

Sind die familiär-amaurotische Idiotie (Tay-Sachs) und die Splenohepatomegalie (Niemann-Pick) in ihrer Pathogenese identisch?

Von

Karl Schaffer.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 7. Dezember 1929.)

Die von *Jendrassik* verfochtene abiotrophische Genese der Heredodegeneration und die auf letzterer fußende anatomische Bestimmung von mir wird von *Bielschowsky* für die amaurotische Idiotie nicht anerkannt, denn es soll sich herausgestellt haben, „daß diese Erkrankung des Nervensystems gelegentlich als Teilerscheinung einer Gesamterkrankung des Organismus auftreten kann, die für sich nur als Störung des Lipidstoffwechsels gedeutet werden kann“. Namentlich wurde Stoffwechselstörung vom Typ Niemann-Pick im Fall von *Hamburger* mit familiärer Idiotie zusammen angetroffen und diese Kombination hatte dieser Autor mehr als „Kuriositätsinteresse“ beanspruchend gefunden. Daher „müssen wir doch beide Krankheiten als auf familiärdegenerativem Boden erwachsene und besonders bei der jüdischen Rasse auftretenden Schäden ansehen, deren Verkoppelung über den Bereich des Zufälligen hinaus tiefere Zusammenhänge ahnen läßt“ (*Hamburger*). Wenn wir nach *Bielschowsky* für die Splenohepatomegalie eine primäre Störung des Stoffwechsels anerkennen, „dann ist man genötigt, auch auf die amaurotische Idiotie eine gleichartige Grundlage anzunehmen“. Mit Bezugnahme auf 3 Fälle, in welchen sich teils typischer Gaucher, teils Niemann-Pick mit Tay-Sachs zusammenfanden, erklärt *Bielschowsky*, daß die „amaurotische Idiotie sicher nur eine Teilerscheinung einer über den gesamten Organismus ausgedehnten Erkrankung“ sei. Und wenngleich *Bielschowsky* den Vorbehalt macht, daß es abzuwarten sei, ob denn „alle Fälle vom Typus Niemann-Pick bei längerer Krankheitsdauer im Zentralnervensystem mit den typischen Veränderungen der amaurotischen Idiotie einhergehen“, so antizipiert er doch den Schluß, „daß bei beiden Krankheiten ein gemeinsames genetisches Prinzip wirksam ist“. Er findet das Konstante bei dieser Krankheit in der Lipidspeicherung, die erst sekundär zu einem mehr oder minder beträchtlichen Schwellungszustand der Zellgebilde führen soll: „Die

Schwellung läßt sich zwanglos auf eine mit der Lipoidablagerung verbundene Veränderung im Chemosismus ihres Protoplasmas zurückführen.“ In Verbindung hiermit erklärt *Bielschowsky*: „Der Hyaloplasmatheorie *Schaffers* wird ... vollends der Boden entzogen“ und fügt noch hinzu: „Bei seiner Theorie handelt es sich um eine Fiktion, die auf einer irrtümlichen Deutung mikroskopischer Bilder beruht. Auch die von ihm als Kennzeichen heredodegenerativen Geschehens hervorgehobene Keimblattwahl, nach der nur die Abkömmlinge des Ektoderms befallen werden sollen, wird durch die oben geschilderten Befunde im Falle *Hamburger* und die ihm an die Seite zu stellenden Beobachtungen, hinfällig. Denn aus ihnen geht hervor, daß Abkömmlinge aller Keimblätter des Ektoderms, des Meso- und Entoderms an dem Prozeß, der im Zentralorgan die Veränderungen der ihm als Prototyp der Heredodegeneration geltenden amaurotischen Idiotie hervorbringt, in gleicher Weise betroffen sind. Es wird vielleicht der Versuch gemacht werden, Fälle wie den hier beschriebenen als eine kombinierte, auf Derivate sämtlicher Keimblätter ausgedehnte Systemerkrankung im Sinne von *Bauer* zu deuten. Aus naheliegenden Gründen kann aber auch damit das Lehrgebäude *Schaffers* nicht gerettet werden, weil ja die Gewebszellen aller erkrankten Organe in ganz gleichsinniger Weise verändert sind, und weil eben kein Keimblatt verschont bleibt. Von einer „Keimblattwahl“ kann da nicht mehr die Rede sein.“

Diese Stellungnahme *Bielschowskys* teilte auch der amerikanische Autor *B. Sachs* mit folgendem Ausspruch: „the amaurotic idiocy may have to be taken out of the category of hereditary and degenerative diseases and classed among the primary metabolic disturbances“.

Der neueste Autor auf dem Gebiete der amaurotischen Idiotie in Verbindung mit Splenohepatomegalie ist *H. Kufs*, der das Zentralnervensystem des Bruders jener Patientin untersuchen konnte, die ihm bekanntlich die erste Gelegenheit gab, seine hochwichtige Veröffentlichung über die Spätform der amaurotischen Idiotie zu machen. Nachdem *Kufs* auch in seinem Fall Produkte des Lipidstoffwechsels außer dem Zentralorgan noch in den übrigen Organen fand, so meint er, daß es sich um eine Wesensgleichheit der Veränderungen im Zentralnervensystem und in den übrigen Organen handle, daher er meine pathogenetische Auffassung als einen „Mißgriff“ bezeichnet.

