

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

Von
H. Kufs.

(Eingegangen am 16. Mai 1930.)

Unter diesem Titel hat *Schaffer* im Arch. f. Psychiatr. Bd. 89, 1930 eine Arbeit veröffentlicht, in der er die aufgeworfene Frage mit einem entschiedenen Nein beantwortet und sich damit in schroffen Gegensatz stellt zu den Auffassungen *Bielschowskys* und *Picks* und der anderen Autoren, die die gleichen Ansichten vertreten. Es ist unbestreitbar, daß die Untersuchungen *Picks* und *Bielschowskys* über die pathogenetischen Grundlagen der amaurotischen Idiotie und der lipoidzelligen Splenohepatomegalie (*Niemann-Pick*) in hohem Grade die Aufklärung des Wesens dieser beiden heredofamiliären Erkrankungen und ihrer sehr nahen Beziehungen zueinander gefördert haben. Die eingehende histologische Untersuchung des Falles *Hamburgers*, bei dem es sich um die Kombination der *Tay-Sachsschen* mit der *Niemann-Pickschen* Krankheit handelte, durch *Pick* und *Bielschowsky* führte zu dem einwandfreien Nachweis, daß die infantile amaurotische Idiotie als Teilerscheinung einer Gesamterkrankung des Organismus auftreten kann, die für sich nur als Störung des Lipoidstoffwechsels gedeutet werden kann. Unabhängig von den Studien dieser beiden Autoren kam ich vom vererbungspathologischen Standpunkte zu dem gleichen Resultat. Auf der mitteldeutschen Psychiaterversammlung in Halle im November 1928 berichtete *Schob* über einen Fall von juveniler amaurotischer Idiotie mit den gleichen pathologischen Veränderungen im Organismus, wie sie der Fall *Hamburgers* bot. Als nun der letzte Fall von Spätform der amaurotischen Idiotie, der viele Jahre in hiesiger Anstalt beobachtet werden konnte, verstarb, richtete ich bei der Sektion mein Augenmerk in erster Linie auf analoge Beweise einer Lipoidstoffwechselstörung im Organismus, die sich auch in sehr charakteristischer Form nachweisen ließ. Daß ich die histopathologischen und pathogenetischen Verhältnisse bei diesem Spätfalle von amaurotischer Idiotie richtig gedeutet habe, dafür bürgt wohl die Stellungnahme *Picks*, des ersten Sachverständigen auf diesem speziellen Gebiete der pathologischen Anatomie, der das Krankheitsbild der lipoidzelligen Splenohepatomegalie vom Morbus

Gaucher abgetrennt und in seiner Eigenart genau gekennzeichnet hat, wenn er mir schreibt: Meine letzte Arbeit über die Spätform der amaurotischen Idiotie mit terminalen schweren Störungen des Lipoidstoffwechsels im Organismus bedeute einen weiteren Fortschritt in der Kenntnis der amaurotischen Idiotie. Somit ist bewiesen, daß bei allen Formen der amaurotischen Idiotie der Organismus an der Störung des Lipoidstoffwechsels sich beteiligen kann. Als ich meine letzte Arbeit über die Spätform der amaurotischen Idiotie abschloß, waren 3 Fälle von Kombination der lipoidzelligen Splenohepatomegalie (*Niemann-Pick*) mit der infantilen amaurotischen Idiotie bekannt. Das bedeutete bei den in der Literatur damals beschriebenen 9 Fällen von *Niemann-Pickscher* Krankheit einen ungewöhnlich hohen Prozentsatz ($33\frac{1}{3}\%$). Das wiederholte Zusammentreffen zweier seltener heredofamiliärer Erkrankungen bei demselben Individuum konnte unmöglich, wie auch *Bielschowsky* in seiner Arbeit besonders hervorhob, ein nur zufälliges sein, sondern man war gezwungen, für beide Affektionen die gleichen Grundstörungen anzunehmen. Wenn *Schaffer* auch heute noch sich diesen Beweisführungen gegenüber verschließt, so geschieht das wohl in erster Linie deshalb, weil die neuen Beobachtungen zu seinen Lehren von der Bedeutung der Keimblattelektivität für die Heredodegeneration im Widerspruch stehen. In meiner erbbiologischen Studie über die Beziehungen zwischen Splenohepatomegalie und infantiler amaurotischer Idiotie hatte ich die Kombination beider Krankheiten als den schwersten Grad der einheitlichen Heredodegeneration bezeichnet und hatte auf die Bedeutung der Untersuchung weiterer Fälle hingewiesen. Auf solches neue Material (zwei weitere Beobachtungen von lipoidzelliger Splenohepatomegalie) stützt nun *Schaffer* seine polemischen Ausführungen gegen alle die Autoren, die seinen Anschauungen über das Wesen des pathophysiologischen Prozesses der amaurotischen Idiotie und seinen Lehren der Heredodegeneration nicht zustimmen. Zwar erkennt *Schaffer* an, daß es sich bei der *Tay-Sachsschen* Krankheit um eine an die Ganglienzelle als Ektodermalindividuum innigst gebundene lokale Stoffwechselstörung auf abiotrophischer Grundlage handelt, aber er betrachtet die lipoidzellige Splenohepatomegalie als einen selbständigen mesodermalen Prozeß mit anderer Pathogenese. Die Bestätigung seiner Auffassung erblickt er darin, daß bei mehreren Fällen von infantiler amaurotischer Idiotie die Veränderungen der lipoidzelligen Splenohepatomegalie vermißt wurden. Die beiden neuen Fälle von *Niemann-Pickscher* Krankheit, die *Schaffer* seinen Ausführungen zugrunde legt, um zu beweisen, daß die Splenohepatomegalie als solche niemals eine familiär-amaurotische Idiotie bewirken könne und die Anreicherung von Lipoid im Zentralnervensystem bei *Niemann-Pick* noch keinen *Tay-Sachs* bedeute, möchte ich nun im entgegengesetzten Sinne als ausgezeichnete Belege für die Auffassung in Anspruch nehmen, daß die *Tay-Sachssche* Krankheit und

