

**ERGEBNISSE DER
ALLGEMEINEN PATHOLOGIE
UND PATHOLOGISCHEN ANATOMIE
DES MENSCHEN UND DER TIERE**

BEGRÜNDET VON
O. LUBARSCH † UND **R. VON OSTERTAG**
BERLIN TÜBINGEN

HERAUSGEGEBEN VON
W. HUECK UND **W. FREI**
LEIPZIG ZÜRICH

DREISSIGSTER BAND

BEARBEITET VON
TH. BAUMANN - BASEL · H. BREDT - LEIPZIG · E. KLENK - TÜBINGEN
S. SCHEIDEGGER - BASEL · C. STERNBERG † - WIEN

MIT 78 ABBILDUNGEN UND 3 TAFELN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH

1936

ERGEBNISSE DER
ALLGEMEINEN PATHOLOGIE
UND PATHOLOGISCHEN ANATOMIE
DES MENSCHEN UND DER TIERE

BEGRÜNDET VON
O. LUBARSCH † UND **R. VON OSTERTAG**
BERLIN TÜBINGEN

HERAUSGEGEBEN VON
W. HUECK UND **W. FREI**
LEIPZIG ZÜRICH

DREISSIGSTER BAND

BEARBEITET VON
TH. BAUMANN - BASEL · H. BREDT - LEIPZIG · E. KLENK - TÜBINGEN
S. SCHEIDEGGER - BASEL · C. STERNBERG † - WIEN

MIT 73 ABBILDUNGEN UND 3 TAFELN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1936

ISBN 978-3-662-31720-4 ISBN 978-3-662-32546-9 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-32546-9

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1936 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI J. F. BERGMANN IN MÜNCHEN 1936

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
1. STERNBERG †, Professor Dr. C. Lymphogranulomatose und Reticulo- endotheliose	1
2. BREDT , Dr. H. Die Mißbildungen des menschlichen Herzens. .	77
3. BAUMANN , Dr. Th., KLENK , Professor Dr. E. und SCHEIDEGGER , Dr. S. Die NIEMANN-PICKS che Krankheit. Eine klinische, chemische und histopathologische Studie	183
Namenverzeichnis	324
Sachverzeichnis	333
Inhalt der Bände XXIV—XXX	337

Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose¹.

Von

CARL STERNBERG † - Wien.

Mit 19 Abbildungen.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Schrifttum	1
Einleitung	11
Makroskopische Organveränderungen	12
Örtliche beschränkte Lymphogranulomatosen	26
Histologische Veränderungen	28
Histogenese	33
Wesen des Prozesses	34
Ätiologie	38
Eintrittspforte des Erregers	47
Familiäre Lymphogranulomatose	48
Lymphogranulomatose und Unfall	49
Alter, Geschlecht, akuter Verlauf	50
Unterscheidung verschiedener Stadien und Formen	55
Atypische Lymphogranulomatosen	56
Reticuloendotheliosen (Reticulosen, Endotheliosen).	62
1. Infektiös bedingte sog. „Reticuloendotheliosen“	
a) bei Kindern	63
b) bei Erwachsenen	67
2. Andere sog. „Reticuloendotheliosen“	70

Schrifttum.

- ABRIKOSOFF: Über den Begriff der „atypischen Lymphogranulomatose“. Virchows Arch. **275**, 505 (1929).
- DELL'ACQUA: Über die Erkrankung der kleinen Gefäße bei der Lymphogranulomatose. Wien. med. Wschr. **1929 I**, 431.
- ACUNA and CASANBON: Lymphogranulomatosis in Children. Semana méd. Buenos Aires **2**, 248 (1926). — Zit. nach J. amer. med. Assoc. **87**, 1779 (1926).
- AKIBA: Über Wucherung der Reticuloendothelien in Milz und Lymphknoten und ihre Beziehung zu den leukämischen Erkrankungen. Virchows Arch. **260**, 262 (1926).
- ALESSIO: Contributo anatomo-clinico allo studio della reticulo endoteliosi cronica. Giorn. veneto Sci. med. **7**, 83 (1933). Ref. Zbl. path. Anat. **61**, 58 (1934/35).
- ARKIN: Familial mediastinal lymphogranuloma. Report of three cases in one family. Amer. J. med. Sci. **171**, 669 (1926).
- ARNELL: Two cases of HODGKIN's disease with bone destruction. Acta radiol. (Stockh.) **8**, 259 (1927).
- ARZT: Zur Kenntnis der Lymphogranulomatosis (PALTAUF-STERNBERG) der Haut. Verh. dtsh. path. Ges. **19**, 247 (1923).

¹ Herrn Professor Dr. ANTON GHON (Prag) zum 70. Geburtstag gewidmet.

Anmerkung: Wenige Wochen nach Eingang dieser Arbeit hat der Tod unerwartet das Lebenswerk des ausgezeichneten Forschers abgebrochen. Mit diesem Beitrag hat er sich selbst ein bleibendes Denkmal gesetzt. An der Niederschrift sind daher sprachliche Änderungen nicht vorgenommen worden.

Die Herausgeber.

- ARZT: Zum klinischen Erscheinungsbild der Lymphogranulomatose der Haut. *Dermat. Wschr.* **1930 II**, 1145.
- Beiträge zur Differenzierung der granulomatösen Hauterkrankungen. I. Lymphogranulomatosis PALTAUF-STERNBERG „Ulcus lymphogranulosum“. *Acta dermatovener. (Stockh.)* **1**, 365 (1920).
- u. RANDAK: Über Lymphogranulomatose der Haut mit besonderer Berücksichtigung der ulcerösen Formen. *Acta dermatovener. (Stockh.)* **6**, 16 (1925).
- AYROSA, PESSOA and CORREA: Etiology of HODGKIN'S Disease. *Zit. nach J. amer. med. Assoc.* **93**, 1574 (1929).
- BAAR: Akute Lymphogranulomatose. Ein Beitrag zur Frage der akuten Insuffizienz der blutbildenden Organe. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1223.
- BABAIAantz: La granulomatose maligne (Lymphogranulome). *Génève: Payot et Cie.* 1928.
- BARRON: Besondere Befunde bei HODGKIN'Scher Krankheit. *Arch. Path. a. Labor. Med.* **2**, 659 (1926).
- BARUCH: Über Fehldiagnosen des Peniscarcinoms mit spezieller Berücksichtigung des „Akanthoma callosum“. *Beitr. Chir.* **95**, 221 (1915).
- BAUMGARTNER: Über eine ungewöhnliche, isolierte Lymphogranulomatose des Magens und xanthomatöse Umwandlung der Gekrösewurzel. *Virchows Arch.* **290**, 97 (1933).
- BETZKE: Lymphogranulom der Knochen und Gelenke. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. 9, 2. Teil, S. 568. 1934.
- BELOT: *J. Radiol. et Électrol.* **12**, 257.
- BENDA: Schlußwort zum Vortrag: Zur Histologie der pseudoleukämischen Geschwülste. *Verh. dtsh. path. Ges.* **7**, 131 (1904).
- BENSIS et GOYTAS: Lymphogranulomatose maligne traduite cliniquement par une hyperplasie ganglionnaire localisée; intrication des lésions tuberculeuses et lymphogranulomateuses avec pureté de l'infiltration granulique du foie et de la rate. *Terminaison par anémie grave.* *Sang* **8**, 288 (1934).
- BERNSTEIN: Über die Lymphogranulomatose, insbesondere deren pulmonale Form. *Z. Tbk.* **52**, 202 (1929).
- BIANCHI: Granulomatosis. *Semana méd.* **1922**, No 11.
- Origen de las células gigantes del granuloma maligno (Células de STERNBERG). *Ann. del Inst. Modelo Clin. méd.* **7**, No 1.
- BIEBL: Beitrag zur intestinalen Lymphogranulomatose. *Dtsch. Z. Chir.* **198**, 104 (1926).
- BINE: HODGKIN'S disease of the skin and mucous membranes. With report of a case with unusual lesions. *Amer. J. med. Sci.* **173**, 503 (1927).
- BLAKESLEE: Compression of the spinal cord in HODGKIN'S disease. A case of thirteen years' duration with recession of symptoms following Roentgen-ray therapy. *Arch. of Neur.* **20**, 130 (1928).
- BLATT u. MARKUS: Lymphogranulomatose der Prostata, ein bisher nicht beobachtetes Krankheitsbild. *Z. urol. Chir. (Orig.)* **22**, 208 (1927).
- BLOCH: Lymphogranulom nach Trauma. *Inaug.-Diss. Marburg* 1931.
- BOCK u. WIEDE: Zur Frage der leukämischen Reticuloendotheliosen (Monocytenleukämien). *Virchows Arch.* **276**, 553 (1930).
- BODECHTEL u. GUIZZETTI: Die Veränderungen der Wirbelsäule bei der Lymphogranulomatose und ihre Beziehungen zu neurologischen Symptomen. *Z. Neur.* **149**, 191 (1934).
- BÖHNE u. HUISMANS: Beiträge zur Kenntnis der chronischen leukämischen Reticuloendotheliosen. *Virchows Arch.* **283**, 575 (1932).
- BONNE u. LODDER: Über eine eigentümliche, dem Lymphogranulom und der Mycosis fungoides verwandte Allgemeinerkrankung. *Beitr. path. Anat.* **83**, 521 (1929).
- BOTTALIGA: Considerazioni cliniche su sei casi di granulomatosi maligna. *Haematologica (Palermo)* **15**, 701 (1934).
- BOUSLOG and WASSON: HODGKIN'S disease with cavity formation in the lung. *Arch. int. Med.* **49**, 589 (1932).
- BRANCH: Avian tubercle bacillus infection, with special reference to mammals and to man its reported association with HODGKIN'S disease. *Arch. of Path.* **12**, 253 (1931).
- BRANDT: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Lymphogranulomatose. *Virchows Arch.* **272**, 400 (1929).
- Beitrag zur metastatischen Knochenlymphogranulomatose. *Frankf. Z. Path.* **46**, 508 (1934).
- BRUN: Reproduction expérimentale des lésions de la maladie de HODGKIN. *Arch. Mal. Coeur* **22**, 666 (1929).

- BRUNNER: Ein Fall von Lymphogranulomatose mit stürmischem Verlauf. Wien. klin. Wschr. **1925 II**, 930.
- BUDAY: Erfahrungen in der pathologischen Anatomie und Histologie der Lymphogranulomatosis. Klin. Wschr. **1930 I**, 426.
- BURNAM: HODGKIN's disease. With especial reference to its treatment by irradiation. J. amer. med. Assoc. **87**, 1445 (1926).
- BUSNI: Ein Beitrag zur Ätiologie der Lymphogranulomatose. Virchows Arch. **268**, 614 (1928).
- CALVERT and SANGUINETTI: Atypical HODGKIN's disease. Brit. med. J. **1933**, 52.
- CHEVALLIER: Diskussionsbemerkung zu FOULON: Adénopathies de nature indéterminée et de structure histologique polymorphe. Sang **8**, 364 (1934).
- CHIOLÉRO: Un cas de lymphogranulomatose primitive de l'oesophage. Ann. Anat. path. **12**, 305 (1935).
- CORBEILLE: HODGKIN's disease in children. Minnesota Med. St. Paul **11**, 678 (1928). Zit. nach J. amer. med. Assoc. **91**, 1406 (1928).
- CORDIER, CROIZAT et PLANCHU: Bull. Soc. Méd. Paris **1933**, 910.
- CORONINI: Über das PALTAUF-STERNBERGSche Lymphogranulom mit besonderer Berücksichtigung der Veränderungen des Verdauungsschlauches usw. Zugleich ein Beitrag über lymphogranulomatöse Gefäßveränderungen. Beitr. path. Anat. **80**, 405 (1928). — u. RISAK: Zur Frage der sogenannten „acuten Reticulose“. Fol. haemat. (Lpz.) **45**, 171 (1931).
- CURTIS et DOUMER: Etude d'un cas de lymphogranulomatose splénique à évolution fibreuse ou fibrogranulomatose simulant un néoplasme. Ann. d'Anat. path. **6**, 3 (1929).
- DAMESHEK: Proliferative disease of the Reticulo-Endothelial system: II. Aleukemie Reticulosis. Fol. haemat. (Lpz.) **49**, 64 (1933).
- DAUTWITZ: Lymphogranulomatose und Radiumbestrahlung. Strahlenther. **25**, 375 (1927).
- DELIUS: Rückenmarkskompression durch Lymphogranulomatose. Z. Nervenheilk. **125**, 142 (1932).
- DERISCHANOFF: Über die Systemhyperplasie des Reticuloendothels. Frankf. Z. Path. **41**, 184 (1931).
- DÖSSEKKER: Zur Kenntnis der Haut-Lymphogranulomatose. Arch. f. Dermat. **126**, 596 (1919).
- DRESSER: Lymphogranulomatose der Knochen. Strahlenther. **41**, 401 (1931).
- DROPE: Zur Kenntnis der Lymphogranulomatose des Verdauungsschlauches. Virchows Arch. **259**, 147 (1926).
- DUBBERSTEIN: Über das Zusammentreffen von akut verlaufender Lymphogranulomatose und akuter aleukämischer Lymphadenose. Fol. haemat. (Lpz.) **43**, 313 (1931).
- DUDITS: Über Lymphogranulomatose des Magen- und Darmtraktes. Beitr. path. Anat. **92**, 59 (1934). — Die sog. „tumorartige“ Form der Lymphogranulomatose. Z. Krebsforsch. **40**, 229 (1934).
- DUFOUR et BRUN: Étude d'une souche d'ultravirus tuberculeux isolée d'un ganglion de lymphogranulome malin. C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1687 (1934).
- DURAND, GASPARD et MARCOUX: Granulomatose maligne et tuberculose. C. r. Soc. Biol. Paris **110**, 1289 (1932).
- ESAU: Lymphogranulomatose. Diagnostische Erwägungen bei retroperitonealen Tumoren. Arch. klin. Chir. **149**, 563 (1928).
- L'ESPERANCE: Experimental inoculation of chickens with HODGKIN's nodes. J. of Immun. **15**, 123 (1928). — Study of a case of HODGKIN's disease in a child. J. of Immun. **18**, 127 (1930).
- EUGÈNIS: Les manifestations cérébro-médullaires de l'adénie éosinophilique prurigène (Maladie de PALTAUF-STERNBERG). Lyon: Bose frères et Rion 1929.
- EWALD: Die leukämische Reticuloendotheliose. Dtsch. Arch. klin. Med. **142**, 222 (1923).
- FAHR: Diskussionsbemerkung zur Demonstration von GRÄFF über zwei Fälle von Lymphogranulomatose der Hypophyse. Ref. Klin. Wschr. **1933 II**, 1921.
- FARKAS: Zur Kasuistik der akuten Lymphogranulomatose. Med. Klin. **1927 II**, 1581.
- FAURE-BEAULIEU et BRUN: Recherches bactériologiques sur la granulomatose maligne. Étude morphologique de germes isolés par culture. C. r. Soc. Biol. Paris **113**, 365 (1933).
- FAVRE et COLRAT: Adénie éosinophilique prurigène, (Maladie de HODGKIN) et pseudo-cancers des Ganglions lymphatiques. Paris méd. **55**, 177 (1925).
- et CROIZAT: Caractères généraux du granulome malin, tirés de son étude anatomoclinique. Ann. d'Anat. path. **8**, 838 (1931).

- FAVRE, CROIZAT et GUICHARD: Les formes anormales de la granulomatose maligne. Congrès français de Médecine Paris 1932, Masson édit. Ref. Sang **7**, 276 (1933).
- FEER: Lymphogranulom bei Kindern. Jb. Kinderheilk. **123**, 145 (1929).
- FEJGIN u. PLONSKIER: Experimentelle Untersuchungen zur Lymphogranulomatosefrage. Krkh.forsch. **9**, 278 (1932).
- FELLER: Ungewöhnliche Fälle von Verblutung in den Verdauungsschlauch. Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1039.
- u. RISAK: Zur Kenntnis der Reticuloendotheliosen. Fol. haemat. (Lpz.) **43**, 377 (1931).
- FISCHER, WALTER: Genitalkrebs und Lymphogranulomatose der Parotis. Z. Chir. **197**, 242 (1926).
- FITCHETT u. WEIDMANN: Generalized torulosis associated with HODGKIN's disease. Arch. of Path. **18**, 225 (1934).
- FLARER: Endoteliomatosi cutanea con caratteri di sistemizzazione. Giorn. ital. Dermat. **75**, 829 (1934). Ref. Zbl. path. Anat. **62**, 195 (1935).
- FLEISCHNER: Erkrankungen der Wirbelsäule bei Lymphogranulomatose. Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 345.
- FOIX et ROEMBLE: Contribution a l'étude du sarcome primitif de la rate. A propos d'une forme spéciale de réticulo-splénome nodulaire. Arch. Méd. expér. et Anat. path. **24**, 111 (1912).
- FOORD, PARSONS and BUTT: Leukemik Reticulo-endotheliosis (Monocytic leukemia). J. amer. med. Assoc. **101**, 1859 (1933).
- FOOT and OLCOTT: A case of nonlipoid histiocytosis, with necropsie. Arch. of Path. **19**, 269 (1935).
- FORREST: A case of transient paraplegia in HODGKIN's disease. Lancet **1927 II**, 809.
- FOULON: A propos de quelques lésions extra-ganglionnaires de la lymphogranulomatose. Ann. d'Anat. path. **9**, 725 (1932).
- Réticulo-endothéliose simulant la Lymphogranulomatose de PALTAUF-STERNBERG. Ann. d'Anat. path. **11**, 516 (1934). — La place nosologique de la lymphogranulomatose. Paris: Masson et Cie 1932.
- Adénopathies de nature indéterminée et de structure histologique polymorphe. Sang **8**, 360 (1934).
- et LESBRE: Quelques études expérimentales sur la Lymphogranulomatose (Maladie de PALTAUF-STERNBERG). Ann. d'Anat. path. **8**, 477 (1931).
- FRAENKEL, E.: Lymphomatosis granulomatosa. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 1, 1. Teil, S. 356. 1926.
- u. WEIS: Über einen bemerkenswerten Fall von Lymphogranulomatose. Dtsch. med. Wschr. **1920 II**, 1130.
- FREIFELD: Bösartiges Wachstum bei Lymphogranulomatose. (Ein Beitrag zur Frage des bösartigen Wachstums.) Virchows Arch. **270**, 179 (1928).
- FRIEDEMANN: The pathogenic agent in normal human bone marrow its relationship to the lymphadenoma agent of Gordon. Brit. med. J. **1934 I**, 517.
- and ELKELES: Studies on the aetiology of blood disease. A pathogenic agent in normal human bone marrow. Brit. med. J. **1933 II**, 1110.
- FRIEDRICH: Über Lymphogranulomatose (HODGKIN) des Knochens. Fortschr. Röntgenstr. **41**, 206 (1930).
- FROBOESE: Bemerkungen an der Hand eines Falles von Lymphogranulom des Magens. Beitr. path. Anat. **77**, 363 (1927).
- GEPEL u. LINSE: Ein Beitrag zur Lymphogranulomatose. Arch. f. Dermat. **164**, 47 (1931).
- GÉRONNE: Über Lymphogranulomatose und Unfall. Ärztl. Sachverst.ztg. **33**, 243 (1927).
- GITTINS and HAWKSLEY: Reticulo-Endotheliomatosis, ovarian Endothelioma and monocytic (histiocytic) Leukaemia. J. of Path. **36**, 115 (1933).
- GOEDEL: Geschwulstpathologische Beiträge. Primär-diffuses Lymphdrüsenendotheliom als lymphatische Systemerkrankung. Frankf. Z. Path. **29**, 375 (1923).
- Zur Kenntnis des primären, isolierten Darmlymphogranuloms. Wien. klin. Wschr. **1929 I**, 426.
- GOIA: Considérations sur un cas de lymphogranulomatose maligne aiguë. Sang **9**, 243 (1935).
- GOLDSCHLAG: Über einen Fall von Sarcoma idiopathicum haemorrhagicum Kaposi mit ungewöhnlichem Vorstadium. Dermat. Wschr. **1935 I**, 204.
- GOLDSCHMID u. ISAAC: Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates. Dtsch. Arch. klin. Med. **138**, 291 (1922).
- GOLDZIEHER and HORNICK: Reticulosis. Arch. of Path. **12**, 773 (1931).

- GORDON, M. H.: Recent advances in the pathology and treatment of lymphadenoma. Proc. roy. Soc. Med. **27**, 1035 (1934).
- HODGKIN's disease. A pathogenic agent in the glands, and its application in diagnosis. Brit. med. J. **1933 I**, 641.
- GORDON: ROSES Research on Lymphadenoma, p. 46. London: Simpkin and Marshall 1932. Zit. nach ROOYEN.
- GRAEFF: Demonstrationen. Zwei Fälle von Lymphogranulomatose im Hinterlappen der Hyphyse. Klin. Wschr. **1933 II**, 1921.
- Wesen und Pathogenese der Lymphogranulomatose. Klin. Wschr. **1935 I**, 325.
- Zur Pathogenese der Lymphogranulomatose. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 450.
- GROSZ: Über eine bisher nicht beschriebene Hauterkrankung (Lymphogranulomatosis cutis). Beitr. path. Anat. **39**, 405 (1906).
- GRUBER: Beiträge zur Kriegspathologie. 10. Lymphogranulomatose und Bestrahlungswirkung. Dtsch. mil.ärztl. Z. **45**, 411 (1916).
- Spezielle Infektionsfolgen der Leber. IX. Lymphogranulomatose. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5, 1. Teil, S. 604. 1930.
- GRUMBACH: Experimentelle Studien über die Ätiologie des Lymphogranuloms. Frankf. Z. Path. **31**, 530 (1925).
- Contribution à l'étude de la pathogenie du lymphogranulome. Rev. méd. Suisse rom. **1924**, No 4, 219.
- GSELL: Miliare generalisierte Granulomatose mit eingelagertem Amyloid. Beitr. path. Anat. **81**, 426 (1928).
- GUIZZETTI: Zur Frage der infektiös bedingten Systemerkrankungen des reticuloendothelialen Apparates im Kindesalter. Virchows Arch. **282**, 194 (1931).
- GYSI: Lymphogranulomatose beim Kinde. Klin. Wschr. **1926 I**, 191.
- HABERLER: Lymphogranulomatose und Knochensystem. Z. orthop. Chir. **57**, 483 (1932).
- HALIŘ: Perniziöse Anämie und Lymphogranulomatose. Med. Klin. **1925 I**, 502.
- HAMMELMANN: Ileus durch Lymphogranulomatose des Dünndarms. Med. Klin. **1933 II**, 1278.
- HARBITZ: Lymphogranulomatosis maligna—Preliminary stages, Boundary cases, Atypical (new?) forms. Acta path. scand. (Københ.) **6**, 356 (1929).
- HARE, LEPPER and WEBER: Two cases of Lymphogranulomatosis maligna, one with involvement of the vertebral periosteum. Lancet **222**, 334 (1932).
- HAYDEN and APFELBACH: Gastrointestinal Lymphogranulomatosis. Arch. of Path. **4**, 743 (1927).
- HEDINGER: Lymphogranulom des Oesophagus bei einer 30jährigen Patientin, die an Erstickung zugrunde ging. Schweiz. med. Wschr. **1923 II**, 828.
- HEILMANN: Primäres Lymphogranulom des Darmes. Frankf. Z. Path. **40**, 151 (1930).
- HELD: Die HODGKINSche Krankheit der Lungen. Fortschr. Röntgenstr. **41**, 191 (1930).
- HENSCHEN: Communications sur la lymphogranulomatose à propos des réticuloses. Ann. d'Anat. path. **8**, 915 (1931).
- HERLITZ u. WAHLGREN: Ein Fall von Lymphogranulomatose bei einem Säugling. Acta paediatr. (Stockh.) **8**, 218 (1929).
- HERXHEIMER: Über die Lymphogranulomatose, besonders vom ätiologischen Standpunkt aus. Beitr. Klin. Inf.krkh. **2**, 349 (1914).
- HERXHEIMER u. MARTIN: Mycosis fungoides. Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, S. 174. 1929.
- HERZ: Klinische Betrachtungen bei der Lymphogranulomatose. Wien. Arch. inn. Med. **24**, 427 (1934).
- Zur Ätiologie und Therapie der Lymphogranulomatose. Klin. Wschr. **1935 I**, 300.
- HIRSCH: Lymphogranulomatose und Unfall. Klin. Wschr. **1930 II**, 1872.
- HITTMAYER: Zur Frage der sog. Reticuloendotheliosen. Fol. haemat. (Lpz.) **37**, 321 (1928).
- Lymphogranulomatose mit reticulo-endothelialer Reaktion. Fol. haemat. (Lpz.) **37**, 337 (1928).
- HÖVELBORN: Die isolierte Lymphogranulomatose der Haut. Arch. f. Dermat. **166**, 136 (1932).
- HOLLER: Gedanken über die Pathogenese der Leukämien nach langjährigen klinischen und experimenteller Erfahrungen. Die Beziehungen der Leukämien und verwandter Erkrankungen zu Infektionsprozessen. Wien. med. Wschr. **1923 II**, 1279.
- Beobachtungen über die Wechselwirkung zwischen Leukämie und Tuberkulose im menschlichen Organismus. Klin. Wschr. **1931 II**, 1663.

- HOLLER u. HAUMEDER: Kurze Betrachtungen zur Klinik der Leukämien und Leukocytosen. Wien. Arch. inn. Med. **5**, 357 (1923).
- u. PASCHKIS: Zur Klinik der splenomegalen Lymphogranulomatose. Wien. Arch. inn. Med. **14**, 149 (1927).
- HUGONOT et SOHIER: Réticulo-sarcome et granulomatose ganglionnaire. Bull. Assoc. franç. Étude Canc. **23**, 456 (1934).
- HULTÉN: Ein Fall von „Elfenbeinwirbel“ bei Lymphogranulomatose. Acta radiol. (Stockh.) **8**, 245 (1927).
- INTROZZI: La puntura della milza nel granuloma maligno. Haematologica (Palermo) **13** (1932).
- Granuloma maligno ed infezione tubercolare. Riv. Path. e Clin. Tbc. **2** (1933).
- I granulomi. Milano 1933.
- JAFFÉ: Zur Differentialdiagnose der Lymphogranulomatose (PALTAUF-STERNBERG). Wien. med. Wschr. **1934 I**, 388.
- Aleukemic myelosis. Arch. of Path. **18**, 764 (1927).
- JAGIĆ u. KLIMA: Zur Klinik der Lymphogranulomatose. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 466.
- JANZ: Zur Operation der leukämischen Milz. Beitr. klin. Chir. **23**, 287 (1899).
- JENKINSON: Radiology **19**, 41.
- JEZLER u. SCHEIDEGGER: Akuter Verlauf bei Lymphogranulomatose mit panmyelophthisischem Blutbild. Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 7.
- JOHNSON: Hygiea (Stockh.) **93**, 55.
- JONA e DALLA TORRE: Considerazioni sul linfogranuloma maligno. Policlinico, sez. med. **39**, 25 (1932).
- JONES and ALDEN: Generalized lymphogranulomatosis of the skin. Arch. of Dermat. **20**, 212 (1929).
- JORDAN, SCHAMSCHIN u. STAROFF: Schwierigkeiten bei der Diagnose der HODGKINSchen Krankheit. Dermat. Wschr. **1931 II**, 1361.
- JOSSÉLIN DE JONG: Beitrag zur Kenntnis der primären isolierten Lymphogranulomatosis des Darmes. Frankf. Z. Path. **31**, 54 (1925).
- JUBÉS: Über Tuberkelbazillenbefunde im Blut bei Lymphogranulomatose (PALTAUF-STERNBERG). Z. Tbk. **71**, 17 (1934).
- KAHLER: Über Lymphogranulomatose. Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 304.
- KAN: Report on a case of lymphogranuloma in the stomach. J. of oricital Med. **5** (1926). Zit. bei Konjetzny.
- KARLMARK: Aneurysma der Arteria femoralis bei Lymphogranulomatose mit Verblutung. Acta chir. scand. (Stockh.) **69**, 446 (1932).
- KAUFMANN: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 9. und 10. Aufl., Bd. 2, 2. Teil (Literaturangaben), S. 63.
- KHANOLKAR VASANT: Un cas de lymphogranulomatose atypique. Ann. d'Anat. path. **7**, 125 (1930).
- KLIMA: Zur Klinik der intestinalen Lymphogranulomatose. Wien. klin. Wschr. **1929 II**, 1626.
- KLOSTERMEYER: Über eine sog. aleukämische Reticulose mit besonderer Beteiligung des Magen-Darmkanales. Beitr. path. Anat. **93**, 1 (1934).
- KNOFLACH: Lymphogranulom der Wirbelsäule mit Erscheinungen der Querschnittsläsion. Wien. klin. Wschr. **1933 II**, 1038.
- KÖRNYEY: Aufsteigende Lähmung und KORSAKOWsche Psychose bei Lymphogranulomatose. Dtsch. Z. Nervenheilk. **125**, 129 (1932).
- Ein Fall von Lymphogranulomatose mit aufsteigender Lähmung und KORSAKOWscher Psychose. (Demonstrationsbericht.) Klin. Wschr. **1932 II**, 1445.
- KONJETZNY: Die Entzündungen des Magens: c) Lymphogranulomatose. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4, 2. Teil, S. 1060. 1928.
- KOPSTEIN: Zur Lymphogranulomatose des Magens. Arch. Verdgskrkh. **53**, 41 (1932).
- KORÁNYI: Diskussion zu BUDAY: Erfahrungen in der pathologischen Anatomie und Histopathologie der Lymphogranulomatosis. Klin. Wschr. **1930 I**, 426.
- KOTTLER: Ein Spontanpneumothorax in Anschluß an ein Lymphogranulom. Z. Tbk. **58**, 37 (1930).
- KRAHN: Reticuloendotheliale Reaktion oder „Reticuloendotheliose“ (3. Leukämieform?). Dtsch. Arch. klin. Med. **152**, 179 (1926).
- KREIBIG: Isolierte Lymphogranulomatose der Brustdrüse. Zbl. path. Anat. **54**, 109 (1932).
- KREN: Die Lymphogranulomatosis. Arch. f. Dermat. **125**, 561 (1919).
- Ein Beitrag zur Lymphogranulomatosis cutis. Arch. f. Dermat. **130**, 549 (1921).

- KRETSCHMER: Lymphogranulomatose und Unfälle. *Ärztl. Sachverst.ztg.* **1934**, Nr 10, 131.
- KRETZ: Zur Klinik der acuten Lymphogranulomatose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **41**, 356 (1930).
- KRUMBHAAR: HODGKIN's disease of bone marrow and spleen without apparent involvement of lymph nodes. (Demonstrationsbericht.) *Arch. of Path.* **12**, 322 (1931).
- HODGKIN's disease of bone marrow and spleen without apparent involvement of lymph nodes. *Amer. J. med. Sci.* **182**, 764 (1931).
- KÜCKENS: Ein lokales Lymphogranulom der Brust in Form eines Mammatumors. *Beitr. path. Anat.* **80**, 135 (1928).
- LAUBRY et MARCHAL: Maladie de HODGKIN et tuberculose. *Presse méd.* **40**, 1397 (1932).
- LETTERER: Aleukämische Retikulose. (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialapparates.) *Frankf. Z. Path.* **30**, 377 (1924).
- Ein weiterer Fall von CHRISTIAN-SCHÜLLERScher Erkrankung (Lipoidgranulomatose). *Münch. med. Wschr.* **1933 I**, 201.
- Lipoidchemische Untersuchung einer xanthösen Lymphogranulomatose in ihrer Beziehung zur HANDSchen Krankheit. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1046.
- LEWINSKY: Lymphogranulomatose des weiblichen Genitale. *Zbl. Gynäk.* **54**, 2824 (1930).
- LICHTENSTEIN: Untersuchungen über die Ätiologie der Lymphogranulomatosis (STERNBERG). *Frankf. Z. Path.* **24**, Erg.-H., 529 (1921).
- Pseudoleukämie und Tuberkulose. Beitrag zur Kenntnis der eigenartigen Tuberkulose des lymphatischen Apparates (STERNBERG). *Virchows Arch.* **202**, 222 (1910).
- LIGNAC: Zur lymphogenen Verbreitung des Lymphogranuloms. *Krkh.forsch.* **9**, 125 (1931).
- LINSER: Lymphogranulomatose mit ulcerösen Hautveränderungen. *Arch. f. Dermat.* **149**, 349 (1925).
- LITTECK: Die regionale Verteilung des malignen Granuloms in Ostpreußen. *Dtsch. med. Wschr.* **1928 I**, 960.
- LOESCH: Acute leukemic Reticulo-Endotheliosis. *J. of Path.* **13**, 1014.
- Acute leukemic Reticulo-Endotheliosis. (Demonstrationsbericht.) *Arch. of Path.* **18**, 922 (1934).
- Systematische reticulo-endotheliale Hyperplasien mit tumorähnlichen Bildungen in einem Falle von chronischer lymphatischer Leukämie. *Frankf. Z. Path.* **44**, 351 (1933).
- LUBARSCH: Pathologische Anatomie der Milz: Veränderungen der Milz bei Lymphogranulomatose. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 1, 2. Teil, S. 594. 1927.
- LUCKSCH: Die Filtrierbarkeit der Tuberkelbazillen und anderer Bakterien. *Zbl. Bakter.* **117**, 1 (1930).
- Körnchenformen und Filtrierbarkeit des Tuberkelbacillus. *Beitr. Klin. Tbk.* **77**, 56 (1931).
- Virusformen. Prag: Robert Lerche 1934.
- MACCARTY: *J. Canc. Res.* **14**, 394.
- MACHEFFEY and PETERSON: HODGKIN's disease occurring simultaneously in two brothers. *J. amer. med. Assoc.* **102**, 521 (1934).
- MANAI: Osservazioni e considerazioni sulla linfogranulomatosi maligna con speciale riguardo alla sua evoluzione blastomatosa. *Arch. ital. Anat.* **3**, 1 (1932).
- MANKIN: Klinik, Diagnostik und pathologische Anatomie der Lymphogranulomatose auf Grund des Materials des Onkologischen Instituts. *Arch. klin. Chir.* **176**, 744 (1933).
- MANN u. MATHIAS: Über spinale Querschnittsläsion als Anfangerscheinung bei Lymphogranulomatose. *Z. Neur.* **147**, 237 (1933).
- MARCHAL, BRUN, LEMOIN et BLOCH-MICHEL: Sur quelques cas de polyadénopathie tuberculeuse. Transition avec la maladie de HODGKIN. *Bull. Soc. méd. Hop. Paris* **1933**, 1490.
- MARTINOLLI: *Arch. Pat. e. Clin. med.* **8**, 395.
- MASCHER: Zur Frage der Drüsenschmelzung bei Lymphogranulomatose. *Acta med. scand. (Stockh.)* **70**, 1 (1929).
- MEDLAR: *Amer. J. Path.* **7**, 499.
- MEYER, MAX: Lymphogranulomatose und Amyloidose. *Berl. klin. Wschr.* **1920 II**, 831.
- MEYERINGH: Über einen Fall von Lymphogranulomatose mit Durchbruch durch die Haut unter besonderer Berücksichtigung der in der Literatur niedergelegten Fälle von Lymphogranulomatose mit infiltrativem Wachstum. *Z. Chir.* **176**, 185 (1922).
- MILLAS: Mycosis fongoïde et maladie de HODGKIN. *Bull. Soc. franç. Dermat.* **39**, 241 (1932).
- MILLER: Lymphogranulomatosis cutis. *Arch. of Dermat.* **17**, 156 (1928).

- MINOT and ISAACS: Lymphoblastome (malignant Lymphoma). *J. amer. med. Assoc.* **86**, 1185 (1926).
- MITTELBACH: Beitrag zur primären Lymphogranulomatose des Magens. *Zbl. path. Anat.* **55**, 49 (1932).
- MONTANARI: Linfogramuloma a tipo linfosarcomatoso. *Clin. med. ital.* **60**, No 2 (1929).
- MOOLTEN: *Amer. J. Canc.* **21**, 253.
- MOUSSON: Generalisierte Lymphogranulomatose von ungewöhnlicher Ausdehnung, unter dem klinischen Bilde der Mycosis fungoides verlaufend. (Ein Beitrag zur Frage der Verwandtschaft beider Krankheitsbilder.) *Acta dermato-vener. (Stockh.)* **10**, 186 (1929).
- MULLER and BOLER: Abdominal manifestations of HODGKIN's disease. *J. amer. med. Assoc.* **88**, 301 (1927).
- NEPRJACHIN: Ein Fall von Mißbildung der rechten Lunge und eigenartiger Lymphogranulomatose. *Frankf. Z. Path.* **36**, 316 (1928).
- NEUBER: Magengranulomatose. 11. ungar. Chirurgenkongr. 1924. *Z.org. Chir.* **31** (1925). *Zit. bei KONJETZNY.*
- NICOLAEFF u. ZIMBLER: Beitrag zur Frage der Lymphogranulomatose. *Z. Kinderheilk.* **48**, 678 (1929).
- NOBL: Juvenile, tuberöse Lymphogranulomatose. *Wien. klin. Wschr.* **1933 I**, 717.
- NORDENSON: Reticuloendotheliosis. *Acta path. scand. (Stockh.)* **1933**, Suppl. 16. *Ref. Zbl. path. Anat.* **61**, 58 (1934).
- NOVICIKI: Zur pathologischen Anatomie der isolierten Darmlymphogranulomatose. *Virchows Arch.* **279**, 146 (1931).
- OBERLING et GUÉRIN: Les réticuloses et les réticulo-endothélioses. Étude anatomo-clinique et expérimentale. *Sang* **8**, 892 (1934).
- OGILVIE and VAN ROOYEN: A case demonstrating the value of GORDON's test in HODGKIN's disease. *Lancet* **1933 II**, 641.
- OGLOBLINA: A case of intestinal type of HODGKIN's disease. *Acta chir. scand. (Stockh.)* **64**, 527 (1929).
- OMODEI-ZORINI: Linfogramuloma maligno primitivo dell'intestino. *Haematologica (Palermo)* **7**, 385 (1926).
- PALTAUF jun.: Über die Eintrittspforte des Virus der Lymphogranulomatose. *Wien. klin. Wschr.* **1929**, 437.
- Zwei Fälle von isolierter, von Organen der Bauchhöhle ausgegangener Lymphogranulomatose. *Zbl. path. Anat.* **54**, 109 (1932).
- PALTAUF: Lokales Lymphogranulom mit Amyloidose. *Verh. dtsch. path. Ges.* **15**, 59 (1912).
- u. SCHERBER: Ein Fall von Mycosis fungoides mit Erkrankung von Nerven und mit Lokalisation in den inneren Organen. *Virchows Arch.* **222**, 9 (1916).
- u. ZUMBUSCH: Mycosis fungoides der Haut und inneren Organe. *Arch. f. Dermat.* **118**, 699 (1914).
- PARADISO: Su un caso di linfogramulomatosi maligna. *Pediatria* **41**, 407 (1933).
- PARKS: Kasuistisches zur Frage der Reticulo-Endotheliose. *Beitr. path. Anat.* **94**, 245 (1934).
- PARREIRA e DE SOUSA: *Arqu. do Pat.* **4**, 18.
- PFENNIGWERTH: Beitrag zur Frage der „atypischen“ Lymphogranulomatose. *Frankf. Z. Path.* **44**, 85 (1932).
- PLANNER: Über Hauterscheinungen bei Lymphogranulomatose. *Zbl. Hautkrkh.* **25**, 64 (1928).
- POPPER: Subacute Lymphogranulomatose unter dem Bilde der SIMMONDSSchen Kachexie. *Med. Klin.* **1933 II**, 1644.
- POTTER: HODGKIN's disease with spezial reference to its differentiation from other disease of lymph nodes. *Arch. of Path.* **19**, 139 (1935).
- PRATES: Über ein merkwürdiges Zusammentreffen von Carcinom und Lymphogranulomatose. *Zbl. path. Anat.* **61**, 385 (1935).
- PRIESEL u. WINKELBAUER: Placentare Übertragung des Lymphogranuloms. *Virchows Arch.* **262**, 749 (1926).
- REINSTORFF: Ein Beitrag zur Kenntnis der atypischen Lymphogranulomatose. *Frankf. Z. Path.* **38**, 480 (1929).
- RICHTER: Lymphogranulomatosis (PALTAUF-STERNBERG) mit Erscheinungen an Haut und Tonsille. *Arch. f. Dermat.* **169**, 50 (1934).
- RIMBAUD: L'évolution de la lymphogranulomatose maligne développement insidieux d'une forme médiastinale avec localisations viscérales multiples. *Ann. d'Anat. path.* **11**, 43 (1934).

- RISAK: Zwei seltene Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse. *Zbl. Chir.* **1929**, Nr 7, 403.
 — Seltene Erkrankungen der weiblichen Brustdrüse. *Wien. klin. Wschr.* **1929 I**, 124.
- ROF CARBALLO: Über einen Fall von sarkomatoidem plasmazellulärem Lymphogranulom. *Fol. haemat. (Lpz.)* **45**, 273 (1931).
- ROOYEN: Aetiology of HODGKIN's disease with spezial reference to B. tuberculosis avis. *Brit. med. J.* **1933 I**, 50.
 — A biological test in the diagnosis of HODGKIN's disease. *Brit. med. J.* **1933 I**, 644.
 — Recent experimental works on the aetiology of HODGKIN's disease. *Brit. med. J.* **1933 II**, 562.
 — Some properties of the encephalitogenic agent in lymphadenomatous tissue with further observations on GORDON's biological test in the diagnosis of HODGKIN disease. *Brit. med. J.* **1934 I**, 519.
- ROSS: The pathology of the reticular tissue illustrated by two cases of reticulosis with splenomegalie and a case of lymphadenomas. *J. of Path.* **37**, 311 (1933).
- ROULET: Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarcoms der Lymphknoten und anderer Lymphoiden-Organen. *Virchows Arch.* **286**, 702 (1932).
- ROUSSY: A propos de la lymphogranulomatose. *Congrès franc. Méd. Tome 22. Paris 1932.*
 — u. OBERLING: Akute, wahrscheinlich infektiöse aleukämische Retikulose bei einem Säugling. *Wien. med. Wschr.* **1934 I**, 407.
- RUDSIT: Über einen Fall von Lymphogranulomatosis maligna, kombiniert mit Tuberkulose. *Fol. haemat. (Lpz.)* **36**, 358 (1928).
- SABRAZÈS, LE CHUITON et MANZÉ: Lymphogranulomatose maligne et virus filtrant tuberculeux. Action activantes des extraits acétonique de BOQUET et NÈGRE. *C. r. Soc. Biol. Paris* **115**, 171 (1934).
- SACHS u. WOHLWILL: Systemerkrankungen des reticulo-endothelialen Apparats und Lymphogranulomatose. *Virchows Arch.* **264**, 640 (1927).
- SAPWELL: An unusual case of HODGKIN's disease. *Lancet* **1931 II**, 347.
- SCHABAD u. WOLKOFF: Über aleukämische Retikulose und ihre blastomatöse Form. *Beitr. path. Anat.* **90**, 285 (1932).
- SCHAEFFER et HOROWITZ: Les accidents nerveux dans la maladie de STERNBERG. *Presse méd.* **1930**, No 24, 403.
- SCHMIDT-WEYLAND: Die Lymphogranulomatose (HODGKINSche Krankheit). *Erg. Med.* **12**, 473 (1928).
- SCHMORL: Leber bei Lymphogranulomatose. *Münch. med. Wschr.* **1922 I**, 908.
- SCHOENHOF: Die Lymphogranulomatose der Haut. *Handbuch für Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. 8, 1. Teil, S. 271. 1929.
- SCHOTTELIUS: Ein malignes Granulom der mediastinalen Drüsen. *Virchows Arch.* **185**, 226 (1906).
- SCHRETZENMAYR: Die neueren Auffassungen über die Lymphogranulomatose. *Inaug.-Diss. Rostock 1929.*
- SCHÜT: Lymphogranulomatose und Amyloid. *Frankf. Z. Path.* **26**, 157 (1922).
- SCHULTZ: Die Lymphogranulomatose der Brustdrüse. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 7, 2. Teil, S. 169. 1933.
 — WERMETER u. PUHL: Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates). *Virchows Arch.* **252**, 519 (1924).
- SEMSROTH: Leukemic reticulo-endotheliosis its relation to the blood picture of lymphatic leukemia. *Fol. haemat. (Lpz.)* **52**, 132 (1934).
- SEREBRENNIKOFF: Über die Häufigkeit, Lokalisation und Ausgangsorte der Lymphomatosis granulomatosa. *Inaug.-Diss. Marburg 1928.*
- SIEGMUND: Spezifische Entzündungen des Darmrohres. d) Lymphogranulomatose. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 4, 3. Teil, S. 400. 1929.
- SINGER: Primary, isolated lymphogranulomatosis of the stomach. *Arch. Surg.* **22**, 1001 (1931).
 — Primary, isolated lymphogranulomatosis of the stomach. *Arch. of Path.* **11**, 981 (1930).
- SIWE: Die Reticuloendotheliose — ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. *Z. Kinderheilk.* **55**, 212 (1933).
- SKOWRZOFF: Lymphogranulomatose mit acuter myeloider Leukämie. *Frankf. Z. Path.* **40**, 81 (1930).
 — u. USSANOWA: Über die sogenannte atypische Lymphogranulomatose. *Virchows Arch.* **294**, 595 (1935).

- STAHR: Lymphogranulomatose, Tuberkulose und Geschwulstreiz. Dtsch. med. Wschr. **1925 II**, 1555.
- u. SYNWOLDT: Über Lymphogranulomatose, insbesondere an den großen Gallengängen. Med. Klin. **1922 I**, 398.
- STÄUDTNER: Lymphogranulomatose in der Wirbelsäule. Dtsch. med. Wschr. **1933 II**, 1564.
- STEINDL: Über einen Fall von Lymphogranulomatose des Magens. Arch. klin. Chir. **130**, 110 (1924).
- Isolierte Lymphogranulomatose im Intestinaltrakt. Zbl. Chir. **1929**, No 7, 404.
- STEINER: HODGKIN's disease search for an infective agent and attempts at experimental reproduction. Arch. of Path. **17**, 749 (1934).
- STERNBERG: Zur Frage der sog. atypischen Lymphogranulomatose. Beitr. path. Anat. **87**, 257 (1931).
- Die Lymphogranulomatose. Klin. Wschr. **1925 I**, 529.
- Über eine eigenartige, unter dem Bilde des Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatischen Apparates. Z. Heilk. **19**, 21 (1898).
- Über sog. Pseudoleukämie. Verh. dtsch. path. Ges. **15**, 22 (1912).
- Neuere Anschauungen über aleukämische Erkrankungen des lymphatischen Apparates und über die Bildung spezifischer Granulome. Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 384.
- STEWART: Etiologie studies in HODGKIN's disease. J. Labor. a. Clin. med. **18**, 281 (1932/33). Zit. nach Sang 8, 441 (1934).
- STOERK: Die Veränderungen der Niere bei den Erkrankungen des hämo- und lymphoblastischen Apparates. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, 1. Teil, S. 516. 1925.
- SUSSIG: Ein Beitrag zur Pathogenese und Therapie der gastrointestinalen Form der Lymphogranulomatose. Z. Chir. **226**, 344 (1930).
- SWEANY: Bacteriologic studies in Lymphogranulomatosis. Arch. of Path. **6**, 761 (1928).
- A primary pulmonary tubercle appearing in a patient with advanced HODGKIN's disease. Arch. of Path. **13**, 558 (1932).
- SWIRTSCHIEWSKAJA: Über leukämische Reticuloendotheliose. Virchows Arch. **267**, 456 (1928).
- SZENES: Lymphogranulomatose der inneren weiblichen Genitalien und der Harnblase. Z. Geburtsh. **96**, 121 (1929).
- TERPLAN: Über Wesen, Pathogenese und Ätiologie der Lymphogranulomatose. Zbl. Tbk. **39**, 561 (1933).
- Über eine eigenartige, granulom-ähnliche Systemerkrankung. Verh. dtsch. path. Ges. **24**, 65 (1929).
- Über akute aleukämische „Retikulose“. Verh. dtsch. path. Ges. **25**, 69 (1930).
- u. MITTELBACH: Beiträge zur Lymphogranulomatose und zu anderen, eigenartigen, generalisierten Granulomen der Lymphknoten. Virchows Arch. **271**, 759 (1929).
- TETZNER: Lymphogranulomatose der Wirbelsäule. Frankf. Z. Path. **42**, 545 (1931).
- THIEMER: Zur Kasuistik der isolierten Lymphogranulomatose des Magendarmtraktes. Z. Chir. **205**, 404 (1927).
- TRAUT: Spontaneous fistulas in Lymphogranulomatosis. J. amer. med. Assoc. **88**, 1386 (1927).
- TSCHISTOWITSCH u. BYKOWA: Retikulose als eine Systemerkrankung der blutbildenden Organe. Virchows Arch. **267**, 91 (1928).
- TURPIN et BRUN: Étude bactériologique, ganglionnaire et sanguine d'un cas de granulomatose maligne. C. r. Soc. Biol. Paris **114**, 628 (1933).
- UDDSTRÖMER: Über die Lymphogranulomatose der Gebärmutter. Virchows Arch. **289**, 486 (1933).
- On the occurrence of lymphogranulomatosis STERNBERG in Sweden (1915—1931) and some considerations as to its relation to tuberculosis. Acta tbc. scand. (Københ.) Suppl. **1** (1934).
- UEHLINGER: In Lehrbuch der Röntgendiagnostik, von H. R. SCHINZ, W. BAENSCH u. E. FRIEDE, 3. Aufl., S. 222. Leipzig: Georg Thieme.
- Über Knochenlymphogranulomatose. Virchows Arch. **288**, 36 (1933).
- Aleukämische Retikulose. Beitr. path. Anat. **83**, 719 (1930).
- UGRIUMOW: Ein Fall von akuter Reticuloendotheliose. Zbl. path. Anat. **42**, 103 (1928).
- ÜHER: Ein Beitrag zu den sog. Reticuloendotheliosen. Virchows Arch. **289**, 504 (1933).
- UNGAR: Ein Fall von subleukämischer lymphocytärer Reticuloendotheliose mit Übergang in reticuloendotheliales Sarkom des Herzens. Beitr. path. Anat. **91**, 59 (1933).

- VASILIU: L'ulcère lymphogranulomateux gastroduodéal. Sang **3**, 257 (1929).
- La lymphogranulomatose (Maladie de PALTAUF-STERNBERG). Conceptions etiologique et pathogénique de la lymphogranulomatose, tirée de l'étude expérimentale. Ann. d'Anat. path. **8**, 815 (1931).
- et GOIA: La granulomatose maligne. La lymphogranulomatose ou maladie de HODGKIN-PALTAUF-STERNBERG. Ann. d'Anat. path. **4**, 33 (1927).
- VERSÉ: Die Lymphogranulomatose der Lunge und des Brustfells. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 3, 3. Teil, S. 280. 1931.
- VILLA: Contribution à l'étude de la morphogénèse des cellules de STERNBERG dans la maladie de HODGKIN. Rev. belge Sci. med. **1**, No 7 (1929).
- VIOLA: Granuloma maligno e granuloma tubercolare. Pathologica (Palermo) (Festschrift für Bonome) **6**, No 146 (1914).
- WACHNER: Über die Lymphogranulomatose der Lungen. Fortschr. Röntgenstr. **49**, 620 (1934).
- WALD: Beitrag zur Kenntnis des primär-isolierten Granuloms des Dünndarms. Zbl. path. Anat. **47**, 225 (1930).
- WALLHAUSER: HODGKIN's disease. Arch. of Path. **16**, 522 (1933).
- WEBER, H.: Lungenlymphogranulomatose. Beitr. path. Anat. **84**, 1 (1930).
- WEBER, P. u. BODE: Betrachtungen über die Lymphogranulomatosis maligna. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 744.
- Case of abdominal lymphogranulomatosis maligna (HODGKIN's disease). Lancet **1927 II**, 806.
- WECHTL: Unter dem Bild einer aplastischen Anaemie verlaufende Wucherungsvorgänge des Gefäßbindegewebes (sog. Reticuloendotheliose). Virchows Arch. **292**, 401 (1934).
- WEGEMER: Über die Lymphogranulomatose der Wirbelsäule. Virchows Arch. **289**, 386 (1933).
- WEIL: Spinal cord changes in lymphogranulomatosis. Arch. of Neur. **26**, 1009 (1931).
- WEIS u. FRAENKEL: Über vernarbende Lymphogranulomatose. Münch. med. Wschr. **1921 I**, 295.
- WIENER: Eine seltene Form der Lymphogranulomatose im Kindesalter. Med. Klin. **1931 II**, 1627.
- u. FISCHER: Atypischer Fall von Lymphogranulomatose. Münch. med. Wschr. **1931 II**, 1588.
- WIHMANN: Fall von Reticuloendotheliose. Virchows Arch. **282**, 181 (1931).
- WOLLSTEIN and McLEAN: HODGKIN's disease, primary in the thymus gland. Report of a case in an infant. Amer. J. Dis. Childr. **32**, 889 (1926).
- ZIEGLER: Die Lymphogranulomatose, das maligne Granulom. Die HODGKINSche Krankheit. Erg. inn. Med. **32**, 46 (1927).
- ZYPKIN: Pseudoleukämie, Lymphosarkomatose, Lymphogranulomatose und ihre gegenseitigen Beziehungen. Fol. haemat. (Lpz.) **32**, 33 (1926).

Einleitung.

Die neuerliche Besprechung der Lymphogranulomatose (Lgr.) ist durch den sowohl von dem Begründer als von dem derzeitigen Herausgeber dieser Ergebnisse geäußerten Wunsch veranlaßt, das Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie nicht veralten zu lassen, vielmehr durch Nachträge und Ergänzungen auf seiner Höhe zu erhalten. Die folgende Darstellung knüpft daher an den im Jahre 1925 abgeschlossenen, im 1. Band des Handbuches erschienenen Beitrag von E. FRAENKEL und an mein im selben Jahre in der Klinischen Wochenschrift veröffentlichtes Referat an. Das seit 1925 erschienene Schrifttum wurde ziemlich weitgehend berücksichtigt, ohne daß aber bei der überaus großen Zahl einschlägiger, in den verschiedensten Zeitschriften und Archiven des deutschen und fremden Sprachgebietes verstreuter Mitteilungen auch nur entfernt auf Vollständigkeit Anspruch erhoben werden könnte.