Ich denke, daß es mir, auf dem Gebiete der amaurotischen Idiotie seit 25 Jahren selbständig tätigen Autor, nicht verargt werden kann, wenn ich mich obigen Erörterungen *Bielschowskys* nicht bedingungslos anschloß. Namentlich war ich in meinem Aufsatz „Über die werktätigen Prinzipien in der Histologie organischer Hirn-Geisteskrankheiten“ bestrebt, das perivaskuläre Lipoid im Prozeß von Tay-Sachs nur für Abbau-lipoid, hingegen das Prälipoid, d. h. die lecithinoiden Körner in den

neuronalen Elementen eben als Produkt der *ektodermalen* Heredodegeneration hinzustellen, dies um so mehr, da ich die Intima von jeder welcher prälipoiden Bestäubung bei Tay-Sachs vollkommen frei fand, eine Erscheinung, welche *Bielschowsky* als solche nicht mehr als Ausdruck eines banalen Abräumungsvorganges zu betrachten geneigt ist.

Bei dieser Lage der Dinge war es für mich von eminenter Bedeutung,



Abb. 1. Übersichtsbild eines Kleinhirnschnittes aus einem Fall von Splenohepatomegalie, behandelt mit Weigerts Markscheidenfärbung nach vorausgegangener Chromierung im Brutschrank. Bemerkenswert: 1. Die Anschoppung prälipoidspeichernder Zellen in der Höhe der Purkinjeschen Zellen, welche hier förmlich einen Wall bilden in zwei- bis vierfacher Reihe; 2. die Granularis zeigt nur kleinere Speicherzellen sowie Herde von Markblähungen, welche in der Richtung der Markstrahlen liegen; 3. die Molecularis zeigt angedeutete Gefäßschnitte und ist an der Oberfläche von einem dunklen Saum begrenzt, welcher der gefäßführenden weichen Hirnhaut entspricht, welche mit feinstem Prälipoidstaub dicht besetzt ist.

über die Auswirkung der Splenohepatomegalie im Zentralorgan mich genau erkundigen zu können. Dies geschah nun Dank der ganz besonderen Freundlichkeit des Herrn Professor von *Meyenburg*, der aus dem pathologischen Institut der Universität Zürich durch die verbindliche Vermittlung meines Kollegen, des Herrn Dozenten von *Zalka* Stücke von Großhirnrinde, Ammonshorn und Kleinhirn aus dem Sektionsfall N 698/1928 eines ein Jahr alten Knaben mir gütigst zukommen ließ. Die „*pathologisch-anatomische Diagnose: Lipoidzellige Splenomegalie, Typus Niemann-Pick*. Bildung von Lipoidzellen in Milz, Leber, Lymphdrüsen, Thymus,

Knochenmark, Nebennieren, Nieren, Lungen, bronchopneumonische Herde in chronisch gestauter Lunge. Hochgradige Kachexie und sekundäre Anämie“ — so lautete die aus Zürich vom 26. Januar 1929 datierte Zuschrift. — Ich möchte nun als Vergleichsobjekt das Kleinhirn wählen, weil hier vermöge des anatomisch sehr charakteristischen Baues das pathologische Bild am prägnantesten in Erscheinung tritt.

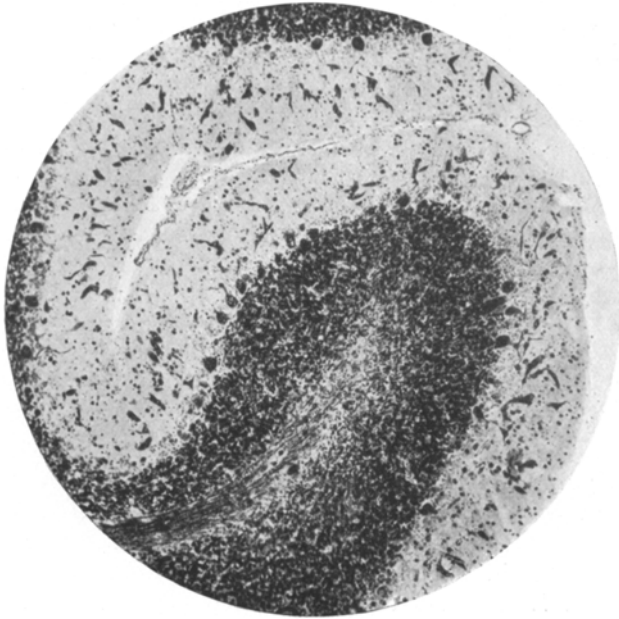


Abb. 2. Übersichtsbild eines Kleinhirnschnittes aus einem Fall von infantil-amaurotischer Idiotie; Weigertsche Markscheidenfärbung wie bei Abb. 1. Bemerkenswert: 1. die reichliche Prälipoidbesetzung der Granularis, Einzelheiten s. auf Abb. 5; 2. die derbere Prälipoidgranulierung der Purkinjezelleiber samt geschwellten Dendriten, wodurch die Molecularis eine lebhaft Besprenkelung erfährt; 3. Freibleiben der Arachnoidealgefäße von Prälipoidbestäubung, wie dies deutlich an der Arachnoidea samt Gefäßen in der Furchentiefe zu bemerken ist.