die anderen Formen der amaurotischen Idiotie und die bei ihnen bisher beobachteten Störungen des Lipidstoffwechsels im Organismus in ihrer Pathogenese durchaus übereinstimmen. Der erste Fall, den *Schaffer* anführt, betrifft einen im pathologischen Institut der Universität Zürich Ende 1928 obduzierten, 1 Jahr alten jüdischen Knaben mit typischer lipoidzelliger Splenohepatomegalie. *Schaffer* berichtet bei diesem Falle nur über den pathologischen Zellbefund im Kleinhirn, nicht im Großhirn und stellt ein quantitativ und qualitativ differentes Bild gegenüber den Veränderungen bei der *Tay-Sachsschen* Krankheit fest. Er fand eine Anschoppung mit maulbeerartigen prälipoiden Kugeln in zwei- bis vierfachen Lagen nur in der Höhe der *Purkinjeschen* Zellschicht. Die *Purkinjeschen* Zellen waren mit feinsten prälipoiden Körnchen bis in die Dendriten bestäubt. Dagegen war die Molekular- und Granularschicht frei von prälipoiden, im *Weigert*präparat geschwärzten Körnchen. Nur die Arachnoidea und die Randzone der Molekularis und die Gefäßwandzellen waren mit feinsten schwarzen Körnchen besetzt. Aus der Tatsache, daß bei diesem Falle von Splenohepatomegalie nur die *Purkinjeschen* Zellen eine feine prälipide Bestäubung aufweisen und daß beim typischen *Tay-Sachs* eine viel intensivere hämatoyxlinaffine Körnelung der einzelnen Schichten vorhanden ist, ganz besonders auch der Zellen der Körner- und Molekularschicht, schließt er auf einen durchaus anderen pathogenetischen Vorgang. Er faßt die prälipide Einlagerung beim *Tay-Sachs* nicht als pathologische Äußerung des Stoffwechsels, sondern als eine selbständige, von der lipoidzelligen Splenohepatomegalie scharf zu trennende Erkrankung des Zentralnervensystems auf. Wenn man ganz unbefangen die Abb. 4 der Arbeit *Schaffers* betrachtet, die die *Purkinjeschen* Zellen beim Züricher Fall von Splenohepatomegalie neben den Wabenzellen wiedergibt, fällt die sehr große Übereinstimmung der histologischen Details der *Purkinjeschen* Zellen mit den Zellveränderungen der amaurotischen Idiotie auf mit der Einschränkung, daß der cytopathologische Prozeß in einem Anfangsstadium sich befindet. *Schaffer* führt noch einen weiteren Fall von lipoidzelliger Splenohepatomegalie (17 Monate altes jüdisches Mädchen) an, den vor kurzem *Smetana* in *Virchows Arch.* Bd. 274, 1930 beschrieben hat. Auch hier handelte es sich nach *Schaffer* um keinen *Tay-Sachs*, weil im klinischen Bild die Amaurose fehlte, obgleich reichlich lipoide Substanz in den geblähten Ganglienzellen der Rinde und in den *Purkinjeschen* Zellen vorhanden war. Lassen wir den Autor selbst über diese Befunde im Zentralnervensystem berichten: „Die Pyramidenzellen der Großhirnrinde, die Ganglienzellen der Stammganglien sind außerordentlich stark gebläht und wabig. In den nach *Nissl* gefärbten Schnitten lassen sich Tigroidkörper in ihnen nicht mehr nachweisen. Auch die *Purkinjeschen* Zellen sind bedeutend vergrößert und schaumig. In ihnen sind Tigroidschollen kaum nachweisbar. In Präparaten mit Markscheidenfärbung nach *Spielmeyer* und