Hinsichtlich der Nomenklatur wird an der von S. GROSZ (in einer unter R. PALTAUFs und meiner Leitung verfaßten Arbeit) im Jahre 1906 vorgeschlagenen Bezeichnung Lymphogranulomatose festgehalten, da sie das Wesen des Krankheitsprozesses am besten zum Ausdruck bringt. Sie hat sich allgemein eingebürgert und wird von der überwiegenden Mehrzahl der Kliniker und Pathologen der von BENDA empfohlenen Bezeichnung „malignes Granulom des Lymphapparates“ vorgezogen. Gegen die in der amerikanischen (vgl. das neuere Referat von WALLHAUSER) und englischen Literatur oft gebrauchte Bezeichnung „Hodgkins disease“ muß der Einwand erhoben werden, daß die von HODGKIN im Jahre 1832 beschriebenen Fälle, soweit sich heute überhaupt noch feststellen läßt, offenbar nur zum geringsten Teil Lymphogranulomatosen waren. Es sei abermals an den Ausspruch VIRCHOWs erinnert, „daß HODGKINs Zusammenstellung wenig kritisch ist, denn es finden sich darunter tuberkulöse, krebssige, möglicherweise syphilitische Fälle und der Rest ist wenig genau beschrieben“. — Aus ähnlichen Gründen erweist sich auch die Verwendung des von BILLROTH 1869 geprägten Namens „malignes Lymphom“ für unser Krankheitsbild als ungeeignet, da er ganz verschiedene Prozesse, insbesondere auch die Lymphosarkomatose umfaßt. — Die in der französischen Literatur gelegentlich verwendete Bezeichnung „Adénie éosinophile prurigène“, die von FAVRE vorgeschlagen wurde, dürfte kaum geeignet sein, die kurze und prägnante Bezeichnung Lymphogranulomatose zu verdrängen (vgl. hierzu auch FOULON). Zur Vermeidung von Mißverständnissen wäre es sehr erwünscht, daß die Bezeichnung „Lymphogranulomatosis inguinalis“ für die an eine Genitalaffektion sich anschließende Erkrankung der Leistendrüsen (Maladie de NICOLAS-FAVRE) endlich aufgegeben würde. FAVRE selbst weist diesen von ihm seinerzeit vorgeschlagenen Namen gegenwärtig zurück, da er eben zu Verwechslungen Anlaß gibt. Die neuerdings oft gebrauchte Bezeichnung „Poradenitis inguinalis“ bringt die Sonderstellung dieses Krankheitsbildes jedenfalls weit besser zum Ausdruck und schützt vor Mißverständnissen.

Makroskopische Organveränderungen.

In der weit überwiegenden Zahl von Fällen ergibt die Obduktion einen charakteristischen, eindeutigen Befund. Neben den Zeichen starker Anämie und Kachexie besteht eine beträchtliche Vergrößerung vieler oder sogar aller äußerer und innerer Lymphknoten sowie ein mächtiger Milztumor.

Die Lymphknoten sind zu umfangreichen Paketen verschmolzen, innerhalb welcher die Grenzen der einzelnen vergrößerten Knoten meist noch gut erkennbar sind. Die Farbe der Schnittfläche ist (auch bei einzelnen Lymphknoten desselben Falles) verschieden; sie ist grauweiß oder graugelblich, oft herdweise rötlich gefleckt oder unregelmäßig gefeldert. Sehr charakteristisch sind kleinere oder größere, unregelmäßig-landkartenartig begrenzte, lichtgelbe oder schwefelgelbe, trockene, manchmal wie speckige Nekroseherde. Sie sind oft in vielen oder in den meisten Lymphknoten zu sehen, manchmal aber sehr spärlich und nur in einzelnen Lymphknoten zu finden. Die Konsistenz der Lymph-

knoten wechselt, in jüngeren Stadien sind sie eher weicher, manchmal markig, in den älteren Stadien und vor allem nach längerer Röntgenbestrahlung sowie bei Amyloideinlagerung (vgl. später) derber. Eine spontane (also nicht durch sekundäre Infektion erzeugte) Erweichung oder Einschmelzung der Lymphknoten ist dem Schrifttum zufolge sehr selten, E. FRAENKEL meinte, daß sie niemals vorkomme.

TRAUT sah bei einem 57jährigen Manne, der an einer (anatomisch sichergestellten) Lgr. litt, eine Erweichung der Lymphknoten vor dem linken Sternocleidomastoideus; Verimpfung des käsigen Inhaltes auf Meerschweinchen fiel negativ aus.

Ähnlich lagen die Verhältnisse in einer Beobachtung von LINSER, in welcher es zu einer Erweichung lymphogranulomatöser Lymphknoten in der rechten Supraclaviculargrube gekommen war. An eine Incision schloß sich geschwüriger Zerfall der Haut über den Lymphknoten an.

MASCHER sah bei einer 21jährigen Frau, die an einer gleichfalls anatomisch verifizierten Lgr. erkrankt war, eine Erweichung eines Drüsenpaketes in der rechten Supraclaviculargrube; Punktion ergab einen dicken Eiter, der auf Meerschweinchen verimpft wurde; Resultat negativ.

HERZ beobachtete in zwei Fällen eitrig-einschmelzende lymphogranulomatöse Lymphknoten, darunter einmal Durchbruch in einer alten Operationsnarbe.

Auch CALVERT und SANGUINETTI beschreiben Vereiterung retroperitonealer und iliacalear Lymphknoten bei Lgr. mit Bildung eines Psoasabscesses.

Die überaus charakteristische Veränderung der Milz bei Lgr. ist so oft beschrieben worden (vgl. auch die Darstellung von LUBARSCH im Handbuch, Bd. I, 2. Teil, S. 594), daß an dieser Stelle eine kurze Skizzierung genügt. Es besteht eine verschieden starke, oft sehr beträchtliche Vergrößerung des Organs, die Konsistenz ist vermehrt, die Kapsel herdweise verdickt, die Oberfläche glatt oder stellenweise buckelig, indem sich kleinere oder größere, gelbrötlich oder rot durch die Kapsel durchschimmernde Knoten oder Knollen flach vorwölben. Auf der Schnittfläche finden sich in der dunkelroten Pulpa in wechselnder Menge kleinere und größere Einlagerungen verschiedener Form und Farbe. Teils handelt es sich um gut begrenzte, grauweiße oder gelbweiße, häufig von roten Flecken und Streifen durchzogene, weiche Knoten, teils um kleine, miliare oder stecknadelkopfgroße, grauweiße Knötchen oder auch um unregelmäßig-eckige oder streifenförmige, verzweigte und verästelte Herde. In den größeren Knoten finden sich häufig die gleichen, landkartenartig begrenzten, trockenen, gelben Nekrosen, die in den Lymphknoten beschrieben wurden. Das eigenartige Aussehen der Schnittfläche hat bekanntlich zur Bezeichnung Porphyrmilz (BENDA) oder Bauernwurstmilz (JANZ) Veranlassung gegeben. Es sei aber betont, daß die Milz in ganz verschiedenem Grade ergriffen sein kann. Ich habe Fälle von Lgr. gesehen, in welchen die Milz nicht beteiligt war oder nur einen einzigen, kaum erbsengroßen Knoten typischen Baues einschloß (vgl. später), andererseits Fälle, in welchen die stark vergrößerte Milz von zahlreichen Knoten förmlich durchsetzt war oder einen mächtigen, den Eindruck einer Geschwulst hervorrufenden Knoten enthielt, so daß nur die Randpartien des Organes frei waren. (UDDSTRÖMER sah in einem Falle miliare Ausbreitung des Prozesses in Milz und Niere.)

Schon in der ersten Mitteilung über die Lgr. (1898) wurde angegeben, daß die gleichen Herde wie in der Milz sich in der Regel in der Leber, häufig auch in anderen Organen wie Knochenmark, Lunge, Niere finden. Diese Angabe wurde seither durch sehr zahlreiche Mitteilungen bestätigt

und durch Beschreibung sog. ungewöhnlicher Lokalisationen der Lgr. erweitert. Heute besteht wohl kein Zweifel darüber, daß, wie schon in meinem eingangs erwähnten Referate ausgeführt, diese ungewöhnlichen Lokalisationen um so gewöhnlicher werden, je genauer die makro- und mikroskopische Untersuchung aller Leichenorgane durchgeführt wird. Im folgenden sei eine allgemeine Übersicht über das einschlägige Schrifttum der letzten Jahre gegeben.

Lgr. des Rachens, der Tonsillen und des Oesophagus wird gewöhnlich als sehr selten bezeichnet. In einem Falle von KREN fanden sich im Sinus piriformis flache, weißliche, linsengroße Infiltrate mit



Abb. 1. Lymphogranulomatose der Tonsille. Übersichtsbild.

zentraler, kleiner grubiger Vertiefung. — SEREBRENNIKOFF konnte in keinem der 11 Fälle ihres Materiales, in welchen die Erkrankung mit Schwellung der Halslymphdrüsen begann, eine Lgr. der Tonsillen nachweisen. — PARREIRA und DE SOUSA berichten über eine Lgr. der Tonsillen und halten diesen Fall für den vierten der Weltliteratur. Nach meinen Erfahrungen ist aber Lgr. der Tonsillen, wie schon an anderer Stelle bemerkt, keineswegs so selten, fand sich z. B. unter den letzten 52 Fällen eigener Beobachtung fünfmal. Die Tonsillen sind in solchen Fällen vergrößert, manchmal scheibenförmig mit aufgeworfenem Rand oder exulceriert, so daß umfängliche (in einem Falle auch den Sinus piriformis in sich begreifende), unregelmäßig begrenzte Geschwüre mit fetzigem, mißfarbigem Grunde entstehen. Mehrmals hatte ich auch Gelegenheit, bei der Untersuchung von Probeexcisionen, die aus Tonsillen wegen Tumorverdacht gemacht worden waren, eine Lgr. (Abb. 1) festzustellen, noch ehe der übrige klinische Befund Anhaltspunkte für diese Diagnose ergeben hätte. — Des weiteren finden sich in dem eben erwähnten Material je ein Fall von Lgr. des Epipharynx und der Follikel am Zungengrund, diese sehr beträchtlich vergrößert waren. — Auch TERPLAN und MITTELBACH

beschreiben in einem Falle von Lgr. hanfkorn- bis linsengroße Granulome am Zungenrund und an der Oberfläche der Tonsillen. In einer auch in anderer Hinsicht einzigartigen Beobachtung von W. FISCHER (vgl. später) bestand eine Lgr. der Parotis. Über Lgr. der Tonsille vgl. auch die Mitteilungen von RICHTER und PALTAUF jun.

Was die Beteiligung der Speiseröhre anlangt, so beschreibt LIGNAC bei einer 65jährigen Frau ein lymphogranulomatoses Geschwür des Oesophagus, das einem Carcinom täuschend ähnlich sah. Eine ähnliche Beobachtung liegt aus früherer Zeit von HEDINGER vor.

Er fand bei einer 30jährigen Frau im oberen Teil des Oesophagus einen großen Tumor nach Art eines Carcinoms, der sich mikroskopisch aber als Lgr. erwies. HEDINGER gab

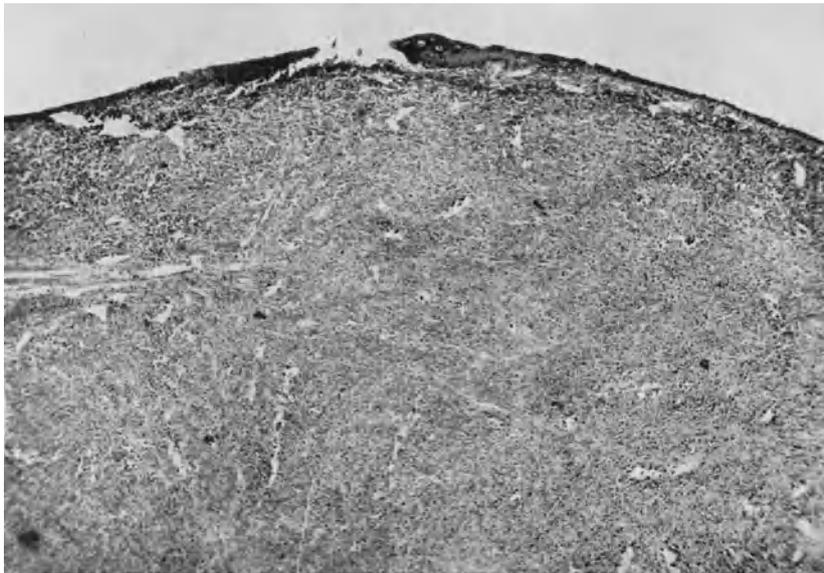


Abb. 2. Lymphogranulomatose in der Wand des Oesophagus. Übersichtsbild.

der Vermutung Raum, daß die eigentümliche Lokalisation und starke, tumorförmige Ausbreitung des Lymphogranuloms auf den durch die starke Röntgenbestrahlung ausgeübten Reiz zurückzuführen sein könnte. — In dem schon genannten Falle von KREN zeigte der Oesophagus flache, weißliche Plaques mit kleinen, grubigen Vertiefungen oder Geschwüren. — In einem der von WEBER beschriebenen Fälle von Lgr. der Lungen war die Schleimhaut des Oesophagus an der vorderen Wand in ihrer Mitte wie gestrickt. Zwischen derben, grauweißlichen Zügen fanden sich kleinere und größere Aussackungen. Hier und oberhalb der Cardia saßen grauweißliche, in die Lichtung der Speiseröhre vorspringende, flache Erhabenheiten. — In jüngster Zeit berichtet CHIOLÉRO über eine primäre, isolierte Lgr. der Speiseröhre. Der Oesophagus war in seiner Mitte in der Höhe der Bifurkation der Trachea auf eine Strecke von 10 cm durch eine beträchtliche Verdickung seiner Wand verengt; man sah hier knötchenförmige Einlagerungen, die Oberfläche war teilweise exulceriert. Das makroskopische Bild entsprach einem Carcinom, histologisch fand sich eine typische Lgr. — Einer meiner Fälle wies in der oberen Hälfte des Oesophagus zahlreiche, verschieden große, bis kirschengroße Buckel und Wülste auf, welche aus lymphogranulomatösem Gewebe (Abb. 2) bestanden.

Über Lgr. des Magens liegen sehr zahlreiche Mitteilungen im Schrifttum vor (Literatur bei CORONINI sowie in den meisten der im folgenden genannten Arbeiten). Allerdings sollten hier eigentlich nur jene Fälle Platz finden, in welchen die Erkrankungsherde sich selbständig in der

Magenwand entwickeln und nicht durch Übergreifen des Prozesses von benachbarten Lymphknoten oder von der Milz (Abb. 3) aus zustandekommen; im einschlägigen Schrifttum wird aber diese Unterscheidung meist nicht durchgeführt. In der Mehrzahl der Fälle finden sich im Magen recht charakteristische, schüssel- oder kraterförmige Geschwüre mit hartem, wallartig aufgeworfenem Rand, die bisweilen eine große Ausdehnung aufweisen (FROBOESE, VASILIU), ja vereinzelt sogar fast die ganze Innenfläche des Magens einnehmen (BAUMGARTNER). — Nicht

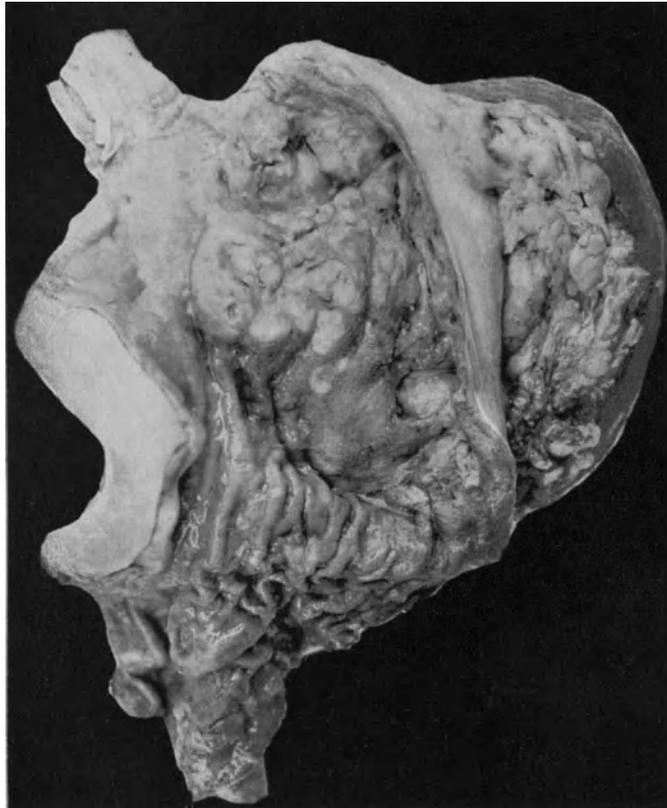


Abb. 3. Übergreifen einer Lymphogranulomatose der Milz auf den Magen.

selten finden sich in der Magenwand umfängliche, mandarinen- oder hühnereigroße Knoten, die sich gegen das Lumen zu vorwölben und auf der Kuppe oft kleine Geschwürchen tragen, oder flache Infiltrate, so daß die Innenfläche des Magens hirnwindungsähnliche Wülste aufweist, ein Befund, den namentlich DUDITS für charakteristisch hält. Manchmal sind tumorartige Knoten und Geschwüre gleichzeitig vorhanden (BIANCHI). Fälle von Lgr. des Magens wurden in neuerer Zeit von DROPE, THIEMER, KLIMA, SUSSIG, MITTELBACH, SINGER u. a. mitgeteilt, vgl. hierzu auch die Darstellung von KONJETZNY im Handbuch, Bd. IV, 2. Teil, S. 1060. — Wiederholt wurden einschlägige Fälle unter der Annahme eines Magentumors operiert, vgl. die Fälle von STEINDL, NEUBER, KAN, FROBOESE, VASILIU, DUDITS.

Die Lgr. des Darmtraktes (Literatur bei SIEGMUND, Handbuch, Bd. IV, 3. Teil, S. 400, CORONINI und in den im folgenden angeführten

Arbeiten) befällt vorzugsweise die oberen Abschnitte des Dünndarmes (Duodenum und oberes Jejunum), findet sich aber nicht so selten in den peripheren Abschnitten, so im Ileum (NOWICKI, WALD) und im aufsteigenden Dickdarm (CORONINI), in der Gegend der BAUHINSCHEN Klappe (HEILMANN, GOEDEL sowie eine eigene Beobachtung), im Ileum, Coecum und Colon ascendens (KHANOLKAR-VASANT¹), in der Flexura sigmoidea (OMODEI-ZORINI), im Rectum (SCHLAGENHAUFER, HAUCK, SUSSIG, SIEGMUND, TERPLAN-MITTELBACH). In den meisten Fällen handelte es sich um flächenhaft ausgebreitete, oft ringförmig das Darmrohr umgebende Geschwüre mit wallartig aufgeworfenem, ziemlich hartem, manchmal aber weichem, fetzigem Rand und unebenem, bröckligem Grund. Bisweilen liegen flache, beetförmige, wenig erhabene Plaques oder tumorförmige Bildungen vor (JOSSELIN DE JONG, OMODEI-ZORINI, HEILMANN, WALD), die das Darmrohr verlegen (OGLOBLINA) oder zu einer Invagination Veranlassung geben können (HAMMELMANN). In einzelnen Fällen war es durch Arrosion großer Arterien im Grund von lymphogranulomatösen Geschwüren des Jejunums zu einer tödlichen Darmblutung (PALTAUF jun., BAUMGARTNER, SIEGMUND, FELLER) oder durch Perforation eines Geschwüres zu Peritonitis gekommen. — Weitere Mitteilungen über Lgr. des Darmes liegen von KREN, KLIMA, BIEBL², VASILIU, HAYDEN und APFELBACH, DROPE, DUDITS, WEBER und BODE, L. POPPER vor. JOSSELIN DE JONG gab auf Grund der bis 1925 beschriebenen Fälle der Meinung Ausdruck, daß das männliche Geschlecht mehr zur Darmlymphogranulomatose disponiert sei als das weibliche; inzwischen sind aber mehrere Fälle bei Frauen bekannt geworden (CORONINI, SIEGMUND, FELLER, zwei eigene Beobachtungen), so daß bei dieser Lokalisation der Lgr. die Geschlechter in gleicher Weise beteiligt sein dürften wie bei anderem Sitz der Erkrankung.

In der Leber tritt die Lgr. sehr häufig in Form kleiner Knötchen oder Streifen auf. Manchmal findet man an der Oberfläche des Organes größere, bis handtellergröße, unregelmäßig-landkartenartig begrenzte, leicht über die Umgebung vortretende, gelbweiße Herde, denen am Durchschnitt große Knoten gleichen Baues und gleichen Aussehens entsprechen wie in der Milz beschrieben. In einzelnen Fällen sieht man breite, weiße Mäntel in der Umgebung der Gallengänge (dieselben ringförmig einengend, CORONINI) oder längs der Verzweigungen der Pfortader, so daß ähnliche Bilder wie bei der Peripylephlebitis gummosa zustandekommen (Peripylephlebitis lymphogranulomatosa, SCHMORL, TERPLAN-MITTELBACH). In anscheinend seltenen Fällen kommt es durch fibröse Umwandlung des lymphogranulomatösen Gewebes zur Bildung von Narbenzügen, die der Leber das Aussehen einer syphilitischen Lappenleber (GRUBER, WEIS und E. FRAENKEL, abgebildet im Handbuch I/1, S. 355) oder sogar, wie in einer eigenen Beobachtung, einer atrophischen

¹ Die genannte Darmpartie war in eine tumorförmige Masse umgewandelt; histologisch fanden sich einige Abweichungen von dem gewöhnlichen Befund, auch bestanden gleichzeitig dysenterische Geschwüre im Dickdarm.

² In diesem Falle fanden sich in einem durch Resektion gewonnenen Darmstück zum Teil geschwürig zerfallene Tumorfiltate (mit Perforation), die histologisch aus Lymphozyten und Plasmazellen ohne große Zellen, Riesenzellen oder eosinophile Zellen bestanden. Die Diagnose muß wohl als fraglich bezeichnet werden.

Cirrhose, geben. GRUBER¹ führt diese Narbenbildungen auf eine Fernwirkung der Röntgenbestrahlung zurück, WEIS und FRAENKEL sprechen die Bildung des zellarmen Narbengewebes als Heilungsvorgang an. Eine eingehende Darstellung der Lgr. der Leber, und zwar besonders der Leberpforte findet sich in der Arbeit von CORONINI sowie in dem Kapitel von GRUBER im Handbuch V/1, S. 604. (An beiden Stellen zahlreiche Literaturangaben.) FOULON unterscheidet folgende Formen der Erkrankung: 1. Lgr. der Leberkapsel, 2. portale Granulomknoten, 3. portale granulomatöse Infiltrationen, 4. spezifische portale Lymphangitis, 5. diffuse Lgr. der Leber.

Übergreifen der Lgr. des Magens, obersten Dünndarmes oder retroperitonealer Lymphknoten auf das Pankreas ist keineswegs selten, während selbständige Erkrankung dieses Organes anscheinend nur ausnahmsweise beobachtet wurde, z. B. lymphogranulomatöse Infiltrate im Körper des Pankreas bei TERPLAN-MITTELBACH, hühnereigroße, tumorähnliche Bildung im Kopf des Pankreas in einem Falle von UDDSTRÖMER; vgl. ferner die Darstellung von GRUBER im Handbuch V/2, S. 431 (eine eigene einschlägige Beobachtung steht mir nicht zur Verfügung).

Die makroskopische Ausbreitung der Lgr. in den Atmungsorganen hat E. FRAENKEL im Handbuch I/1, S. 356 in Kürze zutreffend geschildert, die Lgr. der Lungen und des Brustfelles hat durch VERSÉ eine sehr eingehende Besprechung erfahren (Handbuch III/3, S. 280), so daß sich ein genaueres Eingehen auf diesen Gegenstand erübrigt.

Die Trachea wird nicht selten durch angrenzende, an Lgr. erkrankte Lymphknoten zusammengedrückt und immer mehr verengt, bisweilen greift die Erkrankung von den Lymphknoten auch auf die Wand der Trachea über. Hingegen ist selbständige, d. h. unabhängig von benachbarten Lymphknoten entstehende Lgr. der Trachea und des Larynx dem Schrifttum und eigener Erfahrung zufolge offenbar selten. In solchen Fällen finden sich in der Wand des Kehlkopfes, bzw. der Luftröhre knotenförmige oder weniger gut umschriebene, beetförmige Einlagerungen wechselnder Größe, die sich gegen das Lumen zu vorwölben (Abb. 4).

Lgr. der Lungen und der größeren Luftröhrenäste ist entgegen einer vielfach geäußerten Ansicht gewiß nicht selten, vielmehr als häufig zu bezeichnen. VERSÉ nimmt auf Grund seines eigenen Materiales und einer Durchsicht der Literatur an, daß die Lungen ungefähr in einem Drittel der Fälle von Lgr. mitbeteiligt sind, eine Schätzung, die sicherlich zutreffen dürfte (vgl. auch UDDSTRÖMER). Das makroskopische Bild ist sehr vielgestaltig. In einer Reihe von Fällen finden sich umfängliche, selbst einen ganzen Lappen einnehmende Knoten, die, wie auch WEBER angibt, oft einen lappigen Aufbau erkennen lassen und namentlich eine lappige Begrenzung zeigen. Solche Fälle bieten klinisch das Bild eines Lungentumors und können auch bei der Obduktion ein Lungencarcinom vortäuschen. In anderen Fällen finden sich verschieden breite, grau-

¹ In diesem Falle lag allerdings „eine nahezu völlige Verdrängung des lymphogranulomatösen Gewebes“ vor. Die Diagnose konnte nur auf Grund der Anamnese und eines in früherer Zeit an einem excidierten Lymphknoten erhobenen histologischen Befundes gestellt werden. Die damalige Untersuchung hatte aber nur „ein nicht ganz typisches Bild von Lgr.“ ergeben.

weiße Streifen und Züge, die, den Ästen der Luftröhre folgend und meist auf diese übergreifend, sich im Lungengewebe ausbreiten. Dabei kann die Wand der Bronchien vollständig durchwachsen und ihr Lumen durch lymphogranulomatöses Gewebe verschlossen werden. Manchmal sieht man multiple, kleinere und größere, etwa bis haselnuß- oder kirschengroße Knoten in mehreren Lappen; oft sind die verschiedenen Formen, die knotenförmigen, geschwulstähnlichen Bildungen und die streifenförmigen Infiltrate, in mannigfacher Weise miteinander kombiniert. Seltene Komplikationen werden von WEBER beschrieben, so in zwei Fällen Einwachsen des lymphogranulomatösen Gewebes in die Vena anonyma dextra, so daß polypöse, das Lumen der Vene einengende

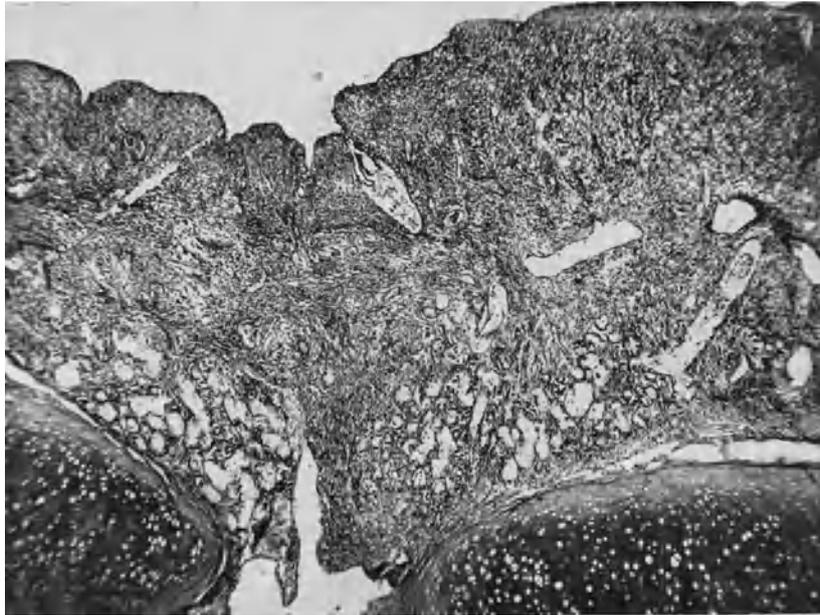


Abb. 4. Lymphogranulomatöses Gewebe in der Schleimhaut der Trachea. Übersichtsbild.

Bildungen entstanden, ferner in einem Falle kaverneröser Zerfall eines großen Knotens in der Lunge, sei es durch Infektion vom Bronchus aus, sei es infolge starker Röntgenbestrahlung. (Ähnliche Fälle sind bei VERSÉ, l. c. S. 320 zitiert, vgl. hierzu auch BOUSLOG und WASSON, UDDSTRÖMER.) Ob die vereinzelt mitgeteilten Fälle von miliärer Lgr. der Lungen (z. B. GSELL, SCHIOTTELIUS) tatsächlich diese Deutung gestatten, scheint mir nicht ganz sicher zu sein.

Im Falle von GSELL fand sich neben größeren, weißlichen, weichen Knoten in Leber und Milz eine über den ganzen Körper disseminierte, knötchenförmige, miliäre Granulombildung. Das Granulationsgewebe wird von einer Lymphozytenansammlung mit großen, gewucherten epitheloiden Zellen, Fibroblasten, Capillaren und einem Netz von Bindegewebsfasern gebildet. Meist in der Mitte der Herde ist eine amyloidartige Substanz in Streifen- und Schollenform eingelagert.

Unter den mannigfachen Bildern, unter welchen uns die Lgr. der Pleura entgegentritt (knötchen- oder knotenförmige Bildungen, flächenhaft sich ausbreitende Infiltrate usw., vgl. VERSÉ l. c.), möchte ich hier besonders jene Formen hervorheben, die E. FRAENKEL (l. c.) treffend kennzeichnet als „Bildungen ganz beträchtlicher, wie bei Perlsucht

auftretender Knoten an der Pleura costalis und pulmonalis, wodurch das Rippen- und Lungenfell ein grobhöckeriges Aussehen gewinnt“.

In einem derartigen Falle eigener Beobachtung fand sich an der Oberfläche des Unterlappens der rechten Lunge, teilweise dem Lungenrande folgend, eine Kette erbsen- bis kirschengroßer, harter Knoten, die aus einem grauweißen oder graurötlichen Gewebe bestanden. Gleichbeschaffene Knoten saßen an der Oberfläche des rechten Ober- und linken Unterlappens. Auch in der Pleura costalis, dem Verlaufe mehrerer Rippen folgend, fanden sich umfängliche, geschwulstähnliche Wülste. Makroskopisch ist in solchen Fällen die Verwechslung mit Tumoren sehr naheliegend.

Auch im Herzmuskel werden gelegentlich Herde lymphogranulomatösen Gewebes gefunden.

Eine ältere einschlägige Beobachtung stammt von SCHLAGENHAUFER. KREN sah in einem Falle sehr ausgebreiteter Lgr. multiple, derbe, grauweiße Infiltrate im Herzmuskel, von welchen eines sich auf den rechten Vorhof und die Vena cava superior erstreckte. In jüngster Zeit hat MOUSSON über einen Fall generalisierter Lgr. berichtet (vgl. später), in dem der Herzmuskel von kleineren und größeren, bis bohnen großen, knotenförmigen Herden durchsetzt war. Ein ähnlicher Befund wurde in dem Falle von JORDAN-SCHAMSCHIN-STAROFF erhoben.

Das Epikard war in zwei Fällen von LIGNAC an der Erkrankung beteiligt. In einem dieser Fälle fanden sich an der Hinterfläche des Herzens entlang den Gefäßen strangförmige Wülste und Knoten, die der Verfasser durch Ausbreitung der Lgr. auf dem Lymphwege per continuitatem erklärt. Er spricht daher von einer Perilymphangitis granulomatosa. Ich möchte dazu bemerken, daß man gelegentlich im subepikardialen Fettgewebe ausgebreitete, flächenhafte und knötchenförmige Ansammlungen lymphatischen Gewebes antrifft, ohne daß eine Erkrankung des blutbildenden Apparates bestünde.

TERPLAN-MITTELBACH sahen mehrmals eine Perikarditis, bzw. Pleuropericarditis lymphogranulomatosa. Besonders ausgebreitet scheint die Affektion in ihrem Falle 10 gewesen zu sein, von dem sie folgende Beschreibung geben:

„Zahlreiche, über einkronenstückgroße, miteinander zusammenfließende, derbe, grauweiße Granulome von 1—2 cm Dicke im Epikard des rechten Ventrikels. Ähnliche, vielfach beertartig gelagerte Granulome an der Vorderfläche des linken Ventrikels, in mehr disseminierter Form an seiner hinteren Fläche. Erbsengroße Granulome im Epikard auf dem Anfangsteil der Pulmonalis nebst einem breiteren, die ganze Pulmonalis umgreifenden Granulom von 6 : 4 : 2 cm. Aorta in der Brusthöhle vollkommen von Granulomassen eingemauert, ebenso Vena cava superior oberhalb des Vorhofes; ihr Lumen durch einwucherndes Granulom fast vollständig ausgefüllt. Im übrigen diffuse, fibrinöse Massen auf dem Epikard beider Kammern und Vorhöfe.“

Von den Veränderungen der kleinen Arterien und Venen im lymphogranulomatösen Gewebe soll bei Besprechung der histologischen Befunde die Rede sein. Große Blutgefäße erkranken bisweilen durch Übergreifen des Prozesses aus der Nachbarschaft, vgl. z. B. die oben erwähnten Beobachtungen (FELLER, PALTAUF jun., SIEGMUND), in welchen es bei Lgr. des Jejunums durch Arrosion größerer Arterien zu tödlichen Darmblutungen gekommen war, oder die eben genannten Fälle von WEBER (Einwachsen des lymphogranulomatösen Gewebes in die Vena anonyma). Auch TERPLAN und MITTELBACH sahen mehrmals Einwachsen des lymphogranulomatösen Gewebes in große Venen, so in die Vena anonyma, Vena jugularis, Vena cava superior (vgl. oben) sowie einmal Arrosion der linken Arteria carotis interna durch Nekrose lymphogranulomatöser supraclaviculärer und cervicaler Lymphknoten. Eine

analoge Komplikation bestand in einem Falle von KARLMARK: Bei einer Lgr. der inguinalen Lymphknoten war das Granulationsgewebe in die Arteria femoralis eingewachsen, so daß ein Aneurysma entstand. Durch Vereiterung der Gefäßwand (ausgehend von einer Hautnekrose über dem Aneurysma) war es zur Ruptur des Aneurysma und zu einer unstillbaren Blutung gekommen.

Über Lgr. des Harnapparates liegen nur wenige Mitteilungen im Schrifttum vor. Vereinzelt kleine Herdchen sind in den Nieren bei allgemeiner Lgr. verhältnismäßig häufig, hingegen sind größere Knoten offenbar selten. Makroskopisch sind solche Bildungen, wie auch E. FRAENKEL und STOERK angeben, in keiner Weise charakteristisch und von analogen Bildungen bei Leukämie oder Lymphosarkomatose nicht zu unterscheiden. Lgr. der Ureteren und der Harnblase kann durch Übergreifen des Prozesses aus der Nachbarschaft zustande kommen, wie dies z. B. durch eine Beobachtung von TERPLAN-MITTELBACH und durch einen Fall eigener Beobachtung (mitgeteilt von BLATT und MARKUS) illustriert wird.

Eine besonders schwere Affektion der Harnblase bestand in dem Falle von SZENES; die Wand der Blase war stark verdickt, „die Oberfläche der Schleimhaut fast der ganzen hinteren Blasenwand flach gehöckert, welchen Vorwölbungen ein grauweißes Aftergewebe zugrunde liegt, das sich auch zwischen die Bündel der Blasenmuskulatur verfolgen läßt. Mehrere aus dem gleichen Gewebe gebildete, flache, beetartige Knoten in der übrigen Blasen Schleimhaut.“ Ältere Mitteilungen über Lgr. der Harnblase und Ureteren sind in meinem eingangs erwähnten Referate ausgeführt, vgl. hierzu auch den Fall von KREN. Von neueren Beobachtungen sei z. B. jene von LEWINSKY genannt, in welcher sich erbsengroße, tumorartige Knoten im Harnblasenboden und in der Urethra fanden; ähnliche Befunde beschreiben TERPLAN und MITTELBACH. In einem Falle von UDDSTRÖMER fand sich ein flächenhaftes Infiltrat im Bereiche des Trigonums mit oberflächlicher Nekrose, ferner ein flaches, exulceriertes Infiltrat der Schleimhaut. Auch der linke Ureter war ergriffen, wodurch es zu einer linksseitigen Hydronephrose gekommen war.

In dem Falle von BLATT und MARKUS waren auch die Samenblasen und Prostata von dem lymphogranulomatösen Gewebe umwachsen und durchwachsen, so daß makroskopisch das Bild eines Carcinoms vorgetäuscht wurde.

Über Lgr. des Penis liegen zwei Beobachtungen von BARUCH vor, von welchen aber eine als äußerst fraglich bezeichnet werden muß.

In einem Falle (66jähriger Mann) bestanden auf der rechten Seite der Glans penis ein zehnpfennigstückgroßes Geschwür, das bis an die Harnröhrenmündung heranreichte, und eine enorme Vergrößerung der inguinalen Lymphknoten. Die histologische Diagnose schwankte zwischen Rundzellensarkom, Tuberkulose und „Lymphomatose“. Im weiteren Verlaufe traten Lymphknotenschwellungen am Halse, in der Achselhöhle und Leistenbeuge, sowie Vergrößerung der Milz und Leber auf. 1 Jahr nach der Operation Exitus, keine Obduktion. Der Fall wurde nachträglich (vielleicht mit Recht) als Lgr. gedeutet. Weit weniger wahrscheinlich ist aber diese Diagnose in dem zweiten Falle, in welchem bei einem 38jährigen Manne Fisteln und Narbenstränge im Bereiche des Penis gefunden wurden. Die histologische Diagnose lautete ursprünglich Elephantiasis? Sarkom? Der Patient ist 10 Jahre später an einer Lungenkrankheit gestorben. Die nach Beobachtung des ersterwähnten Falles neuerlich vorgenommene Revision der histologischen Präparate ergab „eine gewisse Ähnlichkeit mit der oben beschriebenen Lgr., die zu diagnostizieren uns aber jeder Anhaltspunkt fehlt“. — Es wäre wohl richtiger, solche Fälle nicht zur Lgr. zu zählen.

Lgr. des Hodens und Nebenhodens ist anscheinend selten, TERPLAN und MITTELBACH fanden in einem Falle im Hoden neben käsiger Tuberkulose typische Granulomknoten.

Über Lgr. des weiblichen Genitales liegen einige Mitteilungen vor. So waren in dem oben angeführten Falle von SZENES Uterus, rechte Tube und beide Ovarien an der Erkrankung beteiligt.

Im Fundus des Uterus fanden sich subserös mehrere flache, weiße Knoten; das rechte Ovar war in einen mannsfaustgroßen, grobhöckerigen Tumor umgewandelt; das linke Ovar, über walnußgroß, enthielt mehrere umschriebene Knoten; die Wand der rechten Tube war diffus verdickt, ihr Lumen verengt.

SZENES konnte im Schrifttum sechs Fälle von Lgr. des weiblichen Genitales finden, welchen noch die Beobachtungen von MOUSSON, UDDSTRÖMER und TERPLAN-MITTELBACH hinzuzufügen wären.

MOUSSONS Fall wurde klinisch von BLOCH als Mycosis fungoides diagnostiziert, hat sich aber „nachträglich bei histologischer Untersuchung als generalisierte Lgr.“ erwiesen; der histologische Befund zeigte allerdings manche Besonderheiten. In die Wand des Uterus und in die Ovarien waren kleine Knötchen eingelagert, die aus lymphogranulomatösem Gewebe bestanden. — Im Falle UDDSTRÖMERS war der Uterus vergrößert, seine Wand verdickt und ziemlich weich.

Weiters ist eine Beobachtung von LEWINSKY anzuführen. Hier fand sich in der Portio uteri eine umfängliche, zentral zerfallene Tumormasse, die sich auf die Cervix erstreckte und vollständig den Eindruck eines Carcinoms machte; auch die Tuben waren verdickt.

In der Brustdrüse tritt die Lgr. gelegentlich in Form großer Knoten auf, die ein Carcinom vortäuschen und auch unter dieser Diagnose operativ entfernt werden. Ein einschlägiger Fall wurde von KÜCKENS mitgeteilt; er betrifft ein 16jähriges Mädchen, bei dem die rechte Brustdrüse und die unterliegende Muskulatur weithin von grauweißlichen Gewebsmassen durchsetzt waren. Interessant ist die Beobachtung von RISAK-KREIBIG:

Bei einer 67jährigen Frau bestand eine Vergrößerung der rechten Brustdrüse und der rechtsseitigen axillaren Lymphknoten; die Mamilla war eingezogen, unter ihr tastete man derbe Gewebstreifen. Unter der Diagnose Carcinom wurde die Radikaloperation ausgeführt, die histologische Untersuchung ergab Lgr. 16 Monate später traten eine Verhärtung in der linken Brustdrüse und eine Kette stark vergrößerter, bis in die linke Axilla reichender Lymphknoten auf; auch die Milz war vergrößert. Unter Röntgenbehandlung bildeten sich die Schwellungen zurück.

Einen weiteren Fall berichtet SCHULTZ; hier war die rechte Brustdrüse von zahlreichen bohnen- bis walnußgroßen, graugelben Knoten durchsetzt. — Einlagerung kleinerer Knötchen in der Mamma ist bei allgemeiner Lgr. nicht selten (vgl. SCHULTZ und mehrere Einzelbeobachtungen, wie z. B. den schon angeführten Fall von MOUSSON).

Die Lgr. des Zentralnervensystems hat eine besonders sorgfältige, monographische Bearbeitung durch EUGÉNIS erfahren. Er konnte aus dem Schrifttum bis zum Jahre 1928 einschließlich einer eigenen Beobachtung 55 Fälle zusammenstellen, in welchen in gleicher Weise wie in den in seiner Arbeit noch nicht verwerteten Fällen von SCHAEFFER-HOROWITZ, DELIUS, HARE-LEPPER-WEBER, MANN-MATHIAS, JOHNSSON, WEIL, KNOFLACH, BLAKESLEE, BODECHTEL-GUIZETTI, BOTTALIGA die Lgr. meist nur die Rückenmarkshäute, weit seltener die Hirnhäute befallen hatte. Es fanden sich in diesen Fällen auf kleineren oder größeren Strecken der Dura mater knotige, tumorförmige Massen, die manchmal, wie z. B. in einem an anderer Stelle abgebildeten Falle eigener Beobachtung, die harte Rückenmarkshaut in ihrer ganzen Ausdehnung einnahmen. EUGÉNIS stellt fest, daß das Gehirn durch Lgr.-Knoten der Meningen oder der Schädelknochen komprimiert werden kann, daß aber

öfter Lgr.-Knoten auch in der Hirnsubstanz selbst entwickelt sind. Im Gegensatz hierzu fand er niemals Lokalisation der Lgr. innerhalb der Rückenmarkssubstanz verzeichnet, vielmehr handelte es sich in den zahlreichen Fällen stets um Lgr. der Meningen, besonders der Dura mater oder des periduralen Raumes, wodurch Erscheinungen einer Kompressionsmyelitis, bzw. von Querschnittsläsionen hervorgerufen werden.

Eine besondere Stellung nimmt ein Fall von KÖRNYEY ein: Bei einer 49jährigen Frau mit Lgr. bestand gleichzeitig eine aufsteigende Lähmung und KORSAKOWSCHE Psychose. Da im zentralen und peripheren Nervensystem spezifische Veränderungen der Lgr. fehlten, nimmt Verfasser an, daß „die neuralen Vorgänge als Ausdruck einer allgemeinen toxischen Schädigung aufgefaßt werden müssen“, die auch in einer Porphyrurie zum Ausdruck kam.

In zwei Fällen meines Materiales (einer derselben ist in der Monographie von EUGÉNIS wiedergegeben) war die Hypophyse von lymphogranulomatösen Gewebsmassen auf der Dura mater der Schädelbasis umwachsen und teilweise durchwachsen. Ähnliche Verhältnisse scheinen in den Beobachtungen von GRAEFF und FAHR bestanden zu haben.

Auch in der Schilddrüse und in den Nebennieren sieht man gelegentlich knotenförmige Einlagerungen von lymphogranulomatösem Gewebe (KREN, MOUSSON, BONNE-LODDER, UDDSTRÖMER), die in meinen Fällen immer mit benachbarten Lymphknoten im Zusammenhang standen.

Eine keineswegs seltene Lokalisation der Lgr. bildet das Knochen-system (Literatur bei UEHLINGER, TETZNER, HABERLER, FRIEDRICH, BELOT, BRANDT, DRESSER, BEITZKE), und zwar nicht nur das Knochenmark, in welchem Knoten des spezifischen Gewebes bei allgemeiner Lgr. häufig anzutreffen sind, sondern auch die Corticalis. Alle Beobachter stimmen darin überein, daß in der größten Zahl der einschlägigen Fälle die Wirbelsäule, und zwar vor allem die untere Brust- und obere Lendenwirbelsäule (s. BODECHTEL und GUIZZETTI) ergriffen ist, dann folgen nach WEGEMER (vgl. auch UEHLINGER) Oberschenkel, Brustbein, Schädeldach, Rippen, Beckenschaufel, Schildknorpel.

Nach JENKINSON werden vor allem jene Knochen ergriffen, die reich an rotem Mark sind, während die Knochen mit spärlich rotem Mark relativ frei von lymphogranulomatösen Herden bleiben.

Die Erkrankung geht mit Zerstörung der Knochensubstanz einher, so daß die Wirbelsäule zusammensinkt, doch wird mehrfach auch Osteosklerose beschrieben, so daß „Elfenbeinwirbel“ entstehen (UEHLINGER, HABERLER, FLEISCHNER). WEGEMER meint aber, daß in diesen Fällen zu Unrecht von Osteosklerose gesprochen werde, denn es handle sich nicht um eine Verstärkung der Knochenbalken, sondern um bindegewebige Umwandlung, also um eine „Fibrosklerose“. Nur ganz ausnahmsweise, wie in einem Falle von HULTÉN, liege wirklich teilweise echte Sklerosierung vor. Die Röntgenologen halten jedoch auf Grund ihrer Befunde an einer wirklichen Sklerosierung der Knochen bei Lgr. fest.

Gelegentlich kommen mehr weniger ausgebreitete, lymphogranulomatöse Infiltrate im Periost vor („Periostitis lymphogranulomatosa“).

Daß Lgr. des Knochensystems schon im allerfrühesten Kindesalter auftreten kann, beweist die später zu besprechende Beobachtung von PRIESEL und WINKELBAUER, in welcher sich bei einem 4 $\frac{1}{2}$ Monate alten Mädchen ausgebreitete, mächtige lymphogranulomatöse Infiltrate in verschiedenen Abschnitten des Skeletes teils periostal, teils zentral mit

ausgedehnter Zerstörung der Knochensubstanz fanden. (Eine eingehende Besprechung der Lgr. des Knochensystems findet sich in dem Handbuchartikel von BEITZKE.)

Die Haut zeigt bei allgemeiner Lgr. sehr häufig unspezifische Affektionen, insbesondere entwickelt sich sehr oft ein hartnäckiger Pruritus (daher der eingangs erwähnte Vorschlag, die Lgr. als Adénie prurigène zu bezeichnen) oder es treten Blasen, Papeln, Urticaria usw. auf. Wiederholt wurden ferner seit der ersten Beobachtung von S. GROSZ Herde des charakteristischen lymphogranulomatösen Gewebes in der Haut angetroffen; die einschlägigen Fälle bis zum Jahre 1919 sind von DÖSSEKKER sorgfältig zusammengestellt worden, weitere Literaturangaben finden sich bei KREN, ARZT, MOUSSON, HÖVELBORN, MILLER, RICHTER, JONES-ALDÈN u. a., vgl. auch die zusammenfassende Darstellung von SCHOENHOF. Die Lgr. der Haut kann (ebenso wie in anderen Organen) durch Weiterstreiten des Prozesses aus der Nachbarschaft oder durch selbständige Erkrankung des Hautgewebes zustande kommen; dementsprechend unterscheiden ARZT und RANDAK eine allochthone und eine autochthone Lgr. der Haut. Das makroskopische Bild ist sehr vielgestaltig. Bald handelt es sich um flächenhafte Infiltrate, bald um kleinere oder größere, tumorförmige Bildungen, die manchmal untereinander konfluieren und zu schweren Verunstaltungen des Gesichtes führen können (HÖVELBORN, NOBL). Sowohl die tumorförmigen als die flächenhaften lymphogranulomatösen Infiltrate der Haut zeigen eine Neigung zur Exulceration, so daß bisweilen umfangreiche Geschwüre mit verdickten, infiltrierten Rändern entstehen (ARZT, PLANNER). Es darf allerdings nicht unerwähnt bleiben, daß in mehreren Fällen, die als Lgr. der Haut beschrieben wurden, diese Diagnose durch den anatomisch-histologischen Befund nicht sicher gestellt, sondern nur mehr weniger wahrscheinlich gemacht werden konnte (z. B. GEIPEL-LINSER, BINE, JORDAN-SCHAMSCHIN-STAROFF). Nach SCHOENHOF bilden die in manchen Fällen von Lgr. der Haut beobachteten, tumorartigen Einlagerungen, die nicht den typischen histologischen Befund aufweisen und nach ARZT „vielleicht histologisch unausgereifte Formen“ darstellen, eine Brücke zwischen den unspezifischen und spezifischen Hautveränderungen der Lgr.

Schließlich sei noch hervorgehoben, daß oft die histologische Differentialdiagnose zwischen Lgr. der Haut und Mycosis fungoides überaus schwierig sein kann. Daher nehmen einzelne Autoren, wie z. B. ZIEGLER und neuerdings MOUSSON, eine nahe Verwandtschaft oder sogar Identität (MILLAS) beider Krankheitsbilder an und halten die Mycosis fungoides für eine besondere Abart der Lgr. Gegen diese Auffassung haben schon PALTAUF-ZUMBUSCH und in der Folge ARNDT, DÖSSEKKER, ARZT, HERXHEIMER-MARTIN u. a. Stellung genommen und auch wir möchten auf Grund eigener Untersuchungen dafür eintreten, daß die Lgr. und die Mycosis fungoides verschiedene Krankheiten darstellen, die sich nicht nur klinisch, sondern auch histologisch (wenn auch oft nur bei genauester Untersuchung) gut unterscheiden lassen.

Wie aus vorstehender Übersicht hervorgeht, kann tatsächlich nahezu jedes Organ gelegentlich Sitz lymphogranulomatöser Herde sein. Daß die Zahl der „ungewöhnlichen“ Lokalisationen der Lgr. im Verhältnis zum sog. klassischen Bild dieser Erkrankung im Laufe der Jahre immer

größer wurde, kann nicht wundernehmen, wenn man erwägt, daß die älteren Untersuchungen sich eben nur mit jenen Formen der Lgr. beschäftigten, die unter dem Bilde einer Systemerkrankung des lymphatischen Apparates einhergingen. Auf Grund der genaueren Kenntnis dieser generalisierten Lgr. wurde es dann möglich, auch andere Krankheitsbilder richtig zu beurteilen, die bis dahin falsch gedeutet wurden.

Nach dem heutigen Stand des Wissens muß z. B. die in allen älteren Abhandlungen gemachte Angabe, daß die Lgr., abgesehen von den Lymphknoten, in den allermeisten Fällen auch die Milz betrifft, richtig gestellt werden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß in einer ganzen Reihe einwandfreier Fälle von Lgr. die Milz vollkommen unverändert war, wenngleich dies nicht so häufig der Fall ist, wie bisweilen behauptet wird. In meinem Obduktionsmaterial der letzten Jahre verfüge ich über 52 Fälle sicherer Lgr. (über die Fälle, die ich an meinen früheren Arbeitsstätten zu obduzieren Gelegenheit hatte, stehen mir die Protokolle nicht mehr zur Verfügung). Unter diesen 52 Fällen befinden sich 10 Fälle, in welchen die Milz makroskopisch und mikroskopisch (bei Untersuchung mehrerer Stücke) frei von spezifischen Veränderungen war. Diese Zahl deckt sich genau mit einer Angabe von LUBARSCH, der unter 50 Fällen von allgemeiner Lgr. die Milz neunmal an dem Prozesse unbeteiligt fand. In dem Material von TERPLAN und MITTELBACH war allerdings die Milz schon unter 26 Fällen neunmal frei von Veränderungen, ebenso war in dem Material von UDDSTRÖMER die Milz nur in 63 % der Fälle an dem Krankheitsprozeß beteiligt. (Meine Erfahrungen stimmen auch insofern mit jenen von LUBARSCH überein, als ich in vereinzelt Fällen nur einen oder zwei ganz kleine Knoten lymphogranulomatösen Gewebes in der Milz antraf.) BUDAY gibt an, daß in seinem Material eine Porphyrmilz in allen generalisierten Fällen vorhanden war, hingegen in lokalisierten Fällen oder in solchen, die durch Komplikationen rasch zum Tode führten, fehlte.

Daß nicht in allen Fällen sämtliche oder auch nur die meisten Lymphknotengruppen des Körpers befallen sind, ist bekannt. Namentlich bei den sog. isolierten Lymphogranulomatosen, von denen noch die Rede sein soll, beschränkt sich die Erkrankung meist auf einzelne regionäre oder auf mehrere Lymphknotengruppen. Unter meinen 52 Fällen waren 37mal die Lymphknoten des Körpers in großer Ausdehnung von der Erkrankung ergriffen, in 11 Fällen lag nur eine Erkrankung der Lymphknoten einzelner Körperregionen vor, in zwei Fällen waren wenige Lymphknoten in der Nähe des erkrankten Magens befallen und in zwei Fällen, die noch eine besondere Erwähnung finden werden, wurde nur eine Erkrankung der Milz gefunden, während nahezu alle Lymphknoten frei waren. (Bei allen derartigen Angaben ist allerdings zu berücksichtigen, daß auch die sorgfältigste histologische Untersuchung niemals die ganze Milz und noch weniger sämtliche Lymphknoten erfassen kann.)

Bei diesem Sachverhalt wird man NEPRJACHIN nicht beipflichten können, wenn er eine Beobachtung als „eigenartige“ Lgr. bezeichnet, weil am stärksten die Lymphknoten der Bauchhöhle, die Leber und die Milz von der Erkrankung ergriffen waren. NEPRJACHIN faßt den Befund dahin zusammen, daß „die Organe elektiv betroffen waren, in denen sich das reticuloendotheliale System ... verteilt befindet“.

Von der Häufigkeit, mit welcher die einzelnen Organe von der Lgr. ergriffen werden, war schon vorstehend die Rede. Hier seien nur die

entsprechenden Angaben bezüglich der erwähnten 52 eigenen Fälle gemacht. Die Leber war 20mal beteiligt, und zwar stets in Fällen sehr ausgebreiteter Lgr. Es muß aber von vorneherein zugegeben werden, daß die Zahl der positiven Leberbefunde größer gewesen sein dürfte, wenn die mikroskopische Untersuchung an einer noch größeren Zahl von Stücken ausgeführt worden wäre. (TERPLAN und MITTELBACH fanden unter 27 Fällen 13mal Herde in der Leber.) In 15 Fällen unseres Materiales fand sich Lokalisation der Lgr. in den Lungen, darunter viermal in Form großer, tumorartiger Bildungen, so daß klinisch und teilweise auch anatomisch das Bild eines primären Lungentumors vorgetäuscht wurde (vgl. hierzu auch die oben erwähnten Angaben von VERSÉ; TERPLAN und MITTELBACH sahen unter 27 Fällen sechsmal Beteiligung der Lungen). In 11 unter unseren 52 Fällen fand sich Lokalisation der Lgr. im Magen-Darmtrakt, und zwar sechsmal im Magen, fünfmal im Dünndarm. Von anderen Organen seien noch die Nebennieren (3 Fälle), die Hypophyse (2 Fälle, vgl. oben), die Schilddrüse (2 Fälle), das Knochensystem (3 Fälle), Prostata und Harnblase (1 Fall) erwähnt.

Örtliche beschränkte Lymphogranulomatosen.

