiesen, daß es bei einer so seltenen Krankheit wie sie die *Niemann-Picksche* ist, eine wissenschaftliche Notwendigkeit darstellt, die Variationsbreite der pathologisch-anatomischen Prozesse durch die ausführliche Schilderung der vom bekannten Regelbild der Erkrankung abweichenden Befunde zu studieren und bekanntzumachen. Aus diesem Grunde wurde der eigene Fall mit der getroffenen Auswahl der Organe möglichst eingehend geschildert, bekannte, in Zusammenfassungen schon als gesichertes Wissensgut dargestellte Organanomalien aber nur kurz erwähnt oder weggelassen. Die ausdrückliche Gegenüberstellung der aus der Literatur bekannten und

der andersartigen eigenen pathologischen Organbefunde soll die Übersicht erleichtern.

2. Wenn man zusammenfassend die Befunde beim vorliegenden Fall überschaut, so handelt es sich *erstens um eine Ganglienzellerkrankung des Gehirns und des vegetativen Nervensystems mit Lipoidspeicherung und Ganglienzelluntersuchung*. Letzterer findet sich allerdings gesichert nur im Großhirn in einzelnen Zonen (II und III a-Zone). Außer dieser, im Vergleich zu den Literaturfällen mittelschweren Lipoiddegeneration der Ganglienzellen findet sich *zweitens eine scharf auf das RES. und die Lunge beschränkte Lipoidspeicherung*, Parenchymzellen sind also im vorliegenden Falle nicht erkrankt. Wenn man nun als literaturkundiger Untersucher diesen Befund vorgelegt bekäme, würde man bei der Betrachtung der Speicherungsbefunde im RES. allein sofort die weitgehende Analogie dieser Erkrankung mit der experimentellen Farbstoffspeicherung nach subcutaner Trypanblauinjektion anerkennen. Aber auch die Miterkrankung der Lunge würde durchaus bei der Trypanblauspeicherung zum typischen Bild gehören, denn die Uferhistiocyten lösen sich bei dieser nach der Speicherung ab und werden mit dem Blut mitgeschwemmt. Sie werden größtenteils in der Lunge festgehalten und die Speicherstoffe der zerfallenden Histiocyten werden von den Alveolarphagocyten aufgenommen (*Pfuhl*). Besonders eindrucksvoll wurde dieser Transport von im RES. gespeichertem Thorotrast nach der Lunge von *Irwin* (Literatur nach *Pfuhl*) gezeigt.

Es liegt auf der Hand, diese Analogie zwischen den geschilderten Befunden am RES. und den Lungen bei *Niemann-Pickscher* Krankheit und der der experimentellen Trypanblauspeicherung für die Deutung der ersteren Krankheit heranzuziehen. Es ist deshalb naheliegend, folgenden Zusammenhang für die Entstehung des geschilderten Bildes der *Niemann-Pickschen* Krankheit anzunehmen: *im zentralen und vegetativen Nervensystem sind die Ganglienzellen lipoidig, zum Teil bis zum Zelluntergang degeneriert. Die aus diesem degenerativen Ganglienzellprozeß stammenden Lipide werden vom RES. phagocytiert. Die gespeicherten und aus dem Verband gelösten Retikuloendothelien werden sodann auf dem Blutweg der Lunge zugeführt. In der Lunge werden beim Zerfall dieser gespeicherten Zellen die Speicherstoffe von Alveolarphagocyten übernommen.*

Bevor diese sich zwanglos aus den Präparaten ergebende Deutung des Krankheitsgeschehens den Theorien der Literatur gegenübergestellt wird, muß noch auf einige Einzelheiten im geschilderten Zusammenhang eingegangen werden.