Sehen wir vor allem am gut chromierten *Weigertschen* Markscheidenpräparate das *Kleinhirn von Splenohepatomegalie*. Schon bei ganz schwacher Vergrößerung in der Höhe der Purkinjeelemente fällt eine *Anschnoppung mit hämatoxylinaffinen, daher lecithinoiden Kugeln* auf (s. Abb. 1). Die Kugeln entsprechen mobilen Zellen, welche teils in das Mark der Kleinhirnwindung, teils in die Nähe der Gefäße verfolgt werden können; an diesen Stellen sind die mobilen Elemente noch bedeutend kleiner und wachsen in dem Verhältnis, je näher sie zur Lage der Purkinjezellen gelegen sind. Hier erscheinen die Kugeln in 2—4facher Lage, sind maulbeerartig derb gekörnelt und zwischen ihnen kann man Purkinjeelemente bemerken, deren Zelleib mit allerfeinsten Körnchen

bestäubt ist. Diese sehr diskrete Bestäubung ist auch in die Dendriten der Purkinjezellen zu verfolgen. Betrachtet man Hämatoxylin-Eosinpräparate, so sieht man die geschilderten prälipoiden Kugeln als *rundlich-helle, wabig strukturierte fortsatzlose Zelleiber mit dunklem Kern*; an diesen Präparaten sieht man sehr deutlich die am Weigertpräparat scheinbar fehlende Kleinhirnkörnerschicht, welche aber am *Cajalschen* Fibrillenpräparat distinkt erscheint. Gleichwie die Granularis am Weigertschnitt ohne Struktur erscheint, sehen wir dasselbe Verhalten an der Molecularis, deren monotones Gewebe nur durch querverlaufende Blutgefäße unterbrochen wird. Die Molecularis wird zumeist an der Oberfläche durch die gefäßhaltige Arachnoidea dadurch sinnfällig abgeschlossen, daß die Gefäße in allen ihren zelligen Elementen, die Intimazellen ebenso wie die Adventitialzellen in ihrem Protoplasma mit allerfeinsten Hämatoxylinkörnchen dicht besetzt sind, daher entsteht ein abschließender dunkler Saum an der Molecularisoberfläche (s. Abb. 1, 3). Zu verzeichnen wäre schließlich, daß einzelne feine Markfaserspäckchen eine auffallende Blähung der Markfasern zeigen, wodurch in der Granularis förmlich spaltartige Lücken entstehen (s. Abb. 3).

Am chromierten Weigertpräparat zeigt *das Kleinhirn von Tay-Sachs* ein viel lebhafteres Bild als bei Splenohepatomegalie. Während bei letzterer die Granularis als scheinbar fast leere Schicht erscheint, fällt diese bei Tay-Sachs als eine tiefdunkel gefärbte, überreich gekörnte Schicht auf; ein Vergleich mit Abb. 2 überzeugt uns auf den ersten Blick über den grundverschiedenen Charakter. Unter dem Mikroskop erweisen sich auch die Granulariszellen mit hämatoxylinaffiner Körnelung reichlich besetzt, ein Verhalten, welches bei Splenohepatomegalie vollkommen fehlt. Zwischen den mit prälipoiden Körnern besetzten Granulariszellen finden sich bei Tay-Sachs ebenfalls rundliche, kugelige Elemente, welche, weil vollkommen fortsatzlos, als mobile Zellen zu betrachten sind, diese erweisen sich an Weigert-Fuchsinpräparaten in frappantem Gegensatz zu den gleichen kugeligen Elementen bei Niemann-Pick als von derberen prälipoiden Körnern *fast vollkommen freie* Gebilde, welche nur hie und da 2—3 feinere hämatoxylinaffine Körnchen zeigen können, aber im großen und ganzen jene derbe, maulbeerartige Körnelung des Niemann-Pick *auffallend vermissen lassen*; schließlich ist ihr Protoplasma nicht wabig, sondern homogen. Gemäß dem rein ektodermalen Abbauprozess müssen wir diese Elemente der mobilen, oligo- oder apolaren Glia zuweisen, während die Wabenzellen bei Splenohepatomegalie als Wanderhistiocyten mesodermale Abkömmlinge sind. Die mobilen Zellen bei Tay-Sachs sind in erster Linie *lokale Abbauelemente*, hingegen bei Niemann-Pick nur *Transportelemente* jener krankhaften Stoffwechselprodukte, welche *außerhalb* des Zentralnervensystems entstanden sind. Ein zweites Moment fesselt unsere Aufmerksamkeit seitens der Molecularis, welche bei Tay-Sachs abermals nicht die Monotonie der Splenohepato-

megalie zeigt, weil die Purkinje- wie auch die Korbzellen-Neurone so in ihrem stark gedunsenen Zelleib, wie auch in ihren geschwellten Dendriten reichlich mit derberen lecithinoiden Körnern besetzt sind, daher die Molecularis teils mit angedeuteten Ganglienzelleibern teils mit Dendritenfragmenten förmlich bespritzt erscheint. Abschließend wäre noch zu bemerken, daß so die im Kleinhirnparenchym wie an der subarachnoidealen Oberfläche sitzenden Gefäße von jedwelcher prälipoider Bestäubung ihrer

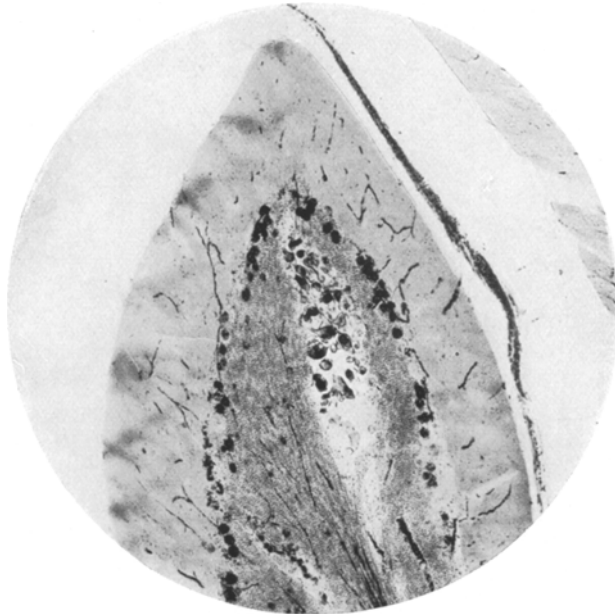


Abb. 3. Übersichtsbild eines Weigert-Kleinhirnschnittes aus Splenohepatomegalie. Bemerkenswert: 1. die Prälipoidkugeln in der Höhe der Purkinjezellen; 2. die große Spalte in der Granularis erfüllt mit enorm geblähten Markhüllen; 3. die gefäßbesetzte und tiefschwarz erscheinende Arachnoidea, welche in dieser Tinktion die reichliche Prälipoidbestäubung ihrer Gefäße verrät.