Eine größere Zahl von Mitteilungen im neueren Schrifttum beschäftigt sich mit der sog. isolierten („primären isolierten“), d. h. örtlich beschränkten Lgr. Die meisten einschlägigen Beobachtungen betreffen den Magen-Darmtrakt, wobei allerdings, wie auch CORONINI hervorhebt, vielfach zwischen den Fällen mit ausschließlicher und jenen mit überwiegender Beteiligung des Verdauungstraktes nicht unterschieden wird. Es würde sich ferner empfehlen, jene offenbar seltenen Fälle, in welchen die Lgr. von dem lymphatischen Gewebe des Magens bzw. Darmes ausgeht, von solchen Fällen zu trennen, in welchen die Erkrankung von der Milz oder von regionären Lymphknoten auf den Magen, bzw. Darm übergegriffen hat. Literaturzusammenstellungen über isolierte Lgr. des Magens und Darmes finden sich bei CORONINI, VASILIU, DUDITS, JOSSELIN DE JONG, OMODEI-ZORINI, weitere Einzelbeobachtungen wurden von WEBER-BODE, POPPER, NOVICKI mitgeteilt. In mehreren älteren Fällen sowie in jenen von VASILIU, THIEMER, JOSSELIN DE JONG wurde die Diagnose einer isolierten Lgr. des Magen-Darmtraktes auf Grund von Operationsbefunden gestellt, so daß eine anderweitige Lokalisation der Erkrankung nicht mit voller Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

In dem eigenen Material von 52 Fällen befinden sich zwei Fälle von Lgr. des Magens, von welchen einer tatsächlich als primäre Erkrankung dieses Organs aufzufassen ist (BAUMGARTNER), während im anderen Falle die Erkrankung von der Milz auf den Magen übergegriffen hatte (mitgeteilt von PALTAUF jun. und vom röntgenologischen Standpunkt aus von KOPSTEIN). In einem anderen (oben schon erwähnten Falle) handelte es sich um eine lokalisierte Lgr. des obersten Jejunums, die von benachbarten Lymphknoten ihren Ausgang genommen hatte (mitgeteilt von PALTAUF jun. und BAUMGARTNER).

Fälle von isolierter Lgr. der Lunge und der regionären Lymphknoten finden sich bei VERSÉ und bei WEBER, eine isolierte Lgr. der einen Mamma

sahen KÜCKENS und RISAK-KREIBIG (vgl. oben), isolierte Lgr. der Haut beschrieb HÖVELBORN usw.

Ich habe aber schon bei früherer Gelegenheit darauf hingewiesen, daß durch weitgehende Rückbildung der Krankheitsherde eine isolierte Lgr. vorgetäuscht werden kann. Eine Beobachtung aus jüngster Zeit liefert hierfür ein weiteres Beispiel:

Bei der Obduktion der Leiche einer 64jährigen Frau, die nach klinischer Mitteilung 3 Jahre nach operativer Entfernung eines angeblich malignen Tumors der inneren Nase und Kieferhöhle unter den Erscheinungen schwerster Kachexie gestorben war, fanden sich eine chronische Tuberkulose in beiden Oberlappen sowie eine akute disseminierte Miliartuberkulose beider Lungen und der Leber. Die Milz war stark vergrößert und bot das typische Bild einer Porphyrmilz dar; im ehemaligen Operationsgebiet war keine Veränderung nachweisbar. Histologisch fanden sich in der Milz ausgebreitete Nekrosen, in den erhaltenen Partien aber das typische Bild der Lgr., daneben gleichfalls eine akute Miliartuberkulose. Bei genauester Durchsichtung des ganzen Körpers konnten einige, leicht vergrößerte Lymphknoten am Hals, im Thorax und in der Bauchhöhle gefunden werden, die aber durchwegs nur tuberkulöse Veränderungen aufwiesen. Nur in einem kleinen bronchialen Lymphknoten waren auch die Zeichen der Lgr. nachweisbar, ferner fanden sich in diesem Lymphknoten, sowie in der Schilddrüse je ein größerer fibröser Herd. — Nachträglich wurde nun erhoben, daß die Frau $4\frac{1}{2}$ Jahre vor ihrem Tod eine „harte Geschwulst am Kieferwinkel“ hatte, die sich auf Röntgenbestrahlung zurückbildete. 1 Jahr später klagte sie über „verlegte Nase“. Als die Beschwerden sich steigerten, wurde die früher erwähnte Operation vorgenommen, das hierbei entfernte Material wurde leider nicht einer histologischen Untersuchung zugeführt. In der Folge traten wiederholt im Bereiche des Rachens kleine Knötchen auf, die bei histologischer Untersuchung den Befund von Granulomen, allenfalls Plasmomen gaben und sich auf Röntgen- und Radiumbestrahlung immer wieder zurückbildeten. — Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß in diesem Falle ursprünglich eine über mehrere Organe ausgebreitete Lgr. bestanden hatte, daß aber das lymphogranulomatöse Gewebe teils operativ entfernt worden war, teils sich unter einer lange währenden Röntgen- und Radiumbehandlung weitgehend zurückgebildet hatte. In diesem Sinne dürften wohl die fibrösen Herde in der Schilddrüse und in einem Lymphknoten sowie die ausgebreiteten Nekrosen in der Milz zu verwerthen sein. Alle diese Umstände bewirkten, daß sich bei der Obduktion das Bild einer isolierten Lgr. der Milz darbot.

Es ist ferner mehrfach festgestellt worden, daß manche zunächst isolierten Lymphogranulomatosen bei genügend lange fortgesetzter Beobachtung eine weitere Ausbreitung der Erkrankung aufweisen. So trat, wie oben erwähnt, in dem Falle isolierter Lgr. einer Mamma von RISAK-KREIBIG nach 16 Monaten offenbar der gleiche Prozeß in der anderen Mamma und in Lymphknoten und Milz auf. — STEINDL erhob bei einer 54jährigen Frau bei der Operation den Befund einer isolierten Lgr. des Magens, in der Folgezeit entwickelte sich bei der Kranken im Laufe von 4 Jahren eine fortschreitende, allgemeine Lgr.

Es kann des weiteren der Leichenbefund einer isolierten Lgr. auch dadurch zustande kommen, daß die betreffende Person interkurrent an einer anderen Erkrankung stirbt, während sich die Lgr. noch in der ersten Entwicklung befindet. In dieser Weise glaube ich folgende Beobachtung deuten zu müssen:

Bei der Obduktion der Leiche einer 78jährigen Frau, die an einem Lungenemphysem und schwerer Atherosklerose gestorben war, fand sich eine mäßig vergrößerte (15 : 12 cm), plumpe Milz, die an der Oberfläche zahlreiche erbsen- bis kirschkerne große, flache, knotenförmige Vorwölbungen aufwies. Am Durchschnitt sah man sehr zahlreiche kleine, bis haselnußgroße, braunrote Knoten, die durchwegs bei histologischer Untersuchung den Befund jungen lymphogranulomatösen Gewebes ergaben. Im übrigen Körper nirgends ein Zeichen von Lgr. — Ich glaube, mit der Annahme nicht fehlzugehen, daß sich hier

die Erkrankung noch im Anfangsstadium befunden hat und sich bei längerer Lebensdauer weiter ausgebreitet hätte.

Alle diese Erfahrungen scheinen mir dafür zu sprechen, daß es sich bei isolierten Lymphogranulomatosen meist nicht um eine dauernde Beschränkung des Leidens auf ein Organ¹, sondern sozusagen um Momentbilder handeln dürfte und daß auch in diesen Fällen, wenn nicht der Tod interkurrent eintritt, bzw. wenn die Krankenbeobachtung lange genug dauert, eine Ausbreitung der Lgr. in der gewöhnlichen Art nachgewiesen werden dürfte.

Histologische Veränderungen.

Die Diagnose der Lgr. stützt sich in erster Linie auf den spezifischen, pathognomonischen, histologischen Befund. In welchem Organ auch die Lgr. auftreten mag, immer kommt es zu herdweiser Entwicklung eines eigenartigen und charakteristischen Gewebes. Bei voller Entwicklung besteht es aus einem lockeren, bindegewebigen Stroma, in welchem in regelloser Verteilung Lymphocyten und Plasmazellen in wechselnder Menge, relativ spärlich polynukleäre Leukocyten, eosinophile Zellen (oft in sehr großer Menge), ferner epitheloide Zellen und vor allem jene bekannten großen Zellen liegen, deren Beschreibung aus der ersten Mitteilung (1898) wörtlich wiederholt sei. Es sind „größere, protoplasma-reiche Zellen mit großen, dunkel gefärbten Kernen, die nicht so selten mehrfach zu zweien und dreien oder auch gelappt erscheinen. Vereinzelt solche Zellen besitzen eine größere Anzahl (bis zu 5 und 6) Kernen. An manchen sind die Kerne auffallend groß, rund und enthalten sich mit Eosin tingierende Kernkörperchen oder, was seltener der Fall ist, die Kerne sind blaß gefärbt und enthalten einen oder zwei sich mit Eosin färbende Nukleolen. In der Mehrzahl sind sie aber chromatinreich. Diese Zellen liegen zumeist frei zwischen den Zügen lockeren Bindegewebes, auch denselben an und manchmal so innig, und sind auch mit plumpen Ausläufern versehen, daß sie mit dem Stroma in Zusammenhang zu sein scheinen.“

Diese Beschreibung (deren Wortlaut heute vielleicht schon etwas altertümlich klingt) dürfte die wesentlichen Eigenschaften der in Betracht kommenden Zellen wiedergeben; es handelt sich, mit wenigen Worten zusammengefaßt, um große Zellen mit einem oder mehreren großen, runden, eingebuchteten oder gelappten, dunkel färbbaren Kernen und reichlichem Protoplasma. Diese Zellen geben dem lymphogranulomatösen Gewebe sein charakteristisches Gepräge; nach wie vor halte ich die Diagnose Lgr. ohne den Nachweis dieser eigenartigen Zellen für unrichtig.

Ein weiteres charakteristisches Merkmal des lymphogranulomatösen Gewebes ist durch seine Neigung zu regressiven Metamorphosen gegeben, und zwar einerseits zu herdförmiger Nekrobiose bis zu vollkommener Verkäsung, andererseits zu fibröser Umwandlung, bzw. Hyalinisierung und herdförmiger Sklerosierung. Ich möchte ferner nicht unerwähnt

¹ In gleichem Sinne sprach sich ROUSSY auf dem 22. französischen Kongreß für Medizin aus: «Pour les formes localisées ou atypiques de la lymphogranulomatose j'admets avec les rapporteurs qu'il s'agit presque toujours, sinon toujours, de localisation prédominante et non point de 'formes localisées pures', puisque tôt ou tard apparaissent les lésions ganglionnaires cervico-axillaires ou autres.»

lassen, daß histologische Präparate, namentlich von Lymphknoten, infolge der Entwicklung umschriebener Herde des Granulationsgewebes, das das lymphatische Gewebe in größerer Ausdehnung ersetzt, oft ein gefeldertes Aussehen zeigen, das der Diagnose den Weg weisen kann.

Das geschilderte histologische Bild, das in manchen Fällen nicht in allen Organen in gleichem Grade anzutreffen ist, kann nach verschiedener Richtung variieren, so zunächst durch wechselnde Mengenverhältnisse der einzelnen eben genannten Zellarten. Die Gewebseosinophilie erreicht in vielen Fällen einen sehr hohen Grad, ist aber nicht selten nur wenig ausgesprochen oder fehlt sogar vollständig. Plasmazellen sind stets in

lymphogranulomatösem Gewebe vorhanden, im allgemeinen in mäßiger Menge, manchmal aber reichlich. Es muß jedoch ausdrücklich betont werden, daß sie niemals das Zellbild beherrschen und daß jene seltenen Fälle, in welchen das Gewebe vorwiegend oder ausschließlich aus Plasmazellen besteht (plasmacelluläre Granulome bzw. multiple Plasmome), von der Lgr. zu trennen sind, wenn sie ihr vielleicht auch nahe stehen mögen. Auch die Zahl jener großen Zellen, die das charakteristische Merkmal des lymphogranulomatösen Gewebes bilden¹, kann wechseln². Sie sind aber niemals nur vereinzelt vorhanden und ich bezweifle alle jene Fälle (und deren gibt es im Schrifttum eine größere Zahl), in welchen man erst bei Durchsicht zahlreicher Schnitte aus verschiedenen Organen da und dort eine Zelle findet, „die an die bekannten großen Zellen der Lgr. erinnert“ oder „ihnen entsprechen könnte“.

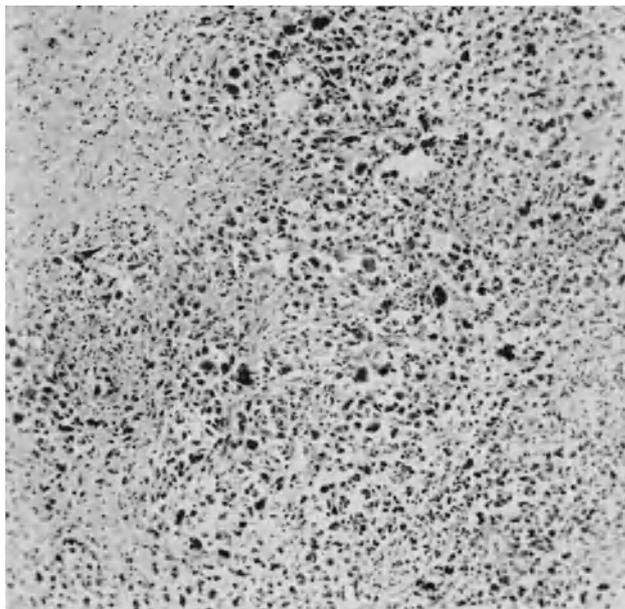


Abb. 5. Lymphogranulomatöses Gewebe mit besonders reichlichen großen Zellen. Übersichtsbild.

Andererseits gibt es aber bekanntlich sichere Fälle von Lgr., in welchen diese Zellen in besonders großer Zahl vorhanden sind, auch durch besondere Größe und Polymorphie auffallen (Abb. 5 und 6). Solche Bilder waren — unseres Erachtens zu Unrecht — wiederholt Veranlassung, diese Fälle

¹ Wenn BRANDT auf Grund der an einem Material von 14 Obduktionen und 20 Biopsien gesammelten Erfahrungen diese Zellen nicht für besonders charakteristisch für Lgr. hält, sondern sie „bloß als eine besondere, mit starken makrophagen Eigenschaften bedachte Reizform des Reticulums ansehen“ will, dürfte er unter den Pathologen wenig Zustimmung finden.

² CORDIER-CROIZAT-PLANCHU wollen beobachtet haben, daß diese Zellen spärlicher werden und ihr charakteristisches Aussehen verlieren, wenn sich eine Infektion auf eine Lgr. aufpfropft. Mir stehen entsprechende Beobachtungen nicht zur Verfügung.

von der gewöhnlichen Lgr. abzutrennen und als echte Blastome zu deuten¹ (vgl. später).

Des weiteren kann das histologische Bild des lymphogranulomatösen Gewebes durch besonders weit vorgeschrittene regressive Prozesse stark verändert, ja manchmal bis zur Unkenntlichkeit verwischt werden. Die kleinen, häufig multiplen, käsig-nekrotischen Herde konfluieren nicht selten zu umfangreichen, unregelmäßig begrenzten Bezirken, in welchen nur spärliche Reste des lymphogranulomatösen Gewebes noch erhalten sind oder auch fehlen können. Ähnliches gilt bezüglich der fibrösen Umwandlung, die namentlich unter dem Einfluß der Strahlentherapie oft einen so hohen Grad erreicht, daß in dem kernarmen, fibrösen Gewebe

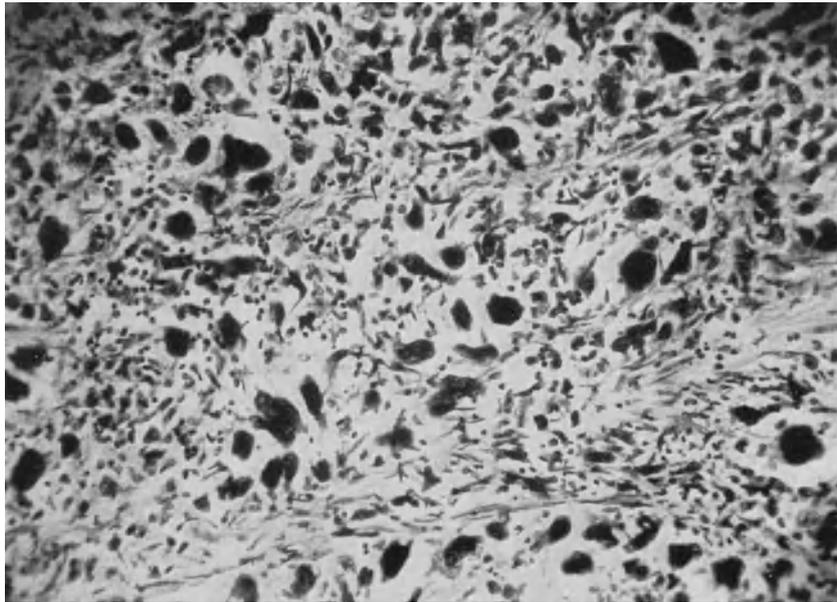


Abb. 6. Lymphogranulomatose mit besonders reichlichen großen Zellen und Riesenzellen. Stärkere Vergrößerung.

nur mehr vereinzelte Reste des charakteristischen Gewebes oder sogar nur mehr einzelne Zellen erhalten sind (über das Hinzutreten einer Amyloidose vgl. unten). Daß das lymphogranulomatöse Gewebe bei Lokalisation an der äußeren oder inneren Körperoberfläche (Haut, Schleimhaut des Magen-Darmkanals) durch Exulceration und geschwürigen Zerfall eine weitgehende Veränderung erfahren kann, versteht sich von selbst.

Von Wichtigkeit ist ferner die Tatsache, daß das histologische Bild der Lgr. in ihren frühen Stadien sehr uncharakteristisch ist. Wie schon seinerzeit angegeben und wie wir immer wieder feststellen konnten, zeigen frisch erkrankte Lymphknoten in Fällen von Lgr. in der Regel nur das Bild eines unspezifischen „Desquamativkatarrhs“ oder „Sinuskatarrhs“, d. h. Erweiterung der Sinus und starke Proliferation und Desquamation der Endothelzellen, ein Befund, der in der Folge von den verschiedensten Autoren bestätigt wurde (vgl. z. B. die bezüglichen Ausführungen von TERPLAN und MITTELBACH). Auf diese Verhältnisse ist

¹ So muß es einstweilen dahingestellt bleiben, ob nicht mancher Fall von sog. Retothel-sarkom, z. B. ROULETS Fall 6 hierhergehört.

namentlich bei der Entnahme des Materiales zur histologischen Untersuchung und bei der Beurteilung von Probeexcisionen Rücksicht zu nehmen. Es darf daher nicht wundernehmen, wenn in Fällen generalisierter Lgr. gelegentlich einzelne Lymphknoten oder sogar Lymphknotengruppen nicht das charakteristische histologische Bild aufweisen.

Oft wird das histologische Bild durch den Bau des Organes, in welchem das lymphogranulomatöse Gewebe lokalisiert ist, beeinflusst. So sieht man häufig in der Lunge, an der Peripherie von Lgr.-Knoten, in den Alveolen inmitten von zelligem Exsudat Knospen des spezifischen Gewebes (Abb. 7). Füllt dasselbe die Alveolen mehr weniger vollständig aus, so kommt — namentlich bei fibröser Umwandlung des Gewebes —

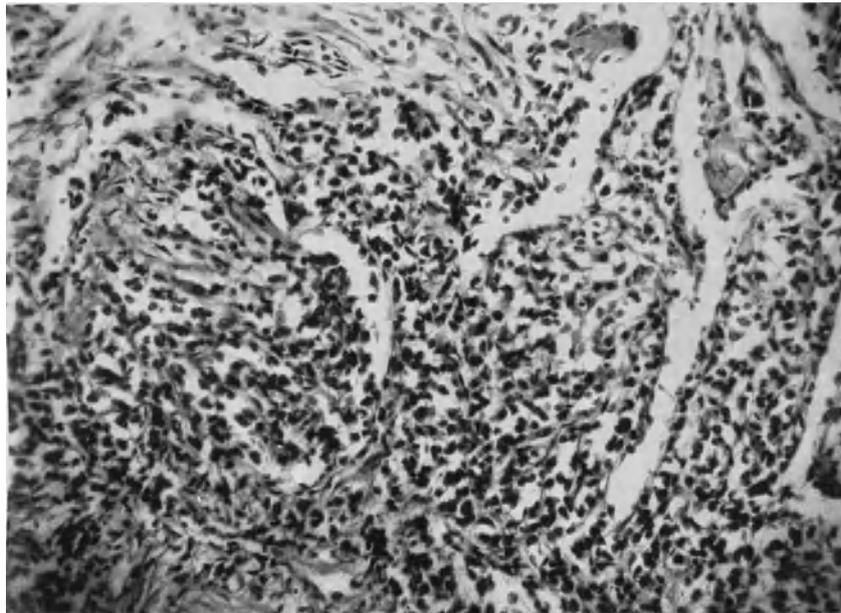


Abb. 7. Lymphogranulomatose der Lunge („lymphogranulomatöse Pneumonie“).

das Bild einer chronischen Pneumonie zustande (Abb. 8). WEBER spricht in solchen Fällen von lymphogranulomatöser Pneumonie, vgl. auch VERSÉ. Der Angabe des letztgenannten Autors, daß die Lungenherde der Lgr. von dem gewöhnlichen Bild durch geringere Spezifität abweichen, kann ich nach eigener Erfahrung nicht beipflichten.

Recht wechselvolle Bilder bietet ferner die Erkrankung kleiner Blutgefäße sowohl im Bereiche als in der Umgebung lymphogranulomatöser Herde. Über den Gegenstand liegen eingehende Untersuchungen von CORONINI (speziell für die Lgr. des Verdauungstraktes) und von DEL L'ACQUA vor. Nach unseren Erfahrungen sind die Veränderungen an den Venen meist stärker als an den Arterien entwickelt. Vielfach kommt es zur Bildung subendothelial gelegener, buckelförmig in das Venenlumen sich vorwölbender Lymphogranulomherde, die an Intimatuberkel oder an die Intimaknötchen bei Typhus usw. erinnern. Bei weiterem Wachstum können diese Intimagranulome das Gefäßlumen vollständig verlegen. In anderen Venen findet man im ganzen Umfang der Intima eine Entwicklung lymphogranulomatösen Gewebes, wodurch das

Gefäßlumen immer mehr eingeengt und schließlich ganz verschlossen wird (obliterierende, lymphogranulomatöse Endophlebitis). Während DELL'ACQUA niemals eine isolierte lymphogranulomatöse Erkrankung der Intima, sondern stets auch eine umschriebene oder diffuse Erkrankung der übrigen Schichten der Wand im Verlaufe der betreffenden Vene fand und mithin nicht entscheiden konnte, ob das lymphogranulomatöse Gewebe in der Intima entstanden oder, wie auch von MEYERINGH beschrieben, von außen in das Gefäß hineingewachsen ist, konnte CORONINI (vor allem in den Trabekelvenen der Milz und im Pankreas) in der Intima entstandene Granulome mit Ausgang in obliterierende spezifische Endophlebitis nachweisen. Über Gefäßveränderungen bei Lgr. der Lunge berichten VERSÉ, WEBER.

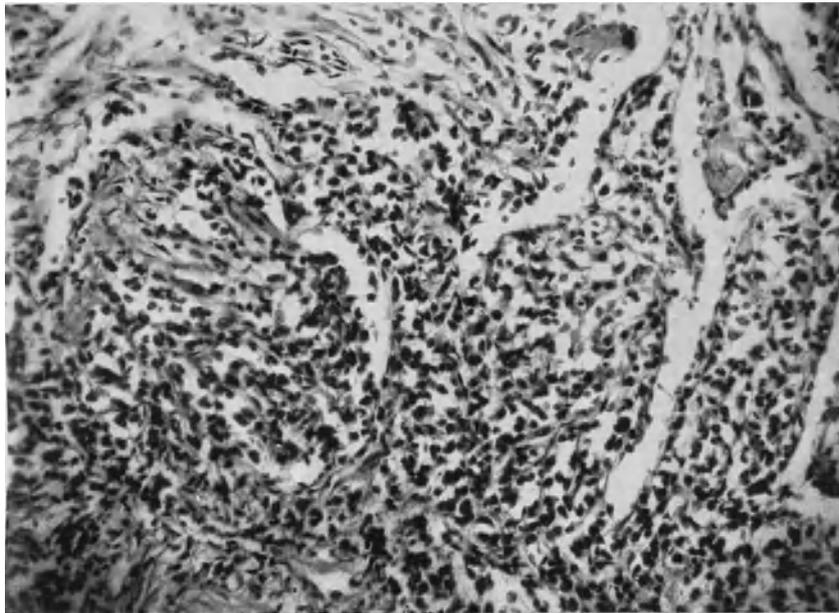


Abb. 8. Lymphogranulomatose der Lunge („lymphogranulomatöse Pneumonie“).

Bei Lokalisation der Lgr. im Knochen kompliziert sich das histologische Bild durch Anbau und Abbau von Knochensubstanz, wodurch bisweilen Mosaikstrukturen ähnlich wie bei der PAGETSchen Ostitis zustande kommen.

In diesem Zusammenhange sei auch an die schon lange bekannte Tatsache erinnert, daß sich im Verlaufe einer Lgr. relativ häufig (z. B. in meinem früher erwähnten Materiale von 52 Fällen 6mal) eine allgemeine Amyloidose entwickelt. PALTAUF hat schon vor vielen Jahren die Anschauung vertreten, daß die Amyloidose in diesen Fällen Ausdruck einer Giftwirkung auf die allgemeine Ernährung und den Stoffwechsel darstelle, und darauf hingewiesen, daß hier „die Amyloidose ganz an jene bei größeren und kleineren Tieren im Gefolge von Einverleibung bakterieller Gifte und Toxine ohne Eiterungsprozesse auftretende Amyloidose“ erinnere. Auch zahlreiche andere Untersucher, die sich, wie z. B. MAX MEYER, SCHUGT u. a. mit dieser Frage beschäftigten, gelangten im wesentlichen zu denselben Schlüssen. Heute dürfte ziemlich allgemein anerkannt sein, daß die Lgr. an sich (ohne weitere Komplikationen) häufig Ursache einer allgemeinen Amyloidose ist.

Anders ist wohl die in vereinzeltten Fällen von Lgr. beobachtete Lipoidspeicherung zu bewerten. Sie fand sich z. B. in dem schon erwähnten Falle von BAUMGARTNER (Lgr. des Magens) herdweise sowohl im lymphogranulomatösen Gewebe als auch außerhalb desselben.

Über eine ungewöhnliche Beobachtung berichtet in jüngster Zeit LETTERER. Bei einer Lgr. der Lymphknoten, Milz, Leber, Wirbelsäule, Oberschenkel, Kreuzbein, Darmbeinschaukel fanden sich im kleinen Becken dicke Knoten granulomatösen Gewebes mit hochgradiger Neigung zu xanthöser Verfettung. Die xanthöse Umwandlung war in dem in und um die Knochen entwickelten Granulomgewebe besonders stark ausgesprochen, aber auch in vielen Lymphknoten nachweisbar, fehlte hingegen in den Granulomherden der Leber, Milz und Lunge fast vollständig. Die Hauptmenge der abgelagerten Lipoid bestand aus Cholesterinestern.

Soweit die spärlichen, bisher vorliegenden Beobachtungen ein Urteil gestatten, scheint zwischen Lgr. und Lipoidspeicherung kein kausaler Zusammenhang zu bestehen, sondern vielmehr ein zufälliges Zusammentreffen in diesen Fällen vorzuliegen. Die Annahme FREIFELDS, daß die Lipoideinlagerung „eine Reaktion des Organismus auf die lymphogranulomatöse Intoxikation“ sei und daß „lipoidzellige Hyperplasie zum Wesen der Lgr. gehöre“, entbehrt unseres Erachtens jeder Begründung.

Histogenese.

Auf Grund der anatomischen Befunde haben wir die Anschauung vertreten, daß das lymphogranulomatöse Gewebe stets von dem lymphatischen Gewebe seinen Ausgang nimmt und sich von hier auf die Umgebung ausbreitet. Selbstverständlich war dabei gemeint, daß das Lymphogranulom wie jedes Granulationsgewebe durch Proliferation der Reticulumzellen und Endothelzellen, nicht etwa der Parenchymzellen des lymphatischen Gewebes, der Lymphozyten, gebildet wird (vgl. auch die Ausführungen über die Abstammung der charakteristischen Zellen). Einzelne Autoren, wie z. B. VASILIU und GOIA, betrachten nicht nur das lymphatische Gewebe, sondern das gewöhnliche Bindegewebe als Ausgangspunkt der Lgr. FAVRE und CROIZAT erblicken in der Lgr. eine Krankheit des Mesenchyms, INTROZZI eine Krankheit des reticuloendothelialen Systems (vgl. auch KRUMBHAAR); diese Autoren wollen deshalb nur von Granulomatose, nicht von Lgr. sprechen. Demgegenüber halten aber ROUSSY und sein Schüler FOULON an der Bezeichnung Lgr. fest, da es sich eben um eine Erkrankung der lymphatischen Organe handle („formes extraganglionnaires pures sont rares, pour ne pas dire exceptionnelles“). Gerade bei Lokalisation der Lgr. außerhalb der Milz und Lymphknoten läßt sich oft die Entstehung des Prozesses im lymphatischen Gewebe auf das deutlichste erweisen. So kann man sich in noch nicht zu weit vorgeschrittenen Fällen von Lgr. des Magens regelmäßig davon überzeugen, daß die Krankheitsherde in den Lymphknötchen der Schleimhaut entstehen und erst bei weiterem Wachstum die Muscularis mucosae überschreiten. Ebenso zeigen geeignete Fälle von Lgr. des Darmes, der Trachea, der Haut usw., daß der Prozeß stets in dem hier schon physiologischerweise vorhandenen lymphatischen Gewebe beginnt und von hier aus weiterschreitet.

Bezüglich der Abstammung der charakteristischen großen Zellen und Riesenzellen habe ich schon in meiner ersten Mitteilung den Nachweis

zu führen versucht, daß sie Abkömmlinge von Endothelzellen der Sinus und Lymphwege, allenfalls auch, wie aus dem innigen Zusammenhang mit dem Stroma hervorzugehen schien, der Reticulumzellen darstellen. Unter den einschlägigen Arbeiten aus neuerer Zeit seien die Untersuchungen von CORONINI (bei Lgr. des Darmtraktes) hervorgehoben, die sich mit den Vorstufen der charakteristischen großen Zellen beschäftigen. Die Verfasserin legt insbesondere auf die Größe und auf gewisse Kernveränderungen der Reticulumzellen und Endothelien Gewicht. Der Kern schwillt bläschenförmig an und zeigt ein großes, seltener zwei oder mehrere, kleine Kernkörperchen, die in Eosinpräparaten einen zumeist leuchtenden, roten Farbenton annehmen. „Diese Umstimmung der Kernkörperchen-Amphophilie der gewöhnlichen ruhenden reticuloendothelialen Zellen in die Acidophilie der Granulomzellen erscheint uns recht bemerkenswert und im Verein mit anderen zelligen Veränderungen diagnostisch besonders gut verwertbar.“ Aus diesen veränderten reticuloendothelialen Zellen, die CORONINI als „große Einkernige“ bezeichnet, gehen nach ihren Befunden später die charakteristischen großen Zellen der Lgr. hervor.

TERPLAN und MITTELBACH konnten in einzelnen Fällen in den „Randsinus in den Lymphknoten die Entstehung der charakteristischen großen einkernigen Zellen innerhalb des Reticulums, das sich durch diese Sinus spannt“, besonders deutlich erkennen, in anderen Fällen stand aber die Endothelzellenwucherung im Vordergrund. Die Verfasser fügen — unseres Erachtens mit Recht — hinzu: „Bei den engen Beziehungen zwischen Reticulumzellen und Sinusendothelien der Lymphknoten in genetischer Hinsicht möchten wir hier keine zu scharfe Grenze bei den wuchernden Zellformen und besonders bei den freien, aus dem Verband gelösten Zellen ziehen.“

Die Ableitung der in Rede stehenden großen Zellen des lymphogranulomatösen Gewebes von Sinusendothelien und Reticulumzellen wird von der weit überwiegenden Mehrzahl der Untersucher vertreten (z. B. BIANCHI, FOULON, MANKIN u. a.), nur vereinzelt werden auch andere Anschauungen geäußert. So beschreiben VASILIU und GOIA Übergänge von Plasmazellen zu den großen Zellen¹ und unterscheiden dementsprechend eine Forme plasmocytäre und eine Forme réticulo-endothéliale der in Rede stehenden Elemente. VILLA stellt aber mit Recht die plasmocytäre Form der großen Zellen in Abrede und tritt gleichfalls für ihre Abstammung von Reticulumzellen ein.

Die Anschauung einzelner Autoren (z. B. FREIFELD, MEDLAR), daß die großen Zellen der Lgr. Megakaryocyten seien, entbehrt jeglichen Beweises (vgl. auch VILLA, INTROZZI), es liegt daher keine Berechtigung vor, im Sinne von MEDLAR die Bezeichnung Lgr. durch „Megakaryoblastoma“ zu ersetzen.

Wesen des Prozesses.

Schon in der ersten Beschreibung der Lgr. wurde der Nachweis geführt, daß das charakteristische Krankheitsprodukt ein Granulations-

¹ Diese Befunde dürfen nicht mit einer Beobachtung von TERPLAN und MITTELBACH verwechselt werden, die einigmal den Eindruck hatten, daß Plasmazellen aus Reticulumzellen entstehen.

gewebe darstellt, die Lgr. mithin ein chronischer Entzündungsprozeß ist. Es wurde damals auch darauf hingewiesen, daß das histologische Bild bisweilen, namentlich bei besonders reichlicher Entwicklung der charakteristischen großen Zellen, an ein großzelliges Sarkom (nicht Lymphosarkom) denken lassen könnte, daß aber auch für diese Fälle bei Berücksichtigung des gesamten Befundes, namentlich in Anbetracht der Polymorphie des Zellbildes, die Annahme eines echten Blastoms (Sarkom) abgelehnt werden müsse. In der Folge glaubten jedoch einzelne Autoren, solche Fälle von Lgr. zu den Lymphosarkomen zählen zu sollen oder zum mindesten einen Übergang von Lgr. in Lymphosarkomatose annehmen zu müssen. HERXHEIMER stellte schon 1913 in einem Sammelreferate eine Reihe einschlägiger Angaben zusammen und kam auf Grund eingehender Prüfung der vorgebrachten Argumente gleich uns zu dem Schlusse, „daß wir diese Fälle nicht etwa von dem Lymphogranulom abtrennen, sondern trotz ihres aggressiven Verhaltens zu diesem und somit zu auf infektiöser Basis beruhenden, entzündlichen Prozessen rechnen müssen“.

Dieser Auffassung hat sich auch die weit überwiegende Mehrzahl der Autoren angeschlossen und ziemlich allgemein wird heute die Lgr. als chronisch-entzündlicher Prozeß offenbar infektiöser Ätiologie angesehen¹. Einzelne Beobachtungen riefen aber immer wieder Zweifel an der Richtigkeit dieser Auffassung hervor und legten ihren Beobachtern die Annahme eines blastomatösen (sarkomatösen) Prozesses nahe.

So nahmen FOIX und ROEMMELE für ihren (dem histologischen Befund zufolge anscheinend hierhergehörigen) Fall an, daß es sich im Anfang um einen Entzündungsprozeß gehandelt hat, daß aber dann ein Neoplasma aus ihm hervorgegangen sei, und bezeichnen den Fall als *Réticulo-Splénome nodulaire*.

¹ Eine eigenartige Anschauung vertritt ZYPKIN. Sie bezweifelt die entzündliche Natur der Lgr., hält sie vielmehr für einen hyperplastischen Prozeß. Während es sich bei der „Pseudoleukämie“ um eine Hyperplasie des Parenchyms der blutbildenden Organe handle, dominiere bei der Lgr. die Hyperplasie des bindegewebigen Stromas. Das durch die polymorphen, großen Zellen charakterisierte Granulationsgewebe sei in Wirklichkeit kein entzündliches Gewebe, sondern entdifferenziertes, respektive embryonalisiertes Bindegewebe. Sie tritt für die Wiederherstellung des Begriffes Pseudoleukämie im alten Sinne ein; das sog. maligne Lymphom sei eine Pseudoleucaemia parenchymatosa, die Lgr. eine Pseudoleucaemia interstitialis; Leukämie, Pseudoleukämie und Lgr. seien verschiedene Stadien einer und derselben Krankheit.

Diese Auffassung von ZYPKIN hat manche Berührungspunkte mit der Ansicht, die HOLLER über das Wesen der Lgr. entwickelt. HOLLER geht von der Beobachtung aus, daß bei aleukämischen Myelosen und Lymphadenosen „durch eine Proteinkörperinjektion sofort eine auffallend reichliche Zellausschwemmung von dem in Hyperplasie begriffenen Gewebe“ erzielt wird. Da er nun bei Granulomen durch den gleichen Eingriff eine reichliche Ausschwemmung von Monocyten ins Blut hervorrief, so hält er sich für berechtigt, das Lymphogranulom „als aleukämische Reticuloendotheliose den aleukämischen Formen der lymphatischen und myeloiden Leukämien gleichzusetzen“. Die charakteristischen entzündlichen Gewebsveränderungen der Lgr. hält er für „einen sekundären Effekt der Einwirkung der Schutzkräfte des Organismus selbst auf den primär hyperplastischen Gewebsprozeß“ und kommt daher zu dem Schluß, man dürfe „deshalb den entzündlichen Gewebscharakter beim Granulom absolut nicht als ein grundsätzliches Kennzeichen hinstellen, demzufolge diese pathogenetisch von den Leukämien abzutrennen ist“. — Ich glaube nicht, daß die Anschauungen von ZYPKIN und HOLLER die Zustimmung der Pathologen finden können; über die Frage der Reticuloendotheliosen und der Monocytenausschwemmung vgl. später.

MEYERINGH hingegen stellt (in einer unter E. KAUFMANN verfaßten Arbeit) die Fälle, die infiltratives Wachstum aufwiesen, aus dem Schrifttum zusammen und hält trotz der „Bösartigkeit“ an der entzündlichen Natur der Lgr. fest, lehnt daher die Bezeichnung „malignes“ Granulom ab. — Ebenso hat nach SCHRETZENMAYR die Lgr. mit den echten Neubildungen nichts gemein, auch Übergang in Sarkom finde nicht statt.

MONTANARI (Literatur) beschreibt eine geschwulstförmige Ausbreitung des Lymphogranuloms im vorderen Mediastinum mit Umscheidung und Kompression von Trachea und Oesophagus und Ausbreitung gegen die Schilddrüse hin; er erklärt den Fall als Lgr. vom Typus eines Lymphosarkoms (Übergang einer Lgr. in Lymphosarkom).

ROF CARBALLO konnte bei einem Kranken nur zwei excidierte Lymphknoten untersuchen und hierbei an einzelnen Stellen einen „typisch sarkomatoiden Charakter“ des Gewebes nachweisen; er bezeichnet den Fall daher als „sarkomatoides plasmocelluläres Lymphogranulom“.

MANAI erörtert die Beziehungen zwischen Lgr. und Sarkom und kommt zu dem Schluß, die neoplastische Theorie des Lymphogranuloms könne einer Kritik nicht standhalten, die Lgr. (er gebraucht die Bezeichnung Linfogranulomatosi maligna) sei eine Krankheitsform für sich, chronisch-entzündlichen Ursprungs, die „als Übergangsform von den spezifischen Granulomen bekannter Ätiologie zu den Krankheiten, die einen wirklich neoplastischen Charakter besitzen, betrachtet werden könnte“.

Auch TERPLAN und MITTELBACH beschreiben drei Fälle von Lgr., „bei denen das histologische Bild teilweise den Typus eines bösartigen, mitunter deutlich infiltrierenden Blastoms zeigt“. Unter Hinweis auf einschlägige Beobachtungen, vorwiegend aus dem älteren Schrifttum und unter Betonung des histologischen Befundes, der in ihren Fällen teils einer Lgr., teils einem pleomorphen Sarkom entsprach, kommen sie zu dem Schlusse: „Wir sehen nicht ein, warum man hier einem solchen Bild gegenüber nicht von einem sarkomatösen Typus der Zellwucherung sprechen soll, die auf Grundlage der lymphogranulomatösen Erkrankung entstanden ist.“

Was diese Bemerkung anlangt, so wurde schon oben darauf hingewiesen, daß die Deutung des histologischen Befundes bei besonders reichlicher Entwicklung auffallend großer Zellen bisweilen sehr schwierig sein kann. Ich habe mich aber immer und immer wieder davon überzeugen können, daß auch in solchen Fällen eine genaue Untersuchung, insbesondere die Berücksichtigung der stets vorhandenen Polymorphie des Zellbildes zur Ablehnung der Annahme eines Tumors, bzw. des „Überganges“ in ein Sarkom führen muß. Aus den gleichen Gründen nahm E. FRAENKEL gegen „die heutigentags als nicht bewiesen anzusehende Möglichkeit eines Überganges von Lgr. in Sarkomatose“ Stellung und sagte: „Es ist immer und immer die Mannigfaltigkeit der Zellformen, der geweblichen und der ihnen beigemengten, aus dem Blut stammenden, die sie auszeichnet, und die Berücksichtigung des gesamten Bildes, der Nachweis der oft in überraschender Menge vorhandenen Eosinophilen, der auch in solchen Fällen, wo ein ungewöhnlich großer Gehalt der Herde an großen St.-Zellen den Verdacht einer sarkomatösen Bildung erweckt, vor Verwechslungen in dieser Beziehung schützt, auch dann, wenn das makroskopische Verhalten, das Bestehen besonders großer, etwa im

Mittelfell gelegener, mit Durchwucherung benachbarter Organe einhergehender, gewächsartiger Bildungen diesen Eindruck verstärkt.“

Die letztgenannten Worte E. FRAENKELs beziehen sich auf die bekannte Tatsache, daß, wie auch bei Besprechung des makroskopischen Befundes angegeben, bei der Lgr. die Lymphknoten häufig zu umfänglichen, tumorähnlichen Paketen vereinigt und mit Nachbarorganen verlötet sind, in welchen es dann gleichfalls zur Entwicklung lymphogranulomatösen Gewebes kommen kann. So sieht man gelegentlich ein Weiterschreiten des Prozesses von den mediastinalen Lymphknoten auf Trachea oder Bronchien oder Lungen oder Oesophagus, von den mesenterialen Lymphknoten oder der Milz auf den Magen oder Darm, von den Lymphknoten des Beckens auf Harnblase und Genitale usw., wodurch nicht nur klinisch, sondern auch anatomisch das Bild eines malignen Tumors vorgetäuscht werden kann. Wiederholt wurden, wie schon erwähnt, bei Lgr. des Magens, Darmes oder der Mamma operative Eingriffe unter der Annahme eines Carcinoms ausgeführt und wiederholt wurde — namentlich bei knotiger Lgr. der Lunge oder des Magens — auch von erfahrenen Pathologen bei der Obduktion die Diagnose eines Carcinoms gestellt, die erst auf Grund der histologischen Untersuchung richtiggestellt werden konnte. Es geht aber gewiß nicht an, in derartigen anatomischen Bildern einen Beweis für ein autonomes Wachstum eines Tumorgewebes erblicken zu wollen, vielmehr muß immer wieder von neuem daran erinnert werden, daß auch die verschiedensten spezifischen Infektionen, ganz besonders die Tuberkulose, von einem primären Herd aus auf Nachbarorgane übergreifen und so zur Entwicklung umfänglicher, tumorähnlicher Bildungen führen können. Jeder pathologische Anatom kennt Fälle, in welchen z. B. eine ausgebreitete, schwielig-fibröse Tuberkulose im Bereiche des Lungenhilus und der Pleura zur Verwechslung mit einem echten Tumor geführt hat (und umgekehrt) oder in welchen eine großknotige Tuberkulose oder große Syphilome ein Blastom vorgetäuscht haben und erst die histologische Untersuchung die richtige Diagnose stellen ließ. Von den vielen Autoren, die die gleiche Auffassung vertreten, sei hier die aus der jüngsten Zeit stammende Äußerung von VERSÉ wiedergegeben: „Jedenfalls ist man jetzt wohl allgemein überzeugt, daß auch Fälle mit schrankenloser örtlicher und weitgehender allgemeiner Ausbreitung durch Metastasierung nichts anderes sind, als hochgradige Lymphogranulomatosen mit Generalisation, ebenso wie es eine generalisierte Tuberkulose gibt, und daß man deswegen nicht mehr zur Annahme einer sarkomatösen Abartung greifen muß, selbst wenn an einigen Stellen die eine oder andere Zellart besonders vorherrscht.“ — In der gleichen Weise äußerte sich auch KAUFMANN in der letzten, noch aus seiner Feder stammenden Auflage seines Lehrbuches: „Das oben erwähnte, infiltrierende, destruirende Wachstum, welches besonders lokale Lymphogranulome zeigen können, ist dem Verhalten bösartiger Geschwülste ähnlich. Es ist aber nicht nötig, darum den Hinzutritt einer besonderen malignen Qualität zu dem Lymphogranulom, also eine sarkomatöse Umwandlung anzunehmen, und auch die Bezeichnung malignes Granulom (BENDA) für Lymphogranulomatose rechtfertigt sich allein wegen dieses aggressiven Verhaltens nicht. Denn wir sehen ja auch bei den ätiologisch bekannten infektiösen Granulomen, so bei Tuberkulose und anderen,

nicht selten ein solches Verhalten (so bei *Fungus tuberculosus* oder *syphiliticus testis*, Übergreifen eines *Fungus* genus auf die einzelnen Weichteile usw.).“

Wir wissen uns also in Übereinstimmung mit der weit überwiegenden Mehrzahl aller Untersucher, wenn wir an der von Anbeginn an vertretenen Auffassung festhalten, daß die Lgr. einen chronischen Entzündungsprozeß darstellt und daß ein Übergang in ein polymorphzelliges Sarkom (denn nur an dieses, nicht an ein Lymphosarkom könnte gedacht werden) bisher nicht bewiesen, ja nicht einmal wahrscheinlich gemacht wurde¹.

Wie einzelne Beobachtungen zeigen, bestehen gelegentlich bei demselben Kranken eine Lgr. und ein echtes Blastom, die nebeneinander und völlig unabhängig voneinander zur Entwicklung kommen. So sah W. FISCHER bei einer 58jährigen Frau ein Plattenepithelcarcinom der Klitoris mit Metastasen in verschiedenen Lymphknoten und daneben eine Lgr. der Parotis (vgl. früher) und der Halslymphknoten. Eine Metastase des Carcinoms saß mitten in lymphogranulomatösem Gewebe.— PRATES berichtet über einen Fall allgemeiner Lgr., bei dem ein Cervixcarcinom bestand.— In einem an anderer Stelle mitgeteilten Falle eigener Beobachtung fand sich bei einer 40jährigen Frau neben multiplen Metastasen eines Mammacarcinoms eine typische Lgr. der Milz, Lymphknoten und der Leber.— In einem der Fälle von TERPLAN und MITTELBACH war ein Carcinom der linken Lunge mit einer schwer zu deutenden, in die Gruppe der Granulomatosen gehörigen Erkrankung (vgl. später) kombiniert.

Ganz vereinzelt ist die Beobachtung von GOLDSCHLAG, die über eine Kombination einer Lgr. mit einem *Sarcoma idiopathicum cutis* Kaposi berichtet. Die Lgr. war allgemein anatomisch nicht verifiziert, die histologische Untersuchung eines durch Probeexcision entfernten Lymphknoten ergab einen negativen Befund.

Ätiologie.

Die Auffassung, daß die Lgr. einen chronischen Entzündungsprozeß darstellt, führt naturgemäß zu der Frage nach ihrer Ätiologie. Wie bekannt, haben wir gelegentlich der ersten Beschreibung der Lgr. aus den histologischen Befunden den Schluß gezogen, daß zwischen dieser Erkrankung und der Tuberkulose sehr nahe ätiologische Beziehungen bestehen. Diese Frage bildete in der Folge den Gegenstand sehr zahl-

¹ Auch eine eben erschienene Mitteilung von DUDITS kann uns nicht zu einer Änderung dieses Standpunktes veranlassen. Der Autor tritt dafür ein, daß ein Teil der durch geschwulstartige Wucherung der Reticulumzellen entstehenden Tumoren (Reticulosarkome nach OBERLING, Rethothelsarkome nach ROULET) sich auf dem Boden einer Lgr. entwickeln, bzw. daß die Lgr. unter gewissen Umständen in ein Reticulosarkom übergehe, und stützt diese Auffassung durch zwei Beobachtungen. In dem ersten Falle handelt es sich um eine knotige Geschwulst im oberen Jejunum, die zu einer Invagination geführt hatte; außerdem bestand eine Vergrößerung der regionären Lymphknoten. Der histologische Befund weicht, wie Verfasser selbst angibt, von der Lgr. stark ab, da die Geschwulst nur aus einer Zellart besteht. Er fand aber „zwischen den Zellen, die an dem Aufbau der Geschwulst beteiligt sind, und den Lgr.-Zellen eine auffallende Ähnlichkeit“ und meint, „man kann sich daher der Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen diesen Geschwulsten und der Lgr. nicht vollkommen verschließen“. Daß „Ähnlichkeit der Zellen“ und „Möglichkeit eines Zusammenhanges“ nicht ausreichen, um einen Übergang von Lgr. in Sarkom zu beweisen, bedarf keiner weiteren Erörterung.— Im zweiten Falle, der eine gewöhnliche Lgr. darstellt, vermisste ich jeden Anhaltspunkt für die Annahme eines malignen Tumors.

reicher histologischer und experimenteller Untersuchungen, die aber zu verschiedenen Ergebnissen und zu widersprechenden Deutungen führten. Den Fällen, in welchen durch Färbung oder Tierversuch Tuberkelbacillen im lymphogranulomatösen Gewebe nachgewiesen wurden, stehen Fälle gegenüber, in welchen dieser Nachweis nicht gelang. Wurden die positiven Fälle von vielen Autoren im Sinne einer tuberkulösen Ätiologie gedeutet, so vertraten andere Untersucher die Anschauung, daß es sich hier um ein zufälliges Zusammentreffen von Lgr. und Tuberkulose handelt. Andererseits schienen die Tierversuche LICHTENSTEIN'S, der sowohl durch Überimpfung lymphogranulomatösen Gewebes als auch durch Injektion von Tuberkelbacillen bei Meerschweinchen die Entwicklung der für Lgr. charakteristischen Gewebsveränderungen erzielte, zugunsten einer tuberkulösen Ätiologie der Lgr. zu sprechen. Diese Auffassung erhielt eine weitere Stütze durch die Befunde von E. FRAENKEL und MUCH, die in mehreren nicht durch Tuberkulose komplizierten Fällen von Lgr. die von ihnen beschriebene granuläre Form des tuberkulösen Virus nachweisen konnten. E. FRAENKEL ist es ferner gelungen, durch Einbringung großer Mengen mittels Antiformin aufgelösten, reinen, tuberkulosefreien, lymphogranulomatösen Gewebes in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eine innerhalb dreier Monate zum Tod führende Erkrankung zu erzeugen. Die Obduktion der Tiere ergab neben ausgesprochen tuberkulösen Herden in mehreren Organen Veränderungen, „die durchaus an die in lymphogranulomatösen Herden vorkommenden erinnerten“. FRAENKEL gab daher in seinem Beitrag zum Handbuch der pathologischen Anatomie der Ansicht Ausdruck, daß in der Ätiologie der Lgr. „trotz der nicht von allen Nachuntersuchern bestätigten Befunde die MUCH-FRAENKEL'Schen Stäbchen wohl eine gewisse Rolle spielen“, anerkannte aber, „daß eine völlige Klärung der Ursache der Lgr. noch nicht herbeigeführt worden ist.“ Ebenso kam ich in dem schon erwähnten Referat (1925) zu dem Schlusse: „Weitere Untersuchungen müssen die Entscheidung bringen, die nach den nunmehr in großer Zahl vorliegenden Erfahrungen immer mehr zugunsten der von uns von Anbeginn an vertretenen tuberkulösen Ätiologie auszufallen scheint.“

Überblicken wir die seither erschienenen Arbeiten, so muß aber mit Bedauern festgestellt werden, daß die Frage nach den Beziehungen zwischen Lgr. und Tuberkulose auch heute noch unentschieden ist. Es wäre zwecklos, jede einzelne der vielen einschlägigen Mitteilungen hier anzuführen, es dürfte genügen, einige Beispiele herauszugreifen.

TERPLAN¹ und MITTELBACH gelangen unter Berücksichtigung des Schrifttums und auf Grund eigener Untersuchungen zu einer völligen Ablehnung der tuberkulösen Ätiologie der Lgr. Sie sind der Ansicht, daß alle jene Fälle, in welchen für Tuberkulose positive Tierversuche erzielt worden sind, nicht reine Lgr. darstellen, und daß ein Beweis für eine gelungene Übertragung der Lgr. auf irgendein Versuchstier von niemand erbracht wurde. Von 14 eigenen Tierversuchen, bei denen die Tiere lange genug beobachtet wurden, fielen nur drei positiv aus. Die Verfasser fassen ihre Versuchsergebnisse dahin zusammen, daß sie „nicht zugunsten einer tuberkulösen Natur der Lgr. sprechen, daß von den

¹ Vgl. auch das jüngst erschienene Referat von TERPLAN im Zbl. Tbk.forsch.

drei positiven Fällen einer mit aktiver Tuberkulose kombiniert war, und daß von den zwei anderen möglicherweise von alten tuberkulösen Herden aus, vielleicht infolge der lymphogranulomatösen Erkrankung, eine Einschwemmung der Tuberkelbacillen in die Lymph- und Blutbahn und damit (bei diesen beiden Fällen) in die verimpften Organe, Milz bzw. Lymphknoten, erfolgte“. Es spreche aber nicht nur das Ergebnis der Tierversuche gegen den Tuberkelbacillus oder einen ihm nahestehenden Keim als Erreger der Lgr., sondern „Klinik, Histologie und das wenige, was wir über die Pathogenese wissen, sprechen gleichfalls gegen eine nahe Beziehung des Lymphogranuloms zur Tuberkulose.“

Ähnliche Anschauungen vertritt BABAIANTZ. Er hält die tuberkulöse Ätiologie der Lgr. für wenig wahrscheinlich, „faute de preuves expérimentales, anatomiques et cliniques suffisantes“. Die Rolle der tuberkulösen Infektion bei der Entstehung der Lgr. sei praktisch gleich Null; wo diese beiden Krankheiten gleichzeitig vorhanden sind, handle es sich um ein zufälliges Zusammentreffen.

Auch UEHLINGER weist darauf hin, daß in vielen Fällen von Lgr. trotz genauester Untersuchung aller Organe nirgends tuberkulöse Herde zu finden sind, und unterstreicht ganz besonders die histologischen Unterschiede zwischen Lgr. und Tuberkulose, die auch dann nachweisbar sind, wenn sich beide Prozesse nebeneinander im selben Organismus entwickeln (vgl. hierzu auch die unten angeführte Arbeit von BUSNI). Des weiteren hebt UEHLINGER hervor, daß der Ablauf und das histologische Bild der Lgr. im Gegensatz zur Tuberkulose vom Alter des Kranken nicht beeinflußt werden, ferner daß die hämatogenen Organherdbildungen bei Lgr. und Tuberkulose verschieden sind. So ist eine fast isolierte Lgr. der Milz verhältnismäßig viel häufiger als eine isolierte Tuberkulose der Milz, umgekehrt ist Nierentuberkulose viel häufiger als Lgr. der Niere. „Wenn trotzdem Beziehungen zwischen Lgr. und Tuberkulose bestehen, so können sie nur darin liegen, daß beide Krankheiten sich aktivieren, sei es durch Sprengung abgekapselter Herde, sei es durch Schädigung der allgemeinen Widerstandskraft.“ UEHLINGER hält zwar die Lgr. für eine spezifische Infektionskrankheit, doch sei die tuberkulöse Ätiologie „aus biologischen Gründen bestimmt abzulehnen“.