Lipoidfärbung nach *Smith-Dietrich* enthalten sowohl Ganglienzellen als auch Gliazellen schwarze Körnchen. Um die Gefäße liegen häufig Gruppen von Schaumzellen, die sich mit Sudan III rötlich, nach *Smith-Dietrich* schwarz färben. Die Veränderungen im Rückenmark sind die gleichen.“

Das sind aber doch die typischen Ganglienzellveränderungen der amaurotischen Idiotie, und es befremdet mich um so mehr, als *Schaffer*, der uns als erster eine ausgezeichnete Schilderung des anatomischen Substrats der infantilen amaurotischen Idiotie geschenkt hat, bei diesem Falle mit dem schon recht weit fortgeschrittenen Degenerationsprozeß im Gehirn die identische Pathogenese der lipoidzelligen Splenohepatomegalie und der infantilen amaurotischen Idiotie mit den Worten ablehnt: Die Anreicherung von Lipoid in den Ganglienzellen des Zentralnervensystems bedeute auch bei diesem *Niemann-Pick* noch keinen *Tay-Sachs*. Es besteht ja gar kein Zweifel, daß wir es hier nur mit graduellen Unterschieden zu tun haben, daß beim Züricher Fall von *Niemann-Pickscher* Krankheit der für die amaurotische Idiotie charakteristische cytopathologische Prozeß nur in seinen Anfängen vorhanden, bei dem Falle *Smetanas* schon viel weiter fortgeschritten und bei dem Falle *Hamburgers* vollständig entwickelt war. Meines Erachtens beweisen gerade diese beiden neuen Fälle von lipoidzelliger Splenohepatomegalie, mit denen *Schaffer* seine Auffassung von der verschiedenen blastodermalen Natur der amaurotischen Idiotie und der lipoidzelligen Splenohepatomegalie zu stützen sucht, daß es sich hier um genotypisch und pathogenetisch identische Prozesse handelt. Die Ansicht, die ich in meiner erbbiologischen Arbeit vertreten habe, daß die lipoidzellige Splenohepatomegalie mit der gleichen Rassendisposition, mit dem gleichen zeitlichen Beginn und Verlauf wie die *Tay-Sachssche* Krankheit und der Neigung, sich mit ihr zu einem hohen Prozentsatz der Fälle zu verbinden, die schwerste Form dieser Heredodegeneration darstellt, bestätigt sich hier wieder voll und ganz. Dadurch wird ohne weiteres verständlich, warum die lipoidzellige Splenohepatomegalie anscheinend fast regelmäßig von dem für die amaurotische Idiotie charakteristischen Degenerationsprozeß der Ganglienzellen begleitet wird, wie auch die beiden neuen, von *Schaffer* zitierten Fälle beweisen, während das Zentralnervensystem als Ausdruck einer Heredodegeneration geringeren Grades viel häufiger isoliert erkrankt. Aber auch die übrigen Formen der amaurotischen Idiotie, ihre phänotypischen Manifestationen in den Sinnesorganen mit den nunmehr bei allen Formen der amaurotischen Idiotie festgestellten Störungen des Lipidstoffwechsels im Organismus sind der gleichen Erbkrankheit zuzurechnen. Es scheint mir, als ob *Schaffer* bei dem Falle *Smetanas* nur deshalb neben der lipoidzelligen Splenohepatomegalie die Diagnose *Tay-Sachs* nicht gelten läßt, weil bei diesem Kinde im klinischen Bilde die Amaurose fehlte. Das bedeutet aber doch nichts anderes, als

daß die Ganglienzellen in der Maculagegend der Netzhaut entweder noch nicht oder nur wenig affiziert waren. Derartige regionäre Differenzen im Degenerationsprozeß der Ganglienzellen sind doch bei der amaurotischen Idiotie kein ungewöhnlicher Befund und schließen deshalb keineswegs die Zugehörigkeit eines Falles zu einer bestimmten Form der amaurotischen Idiotie aus. Das gilt nicht bloß für die infantile amaurotische Idiotie, sondern ganz besonders auch für die anderen Formen der amaurotischen Idiotie, bei denen die Sinnesepithelien des Auges recht häufig mitdegeneriert sind (familiäre progressive Maculadegeneration, Pigmentdegeneration der Netzhaut).