Endothel- und Adventitialzelleiber *völlig frei* sind; allein die Gefäße des Parenchyms enthalten mit größeren Sudankörnern besetzte apolare Elemente bzw. derbere Lipoidmassen. Es ist dies ein Verhalten, welches gegen jenem bei Splenohepatomegalie graduell different erscheint, denn bei letzterer muß man nach solchen Gefäßen stark suchen. Auch erscheinen am Sudanpräparat bei Tay-Sachs so die Purkinjezellen wie die gliogenen Körnchenzellen gelblich-rot gefärbt vermöge des hier enthaltenen Lipoids, was man bei Niemann-Pick nicht einmal in Spuren sieht.

Auf Grund obiger Bilder wiesen wir zwei Sachen nach.

Vor allem zeigten wir am Kleinhirn, *welchen Anteil das Zentralnervensystem bei Splenohepatomegalie an der Stoffwechselstörung habe*. Diese

äußerte sich in einer Anschoppung mit prälipoiden Kugeln in der Höhe der Purkinjeneurone, wobei ein Ausgang derselben aus dem Windungsmark insofern als wahrscheinlich gilt, da hier die prälipoidbesetzten mobilen Zellen als verhältnismäßig kleine rundliche Zellen erscheinen und in dem Maße anwachsen, als sie sich der *Bergmannschen* Schicht nähern. Ein interessantes Moment ist die Tatsache, daß die mobilen Zellen nicht weiter gegen die Molecularis vorzudringen scheinen; auch

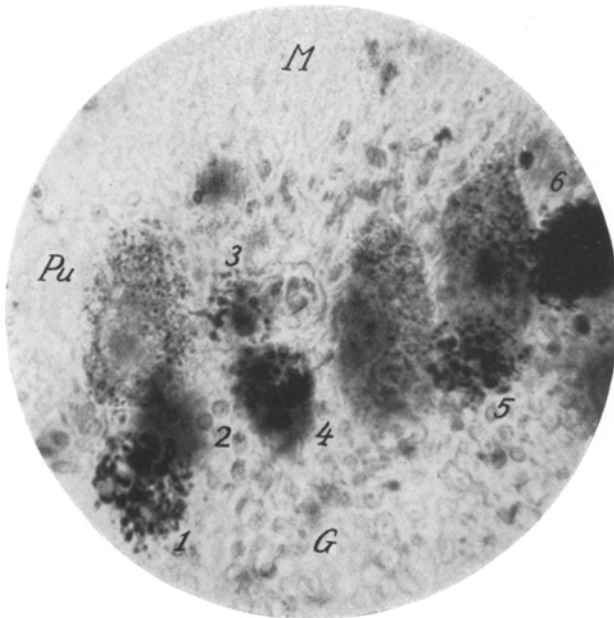


Abb. 4. Weigert-Kleinhirnschnitt aus Splenohepatomegalie bei Immersionsvergrößerung aufgenommen. Bemerkenswert: 1. die mit feineren Prälipoidkörnern besetzten drei Purkinjezellen (Pu); 2. die aus derben Prälipoidkörnern bestehenden sechs fettspeichernden Zellen ganz in der Lage der Pu-Zellen; 3. die Unberührtkeit der Granulariszellen (G) vom pathologischen Prozeß. M Molecularis.

wäre mit Nachdruck zu verzeichnen, daß einzelne Radii des Windungsmarkes in ihrer Markhülle eine hochgradige Blähung erfahren, wo dann sie abnorm gestaltete Markstrahleninseln (s. Abb. 3) bilden. *Ferner ist die äußerst feine Bestäubung der Arachnoidea und der Blutgefäße hervorzuheben.* Als sehr betonenswertes *Negativum* gilt die Teilnahmslosigkeit der Granularis- und Moleculariszellen an dem prälipoiden Prozeß (siehe Abb. 4).

Ein quantitativ und qualitativ differentes Bild lernten wir im Kleinhirn bei Tay-Sachs kennen (s. noch Abb. 5). Quantitativ ist hier eine unvergleichlich reichlichere prälipoide Besetzung hervorzuheben, denn *sämtliche Schichten der Kleinhirnrinde*, Granularis, Purkinjezellen, Mole-

ularis, zeigen eine derbe Körnelung. Auch bei Tay-Sachs hat die Kleinhirnrinde ihr *Negativum*: das Freibleiben der kugeligen Elemente und der Blutgefäßzellen wie Arachnoidea seitens der prälipoiden Besetzung. In der Tatsache, daß bei Tay-Sachs sämtliche Neuronensysteme des Kleinhirns an der prälipoiden Granulierung teilnehmen, ist zugleich ein qualitativ verschiedenes Motiv gegen die Splenohepatomegalie gegeben, wo im Kleinhirn nur die Purkinjeurone eine äußerst