SWEANY sah in einem Falle von Lgr. einen ganz frischen tuberkulösen Primärkomplex und folgert hieraus, daß sich die Lgr. unabhängig von einer Tuberkulose entwickelt hat. (In einer früheren Arbeit gab er die Möglichkeit zu, daß eine Degenerationsform des Tuberkelbacillus Ursache der Tuberkulose sei.)

UDDSTRÖMER fand bei seinen ausgedehnten Untersuchungen über die Verbreitung der Lgr. in Schweden keine Stütze für die Annahme einer tuberkulösen Ätiologie. Auch FOULON und LESBRE, STEINER u. a. konnten weder durch Kulturen noch durch den Tierversuch Tuberkelbacillen bei Lgr. nachweisen.

Andererseits machen aber zahlreiche Untersuchungen auch aus neuerer Zeit die tuberkulöse Ätiologie der Lgr. zum mindesten wahrscheinlich.

So hält STAHR in Abänderung seiner in einer früheren (gemeinschaftlich mit SYNWOLDT verfaßten) Arbeit vertretenen Anschauung es „für sehr wahrscheinlich, daß die geschwulstmäßige Wucherung im ersten Stadium

der Lgr. durch wenige oder wenig virulente Tuberkelbacillen verursacht wird“ und bezeichnet die Lgr. als „eine Form der Tuberkulose mit starker Neigung zu proliferativem, blastomatösem Wachstum“.

VASILIU, der sich in mehreren Arbeiten (zum Teil gemeinsam mit GOIA) mit der Frage nach der Ätiologie der Lgr. beschäftigt und das Schrifttum eingehend berücksichtigt, neigt sich der Annahme einer tuberkulösen Ätiologie zu; zum mindesten können irgendwelche Beziehungen zwischen Lgr. und Tuberkulose nicht in Abrede gestellt werden.

SCHRETZENMAYR hält es nicht für ausgeschlossen, daß ein dem Tuberkelbacillus verwandter Mikroorganismus den Erreger der Lgr. darstellt, RUDSIT beschreibt eine Kombination von Lgr. und Tuberkulose, wobei „sowohl klinisch wie auch pathologisch-histologisch der Eindruck einer gemeinsamen Pathogenese dieser zwei Erkrankungen erhalten wird“.

SABRAZÈS, LE CHERITON und MANZÉ züchteten aus 2 Fällen von Lgr. auf dem Umwege über den Meerschweinchenversuch (Verimpfung eines Lymphknotenfiltrates auf Meerschweinchen, die mit einem Acetonextrakt von Tuberkelbacillen subcutan injiziert worden waren) säurefeste Bacillen.

L'ESPERANCE vertritt in mehreren Arbeiten die Anschauung, daß der Bacillus der Geflügeltuberkulose der Erreger der Lgr. sein dürfte. JUBÉS gibt an, bei 11 von 27 Fällen von Lgr. Tuberkelbacillen im Blute, und zwar auffallend häufig Geflügeltuberkelbacillen gefunden zu haben. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang auch eine aus jüngster Zeit stammende Mitteilung von HERZ. Von 4 Fällen histologisch sichergestellter Lgr. wurde Drüsenmaterial auf Hühner, Kaninchen und Meerschweinchen übertragen und kulturell untersucht. In 3 Fällen gingen die geimpften Hühner nach etwa 4 Wochen unter septischen Erscheinungen ein; in allen Organen und im Blute fanden sich reichlich Tuberkelbacillen, die Kultur ergab den Bacillus gallinarum. Im 4. Falle fielen Tierversuch und Kultur negativ aus. Von zwei weiteren Fällen wurde nur das Blut untersucht. Ein Fall ergab Tuberkelbacillen vom Typus humanus, der andere war negativ. Andererseits vermochte VAN ROOYEN in keinem von 6 Fällen von Lgr. den Bacillus der Geflügeltuberkulose nachzuweisen, vgl. hierzu auch die weiter unten angeführte Arbeit von STEWART.

BRUN gibt an, durch intraperitoneale Verimpfung menschlicher Lymphknoten von Fällen von Lgr. bei Meerschweinchen die Veränderungen der Lgr. erzeugt zu haben, und eine gemeinsam mit FAURE-BEAULIEU durchgeführte Untersuchungsreihe, sowie eine Arbeit von DUFOUR und BRUN gelangen zu dem Schlusse, daß die Lgr. durch ein filtrierbares tuberkulöses Virus hervorgerufen werde¹.

Auch LAUBRY und MARCHAL schreiben einem filtrierbaren tuberkulösen Virus eine ätiologische Bedeutung für die Lgr. zu². Sie glauben, daß das filtrierbare Virus zuerst eine Entzündung des reticuloendothelialen Apparates (réticulo-endothélite) hervorrufe, auf welche eine tumorähnliche

¹ «La granulomatoze maligne nous apparait de plus en plus comme une tuberculose atypique relevant d'ultravirus et particulièrement des formes granulaires qui en dérivent.»

² «Les formes filtrantes (granulaires et invisibles) paraissent déterminer une série des réactions, dont certaines correspondent à la lymphogranulomatoze maligne.» (Vgl. hierzu auch die Arbeit von TURPIN und BRUN über atypische Formen des tuberkulösen Virus, bzw. von MARCHAL, BRUN, LEMOIRE und BLOCH-MICHEL über Entartungsformen des Tuberkelbacillus.)

Phase (réticulo-endothéliôme) folge¹. Es sei in diesem Zusammenhang darauf verwiesen, daß nach LUCKSCH die FRAENKEL-MUCHSchen Granula in hohem Maße mit den filtrierbaren Formen des Tuberkelbacillus übereinstimmen und daß Beziehungen dieser Körnerform zur Ätiologie der Lgr. bestehen können.

Schließlich sei noch ein aus der jüngsten Zeit stammendes Kongreßreferat von INTROZZI angeführt, in welchem das Schrifttum (besonders der italienischen Sprache) eingehend berücksichtigt ist. Von besonderem Interesse ist der Hinweis auf die Untersuchungen von MARTINOLLI. Dieser Autor verimpfte Organstücke von menschlichen Feten, die durch Schwangerschaftsunterbrechung wegen Tuberkulose der Mutter erhalten worden waren, auf Meerschweinchen. Die Tiere wurden nach 9—16 Monaten getötet, ihre Organe zeigten auch histologisch keine Veränderung. Überimpfte er aber die Milz dieser Tiere neuerdings auf Meerschweinchen, so fand er nach 3 Monaten in Leber, Lunge und Lymphknoten dieser zweiten Passage charakteristische tuberkulöse Veränderungen und erhob bei einem dieser Meerschweinchen in den inguinalen Lymphknoten einen Befund, der weitgehende Ähnlichkeit mit der Lgr. des Menschen aufwies. Da Tuberkelbacillen nicht gefunden wurden, wird an ein filtrierbares Virus gedacht. — INTROZZI machte bei dieser Gelegenheit Mitteilung von eigenen Versuchen, die aber noch nicht abgeschlossen waren. Er injizierte Lupuskranken intracutan Filtrate von Extrakten, die aus den erkrankten Lymphknoten reiner Fälle von Lgr. (also ohne Tuberkulose) hergestellt waren, und verglich die Resultate mit den Ergebnissen intracutaner Injektionen von KOCHSchem Tuberkulin und anderen Substanzen bei denselben Individuen. Die histologische Untersuchung der Impfstelle ergab nun bei Verwendung von Lymphogranulomextrakten in gleicher Weise wie bei Tuberkulininjektionen ein tuberkuloïdes Gewebe mit Epitheloidzellen und LANGHANSSchen Riesenzellen. Das gleiche Resultat wurde durch intracutane Injektion eines Lymphgranulomextraktes bei einem Lymphogranulomkranken erzielt. INTROZZI will vorläufig aus diesen Versuchen noch keine definitiven Schlüsse ziehen, meint aber, daß, wenn diese Befunde sich weiterhin bestätigen sollten, die Folgerung gerechtfertigt wäre, daß im lymphogranulomatösen Gewebe sich Substanzen finden, die wenigstens hinsichtlich der Cutanreaktion sich wie das Tuberkulin verhalten. Nach eingehender Würdigung der für und gegen die Annahme einer tuberkulösen Ätiologie der Lgr. vorgebrachten Argumente hält INTROZZI eine abschließende Stellungnahme in dieser Frage zur Zeit für unmöglich und empfiehlt weitere Untersuchungen mit Hilfe aller uns zur Verfügung stehenden Methoden.

In der Tat muß eine objektive Prüfung des gesamten, derzeit vorliegenden Materiales zu dem Schlusse führen, daß die tuberkulöse Ätiologie der Lgr. gewiß nicht sicher bewiesen, aber noch weniger mit Sicherheit widerlegt ist. Nach wie vor scheinen uns viele Tatsachen zugunsten der Annahme eines kausalen Zusammenhanges zwischen Tuberkulose und Lgr. zu sprechen, für den auch bis in die allerletzte Zeit viele Autoren eintreten (vgl. z. B. PARADISO).

¹ «Nous considérons la maladie de HODGKIN ... comme une tuberculose atypique et cancérogène du système réticulo-endothéliale», eine Auffassung, die Berührungspunkte mit der oben angeführten Ansicht von STAHR aufweist.

Einzelne Untersucher, die andere Keime als Erreger der Lgr. bezeichneten, vermochten sich keine allgemeine Anerkennung zu verschaffen. So konnte GRUMBACH in fünf sicheren und einem wahrscheinlichen Falle von Lgr. aus dem während des maximalen Temperaturanstieges entnommenen Blut ein dem Diphtheriebacillus ähnliches Corynebacterium züchten, das unter granulärem Zerfall antiforminbeständig ist und bei Meerschweinchen vor allem in der Lunge, doch auch in Milz und Niere Infiltrate mit großen Zellen, ähnlich den Zellen der Lgr., hervorrufen soll. (Über analoge bakteriologische Befunde von DE NEGRI und MIEREMET, BUNTING und YATES u. a. wurde schon in dem Referate aus dem Jahre 1925 berichtet.)

AYROSA, PESSOA und CORREA fanden bei Lgr. ein Corynebacterium, welches nach mehreren Übertragungen ein Mycel bildete. Die Komplementablenkungsreaktion mit diesem Corynebacterium als Antigen fiel bei Lgr. positiv, bei anderen Erkrankungen der Lymphknoten negativ aus.

Auch STEWART fand bei Lgr. einen Keim aus der Gruppe der Corynebakterien, konnte aber im Blute der Kranken weder Präcipitine noch Agglutinine oder komplementbildende oder bakteriotrope Substanzen gegenüber diesen Keimen nachweisen. Durch Verimpfung dieser Bakterien oder frischer Lymphknotenstückchen von Lgr. konnten bei Affen, Hunden, Hühnern, Meerschweinchen und Kaninchen die charakteristischen Krankheitsveränderungen nicht erzeugt werden. Auch gelang es bei diesen Impfversuchen nicht, bei Hühnern eine Geflügeltuberkulose hervorzurufen.

BUSNI, die die im Schrifttum vorliegenden Angaben über Befunde von Mikroorganismen kurz rekapituliert, züchtete aus dem Blut und aus den Organen von Lgr. einen Keim, der in einer bestimmten Phase seiner Entwicklung säurefeste Stäbchen darstellt, dann aber in eine nicht säurefeste Kokkenform übergeht. Ein Teil der Kulturen bleibt bei längerer Beobachtung farblos, während ein anderer Teil einen roten Farbton annimmt. Große Mengen dieses Mikroorganismus sollen bei Meerschweinchen eine der Lgr. des Menschen entsprechende Erkrankung hervorrufen. Bei gleichzeitiger Verimpfung der beschriebenen Kulturen und Tuberkelbacillen erhielt die Verfasserin zwei voneinander verschiedene Arten von Granulomen, woraus sie auf die Verschiedenheit von Lgr. und Tuberkulose schließt. Eine Bestätigung dieses eigenartigen Befundes liegt zur Zeit noch nicht vor.

Es seien hier ferner die Untersuchungen von FEJGIN und PLONSKIER erwähnt; in 7 Fällen von Lgr. versuchten sie aus Lymphknoten, in drei weiteren Fällen aus dem Blut auf verschiedenen Nährböden zu züchten. In 4 Fällen fanden sie ein den Pseudodiphtheriebacillen ähnliches Stäbchen, in 4 anderen Fällen wuchs neben diesen Stäbchen auch eine Streptothrixart (bei einem dieser Fälle ergab eine zweite Untersuchung ausschließlich die pseudodiphtherieähnlichen Stäbchen), in einem Fall wuchs nur die Streptothrixart, ein Fall blieb ergebnislos. Verimpfung von lymphogranulomatösen Organen auf Ratten (22 Tiere) ergab zweimal die pseudodiphtherieähnlichen Stäbchen, achtmal die Streptothrixart. Die Stäbchen waren für Ratten nicht pathogen, hingegen rief der Streptothrix bei den Ratten unter anderem auch granulomatöse Lymphknotenveränderungen hervor. Für Meerschweinchen war der Keim nicht pathogen. Aus dem

Nachweis einer Streptothrixart bei Lgr. schließen die Verfasser auf eine Verwandtschaft dieser Erkrankung mit der Tuberkulose, da auch in Tuberkelkulturen Streptothrixformen auftreten können. „Die Frage der Verwandtschaft der Lgr. und Tuberkulose ist mit dem Klassifikationsproblem des KOCHSchen Stäbchens und seiner Beziehung zur Aktinomyces- und Corynegruppe identisch.“ Auch diese Befunde stehen einstweilen noch vereinzelt da.

Das gleiche gilt bezüglich der von einzelnen Autoren wie FAVRE und COLRAT, BARRON geäußerten Meinung, daß der Erreger der Lgr. wahrscheinlich ein tierischer Parasit sei.

Schließlich sei hier noch in Kürze über die Untersuchungen von GORDON berichtet. Er injizierte 1 ccm einer 10%igen sterilen Suspension von Lymphknoten (bei Lgr.) Kaninchen, und zwar 0,4 ccm langsam in das Gehirn, den Rest intravenös in die Randvene eines Ohres. Nach einer Inkubation von 2—6 Tagen weisen die Tiere Erscheinungen einer Meningoencephalitis auf; charakteristisch ist eine Muskelrigidität kombiniert mit Ataxie und spastischer Paralyse der hinteren Extremitäten. Die Tiere verlieren an Gewicht, meist gehen sie zugrunde, und zwar zwischen 3 Tagen und 1 Monat nach der Injektion, gewöhnlich in 10 Tagen. Einige Tiere aber bleiben gesund und sind dann gegen eine neuerliche Injektion immun. Nach Verimpfung gleich zubereiteter Suspensionen normaler, leukämischer, sarkomatöser oder carcinomatöser Lymphknoten werden ähnliche Erscheinungen nicht beobachtet. GORDON schließt aus seinen Versuchen, daß bei der Lgr. ein für diese Krankheit spezifisches, pathogenes Agens, offenbar ein Virus, vorhanden sei, das in die Gruppe der hitzebeständigen Vira gehört; die Frage seiner Filtrierbarkeit ist noch nicht klargestellt. Er hat dieses Agens in 19 von 20 Fällen von Lgr. gefunden, hält daher den Nachweis des Agens (auf dem angegebenen Wege) für ein sehr brauchbares Verfahren zur Diagnose der Lgr. In einer späteren Arbeit teilt GORDON mit, daß die Probe in 30 von 35 Fällen positiv war. Sie soll besonders bei frischen Fällen von Wert sein, bei chronischen Fällen geben die Lymphknoten nicht selten ein negatives Resultat, ebenso Organe, in denen die Krankheitsherde fibrös sind und nicht den typischen histologischen Befund aufweisen.

VAN ROOYEN bestätigt im wesentlichen die Angaben von GORDON; unter fünf untersuchten Fällen waren drei positiv, ein Fall fraglich, ein Fall negativ. Kontrollfälle ergaben durchwegs ein negatives Resultat. In einer späteren Arbeit berichtet er über die Untersuchung von 20 Fällen von Lgr. und 13 Fällen andersartiger Lymphknotenerkrankungen. Die GORDONSche Probe war in 15 Fällen von Lgr. positiv, in allen anderen Fällen negativ. Nun konnten aber FRIEDEMANN und ELKELES zeigen, daß auch durch Injektion einer sterilen Emulsion von normalem menschlichem Knochenmark bei Kaninchen fast regelmäßig eine Encephalitis hervorgerufen wird. Das wirksame Agens komme außer im Knochenmark auch in der Milz und in normalen Leukocyten vor und zeige die gleiche Verteilung wie das JOCHMANNsche proteolytische Ferment. Ob das Agens und das Ferment identisch sind, sei noch unentschieden.

Jedenfalls zeigen die Versuchsergebnisse von FRIEDEMANN große Ähnlichkeit mit jenen von GORDON. Auch VAN ROOYEN erzielte durch Verimpfung einer Knochenmarksemulsion von einem Falle akuter

myeloischer Leukämie eine ganz ähnliche Encephalitis wie bei Ausführung der GORDONSchen Probe. Dadurch wird die Verwertbarkeit dieser Reaktion für die Diagnose der Lgr. vorderhand noch sehr in Frage gestellt.

Da, wie oben berichtet, gelegentlich verschiedene Keime als Erreger der Lgr. angesprochen wurden, gelangte SCHUGT schon 1922 zu dem Schlusse: „Nach den bisherigen Untersuchungen scheint die einheitlich als Lgr. bezeichnete Erkrankung keine einheitliche Ätiologie zu haben, sondern vielmehr auch durch Erreger verschiedener Art, bzw. deren Toxine hervorgerufen werden zu können.“ Ebenso nahm HOLLER (1923) in Übereinstimmung mit HIRSCHFELD an, daß verschiedene Erreger sowie endogene Stoffwechselftoxine die Ursache der Lgr. sein können.

Noch bestimmter äußerte sich BRANDT: „Das lymphogranulomatöse Gewebe ist bloß Zeichen einer schweren Schädigung des Reticuloendothels durch verschiedene Ursachen und nicht eine Krankheit eigener Art.“ Diese Behauptung stützt sich auf einige Angaben im Schrifttum, so auf einen weit zurückliegenden und in der Folge nie bestätigten Befund von LÖWENBACH (lymphogranulomatöse Veränderungen in syphilitischen Lymphomen), auf die Angabe von ROSKIN, er habe bei einem Huhn nach Verimpfung eines Adenocarcinoms eine Lgr. erhalten, und auf das Ergebnis eines von BRANDT ausgeführten Versuches, in dem es ihm gelungen sei, nach zweijähriger Teerpinselung „eine blastomatöse Systemerkrankung bei einem Kaninchen zu erzeugen, die gewisse Ähnlichkeiten zur Lgr. zeigt“.

Hier wäre ferner der Meinung von NICOLAEFF und ZIMBLER zu gedenken, welche die Lgr. für „eine besondere Reaktionsform des Organismus auf gewöhnliche, eitererregende Infekte“ halten und daher die Erkrankung „als eine Form der andauernden chronischen Sepsis“ bezeichnen zu dürfen glauben.

FITCHELL und WEIDMANN beschreiben einen Fall von Lgr. und generalisierter Torulosis und halten es für möglich, daß *Torula histolytica* einer von vielleicht mehreren Organismen ist, welche das histologische Bild der Lgr. hervorrufen können.

Auch FOULON läßt die Möglichkeit offen, daß die Lgr. verschiedene Ätiologie habe. Sie könnte in bestimmten Fällen durch eine mehr weniger abweichende Form des Tuberkelbacillus („une forme plus ou moins déviée du bacille du KOCH“), in anderen Fällen durch eine ganz andere Infektion verursacht sein. Neben der gewöhnlichen Lgr., die vielleicht eine einheitliche Ätiologie habe, gebe es sicherlich auch andere Variationen von Lgr. (wobei an die später zu besprechenden sog. Reticulosen und Endotheliosen gedacht wird). Man sollte daher heute von Lymphogranulomatosen und nicht nur von einer Lymphogranulomatose sprechen und es der Zukunft vorbehalten, die ätiologischen Differenzen aufzuzeigen.

Diesen Ausführungen FOULONS sei die Anschauung seines Lehrers ROUSSY gegenübergestellt, der entschieden für die Einheitlichkeit der Lgr. eintritt. Er bezeichnet diese Erkrankung als eine «entité morbide, aujourd'hui bien isolée par ses symptômes, son évolution, ses lésions anatomiques et son comportement à l'égard des rayonnements»¹.

¹ LOUISE POTTER kommt reichlich spät, wenn sie ihre Arbeit mit den Worten beginnt: „In this paper an effort is made to show that HODGKINS disease is a specific histologic entity and to differentiate it from other diseases of lymph nodes.“

Diesen Worten möchten wir uns vollinhaltlich anschließen. Es gibt, wie schon an anderer Stelle ausgeführt und wie später noch zu besprechen sein wird, zweifellos verschiedene, mit Entwicklung eines Granulationsgewebes einhergehende, chronische Entzündungsprozesse des lymphatischen Apparates, also verschiedene Granulomatosen, nicht aber verschiedene Lymphogranulomatosen. Es bedeutet eine vollständige Verkenntung der Tatsachen, wenn z. B. GRAEFF jüngst die Behauptung aufstellt: „Der Begriff der Lgr. ist ein **Sammelbegriff** eines krankhaften Geschehens uneinheitlicher Ätiologie mit besonders typischem oder atypischem anatomisch-histologischem Bild und mit wechselnden klinischen Erscheinungen.“ GRAEFF fährt dann fort: „Man kann aber auch — im Gegensatz zu einer weit gesteckten Begriffsbestimmung der Lgr. und gleichsam als vorläufig notwendige Arbeitshypothese — nur die Fälle mit typischem anatomischem Bilde als Lgr. auffassen.“ Die Bezeichnung Lgr. muß eben für das hier abgehandelte, in jeder Hinsicht einheitliche Krankheitsbild „mit typischem anatomischem Bild“ reserviert bleiben. Die Annahme einer vielfältigen Ätiologie dieser Erkrankung ermangelt jeglichen Beweises, andererseits ist der anatomisch-histologische Befund der Lgr. so streng spezifisch und pathognomonisch, daß die Annahme verschiedener Erreger allen unseren sonstigen Erfahrungen widersprechen würde. Wollte man demgegenüber auf die neueren Anschauungen über die Ätiologie der sog. rheumatischen (ASCHOFFSchen) Knötchen hinweisen, so können wir diesen Einwand nicht als stichhaltig anerkennen. Denn abgesehen davon, daß in der Frage nach der Ätiologie dieser Knötchen noch lange nicht das letzte Wort gesprochen ist, ändert auch die Auffassung der Granulome als Ausdruck der Immunitätslage des Körpers nichts an der Spezifität der Befunde. Ich habe an anderer Stelle die Anschauung zu begründen versucht, daß die bakteriell bedingten Granulome (ebenso wie Fremdkörpergranulome im engeren Sinne) durch eine Fremdkörperwirkung zustande kommen, die von den pathogenen Keimen ausgeübt wird, habe aber betont, daß durch diese Auffassung die Spezifität der einzelnen Bildungen in keiner Weise berührt wird. Denn, wenn auch der allgemeine Bauplan aller Granulome im wesentlichen der gleiche ist, so ergeben sich im Einzelnen je nach der Art des Erregers — offenbar infolge der verschiedenen, von den Bakterienleibern ausgeübten chemotaktischen Wirkung — mannigfache Unterschiede, die auf die Ätiologie der einzelnen Granulome schließen lassen. „Man wird daher höchstens bei vollständiger histologischer Übereinstimmung der Granulome, nicht aber bei Ähnlichkeit auf Gleichheit der Erreger schließen dürfen.“ Dies sei insbesondere KAHLER gegenüber hervorgehoben, der jüngst auf Grund der Anschauung, daß Granulome eine eigenartige allergische (bzw. pathergische) Reaktion des Organismus seien, dafür eintrat, es „könnte in verschiedenen Erregern die auslösende Ursache für die Entstehung der Lgr. gegeben sein“.

Ich möchte also vorstehende Ausführungen dahin zusammenfassen, daß die Lgr. zweifellos einen histologisch gut charakterisierten Entzündungsprozeß darstellt, der durch einen spezifischen Erreger hervorgerufen wird. Der Nachweis dieses Erregers ist aber zur Zeit noch nicht einwandfrei erbracht.

Eintrittspforte des Erregers.

Die Anschauung, daß die Lgr. eine spezifische Infektionskrankheit darstellt, legt die Frage nach der Eintrittspforte des Erregers nahe. Es ist von vorneherein klar, daß eine Antwort auf diese Frage solange nicht mit Sicherheit gegeben werden kann, als die Frage des Erregers nicht definitiv gelöst ist. Immerhin gestatten aber die anatomischen Befunde gewisse Rückschlüsse auf die Eingangspforte der Infektion.

So spricht nach E. FRAENKEL der Umstand, daß überaus häufig zuerst die seitlichen Halslymphknoten erkranken, dafür, daß in der Mehrzahl der Fälle von Lgr. der Schlund die Eingangspforte des Erregers darstellt. Diese Auffassung, die auch von anderen Autoren vertreten wird, findet eine Stütze in den von PALTAUF jun. mitgeteilten Beobachtungen. FRAENKEL hat ferner die Möglichkeit zugegeben, daß gelegentlich andere Organe dem Virus als Eintrittspforte dienen, so die oberen Luftwege oder das weibliche Genitale. VERSÉ teilt zwei Fälle mit, die er mit größter Wahrscheinlichkeit als primäre lymphogranulomatöse Lungenkrankung auffassen möchte. Nach MOOLTEN ist in ungefähr 10 % aller Fälle von Lgr. die Lunge der Sitz der primären Läsion.

Daß der Erreger von den tieferen Abschnitten des Verdauungsschlauches aus in den Körper eindringt, hält FRAENKEL für unbewiesen. Seither wurde aber mehrfach die gegenteilige Ansicht ausgesprochen. So nimmt JOSSELIN DE JONG für seinen Fall eine primäre enterogene Infektion an, die zuerst zu einer Lokalisation in den mesenterialen Lymphknoten geführt und von hier auf den Darm übergegriffen hat. Auch TERPLAN und MITTELBACH berichten über einen Fall, in welchem der Verdauungstrakt als Eintrittspforte der Infektion anzusehen ist. Ebenso läßt sich nach CORONINI für manche Fälle von Lgr. die primäre Entstehung im Verdauungsschlauch nicht leugnen, wobei die Möglichkeit zuzugeben wäre, daß der Erreger gleich dem Tuberkelbacillus durch das unveränderte Epithel hindurchtreten und sich primär in einem regionären Lymphknoten ansiedeln könne. Auch OMODEI-ZORINI nimmt für seinen Fall tumorförmiger Lgr. der Flexura sigmoidea die Darmschleimhaut als Eintrittspforte an. In gleicher Weise deuten HEILMANN und NOWICKI die von ihnen beobachteten Fälle.

Gelegentlich wird die Haut als Eintrittspforte des Virus der Lgr. angesehen; so berichtet KREN über einen Fall, der, „man möchte fast sagen, mit einem Primäraffekt der Haut begonnen hat“.

Wenn also in manchen Beobachtungen der anatomische Befund Schlußfolgerungen auf die Eintrittspforte der Infektion zuzulassen scheint, so ergibt sicherlich in zahlreichen anderen Fällen, wie TERPLAN und MITTELBACH sehr richtig bemerken, „weder die klinische noch die anatomische Untersuchung irgendeinen brauchbaren Hinweis auf diese Frage“.

In jüngster Zeit hat GRAEFF dies näher ausgeführt, daß die Ausbreitung der Lgr. in gleicher Weise erfolge wie jene anderer Infektionskrankheiten. Eintrittspforte des Erregers bilde in der Regel die Mund- oder Nasenhöhle. Die Durchtrittsstelle des Erregers sei die Schleimhaut der oberen Luft- und Speisewege, der Respirations- oder Verdauungstrakt. An der Durchtrittsstelle finde sich ein Primärinfekt, an welchen sich die lymphogene Erkrankung der tributären Lymphknoten anschließe.

Eine kontinuierliche und hämatogene Ausbreitung des Virus leite über zum Stadium der Generalisation. Es bestehe daher kein Anlaß, die Lgr. als eine Systemerkrankung des lymphatischen Apparates aufzufassen. Die Anschauungen GRAEFFs über die Ausbreitung der Lgr. decken sich also im wesentlichen mit jenen, die schon früher von UEHLINGER (vgl. weiter unten) vorgebracht wurden.

Von ganz besonderem Interesse ist die (unseres Wissens bisher einzig dastehende) Beobachtung von PRIESEL und WINKELBAUER, die eine placentare Übertragung der Lgr. zu beweisen scheint.

Es handelte sich um ein 3½ Monate altes Mädchen, das schon bald nach der Geburt zu kränkeln begann und wegen Darmstörungen in das Krankenhaus eingeliefert wurde. Hier bot es ein schweres Krankheitsbild dar, dem es nach 4 Wochen erlag. Die Obduktion ergab ausgedehnte Infiltrate im Bereiche des Skeletes, teils periostal, teils zentral entstanden, mit weitgehender Zerstörung der Knochen, ferner zahlreiche Knoten in der Leber, in den periportalen und retroperitonealen Lymphknoten, im Netz, Peritoneum, Ovar und Thymus; hingegen waren Respirationstrakt, Milz, Magen und Darm völlig frei. Die histologische Untersuchung zeigte eine typische Lgr. Die Mutter des Kindes hatte an einem unklaren Krankheitsbild gelitten und war sehr bald nach der Geburt des Kindes (außerhalb eines Krankenhauses) gestorben. Eine Obduktion wurde zwar nicht ausgeführt, doch hatte die histologische Untersuchung eines intra vitam exstirpierten Geschwulstknotens aus der Oberbauchgegend den Befund der Lgr. ergeben.

Die näheren Umstände des Falles und der bei dem Kind erhobene Obduktionsbefund (die ausgedehnte Infiltration der Leber und der retroperitonealen Lymphknoten) zeigen nach PRIESEL und WINKELBAUER, daß „ähnlich wie für manche Fälle frühzeitig erscheinender Tuberkulose nur die Möglichkeit einer placentaren Übertragung“ in Betracht kommt. Nach der Aussage der Hebamme sollen an der Placenta kleine, weißliche, knotenartige Erhabenheiten, wie sie sie sonst nicht gesehen habe, aufgefallen sein.

PRIESEL und WINKELBAUER schließen ihre Mitteilung mit der Feststellung, daß hier zum erstenmal der Nachweis für die Übertragung der Lgr. von Mensch zu Mensch, und zwar auf placentarem Wege von Mutter auf Kind erbracht wurde.

Weit weniger überzeugend ist in dieser Hinsicht die oft zitierte, aus dem Jahre 1914 stammende Beobachtung von VIOLA, in welcher sich ein Chirurg bei Exstirpation von Lymphomen mit dem Virus der Lgr. infiziert haben soll. Von einer kleinen Exkoriation am Zeigefinger aus kam es zu einer Drüsenschwellung in der Achselhöhle. Nach operativer Entfernung der Lymphknoten und Arsacetinbehandlung trat völlige Heilung ein. Die anatomischen und histologischen Befunde scheinen uns nicht eindeutig zu sein.

Familiäre Lymphogranulomatose.

ARKIN glaubt, drei Fälle von mediastinalem Lymphogranulom in einer Familie beobachtet zu haben.

Der erste Fall betraf einen 34jährigen Mann, der an einem mediastinalen Lymphgranulom gestorben sein soll; der Fall ist aber nicht anatomisch sichergestellt. Der Neffe dieses Mannes (seines Bruders Sohn) kam 18 Jahre nach dem Tode seines eben genannten Onkels in ärztliche Behandlung und starb nach 3½ Jahren. Nach dem klinischen Verlauf der Erkrankung war Lgr. wohl sehr wahrscheinlich, doch wurde auch in diesem Falle keine anatomische Untersuchung vorgenommen. — Der Sohn des ersterwähnten Patienten erkrankte 24 Jahre nach dessen Tod; die Obduktion ergab eine mediastinale Lgr. Da die beiden letztgenannten Fälle niemals zusammen lebten und erst viele Jahre nach dem Tode des ersten Falles erkrankten, kommt eine direkte Übertragung nicht in Betracht, vielmehr nimmt ARKIN eine familiäre Disposition an.

Auch bei BURNAM findet sich die kurze Erwähnung eines familiären Vorkommens der Lgr., und zwar einmal bei Onkel und Neffe und einmal bei zwei Brüdern; ebenso finden sich in dem Material von KORÁNYI zwei Brüder, die an Lgr. starben.

UDDSTRÖMER berichtet über drei Fälle von Lgr. in einer Familie, und zwar zwei Schwestern und eine Kusine. Die eine der beiden Schwestern starb nach etwa dreijähriger Erkrankung. Ungefähr 2 Jahre nach ihrem Tode erkrankte ihre Kusine und abermals 2 Jahre später, also 4 Jahre nach dem Tode der ersterkrankten Patientin, erkrankte die andere Schwester. Abgesehen von dem langen Zeitintervall kann eine Kontaktinfektion auch aus dem Grund ausgeschlossen werden, weil die Erkrankten an verschiedenen Orten wohnten.

Hierher gehört ferner die Beobachtung von McHEFFEY und PETERSON, die zwei Brüder im Alter von 11 und 13 Jahren betraf. Die Drüsen-schwellungen begannen nach den Beobachtungen des Vaters bei dem älteren Knaben eine Woche später als bei dem jüngeren. In beiden Fällen ergab die Biopsie die Diagnose Lgr. Der jüngere Knabe starb 2 Jahre, der ältere 2 Jahre und 2 Monate nach Beginn der Erkrankung. Die Obduktion ergab einen vollkommen typischen Befund.

Weitere Fälle von familiärem Vorkommen der Lgr. sind in der Monographie von INTROZZI zitiert.

Von Interesse mag in diesem Zusammenhange eine eigene Beobachtung aus der jüngsten Zeit sein. Es handelt sich um zwei kleine Kinder, deren Väter Brüder waren. Einer der beiden Vettern starb an einer typischen lymphatischen Leukämie, der andere kurze Zeit später an typischer Lgr. (beide Fälle durch von mir vorgenommene Obduktion sichergestellt).

Lymphogranulomatose und Unfall.

DAUTWITZ mißt in 3 Fällen seiner Beobachtung einem Trauma eine auslösende Bedeutung bei, da die ersten Erscheinungen der Lgr. sich in der Nähe der von der Verletzung betroffenen Körpergegend entwickelten. HIRSCH nimmt für seinen Fall, in dem die Diagnose einer Lgr. zwar klinisch wahrscheinlich war, aber nicht sichergestellt wurde, an, daß die Krankheit in ihrer Anlage bereits vor dem Trauma vorhanden war, durch den Unfall aber manifest bzw. wesentlich gefördert worden sei. BLOCH, der sich in neuerer Zeit eingehend mit dieser Frage befaßt und die einschlägige Literatur zusammenstellt, hebt namentlich einen Fall von GÉRONNE hervor.

Es handelte sich um einen jungen Mann, der bei einem Autounfall eine Quetschung des Brustkorbs erlitt. 9 Wochen später Stechen in der Brust, Temperatursteigerungen, spärlicher Auswurf. 3 Monate nach dem Unfall röntgenologisch kein krankhafter Befund. 5 Monate später Lymphknotenschwellungen in der rechten Halsseite, rechten Axilla und rechten Leistenbeuge, bald darauf röntgenologisch auch starke Schwellung der mediastinalen Lymphknoten nachweisbar. Der Tod erfolgte etwa $\frac{5}{4}$ Jahre nach dem Unfall, die Autopsie ergab eine Lgr.

GÉRONNE nahm an, daß der Unfall geeignet gewesen sei, eine schwere Schädigung der Hals- und Brustorgane zu setzen, und dadurch den Boden für den Ausbruch einer schweren Infektionskrankheit vorbereitet habe.

BLOCH berichtet über einen 39jährigen Arzt, der bei einem Fußballspiel einen Stoß gegen die rechte Wade erlitten hatte. Im Anschluß hieran trat in wenigen Tagen ein umfangreiches Hämatom an der Stelle der Verletzung auf, das sich nur sehr langsam zurückbildete. $3\frac{1}{2}$ Wochen nach dem Unfall bemerkte Pat. eine Schwellung der rechten Leistenröhren, auch fiel ihm auf, daß er rascher ermüde. Bald kam es zu Temperatursteigerungen, es entwickelten sich multiple Lymphknotenschwellungen; die histologische

Untersuchung eines Halslymphknotens ergab die Wahrscheinlichkeitsdiagnose Granulomatose. Nach kurzer Krankheitsdauer, kaum $3\frac{1}{2}$ Monate nach dem Unfall, trat der Exitus ein. Die anatomisch-histologische Untersuchung ergab eine „schnell verlaufende, atypische Lymphogranulomatose“.

Für die Auffassung seiner Beobachtung hält BLOCH es für erheblich, daß die Erkrankung in den Leistendrüsen begonnen hat, also in Lymphknoten, die vermutlich durch vorausgegangene Schädigungen für die Ansiedlung eines Erregers empfänglicher waren. Er nimmt daher „mit fast an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit“ an, daß in seinem (und ebenso in GÉRONNES) Fall die Lgr. eine Unfallsfolge darstellte.

Auch KRETSCHMER nimmt bei einem Falle von Lgr. einen Zusammenhang mit einem Unfall an.

Der Führer einer Motorspritze fiel beim Löschen eines Brandes in das kalte Wasser. Einige Tage nach dieser starken Durchnässung traten Schüttelfrost und Halsentzündung und anschließend ein Nesselausschlag und Drüsenschwellungen auf. Es wurde eine Lgr. angenommen, an der nach dem klinischen Befunde kein Zweifel bestanden haben soll (ein anatomischer Nachweis liegt nicht vor). Der Kranke erlag $1\frac{1}{2}$ Jahre nach dem Unfälle seinem Leiden. KRETSCHMER nimmt für seinen Fall einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Unfall und Lgr. an, da es offenbar auf dem Boden einer bereits vorhandenen Anlage zur Lgr. durch den Unfall zum Ausbruch der Erkrankung gekommen war.

Alter, Geschlecht, akuter Verlauf.

Über die Beteiligung der beiden Geschlechter und der verschiedenen Altersstufen an der Lgr. seien einige Angaben¹ aus neuerer Zeit wiedergegeben.

Der Arbeit von TERPLAN und MITTELBACH liegen 29 Fälle zugrunde; sie verteilen sich folgendermaßen:

Alter	Männer	Frauen
11—20 Jahre	4	—
21—30 „	3	2
31—40 „	5	1
41—50 „	4	1
51—60 „	4	2
61—70 „	2	1

MANKIN berichtet über 103 Fälle, unter welchen sich 62 Männer und 41 Frauen befinden. Sie verteilen sich in folgender Weise auf die einzelnen Altersstufen:

0—10 Jahre	9 Fälle
10—20 „	12 „
20—30 „	32 „
30—40 „	18 „
40—50 „	14 „
50—60 „	13 „
60—70 „	3 „
über 70 „	2 „

Die monographische Studie von BABAIANTZ stützt sich auf 25 eigene Beobachtungen, und zwar 12 Männer und 13 Frauen folgender Altersklassen:

¹ Die Statistik von MINOT und ISAACS, die 477 Fälle umfaßt, ist hier nicht verwertbar, da verschiedenartige Systemerkrankungen des lymphatischen Apparates gemeinsam behandelt werden.

Alter	Männer	Frauen
bis zu 10 Jahren	1	—
10—20 Jahre	—	2
20—30 „	5	6
30—40 „	4	5
40—50 „	2	—

BURNAM verfügt über 173 Fälle, und zwar 118 Männer und 55 Frauen, über deren Alter folgende Angaben vorliegen:

bis zu 10 Jahren	2,45 %
10—20 Jahre	15,33 %
20—30 „	22,1 %
30—40 „	22,3 %
40—50 „	22,1 %
50—60 „	10,4 %
über 60 „	5,5 %

In der Beobachtungsreihe von DAUTWITZ finden sich 27 Männer und 29 Frauen folgender Altersklassen:

Jahre	Männer	Frauen
0—20	3	5
21—50	17	18
51—60	4	4
61—80	3	2

HERZ sah unter 45 Fällen von Lgr. 26 Männer und 19 Frauen; unter 10 Jahren fand sich kein Fall, über 60 Jahre drei Fälle, am meisten betroffen war das dritte und vierte Jahrzehnt.

Die Arbeit von UDDSTRÖMER bringt folgende Zahlen:

Jahre	Männer	Frauen
0—10	31	3
10—20	27	22
20—30	65	62
30—40	56	46
40—50	50	24
50—60	54	22
60—70	38	21
70—80	5	10

Die bei den früheren Besprechungen herangezogenen 52 Fälle eigener Beobachtung verteilen sich folgendermaßen:

Jahre	Männer	Frauen
0—10	1	—
11—20	1	1
21—30	5	—
31—40	5	2
41—50	4	4
51—60	8	7
61—70	4	9
über 70	—	1

Man ersieht aus dieser kleinen Zusammenstellung, wie verschieden das Material der einzelnen Beobachter ist. Bei TERPLAN und MITTELBACH finden sich 76 % Männer und 24 % Frauen, bei BURNAM 68 % Männer und 32 % Frauen, bei UDDSTRÖMER, der über das größte Material berichtet, 60,8 % Männer und 39,2 % Frauen, ebenso bei MANKIN 60 % Männer

und 40 % Frauen, ähnlich bei HERZ 58 % Männer und 42 % Frauen, in meinem neuerdings gesammelten Material 54 % Männer und 46 % Frauen, hingegen übereinstimmend bei BABAIANTZ und DAUTWITZ 48 % Männer und 52 % Frauen. Es findet mithin die vielfach geäußerte Ansicht, daß das männliche Geschlecht unter den Erkrankungen an Lgr. überwiege, in den meisten, aber nicht in allen Zusammenstellungen eine Stütze (vgl. hierzu auch die weiter unten angegebenen Zahlen von FEER). Man wird daher mit zahlenmäßigen Angaben über diesen Punkt sehr vorsichtig sein müssen. Das gleiche gilt bezüglich der Verteilung der Lgr. auf die einzelnen Altersstufen. Nach VASILIU betrifft die Erkrankung am häufigsten das Alter zwischen 20 und 40 Jahren, nach HERZ das dritte und vierte Jahrzehnt. Wie aber vorstehende Tabellen zeigen, trifft diese Angabe nicht überall zu, insbesondere ist die Beteiligung des fünften Jahrzehnts, ja in einzelnen Zusammenstellungen auch jene des sechsten Jahrzehnts im wesentlichen dieselbe.

Über Lgr. des Kindesalters liegt eine interessante Zusammenstellung von FEER vor, die sich auf neun eigene Beobachtungen und 45 Fälle aus dem Schrifttum stützt (vgl. hierzu auch WOLLSTEIN und McLEAN, sowie ACUNA und CASANBON). FEER nimmt schätzungsweise an, daß ein Fünftel aller Fälle von Lgr. das Kindesalter (bis zu 16 Jahren) betrifft und daß bei Kindern die Erkrankung am häufigsten im Alter von 3 bis 6 Jahren auftritt. Diese Angaben finden allerdings in dem Material von UDDSTRÖMER keine Bestätigung. Hier standen von 536 Fällen von Lgr. 51 Fälle (40 Knaben und 11 Mädchen), also weniger als der 10. Teil, im Alter unter 15 Jahren, und zwar:

Jahre	Knaben	Mädchen
0—5	11	2
5—10	20	1
10—15	9	8

Unter den von FEER zusammengestellten 54 Fällen befinden sich 44 Knaben (81,5 %) und 10 Mädchen (18,5 %), unter den 9 Fällen seines eigenen Materiales allerdings 5 Knaben (55,5 %) und 4 Mädchen (44,5 %)! Die 54 Fälle verteilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Jahrgänge:

Jahre	Fälle	Jahre	Fälle
0—1.	3	8—9	4
1—2.	5	9—10.	2
2—3.	1	10—11.	4
3—4.	5	11—12.	3
4—5.	7	12—13.	2
5—6.	6	13—14.	—
6—7.	5	14—15.	5
7—8.	2	15—16.	—

Pathologisch-anatomisch ergibt sich nach FEER bei der Lgr. der Kinder kein Unterschied gegenüber der Erkrankung bei Erwachsenen. Die Krankheitsdauer beträgt nach FEER bei Kindern durchschnittlich 24 Monate (schwankt allerdings innerhalb der weiten Grenzen von zwei Monaten und 7 Jahren!). Nach seinen eigenen Erfahrungen beträgt die längste Krankheitsdauer mindestens 9 Jahre, die durchschnittliche Krankheitsdauer 29 Monate. FEER meint, daß die Krankheitsdauer bei Kindern

durchschnittlich kürzer ist als bei Erwachsenen, und steht damit im Gegensatz zu TERPLAN und MITTELBACH, nach deren Erfahrungen die akuten Verlaufsformen dem späteren Lebensalter, dem fünften und sechsten Jahrzehnt, die chronischen Formen hingegen mehr dem jugendlichen Alter angehören. TERPLAN und MITTELBACH meinen, daß „eine verminderte Widerstandsfähigkeit der älteren Leute im Verhältnis zu dem jugendlichen Organismus bei der Lgr. vorzuliegen“ scheint, weisen aber auf die geringe Zahl ihrer Beobachtungen hin, die allgemeine Schlußfolgerungen nicht zulasse. Auch UDDSTRÖMER findet, daß die Altersklassen von 60 Jahren und darüber im Vergleich zu jüngeren Altersstufen in einer größeren Zahl von Fällen eine kürzere Krankheitsdauer aufweisen. Dies beruhe darauf, daß der Krankheitsprozeß bei älteren Leuten infolge ihrer mangelhaften Widerstandsfähigkeit eine größere Neigung zur Generalisation aufweise.

Diese Angaben finden aber in dem Schrifttum über sog. akute Lgr. (Krankheitsdauer wenige Wochen oder Monate) keine Stütze.

Der Fall von BRUNNER betrifft eine 27jährige Frau, deren Krankheitsdauer 13 Tage betrug. Wenn auch die Kranke bis 3 Tage vor ihrem Eintritt in das Krankenhaus keine Beschwerden hatte, glaubt BRUNNER doch (wohl mit Recht) eine akute Exacerbation schon früher bestehender anatomischer Veränderungen annehmen zu dürfen.

Auch FARKAS (Literatur) nimmt für seinen Fall (48jährige Frau, Lgr. mit besonderer Beteiligung des Magen-Darmtraktes, Krankheitsdauer $3\frac{1}{2}$ Monate) an, daß man die ersten klinischen Symptome zeitlich nicht mit dem Beginn des pathologischen Geschehens identifizieren dürfe.

Bei WEBER und BODE handelte es sich um einen 36jährigen Mann, Krankheitsdauer ungefähr 11 Wochen. Es fanden sich zwei ulcerierte Plaques im Jejunum und eine Vergrößerung retroperitonealer Lymphknoten.

KRETZ berichtet über 2 Fälle, einen 51jährigen Mann mit einer Krankheitsdauer von 8 Tagen und einen 26jährigen Mann, Krankheitsdauer $3\frac{1}{2}$ Wochen. Er führt den frühzeitigen Exitus in seinen Fällen auf besondere Komplikationen zurück, und zwar im 1. Falle auf Lokalisation der Lgr. in der Leber mit konsekutivem Coma hepaticum, im 2. Falle auf intermeningeale Blutungen.

Der Fall von BAAR (Literatur) betrifft einen vierjährigen Knaben, Krankheitsdauer 6 Wochen. Es bestanden schwerste Anämie, hämorrhagische Diathese und Milztumor.

Auch im Falle von HERLITZ und WAHLGREN handelte es sich um ein Kind (5 Monate alter Knabe, Krankheitsdauer 1 Jahr), ebenso im Falle von WIENER und FISCHER (10jähriger Knabe, Krankheitsdauer 19 Tage).

Das Kind wurde unter der Diagnose Miliartuberkulose in das Krankenhaus eingeliefert, die Obduktion ergab „eine atypische, seltene Form der Lgr. der Milz, Leber, Lunge, thorakalen und abdominalen Lymphknoten“.

Ebenso ist DUBBERSTEINs Beobachtung nicht ganz überzeugend.

Ein 21jähriger Mann bot einen akuten Krankheitsverlauf dar; Tod nach etwa vier Wochen. Im Blut fanden sich intra vitam 21000 weiße Blutkörperchen, darunter 94,6% Lymphocyten, und zwar der Hauptsache nach große, junge Formen oder Lymphoblasten. Bei der Obduktion fand sich ausschließlich im vorderen Mediastinum ein Tumor, der

auf die beiden Supraclaviculargruben übergriff und fest mit Sternum und Perikard verwachsen war. Nach seinem makroskopischen Verhalten war er als sarkomatöser Mediastinaltumor anzusprechen, bot aber histologisch den Befund einer Lgr. Verfasser nimmt ein Zusammentreffen einer akuten Lgr. mit akuter aleukämischer Lymphadenose an. (Blutbefund und Ergebnis der Obduktion gestatten aber vielleicht, an eine Leukosarkomatose zu denken?)¹.

Aus jüngster Zeit liegt eine Mitteilung von JAFFÉ über eine akut verlaufende Lgr. bei einer 53jährigen Frau vor; die gesamte Krankheitsdauer betrug 7 Wochen.

Das Krankheitsbild war durchaus ungewöhnlich. Die Erkrankung begann mit Schüttelfrost, Fieber und einem Exanthem. Es entwickelte sich rasch eine schwere Anämie, die Zahl der weißen Blutkörperchen sank auf 800 Zellen mit 85% Lymphocyten. Es schien sich um eine akute subleukämische Lymphadenose zu handeln, die histologische Untersuchung eines intra vitam excidierten Lymphknotens ergab aber den Befund einer Reticulose. Bei der Obduktion wurden 16 Lymphknoten zur histologischen Untersuchung entnommen; hiervon ergaben 10 Lymphknoten den gleichen Befund der Reticulose, während 6 (innere) Lymphknoten den Befund einer Lgr. aufwiesen.

Hier sei auch einer eigenartigen Beobachtung von HOLLER gedacht. Ein 41jähriger Mann litt an typischer lymphatischer Leukämie (Leukocytenzahl etwa 100000 mit 80% Lymphocyten). Allmähliches Absinken der Leukocytenzahl, anscheinend als Folge einer Arsenbehandlung, auf 30000, 2600, 7100, 4000. Lymphocyten 16,9%, 30%, 11%. In der Folge entwickelte sich ein ausgebreiteter Lungenprozeß, Ansteigen der Leukocytenzahl auf 30000 bis 50000, darunter über 50% Monocyten und 5,5% Lymphocyten. Tod 4 Jahre nach Beginn der Beobachtung. Die Obduktion ergab eine Lgr. der Lungen und mediastinalen Lymphknoten. Verfasser nimmt an, daß die lymphatische Leukämie durch eine Lgr. verdrängt wurde.

In einem Falle von GOIA, der einen 51jährigen Mann betraf, betrug die Krankheitsdauer 6 Wochen; die Obduktion ergab eine typische Lgr.

JEZLER und SCHEIDEGGER berichten über eine auf das Abdomen beschränkte Lgr. bei einer 33jährigen Frau; die Krankheitsdauer betrug 106 Tage.

Unter den von UDDSTRÖMER zusammengestellten Fällen starben 24 = 5% nach einer Krankheitsdauer von weniger als 3 Monaten, 71 = 14% nach einer Dauer von weniger als 6 Monaten. Die kürzeste Krankheitsdauer betrug 17 Tage.

Schließlich sei noch erwähnt, daß in dem Material von HERZ sechs von 29 Fällen schon nach mehreren Monaten starben. Von diesen, als akut bezeichneten Fällen standen vier im Alter von 22—29 Jahren. Nach HERZ „erscheint das Vorkommen der akut verlaufenden Form fraglich, da es sich öfters um eine raschere Progression nach langem Latenzstadium handelt“, eine Auffassung, die zumindest für viele Fälle zutreffen dürfte.

Im übrigen fällt die Besprechung des klinischen Bildes und Ablaufes der Lgr. des Blutbefundes usw. nicht in den Rahmen dieser Darstellung,

¹ In gleicher Weise scheint auch eine Beobachtung von SKWORZOFF, welche der Verfasser als Kombination einer Lgr. mit einer Leukämie deutet, eine andere Erklärung zuzulassen. Es handelte sich um ein achtjähriges Mädchen mit dem Befund einer Lgr.; im Blut fanden sich 200000—360000 weiße Blutkörperchen, darunter über 80% Myeloblasten, so daß an eine interkurrent aufgetretene, rasch zum Tode führende septische Affektion gedacht werden kann.

es sei diesbezüglich auf die neueren Sammelreferate von ZIEGLER, SCHMIDT-WEYLAND, WALLHAUSER sowie auf mehrere der bereits angeführten Arbeiten, z. B. auf die eben erwähnte Darstellung von HERZ, ferner auf die jüngste Arbeit von JAGIĆ und KLIMA und andere verwiesen.

Unterscheidung verschiedener Stadien und Formen.

Die im vorstehenden besprochenen anatomischen und histologischen Befunde bilden die Grundlage mancher Versuche, Stadien und Formen der Lgr. zu unterscheiden. KAUFMANN bezeichnete als I. Stadium „das unspezifische Bild eines intensiven Sinuskatarrhs oder meist das einer lymphatischen Hyperplasie“, als II. Stadium die Entwicklung des eigenartigen Granulationsgewebes und als III. Stadium die „Tendenz zu fibröser, narbiger, oft hyaliner Gewebsbildung“ (vgl. hierzu auch INTROZZI: una fase produttiva cellulare und una fase sclerotizzante). KAUFMANN fügt allerdings sofort hinzu: „Es ist aber stetes Abwechseln von zellarmen und zellreichen Stellen oft sehr charakteristisch.“ In der Tat kann dieser Stadieneinteilung praktisch nur geringer Wert beigemessen werden, denn solange ausschließlich Veränderungen des I. Stadiums, Sinuskatarrh und lymphatische Hyperplasie bestehen, ist man nicht berechtigt, die Diagnose Lgr. zu stellen. Später sind aber die längste Zeit hindurch Veränderungen aller drei Stadien nebeneinander vorhanden, indem es, wie früher dargelegt, während der Entwicklung des typischen Granulationsgewebes an vielen Stellen zu fibröser Umwandlung kommt, gleichzeitig aber einzelne frisch erkrankte Lymphknoten sich noch im Stadium des Sinuskatarrhs befinden können. Man wird daher im einzelnen Fall in der Regel nur von überwiegend dem einen oder dem anderen Stadium angehörigen Veränderungen sprechen können.

ZIEGLER unterscheidet 1. ein Stadium der lokalen Lymphdrüsen-erkrankung und 2. ein Stadium der Progression und Generalisation, das im Stadium der Anämie und Kachexie endet.