Mit nur histologischen Forschungsmitteln ist das Wesen aller dieser Veränderungen in verschiedenen Organen, die bei unserer Auffassung mit gutem Grunde zu einer nosologischen Einheit zusammengefaßt werden, nicht zu ergründen, auch vererbungspathologische Erwägungen spielen hier, wo es sich um heredodegenerative Krankheitsvorgänge im Organismus handelt, eine bedeutungsvolle Rolle. Wie förderlich die restlose Aufklärung des Erbganges bei einem einzigen Falle einer heredofamiliären Erkrankung gelegentlich wirken kann, beweisen nichts so schlagend wie meine erbbiologischen Studien, die sich auf den Ergbang in der Familie mit der Spätform der amaurotischen Idiotie beziehen. Hier konnte ich nachweisen, daß bei dominanter Vererbung in der einen Generation (Vater und Vaters Schwester) die Erbkrankheit durch einen ganz umschriebenen Degenerationsprozeß im Auge (Retinitis pigmentosa) repräsentiert wird, daß in der folgenden Generation (Abkömmlinge des kranken Vaters) von vier Kindern zwei an der Spätform der amaurotischen Idiotie erkrankten, und daß der kranke männliche Nachkomme am Ende einer jahrzehntelang andauernden, in Schüben verlaufenden amaurotischen Idiotie auch noch von der klinisch scharf ausgeprägten schweren Störung des Lipoidstoffwechsels im Organismus betroffen wurde. Aber nicht einmal bei dieser doch erbbiologisch so gründlich erforschten Familie hat *Schaffer* den identischen Genotypus der beiden Phänotypen (Retinit. pigm. in der 1., amaurotische Idiotie in der 2. Generation) anerkannt, sondern hat nur von einer idiotypischen Affinität gesprochen. Nun kenne ich aber keine näheren Beziehungen von heredofamiliären Krankheiten zueinander, als wenn die Krankheit von einem Elter in dominanten Erbgange auf die Hälfte seiner Nachkommen übertragen wird. Es spielt dabei keine Rolle, ob der Phänotypus in der nächsten Generation genau der gleiche ist wie in der vorhergehenden. Das gleiche gilt aber auch für andere Erbkrankheiten, z. B. Morbus Pringle, Nierenmischtumoren und tuberöse Hirnsklerose bilden zusammen eine einzige Erbkrankheit selbst dann, wenn in dieser oder jener Generation ein oder zwei Komponenten der Krankheit fehlen. Wenn *Schaffer* zuletzt schreibt: „Beide endogene familiäre Leiden (*Tay-Sachs* und *Niemann-Pick*) sind in der allerletzten pathogenetischen Instanz identisch als

heredodegenerative Leiden, deren intimster pathologischer Kern wesensgleich sein muß“, so kann ich auch diesem sehr weit gefaßten Begriff *Schaffers* von der Zusammengehörigkeit heredofamiliärer Leiden nicht beistimmen. Im Gegenteil möchte ich behaupten, daß alle klinisch symptomatologischen und histopathologischen Erfahrungen beweisen, wie zähe die heredofamiliären Krankheiten durch viele Generationen hindurch ihre Eigenart zu bewahren vermögen.

Ich stelle demnach zuletzt fest: In Übereinstimmung mit einer Reihe anderer Autoren, die sich mit den einschlägigen Fragen eingehend beschäftigt haben, betrachte ich die Untersuchungen *Picks* und *Bielschowskys* über die identischen Grundlagen der Pathogenese der lipoidzelligen Splenohepatomegalie (Typus *Niemann-Pick*) und der infantilen amaurotischen Idiotie (*Tay-Sachs*) als einen beträchtlichen Fortschritt unserer Kenntnis aller hier erörterten krankhaften Vorgänge. Desgleichen möchte ich es als eine wesentliche Erweiterung unseres Wissens bezeichnen, daß für die juvenile und späte Form der amaurotischen Idiotie die gleiche Störung des Lipoidstoffwechsels im Organismus nachgewiesen worden ist (*Schob* und *Kufs*). Auch die an einer Familie mit der Spätform der amaurotischen Idiotie gewonnenen interessanten vererbungspathologischen Ergebnisse, daß Retinit. pigment. und amaurotische Idiotie idiotypisch identisch sind und im Erbwege einander ablösen können, haben unser Wissen noch mehr vervollständigt (*Kufs*). Die Lehren *Schaffers* von der blastodermogenen Natur der heredofamiliären Nervenkrankheiten verleiten dazu, tief im Organismus wurzelnde Zusammenhänge auseinanderzureißen, krankhafte Vorgänge mit gleicher Pathogenese zu trennen und als selbständige Krankheitserscheinungen aufzustellen. Das bisher vorliegende Material über die Häufigkeit der Kombination der lipoidzelligen Splenohepatomegalie mit der amaurotischen Idiotie beweist schon jetzt zur Genüge, daß beide Leiden in pathogenetischer und genotypischer Beziehung identisch sind.