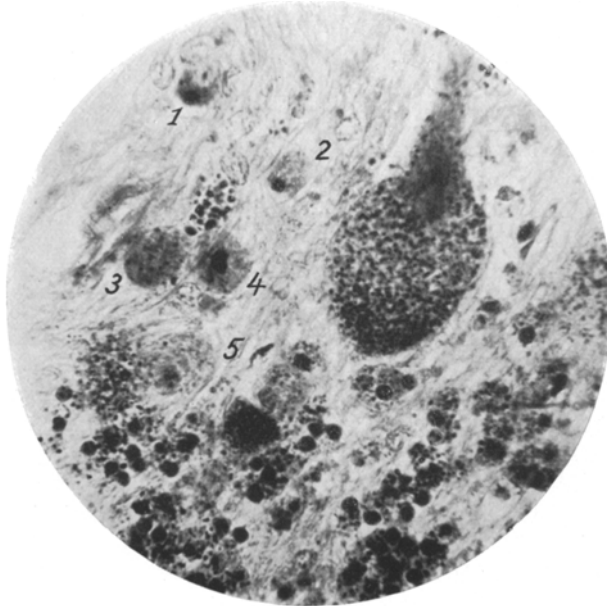


Abb. 5. Weigert-Kleinhirnschnitt aus infantil-amaurotischer Idiotie bei Immersionsvergrößerung aufgenommen. Bemerkenswert: 1. die geblähte Purkinjezelle mit derberen Prälipoidkörnern besetzt; 2. die teils ganz freien, teils nur mit 2–3 Prälipoidkörnern besetzten apolaren Gliazellen (1–5), welche mit Sudan eine gelblich-rötliche Tönung geben, im Gegensatz zu den fettspeichernden Zellen der Splenohepatomegalie, die gegen Sudan völlig refraktär sind; 3. die prälipoiden Körnelung zeigende Granulariszellen, deren Kern tief tingiert erscheint im Gegensatz zu den matt gefärbten gleichen Zellen der Splenohepatomegalie.

feine prälipoiden Bestäubung aufweisen gegen die derbere Körnelung bei Tay-Sachs.

Zusammenfassend können wir sagen, daß das prälipoiden Bild bei beiden Krankheiten ein prinzipiell verschiedenes ist.

Bei *Splenohepatomegalie* herrscht das Gefäßsystem und die Hirnhaut in prälipoid bestäubter Form, im Kleinhirnparenchym die fettspeichernden Zellen als prälipoiden Kugeln vor.

Bei *Tay-Sachs* gibt es keine fettspeichernden Zellen und die mobilen Elemente spielen eine ganz andere Rolle. Dadurch, daß sie an den Sudan-

präparaten sich schon als lipoidbesetzt erweisen und in dieser Form sämtliche Schichten der Kleinhirnrinde besetzen, ja durch die Deckschicht der Molecularis bis in den subarachnoidealen Raum hinein zu verfolgen sind: erscheinen sie als *Abbauelemente*, welche die prälipoiden Substanz der Kleinhirneurone im eigenen Körper der Verfettung und weiterhin dem Lymphsystem zuführen. *Somit ist das pathologische Geschehen in den fettspeichernden wie in den Abbauelementen ein ganz verschiedenes.*

Aus obigen Feststellungen kommen wir zu folgenden Schlüssen.

1. Vorauszuschicken wäre, daß die Splenohepatomegalie als Stoffwechselkrankheit die Affektion des retikulo-endothelialen Speicherapparates als Stoffwechselsapparates bedeutet. Ist eine solche Affektion vorhanden, so müssen nach *L. Pick* die Makro- und Mikrozeichen dieser Krankheit gegeben sein. Solche sind die Leber-Milzschwellung, vergrößerte Lymphknoten, in vivo Leukocytose, post mortem bedeutend vergrößerte Milz, am Durchschnitt dicht stehende linsengroße, weißgelbe Herde; Leber vergrößert, glaserkittähnlich, Pakete von Lymphknoten am Milzhilus, an der Leberpforte; Knochenmark hyperplastisch gelb, Thymus ähnlich den Lymphknoten, Nebennieren auffallend groß, Nierenrinde verfettet. Mikroskopisch: Einlagerung von großen, blassen Zellen in der Milz, deren Plasma maulbeerartig tropfenförmig erscheint; Umwandlung der Leberzellen in große, helle Zellkörper, welche die Normalstruktur verwaschen, allein die trabekuläre Anordnung bleibt einigermaßen erhalten; die charakteristische Färbung der Leberzellen bei Mallory- und Dietrich-Smith; Thymus völlig substituiert; Nebennierenmark ist von den großen Zellen fast ganz aufgezehrt; in den Inselzellen des Pankreas Vakuolen und Tropfen; die Endothelien der Blutgefäße, im Herzen die Muskelzellen durch lipoide Tropfen vakuolisiert; schließlich an den peripherischen Nerven liegen Tropfen in den Markcheiden wie in den Ganglienzellen und Spinalganglien; in der Hirn- und Kleinhirnschubstanz und Pia sind ausgebildete Schaumzellen anzutreffen, auch in den Purkinjezellen wie in den großen Ganglienzellen der Vorderhörner sind Tropfen sichtbar.