Von der Einteilung in generalisierte und lokalisierte oder isolierte Lymphogranulomatosen war schon die Rede. Bei den generalisierten Lymphogranulomatosen werden vielfach nach den überwiegend beteiligten Lymphknotengruppen, bzw. Organsystemen verschiedene Formen unterschieden. So teilen z. B. TERPLAN und MITTELBACH ihr Material in intestinale, mediastinale, inguinale, pelvine, cervicale bzw. supraclaviculare, axillare, mesenteriale, hepato-lienale, paraaortale und gleichmäßig generalisierte Formen ein. In gleicher Weise gehen viele andere Autoren vor.

UEHLINGER versucht, die Entwicklungsreihen der Lgr. in Anlehnung an die Tuberkulose folgendermaßen zusammenzufassen:

1. Stadium des Primärkomplexes. Eintrittspforte meist unbekannt, selten Infiltrate an der Viruseintrittsstelle in Lunge oder Magen-Darmtrakt, regelmäßige Schwellung der tributären Lymphknoten,
 - a) Hals-, Mittelfellraum- und Hiluslymphknotenschwellungen,
 - b) Perigastrische und Gekröselymphknotenschwellungen.
2. Stadium der postprimären Ausbreitung,
 - a) vorwiegend auf dem Lymphweg,
 - b) vorwiegend auf dem Blutweg (Milz, Knochenmark),
 - c) örtlich aggressives Wachstum (blastomatöse Form).

Die gleiche Anschauung über die Entstehung der Lgr. vertritt, wie schon erwähnt, neuerdings GRAEFF.

ZIEGLER unterscheidet von klinischen Gesichtspunkten aus a) die akute Verlaufsform, b) die lokalisierte Form, die im wesentlichen das Bild lokaler, zu großen Tumoren auswachsender Lymphdrüsengranulome zeigt, c) die generalisierte Form, d) die larvierte oder typhoide Form, e) die intestinale Form, f) die cutane Form.

Diese und ähnliche Unterteilungen der Lgr. folgen also dem gleichen Prinzip, das auch bei anderen Infektionskrankheiten Anwendung findet (z. B. pulmonale, intestinale, urogenitale Tuberkulose; cutane, viscerale Syphilis usw.).

Atypische Lymphogranulomatosen.

In neuerer Zeit wird vielfach zwischen „typischer“ und „atypischer“ Lgr. unterschieden, wobei letztere Bezeichnung in verschiedenem Sinn verwendet wird. Oft soll sie nur Besonderheiten des klinischen Verlaufes (z. B. akuten Krankheitsablauf) oder eine ungewöhnliche Lokalisation des Prozesses oder gewisse Besonderheiten des histologischen Befundes (z. B. reichliches Auftreten der großen Zellen und Riesenzellen) zum Ausdruck bringen. Vgl. hierzu die Ausführungen von PFENNIGWERTH, DUDITS, JEZLER und SCHEIDEGGER u. a.

In jüngster Zeit berichten SKWORZOFF und USSANOWA über drei Fälle atypischer Lgr., die kleine Kinder mit kurzer Krankheitsdauer betrafen. In allen drei Fällen ergab die Obduktion und die histologische Untersuchung fast in allen Organen den typischen Befund der Lgr., nur in einzelnen Lymphknoten fand sich eine uncharakteristische Hyperplasie der Sinusendothelien und Reticulumzellen. Es ist den Autoren gewiß vollkommen beizupflichten, wenn sie solche Fälle der Lgr. zuzählen, „die bloß mit etwas veränderter, nicht üblicher Gewebsreaktion“ einhergehen (vgl. die diesbezüglichen Bemerkungen auf S. 30). Ob es aber angezeigt oder gar notwendig ist, diese und die vorher angeführten Fälle als „atypische Lymphogranulomatosen“ herauszuheben, bleibe dahingestellt. Es dürfte hier dasselbe gelten, was eingangs bezüglich der sog. ungewöhnlichen Lokalisationen der Lgr. gesagt wurde. Wie diese mit zunehmender Erfahrung immer gewöhnlicher wurden, so werden auch die hier gemeinten atypischen Fälle uns bei weiteren Untersuchungen vermutlich immer vertrauter werden und nicht mehr so „atypisch“ erscheinen wie bisher. Jedenfalls handelt es sich bei der großen Mehrzahl der hierher gehörigen Fälle, soweit sich aus den betreffenden Mitteilungen erkennen läßt, tatsächlich um Lymphogranulomatosen.

Anders steht es jedoch mit jenen als „atypische Lymphogranulomatose“ bezeichneten Krankheitsfällen, die zwar klinisch und anatomisch manche Ähnlichkeit mit der Lgr. aufweisen, andererseits aber in vieler Beziehung, vor allem im histologischen Befund, sowohl gegenüber dieser Erkrankung als vielfach auch untereinander sehr wesentliche Unterschiede zeigen und anscheinend nur deswegen mit der Etikette „atypische Lgr.“ versehen werden, weil sie zur Zeit in keine bekannte Krankheitsgruppe eingereiht werden können. Mit vollem Recht sagt ABRIKOSSOFF, „daß manche von diesen Fällen ihrem histologischen Bild nach soweit

von der typischen Lgr. abweichen, daß ernstliche Zweifel aufkommen, ob sie auch wirklich zur Lgr. gehören und nicht bloß so benannt worden sind, weil die Gesamtheit des Bildes an keine andere bekannte Krankheitsform denken läßt“. Zweifellos ist mehrfach die Diagnose einer atypischen Lgr. „per exclusionem oder auch auf Grund von subjektiven Eindrücken gestellt worden“ (ABRIKOSOFF), während eine objektive Beurteilung dazu führen muß, solche Fälle einstweilen zu registrieren und abzuwarten, ob weitere Untersuchungen ihre befriedigende Erklärung und „Einreihung in das System“ ermöglichen werden. Diesen Standpunkt nehmen einzelne Beobachter tatsächlich ein und weisen, wie die folgenden Beispiele zeigen, derartigen unklaren Fällen trotz mancher Anklänge an die Lgr. mit Rücksicht auf wesentliche Abweichungen im histologischen Bilde eine Sonderstellung zu.

TERPLAN und MITTELBACH, Fall 23: 31jähriger Mann. Im Beginn des Leidens Schwächegefühl und Schmerzen im Epigastrium, starkes Erbrechen, später Durchfälle, Kachexie. Krankheitsdauer 2 Monate. Obduktion: Infiltrate und Geschwüre im Magen, Duodenum und Jejunum; geringe Milzschwellung, Vergrößerung verschiedener Lymphknoten. Histologisch in den tieferen Schichten der Magenschleimhaut und zwischen den Muskelfasern der Muscularis mucosae vorwiegend einkernige, große, polygonale und rundliche Zellen; in allen Lymphknoten ein vollkommen gleichmäßiges Bild, vorwiegend Wucherung der Sinusendothelien mit Phagozytose, Blutungen und Nekrosen; „zum Teil ein sehr an Typhus erinnerndes Bild“. Der Prozeß im Magen wird als eigenartiges Granulom bezeichnet.

TERPLAN und MITTELBACH, Fall 27: 57jähriger Mann, der an einem Lungencarcinom litt. Obduktion ergab außerdem eine ältere tuberkulöse Lungenkaverne, einen weichen Milztumor mit zahlreichen miliaren Granulomen, mächtige Hyperplasie verschiedener Lymphknotengruppen und der Schleimhaut im Anfangsteil des Duodenums. Histologisch akute oder subakute entzündliche Hyperplasie mit Wucherung von lymphoiden Zellen und kleinen Reticulumzellen nebst eosinophilen Zellen, Plasmazellen und einigen größeren einkernigen Zellen „ohne das typische Bild von Lgr. oder eines anderen spezifischen Prozesses“. Eine sichere Diagnose konnte nicht gestellt werden, „zweifellos liegt eine spezifisch entzündliche Erkrankung vor, die trotz der Verbindung mit Tuberkulose uns als der Lgr. naheliegend erscheint“.

TERPLAN und MITTELBACH, Fall 28: 61jährige Frau; zuerst Schmerzen im linken Bein, dann in der linken Bauchgegend, zunehmende Drüsenschwellung, Atemnot. Krankheitsdauer 10 Monate. Obduktion: Großer Milztumor, Schwellung der meisten Lymphknoten, rotes Knochenmark. Histologisch in den genannten Organen gleichmäßige Hyperplasie des lymphoiden Gewebes mit Bildung zahlreicher, knötchenförmiger Herden aus hellen, kleinen Zellen in reticulärer Anordnung. Tierversuche negativ. Die Erkrankung „ist keinem bisher bekannten Bild in histologischer Beziehung an die Seite zu stellen. . . . jedenfalls ist es ein spezifisch-entzündlicher-hyperplastischer Prozeß, bei dem das lymphoreticuläre Gewebe elektiv beteiligt ist und vielfach zu reichlichem Auftreten von keimzentrenartigen Herden geführt hat“.

HARBITZ, Fall II: 31jähriger Mann, erkrankt mit Fieber und Mattigkeit; zunehmende Blässe, schließlich Ikterus und Diarrhöen. Krankheitsdauer $\frac{3}{4}$ Jahre. Obduktion: Vergrößerung von Leber, Milz und mesenterialen Lymphknoten mit nekrotischen Herden und entzündliche Affektion des Duodenum. Histologisch in den genannten Organen ausgedehnte entzündliche Infiltrate mit Nekrosen ohne epitheloide Zellen oder Riesenzellen. Tierversuche negativ. Es handelt sich nach Ansicht des Verfassers um einen chronischen Entzündungsprozeß, der gewisse Ähnlichkeiten einerseits mit Tuberkulose, andererseits mit Lgr. aufwies, sich jedoch von beiden Krankheiten unterscheid.

Eigener Fall I: 24jährige Frau, erkrankt mit hämorrhagischer Diathese und Thrombopenie, später Fieber und Dyspnoe. Krankheitsdauer 5 Wochen. Obduktion: Großer Milztumor, Schwellung der bronchialen Lymphknoten, eigenartige knotenförmige Bildungen in den Lungen, Nieren, der Milz und einer Nebenniere. Bakteriologische Untersuchung und Tierversuch negativ. Histologisch erwiesen sich alle Knoten als ein uncharakteristisches Granulationsgewebe mit kleineren und größeren Nekrosen. Der Fall muß als eigenartiger, ausgebreiteter chronischer Entzündungsprozeß angesprochen werden, der von der Lgr. vollkommen verschieden ist.

Eigener Fall II: 35-jähriger Mann, der seit längerer Zeit an Magenbeschwerden gelitten hatte. Ein Tumor im Epipharynx, der von anderer Seite als lymphoepitheliale Geschwulst



Abb. 9. Geschwürsgrund im Magen. Übersichtsbild.

gedeutet worden war, hatte sich unter Radiumbestrahlung vollständig zurückgebildet. Im Abdomen war ein großer Tumor tastbar. Krankheitsdauer etwa 1½ Jahre. Obduktion: Sehr ausgebreiteter, äußerst ungewöhnlicher Geschwürsprozeß im Magen, großer Milztumor, starke Vergrößerung der mesenterialen und retroperitonealen Lymphknoten, geringere Vergrößerung der cervicalen und tracheobronchialen Lymphknoten. Histologischer Befund: Magen: Im Bereich der Geschwürsränder sowie der knotenförmigen Bildungen in der Mucosa und Submucosa, teilweise auch in die Muskelschichten hineinreichend, dichte Anhäufungen einkerniger Zellen (Abb. 9). Es handelt sich, wie man in den lockerer gefügten Anteilen feststellen kann, vorwiegend um Lymphocyten, zwischen welchen ziemlich größere, einkernige Zellen mit meist rundem, sehr dunkel färbarem Kern (Abb. 10) innerhalb

eines weitmaschigen Reticulums liegen. Dasselbe Gewebe bildet auch den Grund der Geschwüre; hier sind die oberflächlichen Schichten nekrotisch und enthalten große

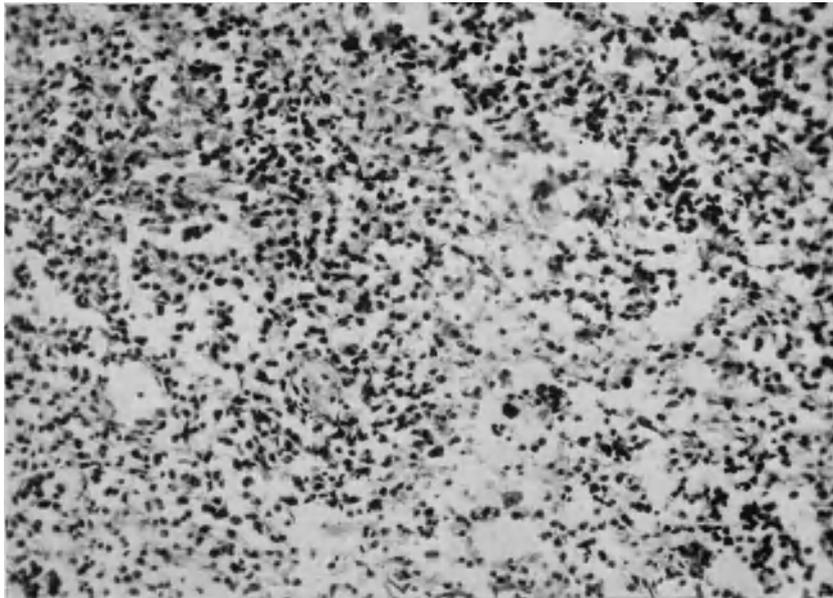


Abb. 10. Geschwürsgrund im Magen. Stärkere Vergrößerung.

Mengen von Streptokokken. In dem zellreichen Gewebe liegen oft weite Gefäße, stellenweise finden sich hier auch Blutungen.

Lymphknoten: Zeichnung vollständig verwischt, Rindenknotchen und Follikelstränge nicht erkennbar. Zwischen ausgedehnten, unregelmäßig begrenzten, vielfach untereinander

zusammenhängenden, nekrotischen Herden verlaufen schmalere und breitere Züge eines locker gefügten, mäßig zellreichen Gewebes (Abb. 11), in welchem in den Maschen eines zarten Reticulums kleinere und größere Lymphocyten vermischt mit epitheloiden Zellen, größeren Zellen mit plumpem, dunkel färbbarem Kern und vielkernigen Riesenzellen liegen (Abb. 12). Die Blutgefäße sind durchwegs sehr weit und stark gefüllt, ab und zu finden sich auch kleine Blutungen. — Nur wenige Lymphknoten zeigen eine mehr gleichmäßige Hyperplasic des lymphatischen Gewebes ohne Einlagerung größerer Zellen oder Riesenzellen.

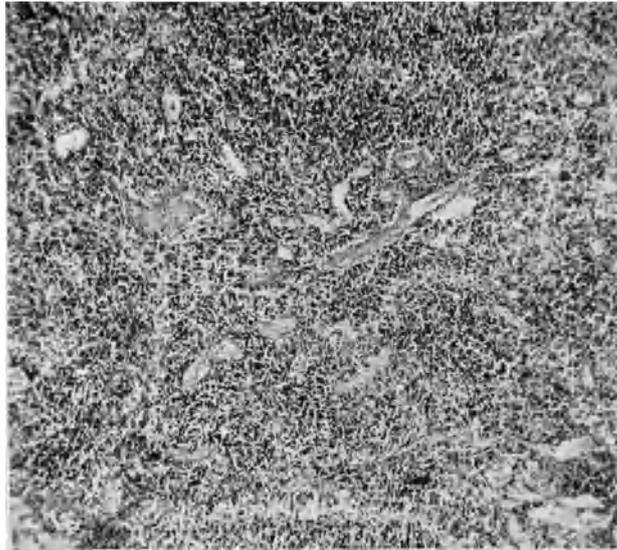


Abb. 11. Cervicaler Lymphknoten. Übersichtsbild.

Tonsillen: Das Gewebe teilweise narbig verändert, an anderen Stellen Knoten (Abb. 13), die an der Peripherie einen schmalen Saum von Lymphocyten aufweisen, im übrigen aus Lymphocyten und größeren Zellen mit rundem, dunklem, sehr dicht gefügtem Kern bestehen (Abb. 14). Zentral sind diese Herde ausgedehnt nekrotisch.

Milz: Sehr blutreich, Sinus stark erweitert, MALPIGHISCHE Körperchen klein. In der Pulpa die gleichen Herde, wie in Lymphknoten und Tonsillen beschrieben.

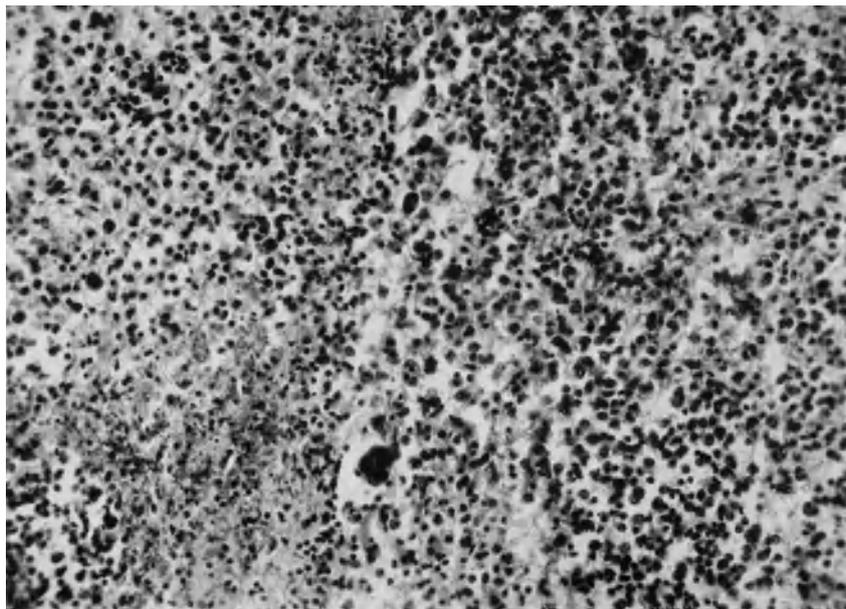


Abb. 12. Herd in einem cervicalen Lymphknoten. Stärkere Vergrößerung.

Dünndarm: Entsprechend den Plaques in der Mucosa und Submucosa ausgedehnte Herde gleichen Baues, wie in Tonsillen und Lymphknoten.

Leber: Im periportalen Gewebe kleine Häufchen von Lymphocyten, untermengt mit größeren Zellen, die plumpe, dunkel färbbare, oft unregelmäßig gestaltete Kerne besitzen (Abb. 15).

Es bestanden mithin in Lymphknoten, Tonsillen, Milz, Magen, Darm und Leber Herde eines uncharakteristischen, vielfach zu Nekrose neigenden Granulationsgewebes. Besonders umfangreich war die Entwicklung dieses Gewebes im Magen, wo es durch Nekrose zu umfänglichen Geschwüren gekommen war. Der histologische Befund mag,



Abb. 13. Herd in der Tonsille. Unter dem Epithel Narbengewebe, darunter ein Knoten mit Lymphocytensaum in der Peripherie. Übersichtsbild.

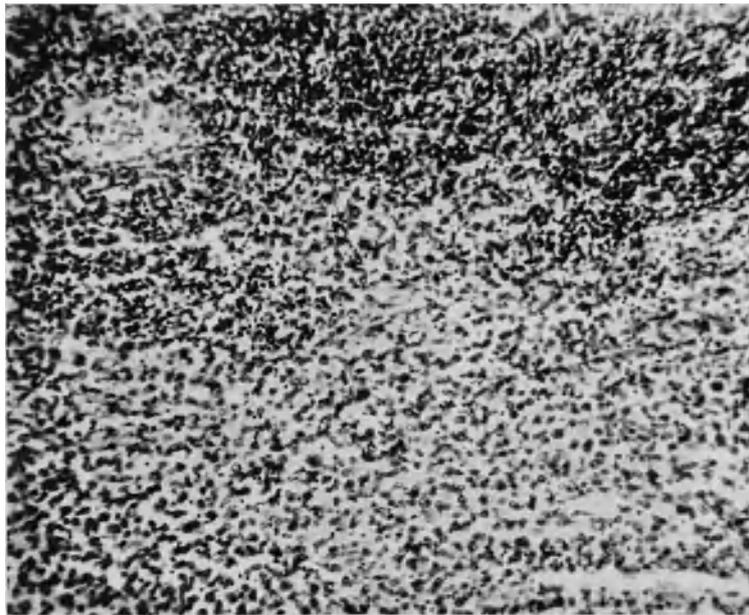


Abb. 14. Herd in der Tonsille bei stärkerer Vergrößerung.

wie die entsprechend ausgewählten Abbildungen dartun, vielleicht da und dort an Lgr. denken lassen, eine genauere Betrachtung zeigt aber sehr wesentliche Unterschiede. Ganz besonders sei auf das Verhalten der großen Zellen, die von den charakteristischen Zellen der Lgr. vollkommen verschieden sind, sowie auf das vollständige Fehlen einer fibrösen Umwandlung verwiesen. Es kann daher trotz mancher Ähnlichkeit des makroskopischen

Bildes mit gewissen Formen ulceröser Lgr. des Magens (z. B. Fall BAUMGARTNER) diese Diagnose nicht in Frage kommen, vielmehr müssen wir in gleicher Weise, wie in dem vorhergehenden Fall, einen eigenartigen, ausgebreiteten, chronischen Entzündungsprozeß des lymphatischen Gewebes, hier mit besonderer Beteiligung des Magens, annehmen.

Die Deutung eines Falles, wie des eben mitgeteilten, als atypische Lgr. wäre eine unberechtigte Verlegenheitsdiagnose. Der gleiche Standpunkt kommt auch im einschlägigen Schrifttum mehrfach zum Ausdruck.

So halten TERPLAN und MITTELBACH es zwar für verfehlt, in jedem solchen Fall gleich eine neue Erkrankungsform zu erblicken und an eine neue Namengebung zu denken, man dürfe aber „andernteils mit der Diagnose des Lymphogranuloms, das wir seinem Wesen nach noch so wenig kennen, nicht zu freigebig sein“.

HARBITZ kommt in seiner Arbeit zu dem Schluß, daß es eine Anzahl chronischer Entzündungsprozesse des lymphatischen Gewebes gibt, die weder Tuberkulose noch Lgr. sind, die vielmehr zweifellos vom ätiologischen Gesichtspunkt aus eine Sonderstellung einnehmen.

ABRIKOSOFF glaubt, „daß der Begriff Lgr. besonders nach Anerkennung der atypischen Formen ein Sammelbegriff geworden ist, der ihrer

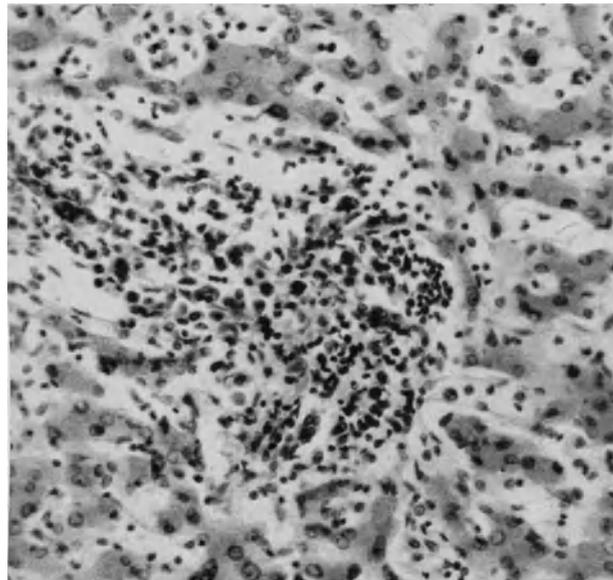


Abb. 15. Knötchen in der Leber.

Ätiologie und ihrem Wesen nach ganz verschiedene Systemerkrankungen des lymphadenoiden Gewebes umfaßt. Und wenn einerseits manche als atypische Lgr. beschriebene Formen zur ätiologisch umgrenzten Krankheit der Lgr. auch wirklich gehören, so ist doch äußerst wahrscheinlich, daß viele der atypischen Lgr.-Fälle der Lgr. im gegebenen Sinn nicht einzureihen sind, da sie ganz andere Krankheitsvorgänge bedeuten“.

VASILIU weist darauf hin, daß man erst, wenn die Ätiologie der Lgr. festgestellt sein wird, entscheiden könne, ob die sog. atypischen Lymphogranulomatosen zur Lgr. gehören oder nicht.

CHEVALLIER bemerkte in einer Diskussion zu einem Vortrag von FOULON (über zwei schwer zu deutende Fälle, von welchen einer als atypische Lgr. aufgefaßt wurde), es scheine ihm wichtig, derartige Fälle von der Lgr. zu trennen. «Il vaut mieux ici créer provisoirement des cadres nouveaux que d'élargir démesurément et à tort ceux qui existent.»

Ebenso warnt ROUSSY davor «de laisser multiplier à l'excès ces formes atypiques de lymphogranulomatose' dont les caractères sont encore imprécis et fort mal définis» und UDDSTRÖMER sagt neuerdings: „Atypical lymphogranulomatosis“... is rather to be regretted as a diagnosis as long as we know nothing about the etiology of the disease.

Auch wir haben schon an anderer Stelle darauf hingewiesen, daß heute in der atypischen Lgr. die „Pseudoleukämie“ ihre Auferstehung feiert, jener „Mischmasch“, in dem „man alle die Fälle, die man nicht unterbringen konnte“, unterbringt (VIRCHOW). Das gleiche gilt auch bezüglich der im folgenden zu besprechenden

Reticuloendotheliosen (Reticulosen, Endotheliosen).

GOLDSCHMID und ISAAC gelangten im Jahre 1922 bei dem Studium eines Krankheitsfalles „zur Aufstellung eines neuen Krankheitstypus, der zu charakterisieren wäre als Systemerkrankung der Endothelien des hämatopoetischen Apparates“.

Es handelte sich um eine 54jährige Frau, die nach längerer Krankheitsdauer unter dem Bild einer schweren Anämie mit großem Milztumor und Leberschwellung verstarb. Die anatomische Untersuchung ergab in der Milz, den Lebercapillaren und dem Knochenmark eine hochgradige Wucherung großer Zellen, die sich als Abkömmlinge des Capillarendothels erwiesen, wobei auch eigenartige Riesenzellen in größter Zahl vorhanden waren.

Die Bezeichnung „akute leukämische Reticuloendotheliose“ wurde, soweit ich aus dem Schrifttum ersehe, erstmalig von EWALD im Jahre 1923 für ein Krankheitsbild vorgeschlagen, bei dem klinisch ein leukämoider Blutbefund bestand und anatomisch eine „Proliferation der Parenchymzellen des ganzen reticuloendothelialen Systems“ gefunden wurde. Der neue Name sollte zum Ausdruck bringen, daß es sich um eine analoge Erkrankung handle wie bei den Myelosen und Lymphadenosen mit dem Unterschiede, daß die Proliferation nicht die myeloischen Zellen oder die Lymphocyten, sondern die Reticulum- und Endothelzellen betreffe, die bekanntlich nach der tripartistischen Auffassung ebenfalls Mutterzellen von Elementen des Blutes, nämlich der Monocyten, darstellen. Der Name Reticuloendotheliosen wurde also ursprünglich für ein Krankheitsbild gewählt, das als dritte Form der leukämischen Erkrankungen den Myelosen und Lymphadenosen an die Seite zu stellen wäre. Dieser Auffassung schloß sich auch LETTERER an, der unter Hinweis auf die aleukämischen Formen der Myelosen und Lymphadenosen eine aleukämische Reticuloendotheliose beschrieb.

Es kann hier nicht auf die viel umstrittene Frage eingegangen werden, ob das reticuloendotheliale Zellsystem tatsächlich zum blutbildenden Apparat gehört und die Monocyten liefert. Es sei nur daran erinnert, daß NAEGELI diese Frage verneint, die Monocyten vielmehr von den Myeloblasten ableitet und die Existenz einer Monocytenleukämie ebenso wie einer leukämischen Reticuloendotheliose entschieden in Abrede stellt, eine Anschauung, die auch von uns vertreten wird. Wir erklären den leukämoiden Blutbefund in diesen Fällen in gleicher Weise wie bei den sog. akuten myeloischen Leukämien als Folge einer Ausschwemmung unreifer Blutzellen, die durch eine besondere Reaktion des Blutbildungsapparates auf eine septische Infektion hervorgerufen wird, und trennen diese Fälle von den echten Leukämien.

Wie immer diese Frage auch entschieden werden mag, jedenfalls steht fest, daß der Name Reticuloendotheliose ursprünglich für Krankheitsbilder besonderer Art vorgeschlagen worden ist. In der Folge wurde jedoch die gleiche Bezeichnung, dem Wortsinn entsprechend, für jede beliebige, mehr weniger ausgebreitete oder generalisierte Wucherung des

reticuloendothelialen Zellsystems verwendet und ist so zu einem Sammelnamen für Prozesse der verschiedensten Art geworden. Mit Recht sagten vor kurzem OBERLING und GUÉRIN, daß man bei diesem Vorgang den größeren Teil aller bis jetzt bekannten pathologischen Prozesse als Reticuloendotheliosen bezeichnen müsse. Wiederholt wurde daher der Versuch gemacht, Einteilungen „dans ce vaste groupe des ‘réticuloses’“ (ROUSSY) vorzunehmen und verschiedene Formen dieser Krankheit zu unterscheiden. Am meisten Anklang hat der Vorschlag von UEHLINGER gefunden, der vier Gruppen von Reticuloendotheliosen aufstellt, und zwar a) Speicherungsreticulosen, zu welchen z. B. die Splenomegalie GAUCHER, die lipoidzellige Spleno-Hepatomegalie NIEMANN-PICK und andere gehören, b) die infektiös-reaktive, c) die hyperplastische und d) die dysplastische (bzw. blastomatöse) Reticulose; unter letzterer Form werden multiple Geschwulstbildungen vom Charakter der Endotheliome, Angiome und Cavernome verstanden. OBERLING und GUÉRIN wenden gegen diese Einteilung ein, daß sie sich auf verschiedene Grundlagen stütze, zum Teil auf die Pathogenese, zum Teil auf die Ätiologie, zum Teil auf histopathologische Verhältnisse. Auch stehe die hyperplastische Reticuloendotheliose nicht im Gegensatz zur infektiös-reaktiven Form, denn es sei mindestens wahrscheinlich, daß viele Fälle der ersteren Form gleichfalls infektiösen Ursprungs seien (eine Anschauung, der auch wir l. c. Ausdruck gegeben haben). OBERLING und GUÉRIN wollen nur jene Fälle als Reticuloendotheliosen bezeichnen, welche derzeit nur durch die mehr weniger diffuse oder systematische Proliferation der reticuloendothelialen Zellen (ohne Bildung von Tumoren) umgrenzt werden können, bei welchen also diese Veränderung das wesentliche histopathologische Substrat bilde.

Wir haben schon an anderer Stelle unsere Bedenken gegen die Bezeichnung Reticuloendotheliose und gegen eine Zusammenfassung ganz verschiedenartiger Prozesse unter gemeinsamem Namen zum Ausdruck gebracht. Jedenfalls sollen in der folgenden Darstellung, bei der es sich um die Beziehungen der sog. Reticuloendotheliosen zur Lgr. handelt, die sog. Speicherungsreticulosen und die blastomatösen Reticulosen außer Betracht bleiben und nur die Reticuloendotheliosen im engeren Sinne besprochen werden. Unter diesen sei zunächst eine Gruppe von Krankheitsfällen herausgehoben, die untereinander eine weitgehende Übereinstimmung aufweisen.

1. Infektiös bedingte sog. „Reticuloendotheliosen“.

a) Bei Kindern.

LETTERER: 6 Monate altes Kind. Seit 10 Wochen kleine Hautblutungen, seit 7 Wochen Ausfluß aus beiden Ohren. Weiße Blutkörperchen 26000, darunter 25 % Lymphocyten und 8 % Monocyten. Obduktion: Hämorrhagische Diathese, phlegmonöse Eiterung der rechten Brustseite, Vergrößerung von Milz und Leber, dunkelrote Lymphknoten, von welchen einzelne vereitert waren, beiderseitige eitrige Otitis. Histologisch großzellige Wucherung in Milz, Lymphknoten, Tonsillen, Knochenmark, die als systematische Proliferation der Reticulumzellen gedeutet wird. Es bestand eine Neigung zur Bildung von knötchenförmigen Herden mit Riesenzellen, zu Blutungen und ausgedehnten Nekrosen. LETTERER schlägt für die Krankheit den Namen aleukämische Reticulose bzw. Reticuloendotheliose vor und hält eine Infektion (Otitis) für das auslösende Moment.

AKIBA: 10 Monate altes Mädchen. Akute fieberhafte Erkrankung mit Purpura und ulceröser Angina. Krankheitsdauer 6 Wochen. Obduktion: Ulceröse Tonsillitis, Milztumor,

Vergrößerung der Lymphknoten des Halses und der Follikel des Dickdarmes mit kleinen Geschwüren. Histologisch in Milz, Lymphknoten und Follikeln der Darmschleim-

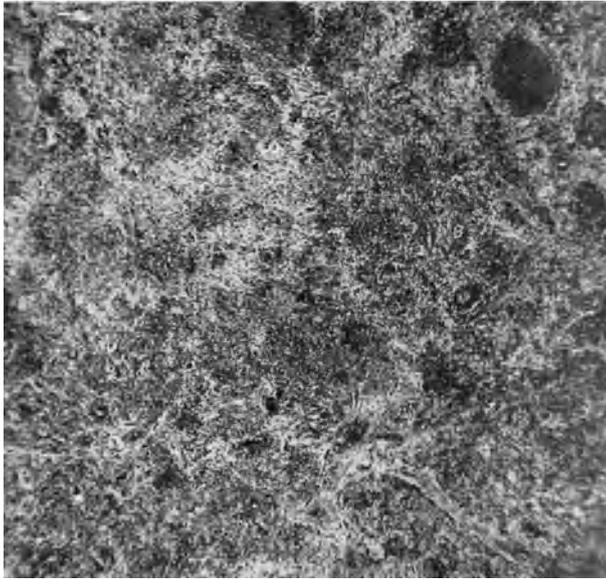


Abb. 16. Übersichtsbild über die Zellwucherungen in der Milz des von AKIBA beschriebenen Falles.

haut Wucherung der Reticulumzellen (Abb. 16—18), teils in Form von Knötchen, teils in Form unregelmäßig begrenzter Herde, vielfach mit Nekrosen, in welchen reichlich Streptokokken nachweisbar waren. Der Fall, der weitgehende Ähnlichkeit mit vorstehender Beobachtung LERTERERS aufweist, wird als septische, offenbar von einer ulcerösen Angina ausgehende Allgemeininfektion gedeutet, bei welcher es zu einer ungewöhnlichen Wucherung der Reticulumzellen gekommen war. Die Annahme einer „Systemerkrankung“ sowie die Bezeichnung Reticuloendotheliose werden (in der unter meiner Leitung verfaßten Arbeit) abgelehnt.

KRAHN: 5jähriges Mädchen mit ungefähr sechsmonatlicher Krankheitsdauer. Klinisch das Bild einer Sepsis, im Blut 3000 weiße Blutkörperchen, darunter 80% Lymphocyten und 8% größere Zellen. Obduktion: Cystopyelonephritis mit Abscessen in Nieren und

nisch das Bild einer Sepsis, im Blut 3000 weiße Blutkörperchen, darunter 80% Lymphocyten und 8% größere Zellen. Obduktion: Cystopyelonephritis mit Abscessen in Nieren und

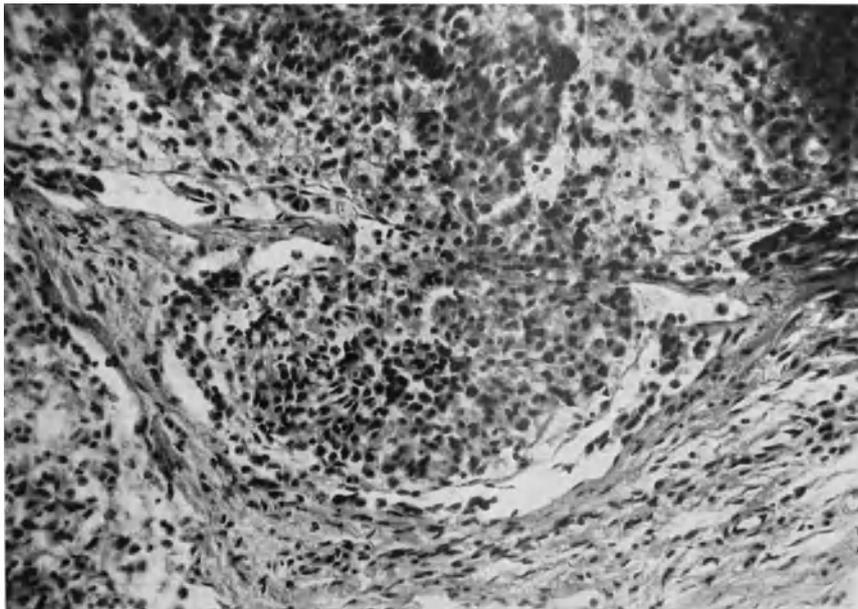


Abb. 17. Knötchenförmige Bildung in einem Lymphknoten des von AKIBA beschriebenen Falles.

Lungen, Vergrößerung der Milz und Lymphknoten, hervorgerufen durch eine ungewöhnlich starke Hyperplasie der Reticulumzellen und Endothelzellen, die auch im Knochenmark, weniger in der Leber nachweisbar war. Der Fall wird als Sepsis mit myeloischer Insuffizienz aufgefaßt, die zu einer ungewöhnlich hohen (leukämoiden) Reticuloendothelreaktion

geführt hat. Die Annahme einer selbständigen Krankheit im Sinne einer dritten Leukämieform, einer Reticuloendotheliose, wird zurückgewiesen; es sei daher auch völlig unberechtigt, in analogen Fällen ohne Blutveränderung von aleukämischen Reticuloendotheliosen zu sprechen, da eben eine Analogie zur Leukämie nicht vorhanden ist.

TERPLAN: 1 Jahr altes Kind. Akute Erkrankung mit hohem Fieber, ulceröser Tonsillitis, Lymphknoten- und Milzschwellung, 10800 weiße Blutkörperchen, darunter 58% Lymphocyten und 6% Monocyten. Krankheitsdauer 16 Tage. Obduktion: Beiderseitige Otitis, nekrotisierende Angina mit oberflächlichen Geschwüren, Milztumor und Vergrößerung der äußeren und inneren Lymphknoten. Histologisch hochgradige Wucherung der Reticulumzellen in Milz und Knochenmark, der Sinusendothelien und Reticulumzellen in den Lymphknoten, Wucherung ähnlicher Zellen in den Lungensepten und in geringem Grade auch im Herzmuskel. Diese Veränderungen werden als „Ausdruck einer reaktiv entzündlichen Hyperplasie im Gefolge einer akuten Infektion“ aufgefaßt. Die Bezeichnung

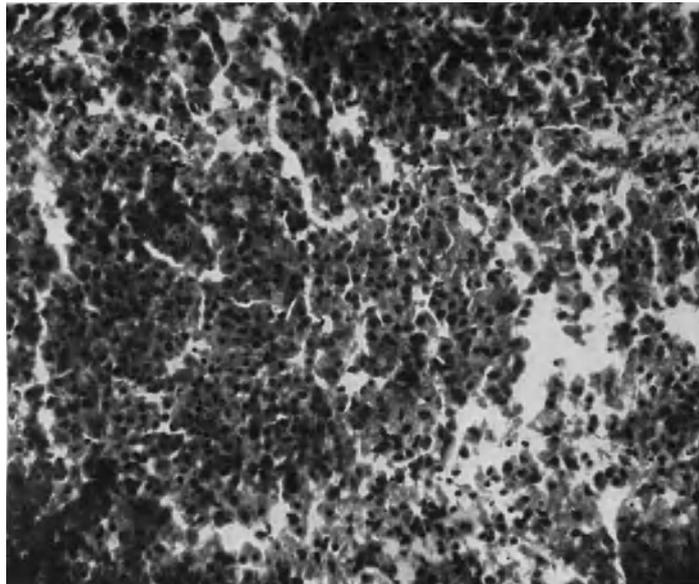


Abb. 18. Knötchenförmige Reticulumzellwucherung in einem Lymphknoten des von AKIBA beschriebenen Falles.

„aleukämische Reticulose“ hält TERPLAN für „nicht zutreffend, da es sich hier nicht um echte leukämische oder aleukämische Systemhyperplasien handelt“.

GUIZETTI: 3 Monate altes Kind, das unter Fieber an Husten und Schnupfen erkrankte; 15300 weiße Blutkörperchen, darunter 46% Lymphocyten und 9% Monocyten; eitrige Otitis; zahlreiche punktförmige Hautblutungen. Krankheitsdauer 20 Tage. Obduktion: Ungewöhnlich großer Milztumor, mäßige Leberschwellung, allgemeine Anämie, große Cyste im rechten Humerus. Histologisch gleichmäßige, diffuse Wucherung von Reticulumzellen in Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Thymus, hier auch Nekrosen. Aus der Milz wurden anhämolitische Streptokokken gezüchtet. Der Fall wird als „infektiös bedingte, reaktive reticuloendotheliale Hyperplasie“ aufgefaßt und den Fällen von LETTERER, AKIBA und KRAHN an die Seite gestellt.

SIWE: 16 Monate altes Mädchen. Fieberhafter Krankheitsverlauf mit Lymphknotenschwellungen und Hautblutungen; 12500 weiße Blutkörperchen, darunter 26% Lymphocyten und 10% Monocyten und Übergangsformen, Blutkultur negativ. Krankheitsdauer ungefähr $1\frac{1}{2}$ Monate. Obduktion: Starke Vergrößerung der Milz und Lymphknoten, mäßige Vergrößerung der Leber. In der Diaphyse der linken Tibia eine mit trübem Inhalt gefüllte Höhle. Histologisch in allen untersuchten Organen mächtige, strang- oder haufenförmige Proliferation von Reticulumzellen, Endothelzellen und Histiocyten, wodurch die normale Organstruktur zerstört wurde; stellenweise Nekrosen. Nach SIWE handelt es sich um ein neues Krankheitsbild, das in dieser Form nur im frühesten Kindesalter, besonders im Säuglingsalter vorkommt. Am naheliegendsten sei der Gedanke an eine

infektiöse Ursache, es könne aber nicht ausgeschlossen werden, daß eine primäre Stoffwechselstörung die Veränderungen hervorrufe und daß die Infektion sich sekundär hinzugeselle.

REINSTORFF, Fall 1: 2 $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe, seit 2 $\frac{1}{2}$ Monaten schlechter Appetit, Gewichtsabnahme, Mattigkeit. 2 Tage vor der Spitalsaufnahme Fieber und Husten; bei der Untersuchung wird rechts ein Pneumothorax nachgewiesen, mäßige Lymphknotenschwellungen. Im Verlauf dieser Erkrankung Masern; 13100 weiße Blutkörperchen, auf 33000 ansteigend, zuerst 38%, dann 55%, dann 17% Lymphocyten, 3% Monocyten. Die Obduktion ergab Blasenlungen, Schwellung der mesenterialen, retroperitonealen und submaxillaren Lymphknoten und Darmgeschwüre. Histologisch in Lymphknoten, Leber und Knochenmark ein Granulationsgewebe mit starker Proliferation des reticuloendothelialen Zellsystems und einzelnen Riesenzellen. Nach Ansicht des Verfassers handelt es sich „um eine atypische Form der Lgr., die insoferne atypisch ist, als im Vordergrund des Zellbildes große,

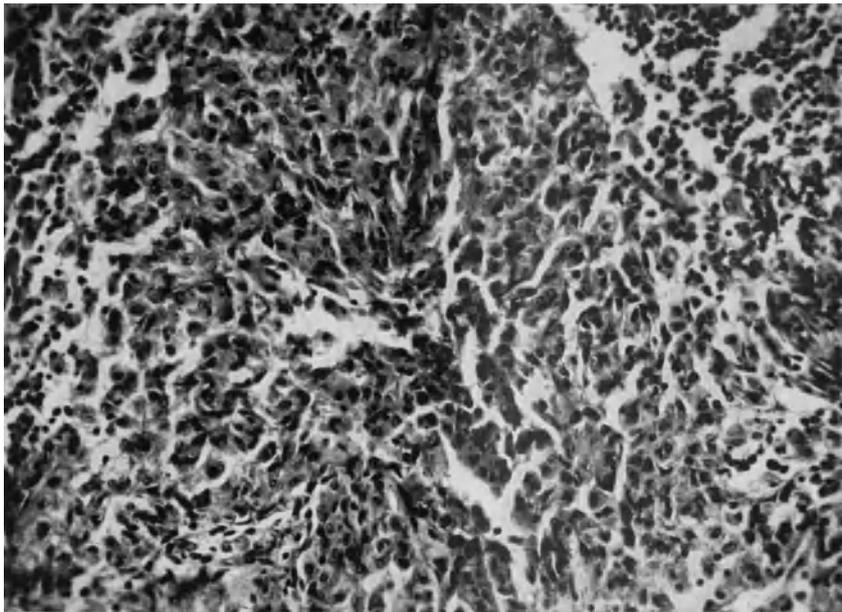


Abb. 19. Knötchenförmige Zellwucherung in einem Lymphknoten des von UHER mitgeteilten Falles. (Die Reproduktion wurde von dem Verfasser freundlichst gestattet.)

phagocytierende Zellen stehen“. Gleichzeitig wird auf eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Fall von SCHULTZ, WERMETER und PUHL sowie mit dem 1. Fall von SACHS und WOHLWILL (vgl. später) hingewiesen.

ABRIKOSOFF: 5 $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe; seit längerer Zeit Vergrößerung der Lymphknoten und fortschreitende allgemeine Auszehrung. Krankheitsdauer 1 $\frac{1}{2}$ Jahre. Obduktion: Das charakteristische Bild einer ausgebreiteten Lgr. mit typischer Porphyrmilz usw., histologisch jedoch nirgends ein für Lgr. typisches Bild, sondern Wucherung des lymphadenoiden Gewebes mit Hyperplasie der Reticulumzellen; kein Anzeichen eines Granuloms, keine typischen Riesenzellen. Der Fall wurde als atypische Lgr. bezeichnet, jedoch dabei betont, „daß das histologische Bild dieses Falles sich äußerst demjenigen nähert, was als eine Systemreticulose der Lymphknoten und der Milz bezeichnet werden kann“.

UHER: 1 $\frac{3}{4}$ Jahre altes Mädchen, das akut an fieberhafter Angina erkrankte; 11000 weiße Blutkörperchen, darunter 22% Lymphocyten und 3% Monocyten. 17 Tage nach Beginn der Erkrankung Exitus. Obduktion: Beiderseitige nekrotisierende Tonsillitis, Vergrößerung der Milz, Leber und Lymphknoten, hämorrhagische Diathese. Die bakteriologische Untersuchung der Milz ergab Streptokokken. Histologisch in Milz und Lymphknoten teils diffuse, teils knötchenförmige Wucherung der Reticulumzellen (Abb. 19) mit Nekrosen, die Streptokokken enthielten. In Lunge und Darmschleimhaut Wucherung von Histiocyten. Der Fall wird als „eine auf infektiöser Grundlage entstandene, reaktive Hyperplasie der Reticuloendothelien“ aufgefaßt, die Annahme einer leukämieartigen Systemerkrankung abgelehnt.

ROUSSY und OBERLING: 8 Monate altes Mädchen, erkrankt mit einem purpura-ähnlichen Exanthem; 4 Wochen vorher bestand ein Absceß in der rechten Achselhöhle, der nach Incision heilte. Blutbefund: 10000 weiße Blutkörperchen, darunter 75% Lymphocyten und 9% Monocyten. Tod nach zwölftägiger Krankheitsdauer. Obduktion: Hämorrhagische Diathese, starke Vergrößerung der Milz, Lymphknoten und des gesamten lymphatischen Gewebes im Dickdarm mit follikulären Geschwüren, Vergrößerung der Leber und Tonsillen. Histologisch systemartige, ausgebreitete Wucherung reticulärer Elemente in Milz, Leber, Knochenmark und im gesamten lymphatischen Gewebe, vielfach mit Nekrosen. Bakteriologische Untersuchung negativ. Der Fall wird als „akute, wahrscheinlich infektiöse, aleukämische Reticulose“ beschrieben. Inwieweit der Begriff der aleukämischen Reticulose anwendbar oder anfechtbar ist, wollen die Verfasser dahingestellt sein lassen.

FOOT und OLCOTT erwähnen kurz ein 2³/₄jähriges Mädchen, das unter den Erscheinungen einer Purpura erkrankt war. Obduktion: Abgesehen von den Hautblutungen eine mäßige Hyperplasie des Knochenmarks, Vergrößerung der Leber, Lymphknoten und Milz, in der sich kleine graue Herde finden. Histologisch in den weiten Sinus der Milz große mononukleäre Zellen und eosinophile Zellen, ebenso wie in den Lebercapillaren und in den Bauchlymphknoten mononukleäre Zellen. Der Fall wird als akute Reticuloendotheliose bezeichnet und als Antwort auf ein infektiöses Agens aufgefaßt.

b) Bei Erwachsenen.

EWALD: Bei einer 60jährigen Frau entwickelte sich im Anschluß an einen Zahnwurzelabsceß eine akute, fieberhafte Erkrankung; im Blut 15000 weiße Blutkörperchen, darunter 94,75% „pathologische Stammzellen“. Krankheitsdauer 6 Wochen. Die anatomische Untersuchung ergab in der Milz eine starke Reduktion des lymphatischen Gewebes und Proliferation der Reticuloendothelien, in der Leber Anhäufungen der gleichen, großen Zellen zwischen den Balkchen und ebenso im Knochenmark eine Proliferation derselben Zellen. Nach EWALD hat es sich in diesem Falle „um eine klinisch als septisch zu bezeichnende Erkrankung gehandelt, die sich cytologisch in einer Proliferation der Parenchymzellen des ganzen reticuloendothelialen Systems mit Ausschwemmung dieser primitiven Zellen in die Blutbahn darstellt“.

SACHS und WOHLWILL, Fall 2: 34jährige Frau, die an einer fieberhaften, septischen Erkrankung mit roseolaähnlichem Exanthem gelitten hatte. Vorübergehende Monocytose. Krankheitsdauer 30 Tage. Obduktion: Hämorrhagische Diathese, hämorrhagischer Herd in einer Tonsille, Rötung der cervicalen und tracheobronchialen Lymphknoten ohne Vergrößerung; Milztumor. Histologisch: Starke Wucherung der Reticulumzellen, teilweise auch der Endothelien, keine Nekrosen. Die Verfasser erwägen die Differentialdiagnose gegenüber einer akuten Lgr., neigen sich aber mehr der Annahme einer Reticulose analog den Fällen von LETTERER und AKIBA zu, wenngleich sie die bestehenden Unterschiede im anatomisch-histologischen Befund nicht verkennen.

TSCHISTOWITSCH und BYKOWA: 63jähriger Mann. Beginn der Erkrankung mit einer Erkältung, Fieber und Husten. Es bestanden Lymphknotenschwellungen, Ödem und Ikterus. 6600 weiße Blutkörperchen mit 7,5% Monocyten. Probeexcision eines Lymphknotens ergab Hyperplasie des Reticulums, vereinzelte eosinophile und Mastzellen. Dauer der Erkrankung etwa 2 Monate. Obduktion: Hyperplasie der Lymphknoten und Milz und Vergrößerung der Leber (Diagnose: aleukämische Lymphadenose?). Histologisch sehr starke Reticulumzellenwucherung in der Milz und in den Lymphknoten, knötchenförmige Wucherung von Reticulumzellen und KUPFFER-Zellen in der Leber. Die Verfasser halten den Fall für die „erste Beobachtung einer reinen systematischen aleukämischen Reticulose“, die sich von der Lgr. sehr wesentlich unterscheidet, vor allem dadurch, daß es nicht zur Entwicklung eines Granulationsgewebes, sondern zu einer Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems gekommen ist, möglicherweise hervorgerufen durch „Reizung desselben seitens irgendwelcher im Organismus entstandener kolloidaler Stoffe“.

SWIRTSCHIEWSKAJA: 27jähriger Mann. In der Anamnese eine schwere Malaria und Tuberkulose. Seit 7 Jahren Gefühl von Schwere und periodische Schmerzen unter dem linken Rippenbogen. Vor 4 Monaten Erkältung, seither Husten, Fieber, Verschlimmerung des Befindens. Zahl der weißen Blutkörperchen stieg während der Beobachtung von 15600 auf 416000, darunter überwiegend Monoblasten und Monocyten (bis zu 96,2%). Krankheitsdauer etwa 8 Monate (?). Obduktion: Neben einer Lungen- und Lymphknotentuberkulose eine hochgradige Hyperplasie der Milz und des Knochenmarks. Histologisch

in der Milz Erweiterung der Sinus und Proliferation der Endothelien, ferner bindegewebige Umwandlung und Nekroseherde. In den Capillaren der Leber reichlich Milzzellen. Der Fall wird als leukämische Reticuloendotheliose bezeichnet.

REINSTORFF, Fall 2: 51jährige Frau, fieberhafte Erkrankung mit Mattigkeit, Husten, Schnupfen. Typhusähnliches Krankheitsbild: 7200 weiße Blutkörperchen mit 71% Lymphocyten und 2% Monocyten. Krankheitsdauer: 1½ Monate. Obduktion: Großer Milztumor, einige geschwollene Lymphknoten im Leberhilus, rotes Knochenmark. Histologisch in Milz und Lymphknoten Wucherung der Reticulumzellen, manchmal in Knötchenform, und vereinzelte Riesenzellen. Der Befund weist nach Ansicht des Verfassers weitgehende Ähnlichkeit mit einem atypisch verlaufenden Typhus auf, „es handelt sich aber zweifellos um eine entzündliche, proliferative histiocytäre Reaktion und nähert sich somit der Befund einem anderen Krankheitsbild, der Lgr., die auch verwandtschaftliche Beziehungen zum Typhus aufweist.

TERPLAN und MITTELBACH, Fall 22: 50jähriger Mann; seit längerer Zeit Schmerzen in der linken Nierengegend. Gegenwärtig eine fieberhafte Erkrankung, ständig Leibschmerzen; Leukopenie mit 18%, später 38% Monocyten. Krankheitsdauer 2½ Monate. Obduktion: Großer Milztumor, Lebervergrößerung, Lymphknotenschwellung, graurotes Knochenmark. Das anatomische Bild entsprach einer lymphatischen Leukämie. Histologisch die Leber jedoch von Herden durchsetzt, die vorwiegend aus gewucherten Reticulumzellen und kleinen Riesenzellen bestehen, in der Milz herdweise Proliferation der Reticulumzellen der Pulpa und auch der Sinusendothelien. „Das histologische Bild spricht für eine spezifische Veränderung entzündlicher Natur, die hier ganz unter dem Bilde einer Systemerkrankung erscheint“. Die Erkrankung steht nach Ansicht der Verfasser der Lgr. nahe und könnte vielleicht ein sehr junges Stadium dieses Leidens sein, in dem es noch nicht zur Bildung eines Granulationsgewebes gekommen ist. Sie halten ihren Fall für analog der Beobachtung von Tschistowitsch und Bykowa, lehnen aber die Bezeichnung Reticulose ab und lassen die Frage offen, ob es sich um einen selbständigen, entzündlich-hyperplastischen Prozeß handelt.