Welche Gründe sprechen nun dafür, daß die lipoidige Ganglienzelldegeneration in zentralen und vegetativen Nervensystem *primär* aufgetreten ist und nicht etwa *eine unter anderen* Lokalisationen bei *Niemann-Pickscher* Krankheit ist? Einmal ist dazu anzuführen, daß eine im wesentlichen gleichartige Veränderung an zentralen und vegetativen

Ganglienzellen als System- oder Keimblatterkrankungen (*Schaffer*) auch außerhalb der *Niemann-Pickschen* Krankheit bekannt ist: Ich meine die amaurotische Idiotie nach *Tay-Sachs*. Bei dieser letzteren bleibt die Lipoidspeicherung auf die zentralen und vegetativen Ganglienzellen beschränkt, es ist also gar kein Zweifel daran, daß diese Ganglienzellen tatsächlich der primäre Erkrankungssitz sind. Bei der weitgehenden Übereinstimmung und zumindest Ähnlichkeit zwischen dem Ganglienzellbild bei *Niemann-Pick* und *Tay-Sachs* ist es meines Erachtens durchaus per analogiam wahrscheinlich, daß auch beim *Niemann-Pick* die Ganglienzellen die primär erkrankten Elemente sind. Andererseits kennen wir aber auch eine ganz offenbar sekundäre Lipoidspeicherung des ZNS. und hier findet sich ein ganz anderes Bild: Bei dem infantilen Morbus *Gaucher* wird nur das zentrale Nervensystem in den Lipoidspeicherungsprozeß einbezogen, die vegetativen Ganglienzellen bleiben dagegen frei. Bei der sekundären Lipoidinfiltration der Ganglienzellen liegt also absolut keine Keimblatterkrankung, sondern nur eine Organerkrankung, erklärlich wohl mit einer Permeabilität der kindlichen Blut-Gehirn- bzw. Blut-Liquorschranke (s. u.) vor. Bedeutungsvoll ist ferner, daß nach Entfernung der Milz beim infantilen Hund (*Schmitz* und *Haymann*) der Phosphatidbestand des ZNS. keine Veränderung erfährt. Es ist also auch nach diesem Befund unwahrscheinlich, daß etwa das RES. primär, das ZNS. sekundär erkrankt sein kann.

Noch klarer wird aber der oben geschilderte Zusammenhang der primären Erkrankung des Nervensystems und sekundären Speicherung im RES. bei der Gegenfrage: Was spricht für eine sekundäre resorptive Speicherung des Lipoids im RES.? Darauf kann man nur antworten, daß ja das RES. auf Grund seiner Phagocytosefähigkeit als solches zusammengefaßt wurde. Wenn man also eine generalisierte Lipoidspeicherung im RES. findet, muß man andererseits entsprechend der ursprünglichen Definition des RES. daraus auf Phagocytose aus den Körpersäften, insbesondere dem Blut schließen. Und wenn man im vorliegenden Fall das Nervensystem nicht beachtet, liegt ja das ganz klare Bild wie bei einer — wie oben erwähnten — experimentellen Speicherung z. B. mit Trypanblau nach subcutaner Injektion vor. Und dazu gehört — wie erwähnt — nach einer gewissen Erkrankungszeit auch die Übernahme des Speicherstoffes von den Alveolarphagocyten.

3. Man muß aber aus der Art der allgemeinen Lipoidphagocytose durch das RES. noch einen weiteren Schluß ziehen, wenn man zunächst mit dem notwendigen Vorbehalt die experimentelle Farbstoffspeicherung analog auf die *Niemann-Picksche* Krankheit anwendet. *Pfuhl* hat in Auswertung der *Bennhold'schen* Vehikelfunktionsuntersuchungen des Bluteiweißes gezeigt, daß eine Phagocytose von Trypanblau von den Sternzellen (als Beispiel für die Uferhistiocyten des RES.) — vielleicht ausschließlich — dann erfolgt, wenn die Eiweiß-Farbstoffpartikel aus-