2. Die Makro- und Mikrozeichen des *Niemann-Pickschen* Typus führte ich deshalb an, denn fassen wir nun die *Tay-Sachssche* Krankheit nach *Bielschowsky* und *Kufs* als eine Äußerung des Lipoidstoffwechsels auf, so sind doch die aufgezählten Zeichen der Stoffwechselerkrankung erforderlich; als Effekt dieser Stoffwechselstörung sind nun prälipoiden Einlagerungen *auch* in den Ganglienzellen zu beobachten, als Resultat eines „Überangebotes“ im Sinne *L. Picks*. Der nicht ausgetragene Streit zwischen zelliger Dysfunktion und intermediärer Stoffwechselstörung soll und kann uns hier nicht beschäftigen. Doch sei hier die verbreitete Ansicht *L. Picks* gestreift, wonach der Mittelpunkt der Pathogenese eine primäre Stoffwechselstörung sei, die zu einer Überladung

des Blutes und der Gewebe mit Lipoidsubstanz, insbesondere Phosphatiden, führt. Die Krankheit ist eine konstitutionelle, kongenitale und familiäre unter Vorwiegen des weiblichen Geschlechtes. Das konstitutionelle Moment wird durch die Kombination mit dem mongoloiden Typus, mit amaurotischer Idiotie oder andersartiger Mißbildung, vor allem aber durch die Rassendisposition (Ostjuden) betont. *L. Pick* spricht von einem erhöhten „Angebot“ des fremdartigen Stoffwechselkomplexes, welches alsbald den gesamten Histiocytenapparat mobilisieren soll, in erster Reihe in Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark.

3. Nun vermissen wir aber in einer nicht unerheblichen Zahl der Fälle von *Tay-Sachs* die Affektion des retikulo-endothelialen Apparates vollkommen. Ich verweise nur auf den gründlichen Kenner der familiär-amaurotischen Idiotie *I. Strauß*, auf den Mitarbeiter *B. Sachs*, der in der Diskussion über den Vortrag des letzteren: „*Amaurotic Family Idiocy and General Lipoid Degeneration*“ sich dahin äußerte, daß er in mehreren Fällen von *Tay-Sachs* die Milz untersuchte und fand niemals eine der *Gaucherschen* Krankheit entsprechende Alteration. Weder *Sachs*, noch er fanden in irgendeinem Fall die Milz oder Leber „pathologically enlarged“. Hinzufügen möchte ich meinerseits die Bemerkung, daß in unserem Laboratorium soeben das Zentralnervensystem eines *Tay-Sachs*-Falles aufgearbeitet wird, in welchem die Milz und Leber genauest durch meinen Kollegen *v. Zalka*, Dozenten für pathologische Anatomie dankenswert untersucht wurde; seinen Befund gebe ich in folgendem wieder: „Aus dem Material verfertigten wir Schnitte, welche mit Sudan III und Nilblausulfat gefärbt wurden, außerdem wandten wir die *Smith-Dietrichsche* Hämatoxylin-Lipoidreaktion an. Mit Sudan III fanden wir in den Milzfollikel 1—2 Zellen, in deren Protoplasma einige gelblich gefärbte Körnchen sichtbar wurden. An den Leberschnitten war Fett weder in den Parenchymzellen, noch in den Reticulumzellen nachzuweisen. Auch konnten wir mit Nilblausulfat kein Fett demonstrieren. Die Probe auf Lipoid mit *Smith-Dietrich* war negativ. Mit *Nikolprisma* war kein doppelbrechendes Fett zu finden. In den Gefäßwänden und um diese rings herum sowie auch in den übrigen Zellen war in Schnitten mit Nilblausulfat behandelt ein derbes, bräunliches Pigment sichtbar, welches aber nach *Verocay* mit Kalilauge behandelt, verschwand, daher sich für Formalinpigment erwies. An den Schnitten sind Veränderungen, welche dem Typus *Niemann-Pick* entsprechen würden, nicht zu erkennen.“

So aus den Feststellungen von *I. Strauß* wie von uns folgt, daß man die prälipoiden Einlagerungen bei *Tay-Sachs* keineswegs als pathologische Äußerung des Stoffwechsels auffassen darf; dieser kommt vielmehr eine eigene Bedeutung, jene einer selbständigen Erkrankung des Zentralnervensystems zu.

4. Trotz dieser Selbständigkeit als Krankheitsbild ist natürlich eine Kombination in der Erkrankung des *mesodermalen* retikulo-endothelialen Apparates mit dem *ektodermalen* Zentralnervensystem keineswegs ausgeschlossen, wie wir dies im *Hamburger-Bielschowskyschen* Fall verwirklicht sehen. Die gemeinsame Plattform ist hier die Endogenität beider Leiden, sind doch beide konstitutionell-kongenital-familiäre Leiden mit Rassendisposition. Es handelt sich um eine *kombinierte Keimblatterkrankung* in *K. H. Bauers* wie in meinem Sinne als Äußerung einer gesteigerten krankhaften Veranlagung; in dieser Kombination ist aber die Erkrankung des Zentralnervensystem *keine Teilerscheinung des endogenen mesodermalen Prozesses; sondern gegen letzteren ein ektodermal-eigener Vorgang, wie dies aus der von der Splenohepatomegalie ganz unabhängig auftretenden familiär-amaurotischen Idiotie hervorgeht*. Wohl kann, wie ich dies oben auf Grund des von *Meyenburgschen* Falles von Typ Niemann-Pick auch sah, eine prälipoide Anreicherung des Zentralnervensystems stattfinden, dieser Prozeß ist aber seiner Zeichnung nach, wie wir dies oben hervorhoben, ganz verschieden von dem prälipoiden Bilde der familiär-amaurotischen Idiotie. Ist nun eine Kombination von Splenohepatomegalie mit Tay-Sachs gegeben, so handelt es sich um die Erkrankung von nur zwei Keimblätter: Mesoderm und Ektoderm und keineswegs um alle Keimblätter, wie dies *Bielschowsky* irrig meint. Denn die entodermalen Gebilde nehmen vermöge der mesodermalen retikulo-endothelialen Apparaterkrankung als auf primäre Erkrankung ebenso sekundär am Prozeß teil, wie das Ektoderm; die ento-ektodermalen Veränderungen sind im Falle von reiner Splenohepatomegalie nur *Folgeerscheinungen*. Mit anderen Worten: *Die Anreicherung mit Lipoid des Zentralnervensystems bei Niemann-Pick bedeutet noch keinen Tay-Sachs*. Dies möchte ich auch *B. Sachs* gegenüber hervorheben. *Hamburger* betont, daß bei Niemann-Pick ein *unbeschränkter* Einbruch — Beginn mit Thymus, dann über Nebennieren, lymphatische Organe, Magen-Darmtrakt, Nieren, Pankreas, Schilddrüse, Speicheldrüsen, Herz, Lungen, Haut, Genitalorgane bis zum zentralen Nervensystem hinauf — in der Form einer Invasion von lipoidhaltigen Wabenzellen vorherrscht. *Bielschowskys* Argumentation, welche von „auf Derivate sämtlicher Keimblätter“ sich ausdehnenden Systemerkrankungen spricht, ist daher unhaltbar.