UGRUMOW: 30jähriger Mann, der unter der Diagnose Typhus in das Krankenhaus eingeliefert worden war. Es bestand seit 10 Tagen eine fieberhafte Erkrankung; Blutbefund: 36000 weiße Blutkörperchen, darunter 46,5% Monocyten. Tod nach einer Krankheitsdauer von 24 Tagen. Obduktion: Milztumor, Vergrößerung der Lymphknoten und der Leber, außerdem ein Tumor im vorderen Mediastinum, der sich histologisch als eine aus den Kiemengängen stammende Mischgeschwulst erwies. In Milz und Lymphknoten bestand eine starke Proliferation der Reticulumzellen, in der Leber eine solche der KUPFFER-Zellen. Der Fall wird als akute Reticuloendotheliose beschrieben (für die Annahme eines Typhus ergab die Obduktion keinen Anhaltspunkt).

BOCK und WIEDE: 34jähriger Mann. Beginn der Erkrankung mit Fieber und Halsschmerzen, Schwellung der Kieferwinkel- und Nackenlymphknoten; 10000, später 17800 weiße Blutkörperchen mit 39% bzw. 23,5% Lymphocyten und 54% bzw. 73% Monocyten. Am Tag vor dem Tode, der am 22. Krankheitstag eintrat, 46000 weiße Blutkörperchen mit 14,8% Lymphocyten und 85% Monocyten. Obduktion: Nekrotisierende Angina, Milztumor, Vergrößerung der Leber und Lymphknoten, punktförmige Blutungen in den serösen Häuten. Histologisch „eine sehr hochgradige Wucherung des Milz- und Lymphknotenreticulums sowie eine geringere der Endothelien in Milz, Leber und auch Lymphknoten, deren blutzellenbildende Eigenschaften in allen Zustandsbildern zu verfolgen sind“. Der Fall wird als „leukämische, akute Reticuloendotheliose (Monocytenleukämie)“ gedeutet.

FOORD, PARSONS, BUTT, Fall 1: 17jähriger Mann mit ulceröser Gingivitis, Anämie, allgemeiner Lymphknotenschwellung, Milz- und Lebervergrößerung, keine Haut- oder Schleimhautblutungen. In Abstrichen aus den Geschwüren des Zahnfleisches Bacillus fusiformis und Spirillen, Staphylo- und Streptokokken, Blutkultur negativ. Weiße Blutkörperchen 50000—60000, vor dem Tode absinkend auf 28550, darunter 91—63% Monocyten und 5—17% Lymphocyten. Krankheitsdauer etwa 6½ Wochen. Obduktion: Starke Vergrößerung von Leber, Milz, Lymphknoten, Hyperplasie des Knochenmarks. Ulcero-gangränöse Entzündung an der Zungenbasis, am Gaumen und Zahnfleisch. Histologisch in Milz und Lymphknoten starke Wucherung der Reticulumzellen, keine Proliferation der Endothelzellen, ebensowenig Reticulumzellenwucherung im Knochenmark und Leber. Obduktionsdiagnose: Akute leukämische Reticuloendotheliose.

FOORD, PARSONS, BUTT, Fall 2: 22jährige Frau. Seit 1 Woche Halsschmerzen, Schwellung der linken Tonsille. Vor 2 Tagen Aufbruch eines Tonsillarabscesses, starke Anämie,

Fieber. Blutbefund: Weiße Blutkörperchen 1600, ansteigend auf 37450 vor dem Tode. Anfangs 71% Lymphocyten und 1% Monocyten, schließlich 5% Lymphocyten und 94% Monocyten. Krankheitsdauer ungefähr 3 Monate. Obduktionsdiagnose: Akute leukämische Reticuloendotheliose mit mäßiger Schwellung der Lymphknoten, Milz und Leber. Histologisch fanden sich in allen Organen Reticulumzellenwucherungen ohne Endothelhyperplasie.

Die meisten im vorstehenden auszugsweise berichteten 21 Fälle zeigen sowohl in den klinischen als in den anatomischen Befunden in vieler Hinsicht weitgehende Übereinstimmung, so daß mehrfach von einem besonderen Krankheitsbild gesprochen wird. Nach SIWE gilt dies allerdings nur für die Fälle des frühesten Kindesalters, besonders des Säuglingsalters; gleich ROUSSY und OBERLING bezweifelt er die Zugehörigkeit des von KRAHN mitgeteilten Falles. OBERLING und GUÉRIN unterscheiden in der Gruppe der „reinen Reticulosen“ die akuten mit Purpura einhergehenden Reticulosen des Säuglingsalters von den akuten Reticulosen des Erwachsenen, bemerken aber, daß es sich in Anbetracht der großen Ähnlichkeit dieser beiden Formen vielleicht um denselben Krankheitsprozeß handle. Nach ROUSSY und OBERLING „kann man schon heute von einem fest umrissenen typischen Krankheitsbild sprechen“, dem sie außer ihrem eigenen Fall und den Fällen von LETTERER, AKIBA, TERPLAN, GUIZZETTI, UHER (in denen es sich durchwegs um Kinder handelte), auch die Beobachtung von UGRUMOW, die einen 30jährigen Mann betrifft, zuzählen.

Unseres Erachtens ist es bei dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse nicht empfehlenswert, eine Trennung zwischen den hier besprochenen Krankheitsfällen des Kindesalters und der Erwachsenen vorzunehmen. Die 11 Kinder standen im Alter zwischen 3 Monaten und 5 $\frac{1}{2}$ Jahren, die 10 Erwachsenen im Alter von 17—63 Jahren. In beiden Gruppen verlief die Erkrankung in der Regel akut und dauerte nur in vereinzelt Fällen länger als 10 Wochen. Klinisch bestand fast durchwegs ein septisches Krankheitsbild, sehr häufig mit Vermehrung der weißen Blutkörperchen, die in einigen Fällen einen hohen Grad erreichte (LETTERER, UGRUMOW, BOCK-WIEDE, FOORD-PARSONS-BUTT, SWIRTSCHESKAJA, REINSTORFF). In den Fällen von KRAHN, TERPLAN, GUIZZETTI, ROUSSY-OBERLING, REINSTORFF bestand eine starke Lymphocytose, in jenen von SIWE, UGRUMOW, EWALD, BOCK-WIEDE, FOORD-PARSONS-BUTT, SWIRTSCHESKAJA, TERPLAN-MITTELBACH eine beträchtliche Monocytose. Der anatomische Befund ist durch einen großen Milztumor und Vergrößerung einzelner oder vieler Gruppen von Lymphknoten charakterisiert, die histologische Untersuchung ergab eine diffuse oder knötchenförmige Proliferation der Reticulumzellen, teilweise auch der Endothelien im lymphatischen Gewebe. Ätiologisch kommt nach der übereinstimmenden Ansicht fast aller Beobachter eine bakterielle Infektion in Betracht (vgl. hierzu auch JAFFÉ), wenngleich nur in wenigen Fällen durch bakteriologische Untersuchung ein positiver Befund erhoben werden konnte (Streptokokken in den Fällen von AKIBA, GUIZZETTI, UHER). SIWE läßt, wie schon erwähnt, die Frage offen, ob die Erkrankung vielleicht durch eine Stoffwechselstörung hervorgerufen wird, bezeichnet aber die Annahme einer Infektion als am nächsten liegend.

Auch wir vertreten die Ansicht, daß in allen diesen Fällen — mag es sich um Kinder oder Erwachsene handeln — das gleiche pathologische

Geschehen vorliegt, nämlich eine durch eine bakterielle Infektion ausgelöste Proliferation des reticuloendothelialen Zellsystems (im engeren Sinne ASCHOFFS). Wovon es abhängt, daß Bakterien, wie z. B. Streptokokken in einzelnen Fällen eine derartige Proliferation des reticuloendothelialen Zellsystems hervorrufen, ob eine konstitutionelle Besonderheit des Erkrankten, die Immunitätslage des Organismus, die Virulenz des Erregers oder andere Verhältnisse in Betracht kommen, bedarf weiterer Untersuchungen. Jedenfalls bildet die Proliferation des reticuloendothelialen Zellsystems nicht das Wesen des Krankheitsprozesses, weshalb die nichtssagende Bezeichnung „Reticuloendotheliose“, die abgesehen von AKIBA auch von KRAHN, TERPLAN, bzw. TERPLAN und MITTELBACH, UHER abgelehnt wird, für diese Fälle gewiß nicht am Platze ist.

2. Andere sog. „Reticuloendotheliosen“.

SCHULTZ, WERMBTER und PUHL: 2 $\frac{3}{4}$ -jähriges Mädchen, das schon im 1. Lebensjahr an Drüsenschwellungen am Hals gelitten hatte. Seit $\frac{3}{4}$ Jahren im Anschluß an Masern Schmerzen in der Stirne und im Nacken, seit 2 Monaten Blässe, seit längerer Zeit Pulsation am Schädel. Die Untersuchung ergab eine schwere Anämie mit Schwellung der Lymphknoten, Leber und Milz, so daß an eine Anaemia pseudoleucaemica infantum gedacht wurde. Krankheitsdauer etwa $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Jahre. Obduktion: Starke Vergrößerung der Milz, die einerseits an Miliartuberkulose, andererseits an Porphyrmilz erinnerte, Vergrößerung der Leber und Lymphknoten, Knochendefekte im Schädel sowie unregelmäßige, gelblichweiße Einlagerungen in der Spongiosa der langen Röhrenknochen und Wirbelkörper. Histologisch in der Milz massenhaft Knötchen, die von gewucherten Reticulumzellen gebildet wurden und vielkernige Riesenzellen und Nekrosen enthielten; in der Leber großzellige Wucherungen im periportal Gewebe; ausgedehnte großzellige, vom Reticulum der Sinus und Lymphbahnen ausgehende Wucherungen in den Lymphknoten, ebenso großzellige Wucherungen reticulärer Zellen im Knochensystem und in anderen Organen. — Trotz mancher Ähnlichkeit im anatomischen Bild trennen die Verfasser ihren Fall von der Lgr. und deuten ihn als „systemartige Hyperplasie reticulärer Zellen“, als einen granulomartigen Prozeß, der in die Reihe der spezifischen Entzündungen zu stellen sein dürfte, wenngleich ein Erreger nicht gefunden wurde. Es dürfte nicht ein neues, unbekanntes Virus im Spiel sein, „es würde sich vielmehr nur um eine besondere Art der Reaktion handeln, mit welcher der Organismus auf die eingedrungene Schädlichkeit anspricht“.

SACHS und WOHLWILL, Fall 1: 30jähriger Mann, der durch fast 11 Jahre an Lymphknotenschwellungen litt. Auf Röntgenbestrahlung trat wiederholt Besserung ein. Probeexcisionen ergaben zuerst die Diagnose einer chronischen Lymphadenitis, später eines gemischtzelligen Sarkoms. Tod an einer Phlegmone der Brust- und Bauchwand. Obduktion: Lungen- und Darmtuberkulose, Porphyrmilz. Veränderungen verschiedener Lymphknotengruppen und im Femurhals, die als Lgr. gedeutet wurden. Das histologische Bild erwies sich aber nach Ansicht der Verfasser abweichend, es fanden sich „Herde, die neben Leukocyten und Plasmazellen aus großen, ganz offenbar zum Reticulum in Beziehung stehenden und daher als vergrößerten Reticulumzellen entsprechenden Elementen sowie aus sich daraus entwickelnden Riesenzellen bestehen, die ausgesprochene phagocytäre Tätigkeit entfalten und in der Milz auch reichlich Eisen gespeichert haben“. Sie glauben, man könnte ihren Fall als „Abart der Lgr.“ ansprechen und ihn dem vorerwähnten Fall von SCHULTZ, WERMBTER und PUHL an die Seite stellen.

UEHLINGER: 52jähriger Mann, stand jahrelang wegen einer Tuberkulose in Behandlung, schließlich nach einer Erkältung starke Verschlimmerung und Erscheinungen von seiten des Abdomens. Tod etwa 2 Monate nach Beginn der akuten Erkrankung. Obduktion: Perforiertes Magenulcus mit fibrinös-eitriger Peritonitis, alte Tuberkulose, großer Milztumor, Vergrößerung der Leber und mehrerer Lymphknotengruppen. Histologisch mächtige, diffuse Wucherung der Reticulumzellen in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, sowie der KUPFFER-Zellen der Leber. Verfasser hält den Fall für eine reine hyperplastische Reticulose; der Tod ist an einer interkurrenten Erkrankung erfolgt. Da aber in der Vorgeschichte ebenso wie im Falle von TSCHISTOWITSCH und BYKOWA Infektions-

krankheiten mitspielen, sei die Zuteilung dieser Fälle in die Gruppe der spontanen hyperplastischen Reticulose nicht unbedingt sicher.

DERISCHANOFF: 26jährige Frau, mit den Erscheinungen einer schweren Anämie und mit Milztumor in das Krankenhaus eingeliefert. 2 Stunden nach Exstirpation der Milz Exitus. Obduktion: Geringe Vergrößerung der Leber und Lymphknoten. Histologisch in allen blutbildenden Organen starke Wucherung der Reticulumzellen und Endothelzellen. Der Fall wird als Reticulose mit den Symptomen der perniziösen Anämie gedeutet.

WIHMANN: 72jährige Frau; seit 10 Jahren rheumatoide Schmerzen und seit langem eine Vergrößerung der Leber. Während der letzten Krankenhausbeobachtung 3100 weiße Blutkörperchen mit 35% Lymphocyten und 4% Monocyten. Obduktion: Herzhypertrophie, Atherosklerose und Emphysem, ferner starke Vergrößerung der Milz und Leber sowie allgemeine leichte Vergrößerung der Lymphknoten; rotes Knochenmark. Histologisch eine allgemeine systemartige Wucherung und Vergrößerung der reticuloendothelialen Elemente. Verfasser bespricht die Unterschiede gegenüber der Lgr. und deutet den Fall als Reticuloendotheliose; eine Einreihung in die Gruppe der infektiös-reaktiven Reticuloendotheliosen UHLINGERS sei nicht mit Sicherheit in Abrede zu stellen, ebensowenig die Annahme einer Stoffwechselstörung als Ursache der Erkrankung.

FELLER und RISAK: 71jähriger Mann. Seit längerer Zeit Pyelonephritis. 5700 weiße Blutkörperchen, darunter 23% Lymphocyten, von welchen nur 10% als normal bezeichnet werden, während die übrigen als Abkömmlinge des reticuloendothelialen Systems angesprochen werden. Klinisch schien eine subleukämische Lymphadenose vorzuliegen. Obduktion: Milztumor mit dem Bild einer Porphyrmilz, gleichmäßige Schwellung des lymphatischen Apparates, eitrige Cystopyelonephritis mit Abscessen der Nieren. Histologisch im gesamten lymphatischen Apparat eine Wucherung der Reticulumzellen sowie vielfach auch der Endothelien; epitheloide Zellen, eosinophile Zellen und typische Riesenzellen fehlen. Die Diagnose einer Lgr. wird abgelehnt und der Fall als „granulomähnliche Hyperplasie des reticuloendothelialen Systems“ gedeutet.

HENSCHEN: 65jährige Frau, Krankheitsdauer 5 Jahre (Asthenie, Anämie, geringes Fieber). Obduktion: Beträchtliche Vergrößerung der Milz und Leber, die das Bild einer hypertrophischen Cirrhose darbot, mäßige Vergrößerung der Lymphknoten, graurotes Knochenmark. Histologisch in Milz und Lymphknoten Wucherung großer Zellen, ebenso in der Leber. Die Veränderungen werden als *réaction productive chronique généralisée de cause infectieuse inconnue* angesprochen. Der Fall sei analog den Reticulosen und habe in vieler Beziehung Ähnlichkeit mit den atypischen Lymphogranulomatosen.

BÖHNE und HUISMANS: 50jährige Frau, seit 2 Jahren Beschwerden im Hals, schließlich eine große Geschwulst in der Gegend der linken Gaumenmandel, vergrößerte Lymphknoten, Milztumor. 4200, später 1800 weiße Blutkörperchen, darunter 27% bzw. 22% Monocyten; Krankheitsdauer 2½ Jahre. Obduktion: Großer Milztumor, starke Vergrößerung fast aller Lymphknoten, weniger der Leber, graurotes Knochenmark. Histologisch „gewaltige systematische Wucherungen der Reticulumzellen in Milz, Lymphknoten, auch im Knochenmark, die das lymphatische Gewebe vollständig verdrängt hatten“. Die Verfasser bezeichnen den Fall als subleukämische Reticulose.

ROULET, Fall 7: 65jähriger Mann, seit 6 Wochen ein unbestimmbares Krankheitsbild, Appetitlosigkeit, Schwäche, später auch Fieber; immer stärker werdende Anämie, schließlich 48% Lymphocyten und 3% Monocyten. Krankheitsdauer wenige Wochen. Obduktion: Milztumor, Vergrößerung der Lymphknoten, besonders der retroperitonealen und der inguinalen. Histologisch starke Wucherung der Reticulumzellen, in der Milz „mit mehr knötchenförmiger, fast geschwulstmäßiger Hyperplasie“, ebenso im Knochenmark. Verfasser hält den Fall für eine reine Reticulumzellenhyperplasie, „eine infektiös-reaktive Reticulose scheint kaum in Frage zu kommen“.

UNGAR: 48jährige Frau, seit ¾ Jahren Schmerzen in der Leistengegend, Gewichtsabnahme, Schwäche. 8900 weiße Blutkörperchen, darunter 66% Lymphocyten und 2% Monocyten. Obduktion: Sarkom des linken Humerus mit zahlreichen Metastasen im Skelet, ferner großer Milztumor und geringe Vergrößerung einzelner Lymphknoten der oberen Körperhälfte und des lymphatischen Gewebes am Zungengrund. Histologisch in Leber, Milz und Knochenmark ausgedehnte Hyperplasie des gesamten reticuloendothelialen Apparates, in den Lymphknoten nur mäßige Vergrößerung des Reticulums. Der Tumor im Humerus wird als reticuloendotheliales Sarkom aufgefaßt. Verfasser grenzt seine Beobachtung gegen die Lgr. und gegen die infektiös-reaktive Reticuloendotheliose ab und zählt sie als subleukämische lymphocytäre Reticuloendotheliose zu den systemartigen Hyperplasien des reticuloendothelialen Zellsystems.

DAMESHEK: 39jähriger Mann, etwa $\frac{1}{2}$ Jahr krank. Milztumor, Lebervergrößerung und generalisierte Lymphknotenschwellung. Histologisch Proliferation der reticuloendothelialen Zellen. Verfasser bezeichnet den Fall als aleukämische Reticuloendotheliose (obwohl die Abbildungen die Annahme einer Lgr. sehr wahrscheinlich machen) und gibt der Meinung Ausdruck, daß die aleukämische Reticulose eine generalisierte Form der Lgr. und umgekehrt die Lgr. eine mehr lokalisierte Form der Reticulumzellenproliferation sein dürfte.

LOESCH: 47jähriger Mann, der trotz energischer antiluischer Kur eine positive WASSERMANNsche Reaktion hatte. Gegenwärtig allgemeine Lymphknotenschwellung, Milztumor und Ödem. Blutbefund: 760000 weiße Blutkörperchen, 100% Lymphocyten. Klinische Diagnose: Chronische lymphatische Leukämie. Obduktion: Mächtige Vergrößerung aller Lymphknoten, großer Milztumor, Vergrößerung der Leber, rotes Knochenmark. Histologisch Veränderungen einer chronischen lymphatischen Leukämie und andererseits Proliferation der reticuloendothelialen Zellen, die Milz, Leber, Knochenmark und einen Teil der Lymphknoten in Form von Zügen bis zur fast vollständigen Verdrängung der lymphatischen Zellen durchsetzen. Verfasser nimmt zwei voneinander unabhängige Prozesse an, eine lymphatische Leukämie und eine Reticuloendotheliose.

ALESSIO: 26jährige Frau. Seit 3 Jahren Anämie mit Leukopenie, Vergrößerung der Milz, Leber, Lymphknoten. Histologisch in Milz und Lymphknoten starke Hyperplasie der reticuloendothelialen Zellen. Der Fall wird als chronische idiopathische Reticuloendotheliose bezeichnet.

KLOSTERMEYER: 13 Monate altes Kind, das vor 6—7 Wochen Schwellungen an der rechten Nasenseite, am Kopf und an den Lidern zeigte. Es bestand ferner eine Vergrößerung zahlreicher Lymphknoten (Nacken, Achselhöhle, Ellbogen, Leiste); 2000 weiße Blutkörperchen, darunter 99% Lymphocyten und 1% Monocyten. Die klinische Diagnose lautete: Aleukämische Lymphadenose, Chlorom? Obduktion: Schwellung der eben genannten und der iliacalen und sacralen Lymphknoten; Tonsillen stark vorspringend, mit schmierigen, mißfarbigen Auflagerungen bedeckt; Vergrößerung der Milz, Schwellung der Follikel im Magen und Duodenum; im Jejunum dicht gedrängte, erbsengroße, grauweiße Erhabenheiten; die PEYERSchen Plaques des Ileum in derbe Platten umgewandelt, zum Teil geschwürrig verändert; rotes Knochenmark. Anatomisch wurde an einen Typhus gedacht. Histologisch fand sich im lymphatischen Gewebe eine diffuse Reticulumzellenwucherung, dazwischen auch Riesenzellen sowie stellenweise Einlagerung von Lipoiden. Verfasser weist auf die Ähnlichkeit seines Falles mit den Beobachtungen von LETTERER AKIBA und GUZZETTI hin, doch sei in seinem Falle eine primäre Sepsis auszuschließen, auch bilde die Lipoideinlagerung einen Unterschied. Er verzichtet daher auf eine Einreihung des Falles in ein Schema und bezeichnet ihn als aleukämische Reticulose.

FOULON: 62jährige Frau, etwa $\frac{1}{2}$ Jahre krank, leidet an multiplen Drüsenschwellungen. Keine Obduktion. Die intra vitam vorgenommene Untersuchung von 8 Lymphknoten ergab einerseits Knötchen, die im Zentrum polynukleäre Leukocyten, peripher Epitheloidzellen und Riesenzellen aufwiesen, andererseits ein polymorph gebautes Granulom, das sich aus Epitheloidzellen, großen Zellen und Riesenzellen aufbaute. Obwohl das klinische Bild einer Lgr. entsprach, wird der Fall als eine der Lgr. nahestehende Reticulose aufgefaßt. OBERLING will ihn zu den atypischen Lymphogranulomatosen zählen, HUGUENIN warnt aber davor, solche Fälle allzu rasch mit bekannten Krankheitsformen zu identifizieren.

Ross, Fall 2: 61jährige Frau, seit 18 Monaten Vergrößerung des Abdomens und reichlich Ascites. Im Blut 6000 weiße, darunter 5% Monocyten, 48% Lymphocyten. 11 Wochen nach der Spitalaufnahme Exitus. Obduktion: Milztumor, Vergrößerung der Leber und Lymphknoten, rotes Knochenmark. Histologisch: Hyperplasie der Reticulumzellen der Lymphfollikel, MALPIGHISchen Körperchen der Milz und des periportalen Gewebes der Leber mit Produktion argyrophiler Fasern. Er stellt den Fall in Analogie zu jenem von TSCHISTOWITSCH und BYKOWA.

LOESCH: 30jähriger Mann erkrankte mit Hautblutungen am ganzen Körper, Pharyngitis, Schwellung im Nacken, Ikterus, Blutungen aus Mund und Rectum. Milz und Leber vergrößert. Blutkultur ergibt hämolytische Streptokokken. Blutbefund: 12200 weiße Blutkörperchen, darunter 27% Lymphocyten und 69% Monocyten. Obduktion: Vergrößerung von Leber, Milz, Lymphknoten, ganz besonders der linksseitigen tracheobronchialen und inguinalen Lymphknoten. Im Herzmuskel und in den Nieren weiße, umschriebene Herde. Histologisch in Leber, Milz, Lymphknoten, Haut, Knochenmark, Niere, Herzmuskel, Tonsillen eine gleichförmige Wucherung großer, einkerniger Zellen.

„Das Bild, ganz besonders im Myokard, gleicht vollkommen einer blastomatösen Infiltration“ (Übersetzung). Der Fall wird als akute, leukämische Reticuloendotheliose aufgefaßt. (Soweit die kurze Schilderung ein Urteil ermöglicht, könnte auch an eine Leukosarkomatose gedacht werden. In der Diskussion, die dem Vortrage von LOESCH in der Pathologischen Gesellschaft von Buffalo folgte, hebt TERPLAN die blastomähnliche Infiltration im Myokard hervor und weist darauf hin, daß der Fall sicher von den in der Literatur mitgeteilten Fällen von akuter Reticuloendotheliose verschieden sei.)

SEMSROTH, Fall 1: 71jähriger Mann. Seit 4 Wochen schwach, Gewichtsverlust, Schwellung der Kiefer- und Halslymphknoten. Nekrotisierende Glossitis und Stomatitis. Blutbefund: 1400000 rote, 30000 weiße Blutkörperchen, darunter 94%, später 97% Zellen der lymphatischen Reihe, überwiegend kleine Lymphocyten. Krankheitsdauer 5½ Wochen. Obduktion: Abgesehen von der Schwellung der Halslymphknoten keine Beteiligung des lymphatischen Apparates. Histologisch: Chronisch-hyperplastische Lymphadenitis der Halslymphknoten mit zahlreichen Plasmazellen. Milz: Vermehrung der Pulpazellen, vorwiegend vom Charakter der Lymphocyten, in der Leber Hypertrophie und Hyperplasie der Capillarendothelien. Kultur aus dem Herzblut ergibt hämolytische Streptokokken. Der Fall wird als Reticuloendotheliose mit dem Blutbild der lymphatischen Leukämie bezeichnet.

SEMSROTH, Fall 2: 49jähriger Mann. Seit 2 Wochen Schmerzen in verschiedenen Gelenken ohne Schwellung oder Fieber. Vergrößerung von Milz und Leber. Blutbefund: 41000 weiße Blutkörperchen, darunter 56% einkernige Zellen, hiervon 69% mittelgroße oder große Lymphocyten. Später 60000 weiße Blutkörperchen mit 80% einkernigen Zellen. Krankheitsdauer 5 Wochen. Obduktion: Milztumor, Blutungen in Pleura und Peritoneum. Histologisch: Im Knochenmark Wucherung der Reticulumzellen, in der Milz Hypertrophie und Hyperplasie der Sinusendothelien, in der Leber Hypertrophie der Capillarendothelien. Lymphknoten ohne Veränderung. Kultur aus dem Herzblut negativ. Der Fall wird gleichfalls als Reticuloendotheliose aufgefaßt und die Zellen im Blute von den Zellen des reticuloendothelialen Systems abgeleitet.

SEMSROTH, Fall 3: 72jährige Frau, die nach einer Krankheitsdauer von 3 Wochen gestorben war. Blutbefund: Anfangs 13500 weiße Blutkörperchen mit 81% atypischen Lymphocyten, später 42000 weiße Blutkörperchen mit 87% einkernigen Zellen, von welchen 65% atypische Zellen waren. Obduktion: Arteriosklerose, Hautblutungen, Milz und die übrigen Organe ohne Veränderung. Histologisch: Im Knochenmark dichte Haufen großer, polymorpher Zellen, die mit dem Reticulum in Zusammenhang stehen, ebenso in Lymphknoten und Milz; in der Leber Hypertrophie und Hyperplasie der Capillarendothelien. Kultur aus dem Herzblut negativ. Auch dieser Fall wird als Reticuloendotheliose aufgefaßt; die im Blute gefundenen Zellen werden von den gewucherten Zellen des reticuloendothelialen Systems abgeleitet.

NORDENSON: 65jährige Frau, die nach 2½monatlicher Krankheitsdauer an einer schweren Anämie starb. Klinisch bestand Verdacht auf ein Myelom. Obduktion: Vergrößerung der Milz (350 g) mit Hämosiderose, Lebercirrhose, Vergrößerung einiger Lymphknoten, Osteoporose mit rotem Mark. Histologisch in Milz, Leber und Lymphknoten Proliferation des reticuloendothelialen Zellsystems. Der Fall wird als Reticuloendotheliose gedeutet.

FOORD, PARSONS, BUTT, Fall 3: 58jährige Frau. Seit 6 Wochen Schwäche, Appetitlosigkeit. Wegen Zahnschmerzen wurden einige Zähne gezogen, hierauf Fieber. Keine wesentliche Vergrößerung der Milz oder Lymphknoten. Blutbefund: Weiße Blutkörperchen 35400, ansteigend auf 76000, darunter 7% (6%) Lymphocyten, 72% (64%) Monocyten. Unter zunehmender Schwäche, Fieber und Auftreten einer mäßigen Lymphknotenschwellung Exitus etwa 11 Wochen nach Beginn der Erkrankung. Keine Obduktion. Die histologische Untersuchung eines intra vitam excidierten Lymphknotens ergab starke Wucherung der Reticulumzellen wie in den auf S. 68 angeführten Fällen der Autoren.

FOORD, PARSONS, BUTT, Fall 4: 52jährige Frau. Eine Woche nach einer Zahnextraktion Schwellung der Lymphknoten im Kieferwinkel, mäßiges Fieber, Schwellung des Zahnfleisches. Tod nach einer Krankheitsdauer von 32 Tagen. Milz, Leber und Lymphknoten nicht tastbar. Blutbefund gegen Ende der Erkrankung 105000 weiße Blutkörperchen, darunter 6% Lymphocyten, 88% Monocyten. Keine Obduktion.

WECHTL, Fall 1: 55jähriger Arzt, der sich jahrelang als Radiumtherapeut betätigt hatte und an schweren Veränderungen der Haut und Fingernägel mit Krebsentwicklung litt. Klinisch bestand schließlich das Bild schwerster aplastischer Anämie. Bei der Obduktion fanden sich weder ein Milztumor noch eine Vergrößerung der Lymphknoten,

histologisch zeigte sich aber in Milz, Leber und Knochenmark eine Wucherung endothelialer und reticulärer Elemente, teils in Form „indifferenter“ Rundzellen, teils in Form von Riesenzellen. Der Fall wird daher den sog. Reticuloendotheliosen angereiht und als Ursache der Zellwucherungen die schwere Schädigung des blutbildenden Apparates durch die jahrzehntelange Beschäftigung mit Radium angesprochen.

WECHTL, Fall 2: 55jährige Frau. Seit 4 Wochen zunehmendes Schwächegefühl, geringe EBlust, Brechreiz. Krankheitsdauer 5 $\frac{1}{2}$ Wochen. Klinisch das Bild einer hochgradigen, anscheinend aplastischen Anämie. Obduktion: Vergrößerung der Leber und Milz, in zahlreichen Knochen graurote Knoten, die zunächst an Myelom denken ließen. Histologisch ein ähnlicher Befund wie in Fall 1.

GITTS und HAWKSLEY: 11 Monate altes Mädchen. Klinisch: Anämie, Vergrößerung des Abdomens, Leber und Milz nicht vergrößert. Im Blut 6000 weiße Blutkörperchen, darunter 74,6% Lymphocyten und 6,7% Monocyten. Durch Laparotomie wurden Tumoren beider Ovarien entfernt, die sich histologisch als Endotheliome erwiesen. Tod 13 Tage nach der Operation. Bei der Obduktion eine leichte Peritonitis, sonst kein wesentlicher Befund. Histologisch: In der Leber periportale Infiltrate mit Lymphocyten und größeren einkernigen Zellen, die als Monocyten bezeichnet werden. Auch in der Milzpulpa reichlich Monocyten, ebenso in den Marksträngen der mesenterialen Lymphknoten und im Knochenmark. Der Fall wird als Reticulo-Endotheliomatose mit Monocyten-(Histocyten-) Leukämie bezeichnet.

PARKS, Fall 1: 51jähriger Mann klagt seit etwa 3 Jahren über starkes Hautjucken, ungefähr seit derselben Zeit Schwellung der Leistenrösen und der linken Achsellymphknoten. In der Folge gingen die Lymphknotenschwellungen auf Röntgenbestrahlung und anderweitige Behandlung zurück, das Hautjucken blieb bestehen, wurde allmählich unerträglich, es trat eine dunkle Pigmentierung an der ganzen Körperoberfläche auf, die Haut wurde papierdünn, auch entwickelten sich wieder Lymphknotenschwellungen. Unter zunehmender Schwäche Exitus. Obduktion: Mäßige Vergrößerung der Milz und mehrerer Gruppen von Lymphknoten, starke Vergrößerung der Leber, teilweise rotes Knochenmark. Histologisch: Starke Proliferation der Reticuloendothelien in Milz, Lymphknoten, Leber, Darm, Pankreas, Lunge, teilweise auch im Knochenmark, Nebennieren und Nieren. In der Haut eine mächtige, dunkle Pigmentierung und universell ausgebreitete Scabies. Es „fand sich eine ungeheure Anzahl von Scabiesparasiten, gleich welche Stücke Haut man untersuchte“! Der Fall wird als idiopathische Reticuloendotheliose bezeichnet. Da „man sich des Eindruckes nicht erwehren kann, daß hier bereits die Neigung zum sarkomähnlichen Wachstum angedeutet ist“, „könnte man einen solchen Fall als Reticulo-Endotheliosis praesarcomatodes bezeichnen“.

PARKS, Fall 3: 46jähriger Mann, der seit vielen Jahren über Ziehen, Reißen und später über starke Schmerzen zunächst in den Beinen (in der Narbe nach einer Kriegsverletzung), dann aber auch über dem Herzen klagte. In der letzten Zeit starker Gewichtsverlust und schwere Anämie. Blutbefund: Anfangs 6200 Leukocyten, später auf 700—400 absinkend und vor dem Tode auf 2300 ansteigend; anfangs 14% Monocyten, später 1%, am Todestage 13%; Lymphocyten von 34% auf 74% ansteigend. Kurz vor dem Tode fanden sich im Blute 56% Zellen, die Verfasser als Reticulumzellen anspricht, die aber NAEGELI mit Wahrscheinlichkeit als Myeloblasten und Paramyeloblasten deutete. Obduktion: Deutliche Vergrößerung der Milz mit einigen Infarkten, mäßige Vergrößerung der Leber. Leichte Vergrößerung der cervicalen und inguinalen Lymphknoten, das Knochenmark ersetzt durch ein graues, festes Gewebe. Histologisch: Hyperplasie von atypischen Reticulum- und Endothelzellen in Milz, Lymphknoten, Leber, Knochenmark und Hoden. Der Fall wird als präblastomatöse Reticuloendotheliose unbekannter Ätiologie angesprochen (NAEGELI hielt ihn für eine myeloische Leukämie).

FLAREE (nach einem Referat): 16jähriger Mann mit diffuser Infiltration der Haut in der Schamgegend, Vergrößerung von Leber und Milz, Anämie. Histologisch: In der Haut Infiltration durch Zellen von endothelialeem und lymphoidem Typus mit Vermehrung der Capillaren. In den Lymphknoten der normale lymphatische Bau durch ein neugebildetes Gewebe von endothelialeem Typus ersetzt. Diagnose: Systemartige Erkrankung, die von dem reticuloendothelialen System ihren Ausgang genommen hat.

Überblickt man die im vorstehenden zusammengestellten 29 Fälle von sog. Reticuloendotheliosen, so kommt man zu demselben Urteil, das ROUSSY und OBERLING über die von GOLDZIEHER und HORNICKE gesammelten 22 Fälle ausspricht. „Da findet man aber ein buntes

Durcheinander von akut und chronisch verlaufenden Krankheiten, von leukämischen und aleukämischen Reticulosen, sarkomähnlichen Prozessen, Angioendotheliomen, Xanthomatosen, Lymphogranulomatosen usw.“ In allen hier aufgezählten Fällen von „Reticuloendotheliosen“ wird eine Proliferation des reticuloendothelialen Zellsystems beschrieben, die bald auf einzelne Organe beschränkt, bald mehr ausgebreitet oder generalisiert, schwächer oder stärker, diffus oder mehr knötchenförmig war. Im übrigen bestehen aber zwischen den einzelnen Fällen klinisch und anatomisch so weitgehende Unterschiede, daß ihre Zusammenfassung zu einem Krankheitsbild ganz unmöglich ist. Einzelne Fälle, wie jene von SCHULTZ-WERMBTER-PUHL, KLOSTERMEYER, SEMSROTH, erinnern in vieler Hinsicht an die früher besprochenen infektiös bedingten Reticuloendotheliosen, so daß sie vielleicht in diese Gruppe einzureihen wären, in anderen Fällen (DAMESHEK, HENSCHEN) ist die Abgrenzung gegenüber der Lgr. sehr schwierig, in den Fällen von UNGAR und GITTINS-HAWKSLEY bestanden offenbar maligne Tumoren, in einigen Fällen könnte es sich um echte Leukämien gehandelt haben (so wurde, wie schon erwähnt, PARKS Fall 3 von NAEGELI als myeloische Leukämie gedeutet), mehrere Fälle betrafen schwere Anämien; besonders lehrreich ist in dieser Beziehung Fall 1 von WECHTL, bei dem die Proliferation des reticuloendothelialen Zellsystems zweifellos durch die jahrzehntelang ausgeübte Beschäftigung mit Radium hervorgerufen worden war. Schließlich liegen Fälle sog. „reiner“, „hyperplastischer“, „idiopathischer“ Reticuloendotheliosen vor, in welchen ätiologisch ein chronischer Infektionsprozeß mit größerer oder geringerer Wahrscheinlichkeit in Betracht kommen dürfte. So nimmt HENSCHEN an, daß in seinem Falle die generalisierte Proliferation der Reticulumzellen durch eine unbekannte Infektion hervorgerufen sein könnte. Im Falle von FELLER und RISAK hatte der Kranke seit langer Zeit an einer Pyelonephritis gelitten, UEHLINGER faßt zwar seinen Fall als eine rein hyperplastische Reticulose auf, hält aber diese Deutung nicht für ganz sicher, da in der Vorgeschichte Infektionskrankheiten mitspielen. Auch nach OBERLING und GUÉRIN besteht zwischen den hyperplastischen und den infektiösen Reticuloendotheliosen kein Gegensatz, da es zum mindesten wahrscheinlich ist, daß erstere ebenso infektiösen Ursprungs seien wie letztere. Vielleicht bildet auch Fall I von PARKS eine Stütze dieser Auffassung, denn ich halte es keinesfalls für ausgeschlossen, daß hier die ganz außerordentlich lange bestehende, alten hochgradige und ausgebreitete Scabiesinfektion direkt oder indirekt (Kratzeffekte) für die Wucherung der reticuloendothelialen Zellen verantwortlich zu machen ist. HITTMAIR nimmt „zumeist unbekannte Reize, wohl toxischer oder infektiöser Art“ als Ursache der Reticuloendotheliosen an, WIHMANN denkt an eine Stoffwechselstörung und WECHTL betont, daß die Reticuloendotheliose keine selbständige Krankheit, sondern eines der Zeichen einer schweren Schädigung des hämatopoetischen Systems ist.

Wer unvoreingenommen die große, bunte Reihe sog. Reticuloendotheliosen überblickt, muß in der Tat zur Überzeugung gelangen, daß es sich um ganz verschiedene Krankheitsprozesse handelt, bei welchen die Wucherungen des reticuloendothelialen Zellsystems einen Versuch des Organismus darstellen, sich gegen Schädlichkeiten mannigfacher Art zur

Wehr zu setzen. Es liegt im wesentlichen der gleiche Vorgang vor, den man z. B. häufig in den axillaren Lymphknoten bei Mammacarcinomen sehen kann, ehe es zur Entwicklung von Metastasen kommt. So wenig man alle mit der Bildung tuberkelähnlicher Granulome einhergehende Prozesse unter einem gemeinsamen Namen zusammenfaßt, ebensowenig sollte man unseres Erachtens ganz verschiedenartige Prozesse, nur weil bei ihnen eine Wucherung des reticuloendothelialen Zellsystems angetroffen wird, gemeinsam als Reticuloendotheliosen bezeichnen.

Daß manche dieser Prozesse, namentlich soweit sie infektiöser Natur sind, im anatomischen Befund gewisse Ähnlichkeiten mit der Lgr. aufweisen müssen, liegt auf der Hand, denn auch bei der Lgr. handelt es sich um eine Proliferation des reticuloendothelialen Zellsystems. Hier kommt es aber — vermutlich unter dem Einfluß des Erregers — zu histologisch gut charakterisierten und in ihrer Gesamtheit für diese Krankheit pathognomonischen Strukturbildern. Gewiß ist es ein leichtes, „Übergangsbilder“ oder „eine Übergangsreihe von der sog. leukämischen Reticuloendotheliose bis zur Lymphomatosis granulomatosa“ (HITTMAIR) aufzustellen, namentlich wenn man unter Verzicht auf wesentliche Merkmale dieses Prozesses den Begriff „atypische Lgr.“ willkürlich immer weiter faßt. Will man aber mit dem Krankheitsnamen auch einen Begriff verbinden, dann muß man die hier in Betracht kommenden pathologischen Prozesse, solange ihre Ätiologie unbekannt ist, auf Grund ihres anatomischen Befundes nach Möglichkeit zu sondern bestrebt sein. Nicht eine willkürliche Zusammenlegung, sondern eine möglichst genaue anatomische Erfassung der einzelnen Krankheitsbilder vermag unsere Kenntnis der Erkrankung des lymphatischen Apparates zu fördern. Dieser Aufgabe soll auch das vorliegende Referat dienen.

Die Mißbildungen des menschlichen Herzens.

Von

H. BREDT-Leipzig.

Mit 21 Textabbildungen.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A. Einleitung	99
B. Die Einteilung der Herzmißbildungen	101
C. Die Einzelmißbildungen des Herzens	103
I. Mißbildungen der Sinuatrialregion	103
1. Entwicklungsgeschichte	103
2. Einteilung, Beschreibung und Deutung der Mißbildungen	104
A. Fehlbildungen der Vorhofscheidewand	104
a) Defekte	104
b) Fehlbildungen im Bereich des Foramen ovale	105
B. Fehlbildungen des linken Vorhofs	106
a) Anomale Septenbildung	106
b) Sog. falsche Sehnenfäden des linken Vorhofs	107
C. Mündungsatresie des Sinus coronarius	108
D. Fehlbildungen des rechten Vorhofs	110
a) Strangbildung der Crista terminalis	110
b) Membran- und Netzbildung	111
c) Netzbildung an der Valv. venosa dextra	111
E. Sog. Scheintransposition der Vorhöfe	112
II. Mißbildungen der Ventrikelregion	113
1. Defekte der Kammerscheidewand	113
2. Fehlbildungen im Bereich des Tricuspidalostiums	113
A. Atresie des Tricuspidalostiums	113
B. Verbildung einzelner Segel der Tricuspidalis	117
C. Verlagerung der Segel der Tricuspidalis	118
3. Fehlbildungen im Bereich des Mitralostiums	119
A. Sog. Verdoppelung des Mitralostiums	119
B. Abnorme Muskelplatte einzelner Segel	120
C. Netzbildung im Bereich der Mitralsegel	121
4. Stenosen und Atresien der linken Herzhälfte	121
A. Anatomischer Befund	121
a) Reine Aortenstenose	121
b) Stenose des linken Ventrikels	123
c) Stenose und Atresie der Mitralis	123
B. Die Entstehung der kongenitalen Stenosen und Atresien	124
a) Fetale Entzündung	124
b) Endokardhyperplasie	126
c) Stenosen und Atresien durch Fehlentwicklung	126
III. Mißbildungen der Bulbus-Truncusregion	130
1. Entwicklungsgeschichte	130
2. Vergleichende Anatomie	131
3. Defekte des Bulbus-Truncusseptums	132
4. Ventrikelseptumdefekt	136
5. Fehlbildungen der Taschenklappen der großen Gefäße	139
6. Fehlbildungen der Kranzgefäße	141
7. Stenose, Atresie und Agenesie der Pulmonalis	145
8. Die Transposition der großen Gefäße	147

	Seite
A. Einleitung	147
B. Prinzipien einer Einteilung	147
C. Formen der Transposition	148
a) Einfache Transposition	148
b) Transposition der großen Gefäße bei Anomalie der Herzschleifenbildung	149
c) Transposition der großen Gefäße bei Situs inversus	150
D. Deutung der Transposition	159
a) Deutung ROKITANSKY-MÖNCKEBERG	159
b) SPITZERS Theorie	160
1. Einleitung	160
2. Grundbegriffe der normalen Herzgestaltung und Form	161
3. Die Entstehung der Herzmißbildungen	163
4. Zustimmung und Kritik im Schrifttum	164
5. Eigene Kritik	168
c) Die Inversionshypothese der Transposition (PERNKOPF und WIRTINGER)	175
d) Zusammenfassung	177
D. Die gekoppelten Mißbildungen des Herzens	178
E. Zur Frage der allgemeinen Deutung der Herzmißbildungen	181

Schrifttum¹.

- ABOTT: Congenital heart disease. *Nelson Looseleaf Med.* **6**, 207 (1932).
 — The McGill university exhibit. Development of the heart and the clinical classification of congenital cardiac disease. *Brit. med. J.* **1932**, Nr 3746, 1197.
- ABOTT and BEATTIE: Differential study of a case of pulmonary stenosis of inflammatory origin (ventricular septum closed) and two cases of a pulmonary stenosis and b) pulmonary atresia of developmental origin with associated ventricular septal defect and death from paradoxical cerebral embolism. *Amer. J. med. scienc.* **165**, 636 (1923).
 — and EAKIN: Stenosis of pulmonary conus ad lower bulbar orifice with interventricular septum entire. *Amer. J. Path.* **9**, 940 (1933).
 — LEWIS and BEATTIE: Differential Study of pulmonary stenosis and atresia of inflammatory origin with ventricular septum closed and due to arrest of development (with associated ventricular defect) illustrated by three cases; and death from paradoxical cerebral embolism. *J. med. Res.* **44**, 111 (1923/24).
 — and MOFFETT: Mirror-picture dextrocardia, complicated by mitral aplasia and pulmonary hypoplasia with great hypertrophy of the transposed "right-chambers". *Canad. med. Assoc. J.* **20**, 611 (1929).
 — and SHANLY: Cardiac defects in the light of the comparative anatomy of the vertebrate heart. *Internat. Assoc. Med. Mus. Bull.* **8**, 188 (1922).
 — and WEISS: Cardiac defects with multiple associated anomalies. *J. med. Res.* **44**, 666 (1923/24).
- ABOTT, M. E.: Congenital cardiac disease. *Modern med.* **4**, 612 (1927).
 — Congenital cardiac disease. *Lancet* **1929 II**, 164.
- ABRAHAMER: Myxomatöse Bildungen an den Herzklappen beim Neugeborenen. *Zbl. Gynäk.* **55**, 2344 (1931).
- ABRAHAMSON: Four cases of congenital dextrocardia, including a case with sino-auricular block. *Quart. J. Med.* **18**, 335 (1925).
- ABRIKOSOFF: Aneurysma des linken Herzventrikels mit abnormer Abgangsstelle der linken Coronararterie von der Pulmonalis. *Virchows Arch.* **203** (1911).
- ACH, CLIFFORD: Über einen Fall von Defekt der Vorhofsscheidewand des Herzens und starker Erweiterung der Lungenarterien. *Diss. München* 1922.
- ACKERKNECHT: Die sog. „abnormen Sehnenfäden“ des menschlichen Herzens. *Anat. Anz.* **56**, 385 (1922/23).
- ACKERKNECHT, E.: Vergleichendes über die Lokalisation der Segelklappenveränderungen im Herzen unserer Haustiere. *Virchows Arch.* **240**, 87 (1922).

¹ Es wurden nur die Arbeiten seit 1920 zusammengestellt. Ältere Veröffentlichungen sind angeführt, soweit sie im Text erwähnt und besprochen wurden. Im übrigen sei auf die Verzeichnisse des Schrifttums bei HERXHEIMER, MÖNCKEBERG und THOREL verwiesen.

- ADLERSBERG: Herz eines Falles von congenitalem Vitium (Demonstration). Wien. med. Wschr. **1926 I**, 18.
- ADT, A. J.: Über einen Fall von Atresie des Pulmonalostiums bei Transposition der großen Gefäße mit Septumdefekt des Herzens und partiellem Situs inversus. Diss. Würzburg 1932.
- AELLIG, A.: Das Foramen interventriculare persistens cordis bei den Haustieren. Schweiz. Arch. Tierheilk. **73**, 10 (1931).
- AGOSTONI, G.: Note su di un caso di dextrocardia con trasposizione viscerale completa. Osp. magg. **16**, 37 (1928).
- D'ALESSANDRO, F.: Su di un caso di situs inversus. Pathologica (Genova) **20**, 1563 (1928).
- ALFANDARY: Sur la persistance du sinus veineux chez le fœtus humain. Arch. d'Anat. **7**, 65 (1927).
- AMBERG and WILLINS: Auricular flutter with congenital heart disease. Amer. J. Dis. Childr. **32**, 99.
- ANCEL et VINTEMBERGER: Sur l'inversion cardiaque chez les monstres monomphaliens. C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 430 (1920).
- ARCANGELI: Osservazioni in una malata di vizio congenito di cuore con cianosi. Cuore **13**, 1929.
- ARIEL: Ein seltener Fall von angeborenem Herzfehler bei einem Neugeborenen. Virchows Arch. **277** (1930).
- ARKUSKI: Zur Frage der Röntgendiagnostik der angeborenen Herzfehler, basiert auf 23 Fällen, von denen zwei durch Sektion bestätigt wurden. Fortschr. Röntgenstr. **35**, 455.
- ARNETT and LONG: A case of congenital stenosis of the pulmonary valve with late onset of cyanosis: death from carcinoma of the pancreas. Amer. J. med. Sci. **182**, 212 (1931).
- ARNOLD: Der kompensatorische Kollateralkreislauf bei einem Fall von angeborener Pulmonalstenose. Zbl. Path. **37**, 193 (1926).
- ARNSTEIN: Eine seltene Mißbildung der Tricuspidalklappe („EBSTEINSche Krankheit“). Virchows Arch. **266**, 247 (1927).
- ASCHOFF: Über die falschen Sehnenfäden des Herzens. Dtsch. med. Wschr. **1908 I**, 51. — Zur Frage der partiellen Situs inversus am Herzen und der Transposition der großen Gefäße. Roux' Arch. **116** (1929).
- AWTOKRATOW: Das dreikammerige Herz des Pferdes (zur Kasuistik des Fehlens einer Scheidewand zwischen den Herzkammern des Pferdes). Anat. Anz. **65**, 260 (1928).
- BAHN, K.: Über isolierte Dextrocardie mit Isthmusstenose der Aorta und Endocarditis lenta. Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 249 (1925).
- BALL: Cor biatria trilobular with transposition of arteries. Case report with necropsy findings. Amer. J. Dis. Childr. **32**, 84 (1926).
- BAPTISTA: Contribution à l'étude des anomalies du cœur. Un cas de vraie transposition des artères de la base du cœur. Ann. d'Anat. path. **10**, 1212 (1933).
- BARBIER et CELICE: Malformation du cœur. Bull. Soc. Pédiatr. Paris **21**, 292 (1923).
- BARDELEBEN: Verschluss des linken Ostium arteriosum in dem Herzen eines halbjährigen Kindes. Virchows Arch. **3**, 305 (1851).
- BARGE, I. A. J.: Eine bisher unbekannte Mißbildung der Lungenzirkulation. Anat. Anz. **74**, 357 (1932).
- BARLEN, Fr.: Familiäre Häufung von Herzklappenfehlern. Diss. Marburg 1923.
- BARNER, H.: Über angeborene Conus- und Klappenstenose der Pulmonalis bei einem Erwachsenen.
- BARTSCH u. POSSELT: Über aneurysmaartige Ausbuchtungen der Fossa ovalis in den rechten Vorhof und ein ungewöhnlich gelegenes Aneurysma der linken Herzkammer. Frankf. Z. Path. **46**, 358 (1934).
- u. SMEKAL: Über den Ursprung eines Kranzgefäßes aus der Lungenschlagader. Frankf. Z. Pathol. **47**, 256 (1934).
- BASU, N. B.: Persistent "left superior vena cava", "left duct of CUVIER" and "left horn of the sinus venosus". J. of Anat. **66**, 268 (1932).
- BATTAGLIA: Un caso di malformazione congenita del cuore e dei grossi vasi. Pathologica (Genova) **19**, 214 (1927).
- BAUER: Ein Fall von Verdoppelung der oberen Hohlvene und ein Fall von Einmündung des Sinus coronarius in den linken Vorhof. Morph. Arb. **6**, 221 (1896).
- BAUM, A.: Über die sog. Verdoppelung des Mitralostiums. Diss. Gießen 1926.

- BAUMGARTNER and ABBOTT: Interventricular septal defect with dextroposition of aorta and dilatation of the pulmonary artery („EISENMENGER-Komplex“) terminating by cerebral abscess. *Amer. J. med. Sci.* **177**, 639 (1929).
- BEATTIE, W.: Transposition of ventricles with intransposed auricles and reserved insertion of arterial trunks in situs inversus; atresia osophagi. *Internat. Assoc. Med. Mus. Bull.* **8**, 211 (1922).
- BECK, L.: Über angeborene Stenosen der Aorta ascendens mit Atresie des Aortenostiums. Diss. Würzburg 1932.
- BEDFORD, E.: Three cases of congenital heart disease with cyanosis in adults. *Proc. roy. Soc. Med.* **23**, 130 (1929).
- BEERMANN, EMILIE: Über angeborene Herzmißbildungen unter Zugrundelegung zweier Fälle von Isthmusstenose der Aorta, der eine Fall kombiniert mit gemeinsamem Ursprung der Aorta und der Arteria pulmonalis aus dem rechten Ventrikel. Diss. München 1915.
- BELLETT, S. and GOULEY: Congenital heart disease with multiple cardiac anomalies. Report of a case showing aortic atresia, fibrous scar in myocardium and embryonal sinusoidal remains.
- BELLETT and STEWART: Congenital heart disease atresia of the tricuspid orifice. *Amer. J. Dis. Childr.* **45**, 1247 (1933).
- BELLINGHAM, S.: Congenital heart diseases. *Practitioner* **109**, 365 (1922).
- BENEKE, R.: Über Herzbildung und Herzmißbildung als Funktionen primärer Blutstromformen. *Beitr. path. Anat.* **67**, 1 (1920).
- Zur Frage der Entstehung der Herzmißbildungen (Vortrag im Verein der Ärzte zu Halle). *Münch. med. Wschr.* **1921 I**, 189.
- Der Wasserstoß als gewebsformende Kraft im Organismus. *Beitr. path. Anat.* **79** 166 (1928).
- BENJAMIN, V.: Contribution à l'étude des anomalies du cœur. Un cas de vraie transposition des artères de la base du cœur. *Amer. d'Anat. path.* **10**, 1212 (1933).
- BENNER, FR.: Über die angeborene einfache Tricuspidalatresie. Diss. Gießen 1920.
- BENNINGHOFF: Über die Entwicklung der Muskelarchitektur im Innern der menschlichen Herzkammern. *GEGENBAURS Jb.* **63**, 208 (1929).
- BERBLINGER: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. *Handbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie des Kindesalters*, Bd. 2, S. 893. 1921.
- BERTELS, A.: Über angeborene Defekte in der Kammerscheidewand des Herzens ohne sonstige Mißbildungen. *Petersburg. med. Z.* **38**, 255 (1913).
- BEZANCON, P. et AZONLAY: Retrecissement congenital de l'orifice aortique sans autre malformation cardiaque. *Arch. Mal. Cœur* **17** (1924).
- BIGOT: Un cas d'insuffisance tricuspide, avec communication interauriculaire. *Arch. méd. Angers* **30**, 190 (1926).
- et BOUMARD: Malformations congenitales du cœur chez une fillette de 11 ans. *Arch. méd. Angers* **31**, 81 (1927).
- BIRMINGHAM: Extreme anomaly of the heart and great vessels. *J. Anat. a. Physiol.* **27** (1892).
- BISHOP, BISHOP jun. and TRUBEK: Aortic stenosis of inflammatory origin with a differential study of the acquired or congenital origin of a curpid aortic valve. *Amer. J. med. Sci.* **188**, 506 (1934).
- BIZZARI: Contributo casuistico di cardiopatie congenita in adulti. *Cuore* **13**, 492 (1929).
- BLACKHALL-MORRISON: Cardiac malformation with vascular anomalies. *J. Anat.* **62**, 227 (1928); **54**, 163 (1920).
- Persistent foramen primum, with remarks on the nature and clinical physiology of the condition. *J. Anat.* **54**, 90 (1920).
- Malformed heart with redundant and displaced tricuspid segments and abnormal local attenuation of the right ventricular wall. *J. of Anat.* **57**, 262 (1922/23).
- BLECHMANN: Les cardiopathies congenitales à lesion complexes sans cyanose. *Arch. Mal. Cœur* **16**, 817 (1923).
- BLOCH: Ein Fall von Ectopia cordis pectoralis. *Zbl. Gynäk.* **1927**, 625.
- BLUMENFELDT u. WOLLHEIM: Zur klinischen Beurteilung angeborener Herzfehler. *Klin. Wschr.* **1927 I**, 396.
- BLUMENFELDT, E.: Die angeborenen Herz- und Gefäßkrankheiten. *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten*, Bd. 4, S. 449. 1925.