geflockt sind. Die Leberepithelzellen dagegen nehmen das *kolloidgelöste* Gemisch auf und speichern es in der *Golgi*-Substanz. Es liegt nach diesen experimentellen Ergebnissen nahe, anzunehmen, daß auch das Lipoid (Sphingomyelin) an ein Trägerprotein gebunden ist und in ausgeflocktem Zustand vom RES. phagozytiert wird. *Pfuhl* betont aber ausdrücklich, daß die Verhältnisse über Adsorption der Lipide an Eiweiß noch nicht völlig klar sind. Nur für Cholesterin ist diese Bindung und kolloide Lösung mit primärer Leberzellphagozytose bekannt. Es wird sich also empfehlen, diesem Fragenkomplex noch experimentell nachzugehen.

4. Die Mehrzahl der Untersucher *Niemann-Pickscher* Krankheit ist heute mit *Letterer* der Ansicht, daß eine allgemeine celluläre Dystrophie zu einer Abwegigkeit im Lipidstoffwechsel führt. Als gestaltliches und chemisches Substrat dieser Stoffwechselabwegigkeit findet man Sphingomyelin in den erkrankten Zellen. Die Erscheinung von Sphingomyelin ist also der faßbare und sichere Ausdruck der im einzelnen unklaren Stoffwechselstörung. Man könnte nach dieser „Schulmeinung“ die *Niemann-Picksche* Krankheit auch die Sphingomyelin-Phaneroose bezeichnen. Diese Ansicht über die Entstehung der Sphingomyelinüberschwemmung der Körperzellen geht von solchen Fällen aus, bei denen die großen Parenchyme und die Muskulatur, die Ganglienzellen sowie das RES. scheinbar koordiniert befallen waren. Bei den bisher bekannten Fällen war also das Postulat von *Epstein*, „daß erst die histiocytären Zellen und dann die Leberepithelien, Muskelzellen und Nierenepithelien ergriffen werden“, unbegründet.

Der eigene Fall liegt aber, wie ausführlich dargestellt, insofern ganz anders als die bisherigen, als er eine keimblattartige ausgebreitete Ganglienzellerkrankung und dazu nur eine Lipoidspeicherung im RES. darstellt. Wenn man nun von der oben am eigenen Fall abgeleiteten Theorie ausgeht, wie muß man dann die Literaturfälle genetisch deuten? Man müßte dann für die Literaturfälle auch annehmen, daß zunächst die Ganglienzellen des vegetativen und zentralen Nervensystems lipoidig degenerieren, daß weiter eine Resorption des Lipoids sekundär vom RES. stattfindet, und daß schließlich tertiär die Parenchyme passiv infiltriert würden.

Was spricht für und was gegen diese Annahme?

1. Für die sich an den eigenen Präparaten aufdrängende Zusammenhangsdeutung sprechen am eigenen Fall zunächst natürlich die oben angeführten Gründe, die zur Aufstellung der gegebenen Theorie Veranlassung waren; im wesentlichen veranlaßte also die auf Ganglienzellen, RES. und Lungen beschränkte Ausbreitung, also die Lokalisation der Erkrankung die Annahme einer primären Ganglienzelldegeneration mit sekundärer Lipidphagozytose im RES. Auch alle anderen Fälle der

Literatur lassen sich ohne weiteres in diese am eigenen Fall gewonnenen Anschauung einordnen, wenn man vom anatomischen Bild ausgeht. Einige Befunde machen geringe Schwierigkeiten: Es ist bei der Ausdehnung der Leberzellipoidose z. B. im Fall *Baumann* nicht leicht, eine Unterordnung der Leberveränderungen unter die Ganglienzelldegeneration anzunehmen, eine Gleichordnung würde einleuchtender sein. Ein wesentlicher Gesichtspunkt für die Überordnung der Ganglienzellprozesse in den Literaturfällen ist aber meines Erachtens darin zu sehen, daß schwere Zellfunktionsausfälle im wesentlichen nur im Gehirn (Idiotie) auftreten, während man trotz der Ausbreitung der Infiltration in Leberzellen keine dementsprechend schwere Leberausfallserscheinung findet. Ähnlich liegen die Verhältnisse an den übrigen Organen. Es scheint demnach also die Lipoidinfiltration z. B. in der Leberzelle eher vergleichbar mit der Ablagerung von Pigmenten (bei Hämochromatose) als etwa mit der fettigen Degeneration des Herzmuskels oder der Leber zu sein. Das könnte aber besagen, daß in der schwer degenerierten Ganglienzelle, nicht in der lediglich infiltrierten Leberzelle der Sitz der primären Erkrankung zu sehen ist. Aber auch dieser Überlegung kann widersprochen werden, indem man sagt, daß in Ganglienzellen reichlich Pigment (Abnutzungspigment) ohne jede Funktionsstörung auftritt, so daß man auch diesen Widerspruch entkräften könnte.