5. Vermöge dieses ganz selbständigen pathologischen Vorganges müssen wir die Anreicherung mit phosphatiden Körnern, d. h. mit lecithinoiden Fällungen als einen eigenen Vorgang bei Tay-Sachs betrachten, welcher als solcher ausschließlich von der anererbten krankhaften Verfassung des Zentralnervensystems abhängt. Eine direkte Folge dieses Eigenvorganges ist der echt-schwellende Prozeß der Neurone, welcher als solcher eine *primäre Erscheinung* ist, begründet durch die Massenzunahme des Cytoplasma vermöge der kolloidalen Quellung des letzteren. Ich will hier

nicht auf den Streit eingehen, welcher zwischen *Bielschowsky-Spielmeyer* einerseits und meiner Person anderseits hinsichtlich des *Wesens* dieser Schwellung besteht. Ich kann aber neben *Spielmeyers* folgender Äußerung nicht wortlos vorbeigehen: „Denn ich habe mich bisher noch immer mit irgendeiner Farbmethode und besonders auch mit irgendeiner der gebräuchlichen Fettfärbungen davon überzeugen können, daß hier doch von allem Anfang an Körnchen abgelagert werden“. Da es sich nach *Spielmeyers* wörtlich wiedergegebenen Äußerungen nicht um eine bisher nicht veröffentlichte eigene Methode handelt, so erkläre ich, daß es mir und meinen Schülern diesen Ausspruch zu bekräftigen bisher nicht gelang, denn wir haben ebenfalls mit den gebräuchlichen Fettfärbungen reichlich Gelegenheit gehabt, enorm geschwellte Dendritenstellen — speziell im Kleinhirn — als *ganz homogene* Stellen ohne die geringste Spur nicht von lipoiden, sondern von prälipoiden „Einlagerungen“ zu sehen. Diesen Streitpunkt, wenn auch nur flüchtig zu berühren, veranlaßte mich jene bisher nicht erwiesene Behauptung, wonach die kolossalen Neuronenblähungen durch „eingelagerte“ Körner und nicht durch kolloidale Schwellung bewirkt wären. Denn die „Einlagerung“ geschieht — wie ich dies vielfach auch mit photographischen Belegen ausführte — erst in *sekundärer Weise* durch die Fällungen von anfänglich fuchsinophilen, später hämatoxylinaffinen, also prälipoiden oder phosphatiden Körnern. Diesen Vorgang von neuem zu betonen, veranlaßt mich der Umstand, daß vermöge meiner Auffassung über den ganglionären Schwellungsprozeß bei Tay-Sachs diesem Vorgang der Charakter von einem ganz lokalen Prozeß zukommt, bedingt durch die kongenitale Schwäche des Cytoplasma der Neurone und wie ich noch hinzufügen will, auch der Neuroglia. Für mich ist die primäre Affektion eine generell ektodermale, also eine neuronal-neurogliöse, indem *beide ektodermalen Elemente gleichsinnig primär erkrankt sind*. Hierfür spricht die Tatsache, wie ich dies in einem für mich neuesten Fall abermals sehe, daß die plasmatische Neuroglia ebenso die Zeichen der Schwellung darbietet wie die Ganglienzellen; beide befinden sich im gleichen pathologischen Reizzustand, sie sind in identischer Weise erkrankt. Es ist dies jener Fall der Gliaaffektion, welchen ich 1917 als die Eigen-erkrankung der Glia bezeichnete.

6. Speziell der intraganglionäre Prozeß beweist seine Bodenständigkeit sowie seine völlige Unabhängigkeit von jedwelcher allgemeinen Lipoidose ferner dadurch, daß sich speziell im Kleinhirn namentlich in den Purkinjezellen Inklusionen vorfinden, welche wohl zuerst *Somoza* aber irrig als Doppelkernigkeit schilderte, von welchen nun mein Schüler *K. v. Sántha* nachweisen konnte, daß es sich um eosinophile und argentophile Inklusionen von beträchtlicher Größe handelt, welche keineswegs als lipoiden, vielmehr höchstwahrscheinlich als proteinartige Produkte aufzufassen wären.