- BOCHDALEK: Anatomische Beiträge III. Anormaler Verlauf der Kranzarterien des Herzens. *Virchows Arch.* **41**, 260 (1867).
- BOERNER-PATZELT: Studien über die Herzentwicklung bei der Ente. *Z. mikrosk.-anat. Forsch.* **26**, 399 (1931).
- BOHNEN, P.: Über einen Fall von Aortenruptur unter der Geburt und einen Fall von Septumdefekt. *Zbl. Gynäk.* **38**, 2398 (1927).
- BOLLER u. GÖDEL: Kongenitales Vitium mit Durchbruch eines Aneurysmas einer Kranzarterie in den rechten Ventrikel. *Wien. klin. Wschr.* **1931 II**, 1423.
- BORN: Über die Mißbildungen der Kranzarterien und ihre Beziehungen zu Zirkulationsstörungen und plötzlichem Tod. *Virchows Arch.* **290**, 688 (1933).
- BORST: Ein Cor triatriatum. *Verh. dtsh. path. Ges.* **9** (1905).
- BOULWARE, T. M.: An unusual acardiacus. *Amer. J. Obstetr.* **20**, 708 (1930).
- BRANDENBURG: Dauernder vollständiger Vorkammer-Kammerblock bei einem 4jährigen Knaben — angeborener Herzfehler, subaortaler Septumdefekt. *Med. Klin.* **1929 II**, 1398.
- BREDT: Formdeutung und Entstehung des mißgebildeten menschlichen Herzens. I. Zur Frage der Koppelung multipler Herzmißbildungen.
— II. Grundsätzliches zur Frage der angeborenen Stenosen und Atresien der Herzhöhlen und Herzostien.
— III. Kennzeichnung und Einteilung des sog. Truncus arteriosus communis.
— IV. Seltene Fehlbildungen der Vorhöfe des Herzens.
— V. Die Fehlbildungen der Kranzgefäße und ihre Bedeutung für die Lehre der Herzmißbildungen. *Virchows Arch.* **296**, 114 (1935).
- BRESLICH: Congenital atresia of the tricuspid orifice. *Trans. Chicago path. Soc.* **13**, 307 (1930).
- BRINGS: Eine abnorme Wulstbildung in der linken Kammer. Mit einem Erklärungsversuch von Dr. A. SPITZER. *Virchows Arch.* **267** (1928).
- BROMAN, J.: Allgemeine Mißbildungslehre. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 14, 1. Hälfte.
- BROWN, J.: Congenital stenosis of the aortic orifice. *Lancet* **1934 I**, 236.
- BRULÉ et GILBERT-DREYFUSS: Malformations congenitales multiples du cœur avec atresie tricuspidienne et retrecissement de l'artère pulmonaire. *Survie de dix-huit ans.* *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **50**, 963 (1926).
- BUTKA: Congenital heart defects, with report of unusual case. *California Med.* **28** (1928).
- CAMERER: Angeborene Herzhyperplasie bei einem Säugling. *Med. Korrespbl. Württemberg* **1927**, 636.
- CAMERON: Case of congenital Heart Disease. *Proc. roy. Soc. Med. Lond.* **19**, 40 (1925/26).
- CAMISA, G.: Zwei neue Fälle von Ostium atrioventriculare sinistrum duplex. *Zbl. Path.* **23** (1912).
- CANNEL: Congenital aneurysm of the interventricular septum. *Amer. J. Path.* **6**, 477 (1930).
- CAPON and CHAMBERLAIN: A case of true dextrocardia. *Lancet* **1925**, 1, S. 918.
- CAPOVANI: Di un raro caso di malformazione congenite del cuore e dei grossi vasi. *Pathologica (Genova)* **19**, 497 (1927).
- CAREY: Two instances of defective interventricular septum of the heart. *Amer. J. med. Sci.* **164**, 684 (1922).
- CARNOT et FRIEDEL: Dextrocardie par megacolon. *Arch. des Mal. Appar. digest.* **10**, 577 (1920).
- CARR: Specimen of congenital heart malformation. *Arch. of Pediatr.* **37**, 104 (1920).
- CARRIDO-LESTACHE: Deformidad congenita de corazon. *Pediatr. españ.* **10**, 238 (1921).
- CASAUBON: Cardiopatas congenitas. *Semana méd.* **29**, 281 (1922).
- CASSANO: Contributo alla conoscenza delle malformazioni cardiache. *Diagnosi* **7**, 41 (1927).
- CASSEL: Über Mißbildungen am Herzen und an den Augen bei Mongolismus der Kinder. *Münch. med. Wschr.* **1917 I**, 61.
- CASSIDY: Case of patent interventricular septum. *Proc. roy. Soc. Med. Lond.* **16** (1922/23).
- CHIARI: Demonstration einer Herzmißbildung. *Berl. klin. Wschr.* **1912 I**, 673.
- CHIARI, H. u. PILPEL: Über eine seltene Form von Bildungsanomalie des Herzens. *Z. Kinderheilk.* **37**, 192 (1924).
- CHATELAIN: Les malformations de l'orifice aortique. Paris 1925.

- CHLYRITCH, B.: Cas de veine cave superieure gauche avec persistance du segment transverse et de la corne gauche du sinus reuniens. *Ann. d'Anat. path.* **9**, 1053 (1932).
- CHRISTELLER u. FOCSA: Über eine Strangbildung im Aortenlumen. *Beitr. path. Anat.* **73** (1924).
- CHRISTIE, A.: Normal closing time of the foramen ovale and the ductus arteriosus. An anatomical and statistical study. *Amer. J. Dis. Childr.* **40**, 323 (1930).
- CHUN CHANG: The formation of the interatrial septum in chick embryos. *Anat. Rec.* **50**, 9 (1931).
- CLAASSEN, O.: Eine aneurysmaartige Ausbuchtung der Klappe des Foramen ovale in den linken Vorhof. *Diss. Gießen* 1927.
- CLAUBERG: Ein Beitrag zur Teratologie des Herzens und der großen Gefäße. *Zbl. Path.* **36** (1925/26).
- CLEAVE, C. D. VAN: A multiple anomaly of the great veins and interatrial septum in a human heart. *Anat. Rec.* **50**, 45 (1931).
- CLEMENTE: Cardioplasia complessa associata ad inversione viscerale toracica ed abdominale senza dextrocardia. *Fol. med. (Napoli)* **17** (1931).
- CLERC et BOBRIC: Dextrocardie sans inversion viscerale. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **50**, 63 (1926).
- COLVIN, L.: Report of a case showing an unusual type of dextrocardia. *J. Michigan State med. Soc.* **25**, 12 (1926).
- COOK, L. C. and MILLMAN: Congenital aortic bicuspid valves associated with fenestration and gross mental deficiency. *Lancet* **1933 I**, 1019.
- CORDS, E.: Ein Fall von teilweiser Erhaltung der Vena cava sup. sin., zusammen mit einer Anomalie der Venae pulmonales. *Anat. Anz.* **54**, 491 (1921).
- CORSDESS, O.: Über ein Cor biloculare bei Situs viscerum inversus. *M Schr. Kinderheilk.* **28**, 193 (1924).
- CORTICCHIATO: Contribution à l'étude des malformations cardiaques congenitales; deux cas d'absence totale de cloison interventriculaire, 1922.
- COSSIO et BERCONSKY: La cyanose des malformations congenitales du cœur. *Arch. Mal. Cœur* **28**, 19 (1935).
- COSTA: Atresia congenita dell'ostio della polmonare, con setto interventriculare chiuso e dotto di BOTALLI persistence, in uomo di 20 anni. *Clin. med. ital.* **61**, 567 (1930).
- Studio sulla morfogenesi e la fisiopatologia dei difetti congeniti del setto interatriale del cuore. *Cuore* **15**, 263 (1931).
- Studio sulle trasposizioni degli osti arteriosi. *Reperti anatomo-patologici per la critica della teoria filogenetica. Sperimentale* **88**, H. **1**, 37 (1934).
- CRAINICIANU: Anatomische Studien über die Coronararterien und experimentelle Untersuchungen über ihre Durchlässigkeit. *Virchows Arch.* **238**, 1 (1922).
- CRAMER et FROMMEL: Contribution à l'étude du retrecissement mitral congenital associe à l'insuffisance interauriculaire. *Arch. Mal. Cœur* **16**, 561 (1923).
- CZEPA: Zur Frage des Situs viscerum partialis. *Fortschr. Röntgenstr.* **35**, 90.
- DABOWIK: Zur Frage der Entstehung des Blutgefäßsystems der Wirbeltiere. *Z. Anat.* **85**, 178 (1928).
- DAGNINI e GELLI: Studio sulla trasposizione dei grossi vasi del cuore. *Ref. Zbl. Path.* **52**, 7. *Clin. pediatr.* **13**, 1 (1931).
- DAGNINI, G.: Su due casi di trasposizione incompleta dei grossi vasi del cuore, con inversione totale dei visceri in uno di essi. *Boll. Sci. med. Bologna* **103**, No 2, 103 (1931).
- Due casi di tronco arterioso commune persistente. *Clin. pediatr.* **13**, No 8, 601 (1931).
- DAMADE et CHEMUT: Sur un cas de maladie de ROGER. *J. Méd. Bordeaux* **50**, 441 (1920).
- DAVIDA: Über anormale Herzvenen und deren anormale Mündungen in die Vena cava superior. *Z. Anat.* **68**, 198 (1923).
- DAVIDSON: A case of cor biventriculare triloculare with transposition of viscera. *Lancet* **1930 II**, 1180 (5596).
- DAVISON and WEISS: Muscular hypotonia associated with congenital heart disease. *Amer. J. Dis. Childr.* **37 I**, 357 (1929).
- DEBRUNNER: Über die Entstehung von Mißbildungen. *M Schr. Kinderheilk.* **42**, 122 (1929).
- DECKNER, K.: Atresie der Aorta in Höhe des Ductus Botalli bei einer 70jährigen Frau. *Beitr. path. Anat.* **82** (1929).
- DELIUS, L.: Klinischer Bericht über einen Fall von Herzblock bei Ventrikelseptumdefekt. *Z. Kreislaufforsch.* **26**, 801 (1934).

- DERVIEUX, LARNE et PIEDELIEVRE: Persistence de la valvule d'EUSTACHE dans son complet développement. Bull. Soc. Anat. Paris **91**, 151 (1921).
- DESSYLLA e MONTICELLI: Cardiopatie congenite in casi di destrocardia congenita con e senza eterotassi. Riv. Radiol. e Fisica med. **3**.
- DIETLEN: Ein Fall von Herzdivertikel bei gleichzeitigem Situs inversus. Z. Kreislauforsch. **20**, 225 (1928).
- DILLON, J.: Ein Fall von offenem Foramen ovale und Anomalie der Lungenvenen. Fortschr. Röntgenstr. **41**, 295 (1930).
- DIPPEL: Two cases of congenital heart disease in which the diagnosis was made before birth. Amer. Obstetr. **2**, 120 (1934).
- DISSMANN, E.: Ein Fall von kongenitaler Aortenstenose und Endokardhyperplasie bei einem Neugeborenen. Frankf. Z. Path. **43**, 476 (1932).
- DÖRING: Beiträge zur Kenntnis der angeborenen Herzfehler. Diss. Leipzig 1918.
- DOXIADIS u. SCHMIDT: Aus der Klinik der angeborenen Herzfehler. Z. Kinderheilk. **33**, 761 (1926).
- DRECHSEL: Zur Architektur der Herzkammerwände. Z. Anat. **87**, 29 (1928).
- DRESSLER u. RÖSSLER: Vorhofseptumdefekt, kombiniert mit Mitralstenose und aurikulärem Leberpuls. Z. klin. Med. **112**, 421 (1930).
- DREYFUSS: Cardiac anomalies of cyanotic group; complete transposition of trunks; cor biventriculare trilobulare with origin of left coronary from pulmonary arterie; coarctation of aorta (infantile type). J. techn. Methods **12** (1929).
- DREYFUSS, M.: Complete transposition of arterial trunks with stenosis of aortic arch. Patent ductus Botalli, open foramen and defekt of interventricular septum. Proc. N. Y. path. Soc. **25**, 114 (1925).
- DUDZUS, M.: Über „Cor trilobulare biatriatum“ mit Atresie des linken venösen Ostiums. Virchows Arch. **237** (1922).
- Ein Beitrag zur Lehre vom „dritten Ventrikel“ im Anschluß an eine kombinierte Herzmißbildung mit drittem und akzessorischem Ventrikel. Virchows Arch. **242**, 24 (1923).
- DÜNNER: Zur Klinik und pathologischen Anatomie der angeborenen Herzfehler. Z. klin. Med. **80**, 217 (1914).
- DURLACHER: Zur Kasuistik des Situs inversus totalis. Dtsch. med. Wschr. **1928** II, 2106.
- EAKIN, W. and ABOTT: Stenosis of the pulmonary conus at the lower bulbar orifice and closed interventricular septum, with two illustrative cases. Amer. J. med. Sci. **186**, 860 (1933).
- EHRICH, DE LA CHAPELLE and KOHN: Anatomical ontogeny. I. A. study of the coronary arteries. Amer. J. Anat. **49**, Nr 2, 241 (1931).
- ELLIOT, R.: A contribution to the development of the pericardium. Amer. J. Anat. **48**, 355 (1931).
- ELZE u. BÖHME: Über die rechts gewendete Aorta vom entwicklungsgeschichtlichen, anatomischen und röntgenologischen Standpunkt. Münch. med. Wschr. **1929** II, 1400.
- ENDO, E.: Cor bilobulare in a case of situs inversus totalis. Trans. jap. path. Soc. **19**, 589 (1929).
- ERLER, G.: Über einen Fall von Herzmißbildung mit anomalem Septum. Diss. Jena 1922.
- EWALD: Einige Fälle von Arcus aortae dexter. Frankf. Z. Path. **34**, 87 (1926).
- FABER: Fall von Cor triatriatum. Zbl. Path. **61**, 225 (1934).
- FANCONI: Die Transposition der großen Gefäße (das charakteristische Röntgenbild). Arch. Kinderheilk. **95**, 202 (1932).
- FANELLI: Due casi di destrocardia con trasposizione viscerale complete. Fol. med. (Napoli) **13**, 7 (1927).
- FAURE: Note sur une anomalie de structure de la veine coronaire chez l'homme. C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 1070 (1922).
- FAVORITE: Cor biatriatum trilobulare with rudimentary right ventricle, hypoplasia of transposed aorta and patent ductus arteriosus, terminating by rupture of dilated pulmonary artery. Amer. J. med. Sci. **187**, 663 (1934).
- FEHLAUER, A.: Ein angeborener Herzfehler (Verengung des Aortenostiums und Folgerscheinungen. Diss. Berlin 1922.
- FELDMANN: Congenital heart disease, report of a case with unusual complications. J. Michigan med. Soc. **25**, 77 (1926).
- Ein Fall von Situs viscerum inversus partialis kombiniert mit anderen Entwicklungsanomalien. Z. Kinderheilk. **129**, 221 (1930).

- FELLER: Truncus arteriosus communis persistens und seine formale Entstehung. Virchows Arch. **279** (1931).
- FERGUSON: Dextrocardia and other abnormalities. Brit. med. J. **1928**, Nr 3541, 894.
- FERIZ: Über akzessorische, aus der Arteria pulmonalis communis entspringende Kranzarterien. Frankf. Z. Path. **29**, 329 (1923).
- FINLEY: A congenital anomaly of the heart (Truncus arteriosus communis with subacute endocarditis). Amer. J. Path. **6**, 317 (1930).
- FISCHEL, A.: Entwicklungsgeschichte des Menschen. Berlin: Julius Springer 1929.
- FISCHER, B.: Über fetale Infektionskrankheiten und fetale Endokarditis nebst Bemerkungen über Herzmuskelverkalkung. Frankf. Z. Path. **7** (1911).
- Verdoppelung des rechten Ventrikels mit Mißbildung der Coronararterien (Vortrag). Zbl. Path. **31** (1920/21).
- FLEMING: Congenital heart disease. Edinburgh med. J. **32**, 1 (1925).
- FLORAND et GRENIER: Un cas de communication interventriculaire. Bull. Soc. Anat. Paris **91**, 449 (1921).
- FORNARA: Considerazioni sulle cardiopatie congenite. Osp. magg. **7**, 1 (1930).
- FORTMANN: Ein sehr seltener Fall von Herzmißbildung. Dtsch. med. Wschr. **38**, 2213 (1912).
- FOURNIER, LEGRAND, GARRA et CASTIGLIONI: Insuffisance mitrale due à l'existence d'un foramen congénital de la valve interne de la valve mitrale. Bull. Acad. med. Paris **97**, 491 (1927).
- FOXÉ: Fenestrations of the semilunar valves. Amer. J. Path. **5** (1929).
- FRANCIA: Su di un caso di vizio di cuore congenito. Cuore **18**, Nr 7, 414 (1934).
- FRANK: Zur Frage der Varixbildung im rechten Vorhof. Zbl. Path. **31**, 205 (1920).
- FRANK, E. S.: Kongenitale Herzhypertrophie und kongenitale doppelseitige Cystenieren. Nederl. Tijdschr. Geneesk. **69**, 577 (1925).
- FREUDENTHAL: Ein Fall von transpositio aortae et arteriae pulmonalis. Virchows Arch. **266** (1928).
- FRIZZI: Una forma estremamente rara di corda tendinea dell'arterio sinistro del cuore. Cuore **13**, 459 (1929).
- FROMM: Über kongenitale Herzhypertrophie. Dtsch. med. Wschr. **1912**.
- GÄTZI, W.: Recherches sur les valvules veineuses et sigmoïdes du cœur humain et de quelques animaux domestiques. Arch. d'Anat. **10**, 371 (1929).
- GALLAVERDIN: Anomalie d'origine de la coronaire antérieure. Lyon méd. **136** (1925).
- GASPAR: Two of the rares congenital anomalies of the heart. Amer. J. Path. **5**, 285 (1929).
- GASSUL, R.: Offener D. B. mit Beteiligung des linken Herzens. Dtsch. med. Wschr. **1921 I**, 559.
- GAUTIER et COEYTAUX: Dextrocardie congenitale pure et isolée. Rev. franç. Pédiatr. **2**, 355 (1926).
- GEIPEL, P.: Ein Beitrag zur Lehre des Situs transversus. Festschrift zum 50jährigen Bestehen des Stadtkrankenhauses Dresden 1899.
- Weitere Beiträge zum Situs transversus und zur Lehre von den Transpositionen der großen Gefäße des Herzens. Arch. Kinderheilk. **35**.
- GEISSLER: Ein weiterer Fall von Atresie der Tricuspidalklappe. Z. Kreislaufforsch. **22** (1933).
- GERAUDEL: Le mecanisme du cœur et ses anomalies. Paris: Ed. Masson 1928.
- GERHARTZ: Über Aortenstenose. I. Mitteilung. Plötzlicher Tod bei kongenitaler Aortenstenose. Med. Klin. **20**, 412 (1924).
- GERSTMANN, H.: Ein Fall von Aortenventrikel. Virchows Arch. **271** (1929).
- GHON, A.: Ein Beitrag zu den Anomalien der Pulmonalvenen. Beitr. path. Anat. **62** (1916).
- GIBSON, A.: Note on a persistent left duct of CUVIER. Anat. Rec. **20**, 421 (1921).
- GIROD et SARASIN: Un cas d'inversion partielle des organes abdominaux avec cardiopathie et nephropathie. Schweiz. med. Wschr. **1932 I**, 1034.
- GIUGUI: L'origine e le cause delle «cianosi» nelle anomalie congenite del cuore. Cuore **8**, 261 (1924).
- GOEDEL: Ein Fall seltener Herzmißbildung. Arch. Kinderheilk. **69**, 337 (1921).
- GOEHRING, C.: Congenital aneurysm of the aortic sinus of valsalva. J. med. Res. **42**, 49 (1920).
- GÖTZ, H.: Tricuspidalinsuffizienz infolge Verlagerung der Segel und Ausbleiben der Endotheldifferenzierung. Virchows Arch. **291**, 835 (1933).

- GOFORTH: Unique heart anomaly. Tree fibrous cord passing through three heart chambers of the aorta. *Stud. Labor. Philad. gen. Hosp.* **4** (1926).
— *J. amer. med. Assoc.* **86**, 1612 (1926).
- GOMBERT, H.: Beiträge zur Pathologie der Vorhofsscheidewand des Herzens. (1. Cor triatriatum mit Verdoppelung des rechten Vorhofs. 2. Endoarteriopathia pulmonalis bei offenem Foramen ovale.) *Beitr. path. Anat.* **91** (1933).
- GORJAINOW: Ein Fall von angeborener isolierter Dextrokardie, einiger Anomalien der Verknöcherung und Morbus Köhler II. *Fortschr. Röntgenstr.* **40**, 934 (1929).
- GORTER: Sur la dextrocardie. *Acta paediatr. (Stockh.)* **64**.
— Fall von Cyanose durch angeborene Herzmißbildung. *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **72**, 1160 (1928).
- GRAEBER, H.: Über einen Fall von Cor pseudotriloculare biatriatum bei Atresie des Aortenostiums, Stenosierung der aufsteigenden Aorta und hochgradiger Hypoplasie des linken Ventrikels. *Diss. Erlangen* 1933.
- GRÄTZER: Der Seitenbahnenkreislauf an einem Herzen mit einer Kranzschlagader. *Virchows Arch.* **262**, 608 (1926).
- GRÄVINGHOFF u. LIEBIG: Angeborenes isoliertes Rechtsherz ohne Kammer austausch mit Pulmonalatresie. *Z. Kreislaufforsch.* **1931**, 2.
— — Anfallsweise Cyanose bei angeborenem Herzfehler (Pulmonalstenose mit Ventrikelseptumdefekt und einfacher Transposition der Aorta). *M Schr. Kinderheilk.* **35**, 237 (1927).
- GRANT: An unusual anomaly of the coronary vessels in the malformed heart of a child. *Heart* **13** (1926).
- GRAYZEL and TENNENT: Congenital atresia of the tricuspid orifice and anomalous origins of the coronary arteries from the pulmonary. *Amer. J. Path.* **10**, 791 (1934).
- GREFFENSTEIN: Seltene Anomalien der großen Gefäße bei Mißbildungen des Herzens. *Virchows Arch.* **279**.
- GRENET, M. H.: Affections congenitales du cœur et heredosyphilis. *Gaz. Hôp.* **1930**, 37.
- GRIFFITH: Note on a second example of division of the cavity of the left auricle into two compartments by a fibrous band. *J. Anat. a. Physiol.* **37**, 255 (1903).
- GROSS and EHRLICH: Quantitative observations on the semilunar valves of the heart. *Amer. J. Path.* **6**, 618 (1930).
- GROSSE: Vier seltene Mißbildungen am Herzen. *Zbl. Herzkrkh.* **12**, 7 (1920).
- GROSSI e PODESTA: Comunicazione interventricolare. Dissociazione atrioventricolare completa. *Alternanza elettrica. Cuore* **15**, 307 (1931).
- GRUBER, G. B.: Zur Einteilung der Mißbildungen. *Frankf. Z. Path.* **29**, 201 (1923).
— Beiträge zur Kasuistik der Herz- und Gefäßmißbildungen. *Zbl. Herzkrkh.* **15**, 261 (1923).
— Über Koppelung von Mißbildungen. *Med. Klin.* **1934 I**, 1077.
- GUNN and DICKMANN: Malformation of Heart including two cases with common atrioventricular canal and septum defects and one with defect of atrial septum (cor triloculare biventriculosum). *Amer. J. Path.* **3**, 595 (1927).
- GUTIERREZ e CRESPO: Dos casos de dextrocardia congenita; uno con transposición visceral y otro sin ella. *Arch. Med.-chir. y Espec.* **28**, 149 (1928).
- GUTZEIT, K.: Beitrag zur Frage der Herzmißbildungen an Hand eines Falles von kongenitaler Defektbildung im häutigen Ventrikelseptum und von gleichzeitigem Defekt in dem diesem Septumdefekt anliegenden Klappenzipfel der Valvula tricuspidalis. *Virchows Arch.* **237**, 355 (1922).
- HABERLAND: Herztransplantationsversuche. *Wien. klin. Wschr.* **1931 II**, 1325.
- HÄBERLE: Über angeborene Pulmonalatresie und Aortenstenose. *Z. Geburtsh.* **75**, 124 (1913).
- HAFERKORN: Beitrag zu den Entwicklungsanomalien der Coronararterien. *Kinderärztl. Prax.* **1935**, 13.
- HAGENAUER: Die Pathogenese einer seltenen Herzmißbildung (Cor triatriatum). *Frankf. Z. Path.* **41** (1931).
- HALPERT and COMAN: Complete situs inversus of the vena cava superior. *Amer. J. Path.* **6**, 191 (1930).
— and TENNANT: Anomalies of the interventricular septum and pulmonary orifice. *Amer. J. Path.* **10**, 375 (1934).
- HALPERT, B.: Complete situs inversus of the vena cava superior. *Anat. Rec.* **35**, 38 (1927).

- HAMMER et BECK: Grosse perforation de la cloison interauriculaire. *Ann. d'Anat. path.* **6**, 444 (1929).
- HARRIS, GRAY and WHITNEY: The heart of a child aged 22 months presenting an anomalous vein from the pulmonary auricle to the right internal jugular vein, transposition of the great vessels and left superior vena cava. *Anat. Rec.* **36**, 31 (1927).
- HARRISON: Congenital heart disease: Extreme congenital pulmonary stenosis (tetralogy of FALLOT). Collateral pulmonary circulation. *Amer. Heart J.* **5**, 213 (1929).
- HEGENBERGER, H.: Zur Kasuistik angeborener Herzfehler. Diss. München 1923.
- HEIDLOFF: Ein Fall von abnormem Ursprung der A. coronaria cordis sinistra aus der Arteria pulm. comm. Diss. Leipzig 1926.
- HEIGEL: Eine besondere Form von Anomalie der Tricuspidalis. *Virchows Arch.* **214** (1913).
- HEITZMANN: Drei seltene Fälle von Herzmißbildung. *Virchows Arch.* **223** (1917).
- HELWIG: The frequency of anomalous reticula in the right atrium of the human heart „CHIARI network“.
- HEPBURN: Double superior vena cava, right pulmonary veins opening in the right auricle and a special intraauricular foramen. *J. Anat. a. Physiol.* **1887**, 21.
- HERTZ, TH.: Ein Fall von angeborener Pulmonalstenose ohne andere Dysplasien und Aplasien, mit positivem DENEKESCHEM Zeichen. *Z. Kreislaufforsch.* **1932**, 446.
- HERXHEIMER, G.: Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße. SCHWALBE: Die Morphologie der Mißbildungen. Jena: Gustav Fischer 1910.
- HICKEL: Pathogenie de la transposition vraie de artères de la base du cœur. *Arch. Mal. Cœur* **16**, 821 (1923).
- HILCHENBACH, W.: Angeborener Herzfehler. Diss. Köln 1924.
- HILDEBRAND: Über familiäres Auftreten von angeborenen Mißbildungen. *M Schr. Geburtsh.* **75**, 32.
- HITZENBERGER: Angeborenes Vitium cordis. *Wien. klin. Wschr.* **1926 II**, 1530.
- HITZENBERGER-TUCHFELD: Über die Kreislaufverhältnisse, die Kohlensäurebindungskurve und den BOHR-Effekt, demonstriert an einem Fall von kongenitalem Herzfehler. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**, 283.
- HOCHE et MARLOT: Un cas de stenose congenitale de l'aorte chez un nouveau-né. *Bull. Soc. Anat. Paris* **1921**, 91.
- HOCHSINGER: Über angeborene Herzfehler. *Wien. klin. Wschr.* **1928 II**, 1084.
- HOFFMANN: Über drei Fälle von Herzmißbildungen. Zugleich ein Beitrag über den Wert der SPITZERSCHEN Theorie zur Erklärung des Entstehungsmechanismus von Herzmißbildungen. *Zbl. Path.* **56**, 321 (1933).
- HOFMANN: Familiärer Situs inversus. *Z. Chir.* **1926**, 1633.
- HOGENAUER: Ein Fall von reiner Transposition von Aorta und Pulmonalis. *Virchows Arch.* **263**.
- HOLMAN: Congenital intracardiac fistulas. *Arch. int. Med.* **36**, 516 (1925).
- HOLTERMANN: Holoacardius amorphus und Holoacardius acephalus. *Med. Klin.* **1927 I**, 459.
- HOLTFRETER: Einige menschliche Mißbildungen im Lichte neuer Amphibienexperimente. *Sitzgsber. Ges. Morph. u. Physiol. München* **1933**. S. 78.
- HOMMA: Ein Beitrag zur Erklärung der Transposition von Aorta und Art. pulmonalis. *Wien. klin. Wschr.* **1923 I**, 810.
- Verlagerung der Pfortader vor das Duodenum bei Situs viscerum inversus bei einem Neugeborenen. *Wien. klin. Wschr.* **1933 II**, 1599.
- HOTZ: Über angeborene Tricuspidalinsuffizienz. *Lehrbuch für Kinderheilkunde* **1923**, S. 102.
- Sechs Fälle von Transposition der großen Herzerarterienstämme. Diss. Zürich **1913**.
- HU, C. H.: Congenital malformation of heart with anomalous insertion of pulmonary veins, absence of spleen, situs inversus of abdominal viscera and other developmental errors. *Amer. J. Path.* **5**, 389 (1929).
- HUBMANN: Eine komplizierte Herzmißbildung mit Dextroposition des Aortenbogens. *Frankf. Z. Path.* **29**, 184.
- HÜBSCHMANN: Zwei Fälle von seltener Herzmißbildung (sog. Tricuspidalverschluß). *Verh. dtsh. path. Ges.* **18**, 174 (1921).
- Angeborener Herzfehler bei einem 15jährigen Jungen. (Demonstration.) *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 128.
- HÜLSE: Ein Beitrag zur Kenntnis der totalen Persistenz des Truncus arteriosus communis. *Virchows Arch.* **225** (1918).

- HUMPHREYS: Truncus arteriosus communis persistens, criteria for identification of the common arterial trunk, with report of a case with four semilunar cusps. *Arch. of Path.* **14**, 671 (1932).
- HURLEY and COATES: A case of right sided aortic arch and persistent left superior vena cava. *J. of Anat.* **61**, 333 (1927).
- IMHÄUSER: Pulmonalstenose. *Med. Klin.* **1929 I**, 246.
- JACCARD: Dextrocardie et dextroversion. Paris 1920.
- JACOBSON: Heart anomalie. Deviation of the aortic septum; complete transposition of the great vessels with report of two cases in infants. *Amer. J. Dis. Childr.* **21**, 176 (1921).
- JÄGER: Drei Fälle von Herzmißbildungen. *Med. Diss. Marburg* 1924.
— Eine seltene Herzmißbildung im Lichte der SPITZERSchen Theorie. *Beitr. path. Anat.* **80** (1928).
- JAFFÉ: Fall von Mißbildung des Herzens und der Gefäße. *Z. Anat.* **60** (1921).
- JAHR u. HIRSCH: Zur Frage der Herzverlagerung im Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **45**, 530 (1928).
- JASO et FANDOS: Un cas de cœur triloculaire biventriculaire. *Arch. Méd. Enf.* **36**, 736 (1933).
- JASTRZEBSKI u. KOPÉC: Seltene Herzmißbildung (Ostium atrioventriculare commune). *Pedjatr. polska* **5**, 12.
- JENKS: Congenital heart disease in children. *Pennsylv. med. J.* **32**, 749 (1929).
- JENSEN, G.: Beitrag zu dem klinisch-radiologischen Bild der Transposition großer Gefäße und zu der Theorie SPITZERS von ihrer Entstehung. *Frankf. Z. Path.* **43**, 545 (1932).
- JOCHIMS, JOHANNES: Über einen Fall von angeborener Mißbildung der Herzmuskulatur (Spitzenaneurysma). *Diss. München* 1924.
- JOEST: Zur Frage der biologischen Einteilung der Mißbildungen. *Virchows Arch.* **234**, 503 (1921).
- JOHNSON: Transposition of Great Vessels with Aortic orifice Atresia. *Med. J. et Rec.* **121**, 231 (1925).
- JONEN, P.: Ein persistierendes Foramen primum bei einer Siebentgebärenden. *Arch. Gynäk.* **133**, 150 (1928).
- JONES, W.: Types of dextrocardia. *Brit. med. J.* **1924**, Nr 3291, 147.
- JOULES, H.: Aneurysmal dilatation of the pulmonary artery in a case of congenital heart disease. *Lancet* **1934 II**.
- KARPLUS, F.: Mehrfache Mißbildungen beim Säugling. *Wien. klin. Wschr.* **1926 II**, 1530.
- KATO, K.: Congenital transposition of cardiac vessels. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 363 (1930).
- KRATZ: Isolierte Dextrocardie mit Inversion der Herzhöhlen. *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 559.
- KATZ u. SEELIG: Ein Fall von kongenitaler luischer Aortenkonusstenose. *Z. Kreislauforsch.* **19**, 415 (1927).
- KAUFMANN: Congenital heart disease. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 672, (1929).
- KEITH et DONNEL: Un cas de dextrocardie avec cœur réduit fonctionnement a deux cavités. *Arch. Mal. Cœur* **15**, 174 (1922).
- KEITH: Human embryology and morphology, p. 5. London Ed. Arnold & Co. 1933.
- KEITH, A.: Lecture on the fate of the bulbus cordis in the human heart. *Lancet* **1924 II**, 1267.
- KERLEY: Congenital heart-with massive enlargement. *Arch. of Pediatr.* **50**, 217 (1933).
- KETTLER, L.: Ein besonders gearteter Fall von Transposition der großen Gefäße. *Virchows Arch.* **287**, 10 (1932).
— Eine seltene, praktisch bedeutsame Vorhofsmißbildung. *Z. Kreislaufforsch.* **26**, 649 (1934).
- KINTNER: Anomalous origin and cours of the left coronary artery. *Arch. of Path.* **12** (1931).
- KIRCH: Pathologie des Herzens. I. Teil. *Erg. Path.* **I 22** (1927).
- KISCH: Demonstration einer scheinbaren Doppelbildung des Herzens beim Frosch. *Z. Kreislaufforsch.* **1929**, 489.
- KIYOKAWA: Anomalie der linken Kranzarterie des Herzens und ihre Folgen. *Virchows Arch.* **242**, 14 (1923).
- KLEINE: Zur Morphologie der Mißbildungen des linken Vorhofs. *Virchows Arch.* **267**, 281 (1928).
- KLEMKE: Ein klassischer Fall von totaler Persistenz des Truncus arteriosus communis. *Zbl. Path.* **36**, 307 (1925).

- KOCKEL: Eigenartige Kranzschlagadermißbildungen. *Beitr. path. Anat.* **94**, 202 (1934).
- KODANNA, K.: Persistenz des Ductus Cuvieri sinister bei einem Japaner. *Fol. anat. jap.* **9** (1931).
- KÖSTER, F.: Situs inversus mit Relaxatio diaphragmatica. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**I, 746.
- KOLESKINOW, N.: Ein seltener Fall von Mündung der Vena pulmonalis in die Vena cava superior. *Anat. Anz.* **74**, 233 (1932).
- KOTLJARTSCHUK, P. S.: Ein Fall von doppeltem Aortenbogen. *Zbl. Path.* **60** (1934).
- KRECKER: Über das Zusammentreffen von offenem Ductus Botalli mit zahlreichen sonstigen Mißbildungen. *Zbl. Herzkrkh.* **13**, 241 (1921).
- KREN: Ein Fall von Atresie der Aorta beim Erwachsenen. *Zbl. Path.* **55**, 3 (1932).
- KRESTIN: Congenital dextrocardia without transposition of other viscera. *Brit. med. J.* **1927**, 1223.
- KROMPECHER: Aus der rechten Herzkammer entspringende Aorta und Arteria pulmonalis bei einem 3jährigen Kind. *Frankf. Z. Path.* **36**, 186 (1928).
- KROSS: Seltene Mißbildungen an den Herzklappen. *Frankf. Z. Path.* **16**, 120 (1914).
- KUCKES, FR.: Über einen Fall von Herzmißbildung. *Diss. Köln* 1922.
- KÜHNE: Über zwei Fälle kongenitaler Atresie des Ostium venosum dext. *Jb. Kinderheilk.* **63** (1906).
- KUGEL: Congenital heart disease. A clinical and pathological study of two cases of truncus solitarius aorticus (pulmonary atresia). *Amer. Heart J.* **7**, 262 (1931).
- KUNG: Trifft die SPITZERSche Theorie für die Fälle von Transposition der großen Gefäße zu? *Beitr. path. Anat.* **88** (1931).
- KURZ, SPRAGUE and WHITE: Congenital heart disease: interventricular septal defect with associated anomalies in series of 3 cases examined post mortem, and living patient 58 years old with cyanosis.
- KUSHNER: A case of rudimentary congenital heart in newborn. *Amer. J. Obstetr.* **22**, 643 (1931).
- KYOSUKE: Cor biloculare in a case of Situs inversus totalis. *Trans. jap. path. Soc.* **19** 593 (1929).
- LAAS: Eine angeborene Aortenstenose. *Z. Kreislaufforsch.* **27**, 114 (1935).
- LACHNER: Über eine seltene Hemmungsmißbildung beim Feldhasen. (Defekt des Septum atriorum.) *Wien. tierärztl. Wschr.* **1933** I, 374.
- LAHM: Seltene kongenitale Herzmißbildung. *Zbl. Path.* **41**, 149 (1927).
- LANG, F. J. u. POSSELT: Aneurysmatische Vorwölbung der Fossa ovalis in den linken Vorhof. *Wien. med. Wschr.* **1934** I, 392.
- LAUBRY et ESMEIN: Note sur la dextrocardia congenitale isolée et sa pathogenie. *Bull. Soc. Hôp. Paris* **3**, 281 (1920).
- et PEZZI: *Traité des maladies congenitales du cœur.* Paris 1923.
- — La persistance du canal arteriel, etude pathogenique et clinique. *Arch. Mal. Cœur* **13**, 145 (1920).
- — Pathogenie des maladies congenitales du cœur. *Arch. Mal. Cœur* **13**, 534 (1920).
- LAUTEFOUL: Malformations cardiaque avec sans souffle. *Bull. Soc. Anat. Paris* **90**, 531 (1920).
- LADÉNYI: Ectopia cordis thoracica und Theorien ihrer Entstehung. *Anat. Anz.* **79**, 277 (1935).
- LEECH: Congenital complete heart block: report of a case with an associated patent D. B. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 131 (1930).
- LEHMANN: Congenital atresia of the foramen ovale, report of a case, classification and comment on function. *Amer. J. Dis. Childr.* **33**, 585 (1927).
- LEHNER, H.: Über kongenitale Mißbildung der Pulmonalklappen. Zur Frage der Endocarditis foetalis. *Diss. München* 1923.
- LENK: Analyse des Röntgenbildes einer sehr seltenen kombinierten angeborenen Kardiopathie. *Wien. med. Wschr.* **76**, 719 (1926).
- LENZ: Obliterationsvorgänge der Art. pulmonalis bei Mißbildungen des Herzens und des Gefäßsystems. *Zbl. Path.* **62**, 118 (1935).
- LEREBoullet et BOHN: Malformations cardiaques congenitales et endocardite vegetante. *Bull. Soc. Pediatr. Paris* **26**, 29 (1928).
- LESTER: A specimen of congenital heart malformation. *Med. Rec.* **97**, 705 (1920).
- LETTERER, E.: Kongenitaler Defekt des Aortenbogens. *Zbl. Path.* **33**, Sonderbd., 155 (1923).

- LICHTY: Electrocardiogrames in Persons with Congenital Heart Disease. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 1328 (1929).
- LINDEMANN u. G. B. GRUBER: Zur Klinik und Pathologie der vollkommenen Transposition der arteriellen Ausflußbahn des Herzens. *Münch. med. Wschr.* **1919 II**, 1146.
- LOCHTE: Beitrag zur Kenntnis des Situs transversus partialis und der angeborenen Dextrokardie. *Beitr. path. Anat.* **16**.
- Ein Fall von Situs viscerum irregularis. *Beitr. path. Anat.* **24**, 183 (1898).
- LOCHOW: Cor biatriatum univentriculare. *Zbl. Path.* **42**, 556 (1928).
- LÖWENHEIM, J.: Eine seltene Mißbildung der Coronargefäße. *Frankf. Z. Path.* **43**, 63 (1932).
- LÖWENSTEIN: Schwangerschaftsblutung und fetaler Herzfehler. *M Schr. Geburtsh.* **77**, 211 (1927).
- Über die Bedeutung entzündlich hyperämischen Bindegewebes im embryonalen Leben für die Genese von Mißbildungen. *Med. Klin.* **1932 I**, 617.
- LUKSCH: Über einen querverlaufenden Strang in der Aorta ascendens. *Zbl. Path.* **23** (1912).
- LUND u. MUNCK: Ein Fall von abnormem Verlauf der Art. pulmonalis. *Virchows Arch.* **238** (1922).
- LUNGHETTI: Sulla riduzione numerica e su altre anomali disposizioni delle valvole semi-lunari aortiche e polmonari. *Bull. Accad. med. Perugia* **5**, 3 (1924).
- LUTZ: Perforate posterior tricuspid leaflet (double tricuspid orifice). *Trans. Chicago Path. Soc.* **13**, 143 (1927).
- MACCREGOR: Case of congenital cardiac defect in children. *Edinburgh med. J.* **32**, 72 (1925).
- MADINAVETIA: Dos casos de corazón situado a la derecha. *Arch. Med., Chir. y Especial.* **29**, 100 (1928).
- MADON e MANCA: Su di un caso di trasposizione vera dell'aorta e della polmonare. Studio clinico, anatomo-patologico ed embriogenetico. *Cuore* **14**, 172 (1930).
- MAHRBURG, St.: Über einen Fall von angeborenem Divertikel des Herzens. *Virchows Arch.* **277**, 498 (1930).
- MANZER, F.: Analyse eines kongenitalen Herzfehlers. *Z. klin. Med.* **108**, 489 (1928).
- MALAGODI: Un cas de malformation congenitale du cœur, absence de l'artere pulmonaire. *Rev. franç. Pédiatr.* **4**, 817 (1928).
- MANCA: Sopra un caso di malformazioni multiple dei grossi vasi arteriosi del cuore. *Arch. ital. Anat.* **4**, 815 (1933).
- MANCA, C.: Su di un caso di atresia dell'arteria polmonare con malformazioni multiple dei grossi vasi arteriosi del cuore. *Giron. R. Accad. Med. Torino* **96**, No 4/6, 60 (1933).
- MANDELSTAMM u. REINBERG: Die Dextrokardie. Klinische, röntgenologische und elektrokardiographische Untersuchungen über ihre verschiedenen Typen. *Erg. inn. Med.* **34**, 154 (1928).
- MARAIS: Un cas de malformation congenitale du cœur. *Bull. Soc. Anat. Paris* **90**, 162 (1920).
- MARFAN: La cyanose intermittente dans les malformations congenitales du cœur. *Rev. gén. Chir. et Théor.* **34**, 33 (1920).
- MARTIN: *Anat. Soc. Cambridge* 1889.
- A case of congenital abnormality of the heart with apparently an unusual abnormality of the great vessels. *J. of Anat.* **65**, 395 (1931).
- MARTINI: Vizio congenito di cuore in due fratelli. *Riv. med.* **37**, 1174 (1921).
- MATSUDAIRA: One case of situs inversus visarum totalis in guinea-pig. *Jap. J. med. Sci., Trans. Anat.* **3**, 63.
- MATTHIS: Über einen Fall von Transposition der großen arteriellen Gefäße am Herzen einer Mißbildung. *Wien. klin. Wschr.* **1925 I**, 378.
- MATTISSON: Zur Frage der Heredität bei Situs inversus viscerum totalis. *Z. Konstitutionslehre* **17**, 325 (1933).
- MATUSOFF: Congenital mirror picture dextrocardia with situs transversus, patent ductus arteriosus and subacute bacterial inflammation. *Amer. J. Dis. Childr.* **39**, 349 (1930).
- MAUTNER: Dextrocardie + Aorta dextroventricularis persistens. *Wien. klin. Wschr.* **1920 I**, Nr 16.
- Münch. med. Wschr. **1920**.
- u. LOEWY: Transposition der Aorta oder Persistenz einer rechtskammerigen Aorta. *Virchows Arch.* **229** (1921).

- MAUTNER, H.: Beiträge zur Entwicklungsmechanik, Pathologie und Klinik angeborener Herzfehler. *Jb. Kinderheilk.* **96** (III. F. 46), 123 (1921).
- MAXACHOILI: Un cas de dextrocardie congenitale pure isolée. *Nourrisson* **17**, 951 (1929).
- MAYES: Massive congenital diaphragmatic hernia with dextrocardia. *Med. Rec.* **97**, 713 (1920).
- MCCREA: Cor triloculare biatria. *Lancet* **1927** No 5412, 1077.
- MCINTOSH: Cor biatriatum triloculare. *Amer. Heart J.* **1**, 375 (1925/26).
- MCLEAN: A cardiac development defekt, with return to normal. *J. amer. med. Assoc.* **74**, 1229 (1920).
- MEDVEI u. RÖSLER: Zur Erbbiologie angeborener Herzfehler. *Z. klin. Med.* **119**, 527 (1932).
- MÉGEVAND: Deux cas de maladie de ROGER (communication interventriculaire pure) chez des nourrissons. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **20**, 150 (1922).
- MELLE: Congenital cardiac anomalies; report of a case. *Med. J. S. Afrika* **20**, 315 (1924/25).
- MENCORELLI: Ancora sull'aneurisma e meglio divertigolo del setto membranacea. *Cuore* **18**, No 7 (1934).
- MEYER, J. F.: Situs inversus in a dwarf. *Amer. J. Dis. Childr.* **48**, 1080 (1934).
- MEYER, P.: Transposition cardio-viscerale compliquée de malformations cardiaques, rétrécissement pulmonaire et communication interventriculaire et de blocage cardiaque complet; étude des courbes électrocardiographiques et blocage congenital. *Arch. Mal. Cœur* **16**, 18 (1923).
- Dextrocardie pure isolée avec inversion des cavités cardiaques. *Arch. Mal. Cœur* **16**, 249 (1923).
- MEYERBACH, FR. H.: Zwei kasuistische Beiträge zur Lehre von den Mißbildungen des Herzens. *Diss. München* 1923.
- MICHAELSOHN: Einmündung aller Lungenvenen in die persistierende Vena cava sup. sin. und Cor biloculare. *Frankf. Z. Path.* **23** (1920).
- MILLER: Congenital heart disease with partial situs inversus, absence of interior vena cava and other anomalies. *Amer. J. Path.* **1**, 5 (1925).
- Enlargement of the heart (congenital). *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 675 (1929).
- and LYON: Abnormal heart: Aorta from right ventricle, absence of pulmonary artery, defective Septum; death on the eleventh day. *Amer. J. Path.* **5**, 527 (1929).
- MILLS: Cor triloculare biatriatum with coarctation of the aorta and anomaly of the coronary arteries. *J. med. Res.* **46**, 257 (1923).
- MINETT: Perforate interventricular septum. *J. comp. Path. a. Ther.* **37**, 156 (1924).
- MINOR-BLACKFORD: Tetralogy of FALLOT. *Arch. int. Med.* **45** (1930).
- and HOPPE: Functionally two chambered heart. *Amer. J. Dis. Childr.* **41**, 1111 (1931).
- MÖNCKEBERG: Über das Verhalten des Atrioventricularsystems im Cor triloculare biatriatum, zugleich ein Beitrag zur Frage des Elektrokardiogramms bei angeborenen Herzfehlern. *Stud. Path. Entw.* **2** (1920).
- Das spezifische Muskelsystem im menschlichen Herzen. *Erg. Path.* **19**, 2 (1921).
- Das Verhalten des Sinusknotens bei Fehlen der Vena cava superior dextra und Persistenz der Vena cava superior sinistra. *Beitr. path. Anat.* **69** (1921).
- Das Verhalten des Atrioventricularsystems bei persistierendem Ostium atrioventriculare commune. *Zbl. Path.* **33**, Sonderbd., 144 (1923).
- Die Mißbildungen des Herzens. *Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen Pathologie*, Bd. 2, Herz und Gefäße. Berlin: Julius Springer 1924.
- Zur Definition der sog. „korrigierten“ Transposition der großen Gefäßstämme. *Zbl. Path.* **35** (1924/25).
- MOLLIER: Beitrag zur Entstehung vereinzelter Mißbildungen der Taschenklappen in der Lungenarterie (Klappenüberzahl). *Anat. Anz.* **78**, 257 (1934).
- MONCRIEFF: Three specimen of congenital heart disease. *Proc. roy. Soc. Med.* **23**, 110 (1929).
- MOORE: Transposition of great arterial trunks; report of a case. *J. techn. Methods* **12**, 184 (1929).
- and MEMIE: Report of a case of congenital anomaly of the heart-reptilian. *Amer. Heart J.* **8**, 297 (1921).
- MOREAU: Deviation simultanée du cœur et de l'estomac dans un cas de malformation thoracique congénitale. *Ann. d'Anat. path.* **6**, 347 (1929).
- MORRISON: Cardiac malformation with vascular anomalies. *J. of Anat.* **62**, 227 (1928).
- MOUKHTAR, AKIL: Large communication interauriculaire avec aneurysma de la pointe du cœur gauche. *Bull. Soc. méd. des Hôp. Paris* **50**, 402 (1926).

- MÜLLER, B.: Ein Beitrag zur Kenntnis der angeborenen linksseitigen Conusverengerungen des Herzens. *Virchows Arch.* **249**, 368 (1924).
- MÜLLER, H.: Vorhofseptumdefekt ohne weitere Herzmißbildung. Ein Beitrag zu den gutartigen angeborenen Herzfehlern. *Schweiz. med. Wschr.* **1927 I**, 862.
- Über das Verhalten des Vorhofseptums bei einseitiger Drucksteigerung. *Beitr. path. Anat.* **87**, 365 (1931).
- MÜLLER, H. jun.: Zur Klinik und pathologischen Anatomie des unkomplizierten offenen Septum ventriculorum. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **133**, 316 (1920).
- Die inkomplizierte angeborene Pulmonalstenose. (Ein Beitrag zu den gutartigen angeborenen Herzfehlern.) *Schweiz. med. Wschr.* **1925 I**, 619.
- Ein Sektionsfall einer unkomplizierten angeborenen Aortenstenose. *Schweiz. med. Wschr.* **1932 I**, 162.
- MÜLLER, LEO: Über angeborene Atresie der rechten Pulmonalarterie bei einem Erwachsenen. (Beitrag zur Kenntnis des Kollateralkreislaufs der Lunge.) *Z. Kreislaufforsch.* **19**, 561 (1927).
- MULL, W.: Beitrag zur Kenntnis des Situs viscerum inversus. *Dtsch. Z. Chir.* **199**, 127.
- MURPHY and BLEYER: Atresia of the tricuspid orifice. *Amer. J. Dis. Childr.* **46**, 350 (1933).
- MYERS and KEITH: Case of congenital Cyanosis. *Proc. roy. Soc. Lond.* **19**, 43 (1925/26).
- NÄGELI: Transposition der großen Gefäße (Demonstration). *Münch. med. Wschr.* **1912 II** 1016.
- NAÑAGAS, JUAN: Two cases of monoventricular heart with atresia and transposition of some of the roots of the great vessels. *Anat. Rec.* **20**, 255 (1921).
- NATALI: Due casi di situs viscerum inversus totalis. *Riv. Radiol. e Fisica med.* **4**, 101 (1931).
- NATHAN: Zur Kasuistik der Transposition der großen Herzarterien und der Herzscheide- wanddefekte. *Diss. München* 1924.
- NEUMANN: Kind mit einem angeborenen Vitium (Pulmonalstenose und partieller Situs viscerum inversus). *Wien. med. Wschr.* **1921 II**, 1574.
- NGAI: Congenital anomaly of the heart. Report of a case with embryological discussion. *Amer. J. Path.* **11**, 309 (1935).
- NIPPE: Tödlicher elektrischer Unfall bei angeborenem Herzfehler (4 Semilunarklappen der Pulmonalis). *Ärztl. Sachverst.ztg* **36**, 117 (1920).
- NOKA: Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung des Situs viscerum bei Amphibien. *Jap. J. med. Sci., Trans. Anat.* **2**, Nr 3, 201 (1930).
- NUSSBAUM: Multiple congenital anomalies. Cor biloculare, complete absence of the gall bladder, eventration of diaphragm. *Arch. of Pediatr.* **48**, 303 (1931).
- OBERHAMMER: Zur Frage der angeborenen Herzvergrößerung (idiopathische Herzhyper- trophie). *Z. Kreislaufforsch.* **19**, 441 (1927).
- OCHSÉE, v.: Multiple Mißbildungen bei einem eineiigen Zwilling. *Zbl. Gynäk.* **1934**, 1032.
- ORTEL: Über Reduktion der Valvulae semilunares a. pulmonalis auf zwei (mit Erörte- rung der teratogenetischen Terminationsperiode). *Z. Anat.* **84**, 153 (1927).
- OGATA: On the classification of acardii. *Trans. jap. path. Soc.* **19**, 593 (1929).
- OSTERWALD, G.: Ein Beitrag zur kongenitalen Mißbildung des Herzens unter besonderer Berücksichtigung von Stenose und Atresie im linken Herzen. *Diss. Göttingen* 1925.
- OTT: Ein Fall von Einmündung des Sinus coronarius in den linken Vorhof. *Arch. Entw. mechan.* **29** (1909).
- PADILLA e COSSIO: Angeborene und familiäre Pulmonalstenose. *Rev. Soc. Med. Buenos Aires* **7**, 61 (1931).
- PALMER: Cardiac anomaly (so-called double left auricle). *Amer. Heart. J.* **6** (1930).
- PALTAUF: Über einen seltenen Defekt in der Vorhofscheidewand. *Verh. dtsch. path. Ges.* **16**, 249 (1913).
- PALTAUF, R.: Eine divertikelartige, vermutlich kongenitale Ausstülpung der Aortenklappe. *Wien. med. Wschr.* **1929 I**, 476.
- PANCOTTO: Di una rarissima malformazione congenite del cuore (cor triloculare biven- triculosum) in una donna di 18 anni. *Contributo anatomico. Pathologica (Genova)* **21**, 507 (1929).
- PATERSON: Two cases of congenital heart disease. *Proc. roy. Soc. Med.* **13**, sect. stud. dis. childr., 138 (1919/20).