Bei der Gegenüberstellung des eigenen Falles mit denen der Literatur muß man aber auch die Schwere der Erkrankung für die Deutung der unterschiedlichen Bilder heranziehen und gewinnt somit einen weiteren Gesichtspunkt für die Annahme einer primären Ganglienzellerkrankung; im eigenen Fall handelt es sich nur um eine leichte bis mittelschwere Lipoidose des Gehirns (anatomisch und chemisch); dementsprechend führt die relativ geringe Phosphatidmenge, die durch Zerfall von Ganglienzellen frei wird, nur zu einer Auffüllung des RES. In den schweren Fällen der Literatur, so möchte ich meinen, mit den viel größeren Lipoidmengen kommt es dagegen auch zu einer Speicherung des Lipoids in den Parenchymzellen (Leber und Muskulatur).

Schließlich muß hier noch einmal auf die oben bereits angeschnittene Gegenüber- bzw. Nebeneinanderstellung der *Niemann-Pickschen* Krankheit mit der *Tay-Sachsschen* Idiotie zurückgekommen werden. Es wurde oben angeführt, daß aus der gestaltlichen Ähnlichkeit dieser beiden „Keimblatterkrankungen“ auf eine primäre Ganglienzelldystrophie auch bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit geschlossen werden muß. Daß nun bei *Tay-Sachs* die Lipoiddegeneration auf das Nervensystem beschränkt bleibt, bei *Niemann-Pick* aber darüber hinaus auch auf den übrigen Körper übergreift, kann man meines Erachtens auch daraus ablesen, daß bei *Niemann-Pickscher* Krankheit auch die mesenchymalen Elemente des ZNS., vor allem auch die Meningen zum Teil beträchtlich miterkrankt sind (*Schaffer*).

2. Kommt man weiter, wenn man Gesichtspunkte zusammenträgt, die gegen die eigene Theorie sprechen?

Vom Säugling kennen wir den Kernikterus, im Gegensatz zum Erwachsenen also die Beteiligung des Gehirns am allgemeinen Ikterus. Wir wissen, daß beim Säugling die Blut-Liquorschranke noch durchlässiger ist und somit eine ikterische Gehirnerkrankung entstehen kann. Beim Kernikterus kommt es zu schweren anatomischen und funktionellen Ausfallserscheinungen an den Ganglienzellen, so daß sich der Vergleich mit der *Niemann-Pickschen* Krankheit aufdrängt. Der eigene Fall wäre unter diesem beim Ikterus gewonnenen Gedankengang dann etwa so zu deuten, daß bei einer generellen anatomisch nicht faßbaren Stoffwechselabwegigkeit eine Resorption des Lipoids im RES. und eine Infiltration des Gehirns durch die noch durchlässige Blutliquorschranke zustande kommt. Für eine solche Möglichkeit spricht eine gewisse Analogie zum *Gaucher* (der nach *Letterer* ganz anders liegt als *Niemann-Picksche* Krankheit), wo auch nur im jugendlichen Fall das ZNS. beteiligt wird. Wenn aber schon diese gewisse Analogie des Morbus *Gaucher* zum vorliegenden Fall erörtert wird, so muß man einen wesentlichen Unterschied der Krankheit erwähnen: *Niemann-Picksche* Krankheit befällt die Ganglienzellen des zentralen und vegetativen Nervensystems, Morbus *Gaucher* jedoch — wenn überhaupt — nur die zentralen. Dieser Vergleich bringt also keinen Gewinn, er scheint wegen der Verschiedenheit der Basis nicht einmal statthaft. Eine Beweiskraft kann aber die vom Ikterus ausgehende Überlegung nicht haben, weil man nach ihr auch fordern müßte, daß es *Niemann-Picksche* Krankheit ohne Gehirnbeteiligung gibt. Dieser theoretische Fall kann aber nicht realisiert werden, weil dazu ein erwachsenes Gehirn Voraussetzung wäre, andererseits aber der Tod an *Niemann-Pickscher* Krankheit immer im Kindesalter eintritt.