7. Ich komme zum Schlußpunkt meiner Erörterungen. In dem Auftreten von prälipoiden Massen in den Ganglienzellen *schon* oder *allein* die Äußerung einer allgemeinen Stoffwechselstörung zu erblicken, ist nicht erlaubt; haben doch z. B. v. *Lehoczky* bei Meningitis tuberculosa, *Környey* bei Erweichung in den Ganglienzellen auch solche Produkte gefunden. *Zweifellos aber handelt es sich bei Tay-Sachs um eine an die Ganglienzelle als Ektodermalindividuum innigst gebundene lokale Stoffwechselstörung auf abiotrophischer Grundlage.* Der heredodegenerative Zustand der ektodermalen Elemente bewirkt eine progressive Degeneration letzterer, welche teils zu proteinartigen, überwiegend aber zu prälipoiden bzw. lipoiden Füllungen auf Grund vorausgegangener Schwellung führt. Wenn auch diese „Lipoidose“ der Neurone die bestimmende Erscheinung im pathologischen Prozeß bei Tay-Sachs ist, so dürfen wir darin nicht die leiseste Äußerung einer Störung des Lipidstoffwechsels erblicken, denn das Auftreten der prälipoiden Substanzen bei Tay-Sachs beruht nicht auf letzterer Störung; die „gleichsinnige“ *Erkrankung der Gewebszellen (Bielschowsky)* kann allein durch die chemisch identischen Produkte nicht *garantiert werden!* Eine Splenohepatomegalie als solche wird *niemals* eine familiär-amaurotische Idiotie bewirken, ebenso wie z. B. eine Muskeldystrophie als mesodermale heredofamiliäre Erkrankung dies nicht machen kann. *Eine familiär-amaurotische Idiotie entsteht immer nur dann, wenn eine endogen familiäre, also abiotrophische Schwäche des Ektoderms gegeben ist!* Wir dürfen also das mesodermale und ektodermale Leiden nicht in einen Topf werfen. Freilich ist es aber anderseits über allen Zweifel erhaben, daß beide endogen familiäre Leiden als solche in der *allerletzten* pathogenetischen Instanz identisch sind, denn sie sind eben heredodegenerative Leiden, deren intimster pathologischer Kern wesensgleich sein muß. Aber diesen Kern selbst kennt leider weder *Bielschowsky*, noch meine Wenigkeit.

Ich beantworte nach obigen Erörterungen die an die Spitze dieses Aufsatzes gestellte Frage: „Sind die familiär-amaurotische Idiotie (Tay-Sachs) und die Splenohepatomegalie (*Niemann-Pick*) in ihrer Pathogenese identisch?“ mit einem entschiedenen „Nein“.

Anmerkung. Bei abgeschlossener Korrektur lese ich die Arbeit von *Hans Smetana*: „Ein Fall von Niemann-Pickscher Erkrankung (lipoidzellige Spleno-Hepatomegalie)“ in Virchows Arch. 274, 1930. — 20 Monate altes jüdisches Mädchen vor dem Tod 17 Monate krank, *Augenhintergrund o. B.*; klinisch außer Niemann-Pick *kein* Tay-Sachs! worauf der Autor selbst hinweist, obschon Einlagerung von lipoiden Substanzen in Ganglienzellen der Rinde sowie in Purkinjeschen Zellen vorhanden. Somit wörtlich das, was ich oben sagte: die Anreicherung mit Lipoid des Zentralnervensystems bei Niemann-Pick bedeutet noch keinen Tay-Sachs!!

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Bielschowsky, Max*: Amaurotische Idiotie und lipoidzellige Splenohepatomegalie. Jb. Psychiatr. **36** (1928). — ² *Hamburger, R.*: Lipoidzellige Splenohepatomegalie (Typus Niemann-Pick) in Verbindung von amaurotischer Idiotie bei einem 14 Monate alten Mädchen. Jb. Kinderheilk. **116** (1927). — ³ *Sachs, B.*: Amaurotic Family Idiocy and General Lipoid Degeneration. Trans. amer. neur. Assoc. **1928**. — ⁴ *Kufs, H.*: Über einen Fall von Spätform der amaurotischen Idiotie mit atypischem Verlauf und mit terminalen schweren Störungen des Fettstoffwechsels im Gesamtorganismus. Z. Neur. **122** (1929). — ⁵ *Schaffer, K.*: Über die werktätigen Prinzipien in der Histologie organischer Hirn-Geisteskrankheiten. Arch. f. Psychiatr. **86**. — ⁶ *Pick, L.*: Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. Erg. inn. Med. **29** (1926). — ⁷ *Strauß, I.*: Siehe bei *B. Sachs*. — ⁸ *Spielmeyer, W.*: Vom Wesen des anatomischen Prozesses bei der familiären amaurotischen Idiotie. Jb. Psychiatr. **38** (1929). — ⁹ *Somoza, R.*: Über eigenartige zweikernige Purkinjezellen bei der infantilen amaurotischen Idiotie. Cajals Travaux **25** (1927). — ¹⁰ *Sántha, K. v.*: Neuer Beitrag zur Histopathologie der *Tay-Sachs-Schafferschen* Krankheit. Arch. f. Psychiatr. **86** (1929). — ¹¹ *Lehoczky, T. v.*: Beiträge zur Histopathologie der „lecithinoiden“ Degeneration. Virchows Arch. **261** (1926). — *Környey, St.*: Beitrag zum Vorkommen der „lecithinoiden“ Abbauprodukte im Zentralnervensystem. Arch. f. Psychiatr. **88**.