Es ließen sich noch eine ganze Reihe derartige spekulative Erörterungen anstellen, z. B. könnte man überlegen, warum bei Gehirnerweichung des Erwachsenen Abbaumaterial nicht vom RES. gespeichert wird. Diese Erörterungen des Für und Wider abschließend, kann man nur kurz sagen: alle bisher bekannten Fälle von *Niemann-Pickscher* Krankheit zeigen Befunde, die eine allgemeine Störung des Stoffwechsels der Lipide (Sphingomyelin) lokalisiert im Parenchym-, Muskel- und Ganglienzellsystem sowie im RES. als koordiniert annehmen lassen. Eine Ausnahme bildet der eigene Fall insofern, als bei ihm nur eine auf vegetatives und zentrales Nervensystem ausgebreitete lipoidige Ganglienzelldegeneration und Lipoid im RES. und den Lungenwandfresszellen unter Auslassung der großen Parenchyme und der Muskulatur vorhanden sind. *Der eigene Fall legt somit — wie begründet wurde — nahe, eine primäre Ganglienzelldegeneration und sekundäres resorptives Befallensein von RES. und Lungen aus den Befunden abzulesen.* Es bestehen keine wesentlichen

Denkschwierigkeiten, wenn man versucht, die Literaturfälle in die am eigenen Fall gewonnenen Anschauung einzuordnen.

Der eigene Fall ist also insofern besonders günstig gelagert, als er eine neue Deutung des Geschehens bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit veranlaßt. Ein einziger Fall hat — wie man entgegenen wird — auf einem so komplizierten Gebiet keine Beweiskraft. Dessen bin ich mir, wie aus der Erörterung dieses Abschnittes hervorgeht, voll bewußt. Immerhin halte ich den eigenen Fall für so wesentlich, daß ich die gegebene Analyse als Arbeitshypothese bekanntmachen und zur Nachprüfung an weiterem Material vorlegen möchte.

5. Wie kann man nun die Experimente mit Lipoiden und ähnlichen Substanzen im geschilderten Rahmen verwerten? Die bisherigen Versuche, einen der *Niemann-Pickschen* Krankheit ähnlichen oder gleichen Zustand beim Tier zu erzeugen, sprechen meines Erachtens durchaus im oben aufgezeichneten Zusammenhang von primärer Ganglienzellerkrankung mit sekundärer, zunächst retikuloendothelialer Speicherung der Lipoiden. Allen Experimentatoren (*Kimmelstiel*, *Laas*, *Beumer* und *Gruber* und neuerdings *Rutishauser* sowie *Rössle*) gelang es unter bestimmten Bedingungen aus den RES. mehr minder ausgebreitete *Pick-Zellen* zu erzeugen. Nie ist es, auch unter Anwendung von Blausäure als Abbau schützende Maßnahme (*Letterer*), bisher gelungen, Parenchymzellen zur Lipoidspeicherung zu bringen. Erst wenn *Rutishauser* Tetrachloräthan, also ein spezifisches Leberzellgift gleichzeitig mit Cholesterol in 10%iger Lösung in Erdnußöl gab, erhielt er dann allerdings isolierte Leberzellspeicherung ohne Beteiligung des RES. Ich glaube, daß diese Versuche von *Rutishauser* zu roh sind, um Schlüsse auf das Geschehen bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit zu gestatten. Aus den anderen Versuchen jedoch geht zumindest hervor, daß, wie bei unserem *Niemann-Pickschen* Krankheitsfall, das RES. zur Umwandlung in *Pick-Zellen* bei einem humoralen Überangebot von einem entsprechenden Lipoid oder Lipoidmischung (Sphingomyelin und Cholesterin?) veranlaßt werden kann. Wenn also *Letterer* noch 1938 sagt, daß die experimentellen Arbeiten eine (generelle, Verf.) Zellstoffwechselstörung wahrscheinlicher machen als andere Entstehungsgründe, so zeigt unser Frühfall, daß gerade umgekehrt durch experimentelle Ergebnisse die sekundär-resorptive Erkrankung des RES. und die erst spätere der Parenchymzellen gestützt werden kann. *Letterer* stößt sich auch daran, daß man erst bei übermäßigen Dosen des zugeführten Sphingomyelin usw. Schaumzellbildung fand. Sollte das nicht einfach eine Frage der Adsorption an Eiweiß oder der Teilchengröße sein? Zudem sind die injizierten Stoffe ja doch in gewissen Mengen physiologisch und deshalb für den normalen Körper verarbeitbar.

## Literaturverzeichnis.

- Baumann, Th., E. Klenk u. S. Scheidegger: *Erg. Path.* **30**, 183 (1936). — Benschold, H.: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden-Leipzig: Theodor Steinkopff 1939. — Beumer u. Gruber: Zit. nach Letterer. — Borgaert-Scherer, L. van: Une forme cerebrale de la cholesterinose généralisée. Paris: Masson & Cie 1937. — Epstein, E.: *Virchows Arch.* **298**, 430 (1937). — *Erg. Path.* **33**, 280 (1937). — Feyrter-F.: *Virchows Arch.* **304**, 481 (1939). — Fornol, F.: Diss. Breslau (noch nicht erschienen). — Glanzmann, E. u. B. Walthard: Infektiöse Retikuloendotheliose und Lipoidgranulomatose. Jubiläumsschrift. „Officina Wander 1865—1940. Bern 1940. — Gottron, H.: *Arch. f. Dermat.* **182** (1942) im Druck. — Kimmelstiel u. Laas: Zit. nach Letterer. — Klenk, E. mit E. Schuhmann: *Hoppe Seylers Z.* **267**, 128 (1941). — Letterer, E.: *Verh. dtsch. path. Ges.*, 31. Tagg **1938**, 12. — Pfuhl, W.: *Anat. Anz.* **86**, 273 (1938). — Pick, L.: <sup>1</sup> *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1613. — <sup>2</sup> Über die lipoidzellige Spleno-Hepatomegalie usw. Berlin: L. Schuhmacher 1927. — Rössle, R.: *Verh. dtsch. path. Ges.*, 31. Tagg **1938**, 133. — Rutishauser, E.: *Schweiz. med. Wschr.* **1938 I**, 369. — Schaffer, K. u. D. Miskolczy: *Histopathologie des Neurons*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — Schmitz, E. u. G. Heymann: *Biochem. Z.* **308**, 230 (1941). — Spielmeyer, W.: *Histopathologie des Nervensystems*. Berlin: Springer 1922. — Sternberg, C.: *Erg. Path.* **30**, 1 (1936). — Wagner, R.: *Erg. inn. Med.* **53**, 586 (1937). — Wienbeck, J.: *Arch. klin. Med.* **174**, 151 (1932). — Veröff. Konstit. u. Wehrpath. **1942**, H. 48. — Zisché, H. jr.: Diss. Berlin 1940.
-