- PATTEN: Congenital defects in the atrioventricular canal region of the human heart. *Anat. Rec.* **42**, 31 (1929).
- The closure of the foramen ovale. *Amer. J. Anat.* **48**, 19 (1931).
- PATTEN-TAGGART: Ungewöhnliche Form eines Cor triatriatum. *Arch. of Path.* **8** (1929).
- PAUL: Zwei seltene Mißbildungen des Herzens (Beitrag zur formalen Genese und Klinik). *Z. Kreislaufforsch.* **1930**, 489.
- Zwei Fälle angeborener Herzmißbildungen. *Wien. klin. Wschr.* **1930 I**, 570.
- PEACOCK: Malformations of the human heart. *Transact. path. Soc.* **29**, 1878.
- PEARSON: Cas de maladie congenitale du cœur. *Arch. Mal. Cœur* **15** 824 (1922).
- PEELE: A case of a closed coronary sinus and left superior vena cava. *Anat. Rec.* **54**, 83 (1932).
- PENDE, N.: Sulla diagnosi della stenosi congenita dell'aorta. *Malatt. di Cuore* **4**, 101 (1920).
- PENSE: Ein Fall von rechtsseitigem Aortenbogen und seiner entwicklungsgeschichtlichen Deutung. *Anat. Anz.* **70**, 257 (1930).
- PERKIN: X-ray demonstration of congenital malformation of the heart in an infant of three months. *Med. Rec.* **101**, 436 (1922).
- PERNKOPF: Der partielle Situs inversus der Eingeweide beim Menschen. Gedanken zum Problem der Asymmetrie und zum Phänomen der Inversion. *Z. Anat.* **79** (1926).
- Erwiderung zu den Ausführungen SPITZERS über meine Kritik der phylogenetischen Theorie der Herzmißbildungen. *Z. Anat.* **84** (1927).
- Ein neuer Fall von partiellem Situs inversus der Eingeweide beim Menschen mit besonderen Mißbildungen am Herzen. *Z. Anat.* **87** (1928).
- u. WIRTINGER: Die Transposition der Herzostien — ein Versuch der Erklärung dieser Erscheinung. I. Teil: Die Phonomie der Herzentwicklung. *Z. Anat.* **100** (1933).
- Das Wesen der Transposition im Gebiete des Herzens, ein Versuch der Erklärung auf entwicklungsgeschichtlicher Grundlage. *Virchows Arch.* **295**, 143 (1935).
- PEROTTI: Blocco cardiaco congenito con vizio di conformazione del cuore. *Boll. Soc. med.-chir. Pavia* **3**, 1 (1928).
- PETERS, M.: Cor trilobulare biatriatum mit Endocarditis pulmonalis, zugleich ein Beitrag zur Bildung von embolisch-mykotischem Pulmonalarterienaneurysma. *Diss. Bonn* 1933.
- Cor trilobulare biatriatum mit Endocarditis lenta pulmonalis. *Zbl. Path.* **62**, 52 (1935).
- PETERSEN, CHRISTOFFERSON and LINDHARD: Observations on a case of morbus coeruleus grave congenital malformation of the heart, its clinic, pathology and physiology. *Acta med. Scand. (Stockh.)* **68**, 376 (1920).
- PETRÉN: Ein Fall von Mangel der A. coronaria cordis dextra. *Virchows Arch.* **278** (1930).
- PHILIPP: Angeborener kindlicher Herzfehler, intrauterin wahrgenommen. *Z. Geburtsh.* **91**, 665 (1927).
- PHILPOTT: Cardiovascular anomaly: 2 cases. *Arch. of internat. Med.* **2**, 948 (1929).
- PIERCE: Dextrocardia. Transposition of viscera. *Amer. J. Dis. Childr.* **37**, 665 (1929).
- PILOD et HUGONOT: Double retrecissement congenital de l'aorta a son origine et au niveau de l'isthme. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **50**, 1719 (1926).
- PLAUT: Versorgung des Herzens durch nur eine Kranzarterie. *Frankf. Z. Path.* **27** (1922).
- POL: Isthmusatresie der Aorta und Dextrocardie (Dextroversio cordis). *Verh. dtsh. path. Ges.* **20** (1925).
- POLTORZYCKA u. CIESZYNSKI: Un cas de malformations multiples congenitales du cœur. *Arch. Méd. Enf.* **28**, 170 (1925).
- POMPE: Hypertrophie idiopathique du cœur. *Ann. d'Anat. path.* **10**, No 1 (1933).
- POTTS and ASHMAN: A case of dextrocardia with right (functional left) ventricular predominance, ventricular ectopic heart and retrograd conduction. *Amer. Heart. J.* **2**, 152 (1926).
- POWILEWICZ: Malformations du cœur et des gros vaisseaux chez un nouveau-né. *Bull. Soc. Obstétr. Paris* **11**, 360 (1922).
- PREISZ: Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzanomalien. *Beitr. path. Anat.* **7** (1889).
- RAAB, WEISS u. RIEHL: Untersuchungen über einen Fall von kongenitalem Herzvitium. *Wien. Arch. inn. Med.* **7**, 367 (1924).
- RADI: Di un vizio congenito del cuore. *Boll. Clin.* **37**, 108 (1920).
- RANZOLI: Malformation congenitale du cœur et abscess cerebral. *Arch. Mal. Cœur* **16**, 819 (1923).

- RATNER, ABBOTT and BEATTIE: Rare cardiac anomaly; cor triloculare biventriculare in mirror-picture dextrocardia with persistent omphalomesenteric way, right aortic arch and pulmonary artery forming descending aorta. *Amer. J. Dis. Childr.* **22**, 508 (1921).
- REBENSBURG: Eine merkwürdige Mißbildung der Lungenvene. *Frankf. Z. Path.* **44**, 137 (1932).
- REDISCH u. RÖSLER: Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzfehlern. *Wien. Arch. inn. Med.* **16**, 463 (1929).
- REGGIANI: Di una rara malformazione cardiaca con cianose parossistica in soggetto di 73 giorni. *Clin. pediatr.* **1925**, No 10.
- REID: The causation and prevention of congenital heart disease. *Arch. int. Med.* **48**, 721 (1931).
- REINACH: Demonstration von zwei pathologisch-anatomischen Präparaten von Herzmißbildung. *Mshr. Kinderheilk.* **23**, 444 (1922).
- REINBERG u. MANDELSTAMM: On various types of dextrocardia and their diagnostics. *Radiology* **11**, 240 (1928).
- RENALT et BLUM: Cyanose intermittente due a une malformation congenitale complexe du cœur. *Bull. Soc. Pédiatr. Paris* **20**, 93 (1922).
- REUSS: Angeborene Skoliose, Schiefhals, Dextrokardie. *Wien. med. Wschr.* **1928 I**, 29.
- RICCI: Sul morbo di Roger: La cianosi parossistica nel vizi congeniti di cuore. *Ref. Z. Kreislaufforsch.* **20**, 687 (1928).
- RICHARDS and RILEY: Congenital Heart disease, Measurements of the Circulation. *Arch. int. Med.* **47** (1931).
- — and HISCOCK: Congenital heart disease. *Arch. int. Med.* **47**, 484 (1931).
- RITEL u. LANGER: Über einen Fall von Dextrokardium (Septumdefekt). *Med. Klin.* **1932**, 580.
- ROBSON: Congenital heart disease. A persistent ostium atrioventriculare commune with septal defects in a mongolian idiot. *Stud. Univ. Pennsylv.* **3** (1931/32). — *Amer. J. Path.* **7**, 229 (1931).
- ROCAZ et BOISSERIE-LACROIX: Sur un cas de malformation congenitale du cœur. *Gaz. Sci. méd. Bordeaux* **41**, 366 (1920).
- RÖDEL, W.: Zur Mißbildungstrias: Pulmonalstenose bzw. -atresie, Rechtsverlagerung der Aorta, Septumdefekt. *Diss. Rostock* 1924.
- ROEDIGER, O.: Zur Kasuistik angeborener Mißbildungen des Herzens und der Aorta. *Diss. Tübingen* 1927.
- RÖSLER u. KISS: Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzfehlern. VII. Elektrokardiographische Untersuchungen an 100 Fällen. *Arch. inn. Med.* **21**, 271 (1931).
- RÖESLER, H.: Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzfehlern. I. Über Röntgenbefunde bei angeborenen Herz-Gefäßmißbildungen. II. Untersuchungen zur Ätiologiefrage. III. Untersuchungen an einem Fall von Pulmonalstenose. IV. Untersuchungen an zwei Fällen von Isthmusstenose der Aorta. *Wien. Arch. inn. Med.* **15** (1928).
- Beiträge zur Lehre von den angeborenen Herzfehlern. VI. Über die angeborene isolierte Rechtslage des Herzens. *Wien. Arch. inn. Med.* **19**, 505 (1930).
- Interatrial septal defect. *Arch. int. Med.* **54**, 339 (1934).
- RONNINGER: Ein Beitrag zur Diagnostik angeborener Herzanomalien. *Mshr. Kinderheilk.* **18**, 417 (1920).
- ROSEDALE: Interventricular septal defect, dextroposition of aorta and dilatation of pulmonary artery. *Amer. J. Path.* **11**, 333 (1935).
- ROSENBERG, J.: Beitrag zur Klinik der angeborenen Herzfehler. *Diss. Leipzig* 1923.
- ROTHSCHILD, FR.: Zur Kasuistik und Pathogenese der kongenitalen Vitien. *Diss. Marburg* 1922.
- ROUBIER et RICHARD: Dextrocardie congenitale avec heterotaxie spanchnique. *Lyon méd.* **129**, 540 (1920).
- ROUSLACROIX et MANET: Deformation congenitale de thorax du type apert avec retrecissement mitral sans lesion de l'artère pulmonaire. *Arch. Mal. Cœur* **15**, 173 (1922).
- ROUVIÈRE: Quelques observations sur le cloisonnement de l'oreillette primitive et sur le mode d'obliteration du trou de BOTAL. *Ann. d'Anat. path.* **7**, 478 (1930).
- ROVERS: Contributa allo studio del Morbo di ROGER. *Cuore* **13**, 7 (1929).
- RUBLI: Einzigartige Mißbildung eines Zweiges der Arteria coronaria sinistra beim Kalbsherzen. *Anat. Anz.* **77**, 169 (1933).
- Noch eine Mißbildung der Arteria coronaria sinistra (Ramus descendens sinistra) beim Kalbsherzen. *Anat. Anz.* **78**, 47 (1934).

- RUGGIERI, A.: Über eine ausgedehnte Diaphragmabildung im rechten Herzvorhof. *Zbl. Path.* **63**, 129 (1935).
- SACHS: Über familiäre kongenitale Mitralstenose. *Berl. klin. Wschr.* **1921 I**, 541.
- SAHLER: Über Blausucht bei Neugeborenen. *Wien. klin. Wschr.* **1927 II**, 1049.
- SAKAKI: Über einen Fall äußerst seltener Herzmißbildung. *Pathologisch-anatomischer Teil. Trans. jap. pat. Soc.* **24**, 462 (1934).
- SAKURAI: Ein Fall von Situs inversus partialis mit Mißbildung des Herzens. *Sei-J-Kwei-med. J. Tokyo* **46**, 9 (1927).
- SALES et FLORAND: Un cas de cyanose congenitale par atresie tricuspide. *Arch. Mal. Cœur* **16**, 818 (1923).
- SALZER: Über einen Fall von doppelseitigem D. B. *Beitr. path. Anat.* **81**, 671 (1928/29).
- SANDER: Aortenklappenmißbildung mit offenem Ductus arteriosus Botalli. *Diss. Heidelberg* 1921.
- SANES, E. and KENNY: Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery with myocardial fibrosis of left ventricle and partial aneurysm at the apex. *Amer. J. Dis. Childr.* **48**, 113 (1934).
- SANTA CRUZ: A case of common ventricular opening for the aorta and pulmonary artery. *J. Philippine Islands med. Assoc.* **5**, 295 (1925).
- SATO, SHIRO: Über die Entwicklung der Atrioventrikularklappen und der Pars membranacea unter Berücksichtigung zugehöriger Herzmißbildungen. *Anat. H.* **50** (1914).
- SAUERBREY, H.: Ein Truncus arteriosus communis persistens. *Diss. Köln* 1925.
- SCHALL: Ein Fall von Herzdivertikeln. *Mtschr. Kinderheilk.* **40**, 466 (1928).
- SCHANKATH: Über einen klinisch völlig atypischen Fall von kongenitalem Ventrikel-septumdefekt mit paradoxer Hirnembolie. *Diss. Kiel* 1926.
- SCHIERBECK: Two cases of congenital malformation of the heart with aplasia and with hypoplasia of the pulmonary artery. *Danish ped. Soc.* **1932/33**. — *Acta paediatr. (Stockh.)* **15**, Nr 4, 470 (1934).
- SCHIRMER: Über Perikard-Divertikel. *Zbl. Path.* **34**, 61 (1923/24).
- SCHLECKAT: Isolierte angeborene Dextrokardie mit Inversion der Herzhöhlen. *Zbl. Kreislaufforsch.* **1931**, 558.
- SCHLEGEL: Ausgebreitetes Rankenangioma beider Kranzarterien des Herzens und ihrer Verzweigungen beim Rind. *Berl. tierärztl. Wschr.* **1933 I**, 21.
- SCHLESINGER: Ein Fall von angeborener isolierter Dextrokardie mit musikalischem Herzgeräusch. *Med. Klin.* **1931 II**, 1715.
- SCHLEUSSING: Beiträge zu den Mißbildungen des Herzens. *Virchows Arch.* **254**, 579 (1925).
- SCHLEY: Abnormer Ursprung der rechten Kranzarterie aus der Pulmonalis bei einem 61jährigen Mann. *Frankf. Z. Path.* **32**, 1 (1926).
- SCHMENGLE: Über Ectopia cordis. *Beitr. path. Anat.* **87** (1931).
- SCHÖNDORFF, W.: Ein Fall von wahrer Transposition der großen Arterienstämme mit offenem Foramen ovale und Defekt der Kammerseptumwand. *Diss. Köln* 1923.
- SCHÖNDUBE, W.: Verdoppelung des rechten Ventrikels mit Mißbildung der Kranzarterien. *Frankf. Z. Path.* **27**, 197 (1922).
- SCHOLL: Ein Fall von Herzdivertikel. *Arch. Kinderheilk.* **85**, 122 (1928).
- SCHOLLMAYER: Zur Kenntnis der angeborenen Pulmonalstenose. *Diss. Rostock* 1928.
- SCHOLTE: Über einen Fall von abnormer Abgangsstelle der linken Coronararterie aus der Pulmonalarterie. *Zbl. Path.* **50** (1930).
- SCHORNSTEIN: Beiträge zur Kenntnis des Lungenkreislaufs. I. Frühstadien der Genese der Vena pulmonalis. *Gegenbauers Jb.* **67**, 566 (1931).
- Beiträge zur Kenntnis der Klappen- und Septenentwicklung im venösen Abschnitt des Säugetierherzens (nach Untersuchungen am Schwein). *Gegenbauers Jb.* **70**, 217.
- Beiträge zur Kenntnis der Herzentwicklung der Säugetiere. *Z. Kreislaufforsch.* **1931**, 633.
- SCHRADE: Über ein Septum atrioventriculare musculare des Herzens und seine Bedeutung für die Lage des Reizleitungssystems. *Gegenbauers Jb.* **73**, 347 (1934).
- SCHRADER: Zwei Beiträge zu den Herzmißbildungen. 1. Stenose und Atresie der Aorta ascendens, 2. hoher Abgang der Arteria coronaria dextra. *Zbl. Path.* **42**, 5 (1928).
- SCHRAMM: Schwere Herzmißbildungen bei älteren Individuen. *Beitr. path. Anat.* **82** (1929).
- SCHÜSSLER, O.: Über Dextrokardie, verbunden mit einer Überzahl von Wirbeln und Rippen. *Dtsch. med. Wschr.* **46**, 657 (1920).

- SCHULTZ, A.: Pathologie der Gefäße. Erg. Path. I **22** (1927).
- SCHWANEN, H.: Zwei seltene Herzmißbildungen. Z. Geburtsh. **106**, 416 (1933).
- SCHWEIKART, K.: Ein Fall von eigenartiger fadenförmiger Mißbildung im linken Herzvorhof. Zbl. Path. **62**, 114 (1935).
- SCHWETAS, R.: Seltener Fall einer schweren angeborenen Herzmißbildung (totale Persistenz des Truncus arteriosus communis). Diss. Berlin 1921.
- SEGALL: Multiple cardiac anomalies, persistent ostium secundum with displacement of superior vena cava, persistent left ductus of CUVIER, defect in lower part of ventricular septum, fused aortic cusp. Internat. Assoc. Med. Mus. Bull. **8**, 214 (1922).
- SEHAM: Congenital heart malformations. Pediatrics (Philad.) **4**, 259 (1924).
- SEITZ, R. u. BAUMANN: Familiäres Vorkommen von angeborenen Herzfehlern. Z. Kreislaufforsch. **27**, 13 (1935).
- SHAPIRO: Detorsion defects in congenital cardiac anomalies. Report of three cases, with an analysis of the mechanism of their formation. Trans. Chicago path. Soc. **13**, 252 (1927).
- SHANER: The development of the muscular arrangement in the ventricles of the heart. Canad. med. Assoc. J. **20**, 386 (1929).
- The development of the atrioventricular nodobundle of his and sinoatrial node in the calf with a description of a third embryonic nodelike structure. Anat. Rec. **44**, 85 (1929).
- SHORE: Isolated dextrocardia. Brit. med. J. **1933**, Nr 3762.
- SIEDLECKA: Quelques remarques sur les malformations du cœur. Ref. Zbl. Path. **35**, 445 (1924).
- SIEGMUND: Totale Persistenz des Truncus arteriosus communis bei einer 33jährigen und einem neugeborenen Kinde. Z. Kreislaufforsch. **20**, 65 (1928).
- SIEVERS: Großer Nabelschnurbruch mit vorderer Zwerchfellücke und Situs inversus partialis der Bauchorgane. Arch. klin. Chir. **103**, 703 (1928).
- SIMILI: Sopra un caso di dextrocardia pura. Gazz. Osp. **54**, No 11 (1933).
- SINZINGER, J.: Ein kasuistischer Beitrag zur Lehre von den Mißbildungen des Herzens. Diss. München 1927.
- SKUBISZEWSKI, L.: Ein Fall von angeborener Stenose des Conus arteriosus mit gleichzeitigem Fehlen der subaortalen Kammerscheidewand bei einem 54jährigen Mann. Virchows Arch. **271**, 14 (1929).
- SMETANA: Seltene Herzmißbildung (sog. Septumdefekt, Transposition der großen Gefäßstämme, Atresie des rechten venösen Ostiums. Z. Kreislaufforsch. **21**, 513 (1929).
- Kongenitaler Herzfehler bei einem 26jährigen: Atresie des rechten venösen Ostiums, Septumdefekt, Transposition der großen Gefäße, Stenose der Arteria pulmonalis. Wien. klin. Wschr. **1929 I**, 1038.
- SMITH: Congenital cardiac disease in identical twins. Arch. Dis. Childr. **4**, 366 (1929).
- An unusual cardiac malformation. Brit. J. Childr. Dis. **27**, 26 (1930).
- and GRABER: Coronary thrombosis with congenital absence of the left coronary artery. Arch. int. med. **38**, 222 (1926).
- SOSTER: Difettoso sviluppo del setto interauricolare del cuore, aplasia dell'arco aortico, arterite deformante dell'arteria polmonare con estesa trombosi del suo ramo sinistro. Gazz. osp. **1923**, No 7.
- SPALTEHOLZ: Die Thebesischen Venen. Anat. Anz. **79**, 212 (1934).
- SPITZER: Über die Ursachen und den Mechanismus der Zweiteilung des Wirbeltierherzens. Roux' Arch. **45** u. **47** (1919).
- Phylogese der Herzseptierung und ihre Bedeutung für die Erklärung der Herzmißbildungen. Wien. med. Wschr. **1921**.
- Über die Phylogese der Herzseptierung und deren Bedeutung für die Erklärung der Herzmißbildungen. Wien. klin. Wschr. **35** (1922).
- Über den Bauplan des normalen und mißgebildeten Herzens. Virchows Arch. **243** (1923).
- Zur Kritik der phylogenetischen Theorie der normalen und mißgebildeten Herzarchitektur. Z. Anat. **84** (1927).
- Versuch einer Erklärung des WURMSchen Falles von „korrigierter“ Transposition der großen Herzgefäße. Virchows Arch. **263**.
- Über Dextroversion, Transposition und Inversion des Herzens und die gegenseitige Larvierung der beiden letzteren Anomalien, nebst Bemerkungen über das Wesen des Situs inversus. Virchows Arch. **271** (1929).

- SPITZER: Versuch einer Erklärung des SMETANASCHEN Falles von Transposition der Kammerostien des Herzens auf Grund der phylogenetischen Theorie der Herzmißbildungen. *Z. Kreislaufforsch.* **21** (1929).
- Bemerkungen zu ASCHOFFS und KUNGS Kritik der stammesgeschichtlichen Theorie der Transpositionsmißbildung des Herzens. *Virchows Arch.* **289**.
- SPOLVERINI u. BARBIERI: Über die angeborenen Herzfehler. *Jb. Kinderheilk.* **56**, 473 (1902).
- SPRAGUE, BLACK and WHITE: Congenital idiopathic hypertrophy of the heart. A case with unusual family history. *Amer. J. Dis. Childr.* **41**, 877 (1931).
- SPRING: Über abnorme Sehnenfäden des linken Herzvorhofs. Ein Versuch ihrer Deutung. *Virchows Arch.* **252**, 263 (1924).
- SPRONG and CUSLER: A case of human right aorta. *Anat. Rec.* **45**, 365 (1930).
- STAHL: Ein Fall von kombinierter Hemmungsmißbildung. *M Schr. Geburtsh.* **75**, 150.
- STEGGER, W.: Variabilität und Mißbildung im Schweineherzen. *Anat. Anz.* **63**, 145 (1927).
- STERNBERG: Beiträge zur Kenntnis der angeborenen Herzfehler. *Verh. dt sch. path. Ges.* **13**, 118 (1909).
- Cor triloculare biatriatum bei Situs viscerum inversus. *Zbl. Herzkrkh.* **1911**, 196.
- Cor triatriatum biventriculosum. *Verh. dt sch. path. Ges.* **16**, 256 (1913).
- Beiträge zur Herzpathologie. a) Umfangreicher Defekt des Septum atriorum mit Spaltung des Aortenzipfels der Mitrals, b) Cor triatriatum biventriculare. *Verh. dt sch. path. Ges.* **15**, 253 (1913).
- Strangförmige Bildung im linken Vorhof, die ihre Entstehung einer Anomalie bei der Septumbildung verdankt. *Verh. dt sch. path. Ges.* **1928**.
- Über infravalvuläre Conusstenosen. Zur Pathologie der Grenze zwischen Herzmuskulatur und Herzskelet. *Verh. dt sch. path. Ges.* **25**, 238 (1930).
- STEWART and CRAWFORD: Congenital heart disease with pulmonary arteritis. *Amer. J. Path.* **9**, 637 (1933).
- STOEBER: Ein weiterer Fall von Cor triatriatum mit eigenartig gekreuzter Mündung der Lungenvenen. *Virchows Arch.* **1908**, 252.
- STOEHR: Festschrift Würzburg 1925.
- STÖHR, PH.: Experimentelle Studien an embryonalen Amphibienherzen. *Roux' Arch.* **112**, 696 (1927).
- STOHR: Herzmißbildungen bei Neugeborenen mit angeborenen, für entzündliche Entfaltung sprechende Veränderungen. *Arch. of Path.* **17**, 311 (1934).
- STOLZ: Trois cas rares de malformations cardiaques. *Rev. franç. Pédiatr.* **4**, 515 (1928).
- STORCK: Drei Fälle von kongenitalem Defekt der Vorhofscheidewand bei Erwachsenen. *Diss. Gießen* 1914.
- STRASSMANN, E.: Die Ursache der Akardie. *M Schr. Geburtsh.* **75**, 172.
- STRATMANN, P.: Ein Fall von Mißbildung in der Aorta und der Arteria pulmonalis in der Gegend des Ductus Botalli auf Grund einer Entwicklungsstörung des Septum aortico-pulmonale. *Diss. München* 1923.
- STRAUS, Fr.: Ein Fall von Wandendokardfibrose bei einem Neugeborenen. *Zbl. Gynäk.* **1930**, 1235.
- STROTHMANN: Über einen Fall von isolierter, komplizierter Dextrokardie mit korrigierter Transposition der großen Gefäße. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **163** (1929).
- SZEPSEMOOL: La diplocardie et la production experimentale chez le poulet. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112** u. **113**, No 16, 1601 (1933).
- TAMURA, O.: Über die Entwicklung der Herzmuskulatur und das spezifische Muskelsystem. *Trans. jap. path. Soc.* **23** (1933).
- TANDLER: Anatomie des Herzens. Jena: Gustav Fischer 1913.
- TANNENBERG: Pathogenese einer seltenen Herzmißbildung (Cor triatriatum). *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1473.
- TAUSSIG: The anatomy of the heart in two cases of situs transversus. *Bull. Hopkins Hosp.* **39**, 199 (1926).
- Pure congenital dextrocardia. *Med. Clin. N. Amer.* **11**, 351 (1927).
- TERPLAN, RIEHL-WEISS: Über einen Fall von Agenesie der Tricuspidalklappe. *Med. Klin.* **1929 II**, 1543.
- TESCHENDORF: Situs inversus aortae. *Dtsch. med. Wschr.* **1931 I**, 891.
- TESSERAUX, H.: Zur Kenntnis der Defekte der Herzkammerscheidewand. *Virchows Arch.* **289**, 412 (1933).
- Über eine Verbildung der Mitralklappe: Netzbildung eines linken Atrioventrikularostiums. *Zbl. Path.* **59**, 273 (1934).

- TODTENHAUPT, W.: Kongenitaler Herzfehler (Pulmonalstenose, Ventrikelseptumdefekt und Transpositio aortae) und Erythrocytose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **154**, 79.
- TOKAI, L.: Das familiäre Vorkommen angeborener Herzleiden. *Acta lit. Sci., sect. med. Szeged.* **4**, 139 (1929).
- TOW: Cor biloculare with tremens arteriosus and endocarditis. *Amer. J. Dis. Childr.* **42**, 1413 (1931).
- TRENKEL, H.: Zwei Fälle von seltener Herzmißbildung. *Schweiz. med. Wschr.* **1923 I**, 173.
- TSING-YU: Eine seltene Herzmißbildung. *Anat. Anz.* **55** (1922).
- TZIWANPOULOS: Über eine multiple Herzmißbildung, bestehend in offenem Foramen ovale, Stenose der Aorta und aneurysmatisch erweitertem Ductus arteriosus (BOTALLI). *Diss. München* 1929.
- UHLENBRUCK: Untersuchungen an einem autoptisch kontrollierten Fall von Pulmonalstenose. *Z. Kreislaufforsch.* **19**, 601 (1927).
- ULRICH: Kongenitale Pulmonalinsuffizienz und Lungenpuls. *Münch. med. Wschr.* **1924 I**, 165.
- VANDEPUT: Un cas de dextrocardie. *J. Méd. Bruxelles* **17**, 37 (1922).
- VARIOT et BOUQUIER: 4 case de cyanose congenitale permanente chez des nouveaux nés avec large canal artériel. Mort rapide par asphyxie avec densification du parenchyme pulmonaire. *Bull. Soc. Hôp. Paris, III. s.* **44**, 137 (1920).
- Vaquez: *Traité des maladies du cœur. Paris* 1921.
- et DOUZELOT: Dextrocardie et dextroversion. *Presse méd.* **28**, 41 (1920).
- VENN: Eine seltene Herzmißbildung mit hochgradiger Unterentwicklung beider Lungen. *Diss. München* 1924.
- VERSÉ: Komplizierte Herzmißbildung (Vortrag). *Zbl. Path.* **34**, 617 (1923/24).
- VIERORDT: Die angeborenen Herzkrankheiten. *Nothnagels Spezielle Pathologie und Therapie Bd. 15.* 1898.
- VRIES, W. M. DE: Über Abweichungen in der Zahl der Semilunarklappen. *Beitr. path. Anat.* **64** (1918).
- WAARDENBURG, P. I.: Eine merkwürdige Kombination von angeborenen Mißbildungen: doppelseitiger Hydrocephalus, verbunden mit Akrocephalosyndaktylie, Herzfehler, Pseudohermaphroditismus und anderen Abweichungen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **92**, 29 (1934).
- WACHENHEIM: Case of Mongolian idiocy with a congenital heart lesion. *Amer. J. Obstetr.* **67**, 1036 (1913).
- WÄTJEN: Isolierte Pulmonalsklerose bei einem 6 Monate alten Kind mit wahrer Transposition der großen Gefäße am Herzen. *Zbl. Path.* **37**, 544 (1926).
- WALCHER: Ein Fall von zweiteiligen Aortenklappen mit Aneurysmen beider Sinus Val-salvae. *Virchows Arch.* **234**, 73 (1921).
- WALLRAFF, J.: Die konstruktive Form des menschlichen Herzbeutels. *Anat. Anz.* **78**, Erg.-H., 68 (1934).
- WALMSLEY, TH.: Transposition of the aorta and pulmonary artery. *J. of Anat.* **65**, 172 (1930).
- Transposition of the ventricles and the arterial stems. *J. of Anat.* **65**, 528—540 (1931).
- WALZ: Atresie des Pulmonalostiums. *Zbl. Path.* **36**, 224 (1925).
- WALZEL: Totaler Situs inversus. *Münch. med. Wschr.* **1931 I**, 654.
- WANCKEL: Eine Beobachtung kongenitaler Stenose des Aortenostiums, kombiniert mit Stenose des Ostium venosum sinistrum bei geschlossener Kammerscheidewand. *Diss. Berlin* 1922.
- WATERSTON: Cervical heart from a calf. *J. of Anat.* **60**, 478.
- WEBER: Über das Wachstum und die Ernährungserfolge bei Kindern mit angeborenem Herzfehler. *M Schr. Kinderheilk.* **18**, 205 (1920).
- WEBER, F. P.: Interesting cases in which a so-called Chiaris net was found in the right auricle of the heart, with or without the presence of any other congenital cardiac abnormality. *Internat. Clin.* **3**, 43 (1920).
- WEDD: Extopia cordis. *Amer. J. Dis. Childr.* **38**, 562 (1929).
- WEINBERG, W.: Zur Kasuistik des Situs viscerum totalis. *Wien. klin. Wschr.* **1930 II**, 1230.
- WEISS, E.: Congenital ventricular septum defect in a man, aged seventy-nine. *Arch. int. Med.* **39**, 705 (1927).
- WENNER: Beiträge zur Lehre der Herzmißbildungen. *Virchows Arch.* **196**, 127 (1909).

- WERLEY: Some clinical aspects of congenital heart disease. *Southwestern med.* **11**, 387 (1927).
- WHEELER and ABBOTT: Double aortic arch and pulmonary atresia with pulmonic circulation maintained through persistent left aortic root in man aged 29. *Canad. med. Assoc. J.* **19**, 297 (1928).
- WHITE: Patent ductus arteriosus in a woman in her sixty-sixth year. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 1107 (1928).
- and EUSTIS: Congenital heart block. *Amer. J. Dis. Childr.* **22**, 297 (1921).
- and Sprague: Tetralogy of Fallot; report of case in noted musician who lived to his sixtieth year. *J. amer. med. Assoc.* **92**, 787 (1929).
- WIESNER: Ursprung der linken Arteria coronaris aus dem Pulmonalostium (Demonstration). *Wien. klin. Wschr.* **1922 I**, 8.
- WILLER u. BECK: Über angeborene Stenose der Aorta ascendens mit Atresie des Aortenostiums. Zugleich ein Beitrag zur Frage der fetalen Endokarditis. *Z. Kreislaufforsch.* **1932**, 633.
- WILLER, H.: Über Papillarmuskelausbreitung an der Unterfläche des vorderen Mitralsegels. *Zbl. Path.* **45**, 209 (1929).
- WILLIS: A developmental abnormality of a lizard's heart. *J. of Anat.* **65**, 137 (1930).
- WILLIUS: Report of a case of congenital heart disease with complete auriculoventricular dissociation presenting unusual features. *Boston med. J.* **184**, 64 (1921).
- Congenital dextrocardia with situs transversus complicated by hypertensive heart disease; electrocardiographic changes. *Amer. Heart. J.* **7**, 110 (1931).
- WILLOCK: A note on a rare form of congenital cardiac abnormality. *Lancet* **1923 II**, 1399.
- WILSON and GRANT: A case of congenital malformation of the heart in an infant associated with partial heart block. *Heart* **12**, 295 (1925/26).
- WITTMANN, J.: Über einen Fall von angeborener Herzmißbildung. *Diss. München* 1924.
- WOHL: Report of an unusual case of congenital cardiac defect (cor trilobulare) associated with transposition of pulmonary artery and arch of aorta. *J. Labor. a. clin. Med.* **10**, 812 (1924/25).
- WOLFF: Realisation experimentale de monstres a cœur double. *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, No 11, 1090 (1933).
- WOOD and WILLIAMS: Primitive human hearts Cor. bilobulare and trilobulare. Report of cases. *Amer. J. med. Sci.* **175**, 242 (1928).
- WORTMANN: Über eine seltene Herzmißbildung. *Diss. Würzburg* 1909.
- WURM: Angeborener Herzfehler mit „korrigierter“ Transposition der großen Gefäße. Ein Beitrag zur Anwendung der Theorie A. SPITZERS. *Virchows Arch.* **263**, 123 (1927).
- WURST, FR.: Fall von Transposition der großen Gefäße des Herzens. *Diss. Tübingen* 1926.
- WYROPAEW: Zur Frage der Entstehung von Verschmelzungen der Sehnenfäden und Papillarmuskeln des Herzens. *Zbl. Path.* **54**, 86 (1932).
- YATER: Abnormally long papillary muscles of the human heart. *Amer. Heart. J.* **4**, 72 (1928).
- Anomalies of venous valves of right auricle. *Proc. staff. meet. Mayo Clin.* **3**, 151 (1928).
- Variations of venous valves of right atrium of human heart. *Arch. of Path.* **7**, 418 (1929).
- YOKOCHI: Vergleichende anatomische Studie über das Nervensystem und das Reizleitungssystem des Herzens. *Trans. jap. path. Soc.* **15**, 84 (1925).
- YUMANS, J.: Perforation of the interventricular septum of the heart. With report of a case. *Arch. int. Med.* **28**, 495 (1921).
- YÜ: Eine seltene Herzmißbildung. *Anat. Anz.* **56**, 135 (1922/23).
- ZADOC-KAHN-COUSIN: Sur un cas de malformation cardiaque congenitale; absence de cloison interauriculaire, diverticule borbore de la cloison interventriculaire. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **49**, 1446 (1925).
- ZALKA, E. VON: Histologische Untersuchungen des Myokards bei kongenitalen Herzveränderungen. *Frankf. Z. Path.* **30**, 144 (1924).
- ZIETSCHMANN: Ein Fall von Ektopia cordis nuda beim Rindfetus. *Dtsch. Arch. tierärztl. Wschr.* **1934 I**, 179.
- ZIMMERMANN: A congenital anomaly of heart: Truncus arteriosus communis. *Amer. J. Path.* **3**, 617 (1927).
- A rare cardiac anomaly of a human fetus (Cor triatriatum). *Anat. Rec.* **58**, 245 (1934).

A. Einleitung.

Die folgenden Ausführungen sollen eine zweifache Aufgabe erfüllen: einmal die aus eigener Anschauung gewonnene und aus dem neueren Schrifttum zusammengefaßte Entwicklung der Lehre von den Herzmißbildungen über den von MÖNCKEBERG im Handbuch der speziellen Pathologie festgelegten Stand hinaus darzustellen, zum anderen aber die gesamten Entwicklungsstörungen und Formabweichungen des Herzens in Beziehung zu setzen zu Problemen der allgemeinen Entwicklungslehre.

In ersterer Hinsicht kann nicht geleugnet werden, daß das letzte Jahrzehnt, sowohl was den Umfang der Mitteilungen als auch was die Vertiefung der versuchten Deutung betrifft, sehr fruchtbar gewesen ist. Manche Fragen konnten geklärt und viele Begriffe erweitert oder neu gefaßt werden. Rein kasuistische Mitteilungen sind häufig zu Übersichten zusammengefaßt, und mehr denn je besteht die Neigung eine einheitliche Theorie für alle Mißbildungen zu schaffen, gleichsam ein Prinzip aufzuweisen, durch das gedanklich jede mögliche Form konstruiert werden könnte. Der Erfolg dieser Bemühungen ist ein wechselnder gewesen, Kritik und Zustimmung wird ein notwendiger Teil der Darstellung sein.

Die Zielsetzung der Forschung und die erstrebte Lösung sich ergebender Probleme haben nach Umfang und Betonung naturwissenschaftlicher Anschauungen in den verschiedenen Zeiträumen Änderungen erfahren. Wenn wir von der ersten Stufe der Erkenntnis absehen, die in reiner Beschreibung mit anschaulichen Merkwörtern — z. B. *Cor triloculare biatriatum* — ein grobes, ungenaues Schema einführte, das heute noch manche Arbeit gedanklich belastet, so war es schon frühzeitig und bis zur Zeit in steigendem Maße die Beziehung zur Entwicklung des normalen Herzens, die als Leitfaden der Untersuchung diente. Gefördert wurden diese Bestrebungen durch die Tatsache, daß die meisten beobachteten angeborenen Herzfehler Hemmungsmißbildungen darstellen. Gelang es somit im Einzelfall nachzuweisen, daß die Abweichung von der Norm einem embryologischen Zustand entsprach, so war das Forschungsbedürfnis befriedigt, besonders aber wenn es gelang, die sog. „teratogenetische Terminationsperiode“ (SCHWALBE) zu bestimmen. Im idealen Fall mußte durch diese Richtung schließlich eine Zeitkarte der Entwicklung geschaffen werden, in der jede Herzmißbildung einen bestimmten frühesten Entstehungspunkt zugewiesen erhielt.

Dies wird, entsprechend unseren geringen Kenntnissen von der normalen Entwicklung des Herzens, in noch schematischer Weise von HERXHEIMER versucht, der als bestes Einteilungsprinzip die Zeit der mutmaßlichen Entstehung wählt. MÖNCKEBERG (im Handbuch der speziellen Pathologie) erkennt die Schwierigkeiten eines solchen Vorgehens, schließt sich ihm aber trotzdem an, wobei er zur Vermeidung von Unstimmigkeiten die Terminationsperioden weit faßt.

Die Bedeutung der teratogenetischen Terminationsperiode soll nicht verkannt werden, aber ihre Festlegung wird nur ein weiterer Schritt sein dürfen, wenn erst die Formentstehung der Herzmißbildungen klargestellt und der ihr zugrunde liegende allgemeine krankhafte Vorgang erkannt worden ist.

Diese Überlegungen lassen sich von der Einzelentwicklung auch auf die Stammesgeschichte übertragen. Neben dem anschaulichen Vergleich („Fischherz, Schildkrötenherz“) älterer Autoren trat in dem letzten Jahrzehnt eine „phylogenetische Theorie des normalen und mißbildeten Herzens“ (SPITZER) in den Vordergrund, deren innerster Kern nichts anderes darstellt, als den Versuch, phylogenetisch und vergleichend-anatomisch für eine Gruppe von Fehlbildungen eine teratogenetische Terminationsperiode zu finden. Auch hier wird leicht übersehen, daß das „Wie“, also die Formagenese, eine weitaus schwierigere Frage ist und daß durch den Vergleich allein ein Vorgang noch nicht restlos erklärt werden kann. Die von SPITZER daraus gezogenen, zum Teil sehr weitgehenden Schlüsse sind gegenwärtig ein vornehmlichster Streitpunkt im Schrifttum und es wird unter anderem meine Aufgabe sein, hierin eine Klärung zu versuchen.

Wenn so die rein ontogenetische und phylogenetische Zielsetzung allein nicht zu befriedigen vermag, so muß ein anderer Weg der Forschung gefunden werden. Die Möglichkeit dafür liegt in der ursprünglichsten Betrachtung der Lehre von den Mißbildungen des Herzens im Rahmen der allgemeinen Mißbildungslehre.

Welche sind die zentralen Probleme dieser letzteren? Wenn wir absehen von dem Ziel endgültiger Klarlegung der ursächlichen Kräfte, das bei näherer Kenntnis der Objekte mehr denn je in die Ferne gerückt erscheint und endlich nur von experimentell-biologischer Forschung erreicht werden kann, so ist es die Frage nach dem Ausmaß eigen-gesetzlicher oder abhängiger Differenzierung, das Bemühen, aus der Vielheit der Vorgänge ein sinnvoll gebundenes Nacheinander herauszulesen, sei es durch immer neue Formreize oder durch starre Mosaikentwicklung. In diesem Punkt wie auch in vieler anderer Hinsicht sind die Aufgaben der Mißbildungslehre mit denen der modernen experimentellen Entwicklungslehre gleichgestellt, die Ergebnisse des einen Gebietes fördern den Fortschritt des anderen.

Allgemein betrachtet sind die Mißbildungen Endzustände natürlicher Experimente, deren richtige Deutung die Gesetze des normalen Entwicklungsgeschehens umfassen muß, sie neu schaffen oder ändern kann. Es ist aber ungleich schwerer, von rückwärts her den Faden der Entwicklung aufzurollen und gedanklich zu den möglichen ursächlichen Faktoren erster Abweichungen zu gelangen, als bei bekannten Ausgangsstadien Schritt für Schritt die selbstgewählten Bedingungen zu variieren und das Ergebnis in genauer Zeitfolge am Objekt zu studieren.

Die spezielle Aufgabe für die Lehre von den Herzmißbildungen wird es sein, diese allgemeinen Formgesetze aufzufinden. An dieser Aufgabe gemessen ist die ungeheuere Kasuistik klein, zumal die älteren Beschreibungen einestheils unzulänglich sind, zum anderen auch bei genauester Beschreibung durch falsche Bezeichnung und Deutung das Verständnis erschweren. Außerdem ist die Bedeutung des genauen Innenreliefs der Herzhöhlen lange unterschätzt worden. Ihm wird erst in neuerer Zeit (BENNINGHOFF) Gerechtigkeit zuteil.

Dieser Umstand war für den Ausgangspunkt vorliegender Untersuchungen maßgebend, der darin gefunden wurde, daß die einfache Formbetrachtung und Formdeutung jeder theoretischen Stellungnahme

voranzugehen hat. Durch Vergleich muß die Ausdehnung der einzelnen Fehlbildung, ihre Abhängigkeit oder Koppelung erschlossen werden. Schließlich kann schon heute in einzelnen Fällen das Wesen der Veränderung als bekannt gelten.

So baut sich die Darstellung einer Mißbildungslehre heute noch auf der beobachteten Einzelform auf, Fall reiht sich an Fall in bunter Mannigfaltigkeit gleich den Lichteindrücken in einem Facettenauge; erst durch die Gesamtdarstellung wird ein Bild daraus, dessen Schärfe und Klarheit von der genauen Darstellung jener einzelnen Lichtpunkte abhängt. Es ist somit die Zusammenfassung der Ergebnisse, insbesondere aber die Gliederung eines Wissensgebietes nicht bloße Addition einzelner Teile, sondern Durchdringung und Formung. Die wertende Entscheidung ist die notwendige, gleichberechtigte Ergänzung zur ursprünglichen Einzelbeobachtung, ja durch die Schaffung übergeordneter Begriffe der Beziehung, Abhängigkeit und Unabhängigkeit hat sie selbst unmittelbaren Anteil an der Mehrung der Kenntnisse und Förderung wissenschaftlichen Fortschritts.

Eine Deutung bedarf letzten Endes des Beweises, der sich schlüssig nur durch das Experiment wird erbringen lassen. Darauf muß hier zunächst verzichtet werden, denn so große Fortschritte der Tierversuch in der Erklärung anderer Mißbildungen gebracht hat, am Herzen läßt er uns im großen und ganzen im Stich. Das hat seinen Grund einmal in der Schwierigkeit der experimentellen Forschung am Wirbeltier-, besonders am Säugetierherzen, zum anderen aber mag es auch ein Hinweis darauf sein, daß die Deutung der Herzmißbildungen, abgesehen von allgemeinen Lagebeziehungen, noch keine zwingende Fragestellung für das Experiment ergeben hat.

Absichtlich wurde hier bezüglich der Ausdehnung der aufgeworfenen Fragen Beschränkung geübt und auf eine Darstellung klinischer Symptome, kreislaufmechanischer Folgen und Umstellungen, sowie Verbindungen mit weiteren Gefäßmißbildungen verzichtet. Nicht etwa aus der Vorstellung heraus, daß in den genannten und in weiteren Gebieten keine Probleme sich ergäben, sondern in dem Bemühen, einmal an einer Stelle der Front durchzustoßen und die zentrale Frage der Entstehung überhaupt zu fördern.

B. Die Einteilung der Herzmißbildungen.

Die Gesichtspunkte älterer Einteilungsnormen hat HERXHEIMER zusammengestellt. In ihnen spiegelt sich in leicht erkennbarer Weise der jeweilige Stand der Kenntnisse und der Forschungsrichtungen wieder, so wenn z. B. MECKEL (1812) nach äußeren Ähnlichkeiten mit Herzformen sogar der wirbellosen Tiere eine dem Tierreich parallele Reihe aufstellt. PEACOCK (1866) dagegen wählte konsequent die Entwicklungszeit als Einteilungsprinzip, indem er Hemmungsmißbildungen

1. aus dem frühen Fetalleben,
2. aus dem weiter vorgeschrittenen Fetalleben,
3. aus den letzten Zeiten des Fetallebens

unterschied. Daß dies bei dem Mangel ausreichender Kenntnisse der normalen Herzbildung höchst unzulänglich durchgeführt werden konnte,

mußte VIERORDT (1898) erkannt haben, denn seine Einteilung bedeutet demgegenüber eine Rückkehr zur wirklich beobachteten Form, eine Selbstbescheidung, ohne jedoch den Wunsch nach stärkerer Betonung der Entwicklungsgeschichte aufzugeben („Wir werden von vornherein einer Einteilung den Vorzug geben, welche das entwicklungsgeschichtliche Moment zur Geltung bringt“). Wir finden in seiner Einteilung eine topographische Anordnung, so wie sie sich bei unmittelbarer Betrachtung der einzelnen Form aufdrängt.

HERXHEIMER neigt mehr zu der Richtung, die ein entwicklungs-geschichtlich-formalgenetisches Prinzip wählen und die einzelnen Herzfehler nach ihrer teratogenetischen Terminationsperiode anordnen möchte. Seine Einteilung „trägt aber doch auch morphologischen Gesichtspunkten Rechnung, letztere verhinderte, daß die teratogenetische Terminationsperiode überall zugrunde gelegt werden konnte“.

BERBLINGER (1921) schließt sich im großen und ganzen dem HERXHEIMERSchen Schema an, weicht jedoch insofern von ihm ab, als er Abschnitte, die sich inhaltlich berühren, oft aneinanderreihet, auch wenn sie dem Schema nach nicht zusammengehören.

Die letzte heute noch maßgebende Einteilung stammt von MÖNCKEBERG (1924) und muß als eklektisch, als ein Kompromiß bezeichnet werden. Das grobe Schema entnimmt MÖNCKEBERG der Entwicklungslehre, indem er die drei Phasen der normalen Herzentwicklung auf die Mißbildungen überträgt. Eine Berechtigung hierzu leitet sich nur aus äußerer Zweckmäßigkeit ab, denn „es wird sich bei der Besprechung der einzelnen Formen wohl herausstellen, daß die meisten Herzfehler bis in die erste Phase in der Entwicklung genetisch zurückzudatieren sind“. Durch diese Einschränkung ist der ephemere Charakter der ganzen Einteilung am besten gekennzeichnet. Im einzelnen zieht auch MÖNCKEBERG eine Zusammenfassung nach anatomisch-funktionellen Systemen vor, z. B. Septumdefekte, Fehlbildungen der Ostien u. a.

So muß zusammenfassend ausgesprochen werden, daß bis heute keines der Prinzipien einer Einteilung der Herzmißbildungen befriedigen kann. Das liegt nicht zuletzt daran, daß zumeist von außen her die Gesichtspunkte an das ungeheuerere Tatsachenmaterial herangebracht werden und dann „mit Hebel und Winkelmaß“ manches zurecht gebogen und vieles unbrauchbar zur Seite geschoben wird.

Die Anordnung einer wissenschaftlichen Teilfrage kann aber zweierlei bedeuten:

Einmal werden Einteilungsnormen natürlicherweise und überzeugend am Ende der Erforschung eines Wissensgebietes gegeben, dann, wenn sie zwanglos aus der inneren Ordnung der Dinge hervortreten und als Leitfaden dienen, ohne zu pressen und zu zerreißen.

Der andere Weg ist jener, bei dem das Einteilungsschema der Ausgangspunkt weiterer Forschung ist und, teils erfahrungsbedingt, teils noch hypothetisch, zum Leitfaden für Beschreibung und Experiment wird.

Für die Lehre von den Herzmißbildungen ist zur Zeit diese zweite Aufgabe gestellt. Wir werden bei der Betrachtung eines mißgebildeten Herzens analytisch und synthetisch vorgehen müssen. Das Ergebnis beider Richtungen ist gleich wertvoll, wenn auch die Zergliederung vor den Aufbau gestellt wird; beide Richtungen müssen aber in der

Einteilung gleichberechtigt angeführt werden. Es ergeben sich somit als Hauptgruppen

- a) die umschriebenen örtlichen Fehlbildungen der einzelnen Herzteile,
- b) die gekoppelten Fehlbildungen des Herzens.

In der ersten Hauptgruppe wird es die Aufgabe sein, die kleinste Formeinheit zu finden und abzugrenzen, die zu einer selbständigen Variation oder Abartung fähig ist; sie wäre als elementarer Baustein zu betrachten. Es ist wohl selbstverständlich, daß dabei eine topographische Anordnung des Stoffes natürlich erscheint. Genauer betrachtet ist das insofern mißlich, als sich die Teile des Herzens während der Entwicklung verschieben, ineinander aufgehen oder getrennt werden, wobei die Einzelteile ihre früheren Bezeichnungen beibehalten. Die jetzige Nomenklatur verhindert oft eine sinnvolle Bezeichnung, es wird mancher der hier gebrauchten Ausdrücke mit fortschreitender Erkenntnis gewandelt oder abgelehnt werden müssen.

In Anlehnung an die Darstellung der normalen Entwicklungsgeschichte soll mit der Sinuatrialregion begonnen und mit dem Blutstrom fortschreitend ein Herzteil nach dem anderen behandelt werden. Es entspricht dies auch der ursprünglich metameren Gliederung des Herzschauchs (KEITH, FISCHER, SPITZER).

Für die Gliederung ist weiter von Bedeutung der der Formlehre zugrunde liegende allgemein pathologische Vorgang (z. B. Wachstumshemmung, Überschußbildung, Verlagerung); seine Kenntnis wird zwar im einzelnen Fall nicht immer leicht zu gewinnen sein, die Verschiedenheit der Gestaltung wird aber gerade bezüglich der Hauptfrage nach der prospektiven Potenz von aufschlußreicher Bedeutung sein. Gleichzeitig ist damit eine Gliederung der Fehlbildungen eines Bezirks gegeben. Es erhebt sich mit dieser Aufgabe gleichzeitig die Notwendigkeit, die Keimesgeschichte zu berücksichtigen, denn das, was dort im fließenden Werden beobachtet wird, finden hier sich zuweilen in grotesker Erstarrung wieder.

C. Die Einzelmißbildungen des Herzens.

I. Mißbildungen der Sinuatrialregion.

1. Entwicklungsgeschichte.

Zu den hier als bekannt vorausgesetzten Deutungen der normalen Entwicklung hat SPITZER im Rahmen seiner Theorie Stellung genommen. Danach entspricht der Torsion (s. die spätere ausführliche Darstellung) am arteriellen Herzschenkel eine Gegentorsion im Cavagebiet, die sich in einem System von Falten (Septum spurium, Valvula venosa sinistra, Septum secundum) kundgibt, wodurch eine gegenuhrweise Drehung des Blutstroms bedingt wird. Aus den alten BORNSchen Modellen entnimmt SPITZER, daß tatsächlich, wie dies seine Theorie fordert, die Gegentorsion sich auf das Gebiet peripher von der Einmündung der Lungenvenen beschränkt, daß also die Vorhöfe ursprünglich nicht nebeneinander, sondern hintereinander geschaltet waren (s. Abb. 5a bei SPITZER). Der Cavavorhof rückt erst sekundär an die rechte Seite, wobei dann die Leiste

an der Enge zwischen den beiden Vorhöfen die erste Anlage des Septum primum abgibt. Die unpaare Lungenvene mündet proximal in den unteren Vorhof und nimmt an dessen Bildung weitgehend Anteil; der Sporn ihrer linken Mündungsseite bleibt als Crista terminalis erhalten und gewinnt eine gewisse Bedeutung in der Mißbildungslehre. SPITZER hatte nun angenommen, daß die linke Crista terminalis ein antimeres Gegenstück zu der rechten Terminalisleiste sei; PERNKOPF und WIRTINGER lehnen jedoch auf Grund ihrer embryologischen Forschungen diese Deutung ab, auch die Gegentorsion fanden sie nicht in dem von SPITZER angegebenen Sinne in der Keimesgeschichte verwirklicht. Als Ausgangszustand der ganzen Drallbewegung des Herzschlauchs ist vielmehr ein sog. Formdrall (d. i. die anlagemäßige, spiralförmige Drehung der Herzleiste, im Gegensatz zu dem Bewegungsdrall, der durch Wachstumsbewegung erzeugt wird und den Formdrall modifizieren kann) der Haupt- und Nebenleiste im sinuatrialen Gebiet von minus 180° anzusehen, so daß also die Hauptleiste vom rechten Horn des cavopulmonalen Sinussporns über die dorsale Vorhofswand (daselbst als erste Anlage des Septum primum) zum linken Kissen des Ostium atrioventriculare verläuft. Die weitere Krümmung des Herzschlauchs vermindert diesen Formdrall des Vorhofgebietes von minus 180° auf minus 90° . Dieser letztere Bewegungsdrall ist der von SPITZER vorausgesetzten isogonalen Gegentorsion von minus 180° aber genau entgegengesetzt, er geht auch nicht peripher von der Lungenvenenmündung, sondern in der Nähe des Ohrkanals vor sich. Erst später wird dann, nach PERNKOPF und WIRTINGER, der Sinus venosus in das Vorhofsgebiet eingezogen.

Die geschilderten Unterschiede in der Deutung und die Schwierigkeiten einer genauen plastischen Nachbildung dieser Vorgänge erschweren das Verständnis mancher Fehlbildung und lassen erwarten, daß von seiten entwicklungsgeschichtlicher Forschung noch manche Berichtigung und Klarstellung erfolgen wird.

2. Einteilung, Beschreibung und Deutung der Mißbildungen.

Die bisher beobachteten Formabweichungen sind meist umschriebener Natur, bei den wenigsten wird der Aufbau beider Vorhöfe beeinflusst, dementsprechend läßt sich auch eine Einteilung nach anatomisch-topographischen Gesichtspunkten leicht durchführen, sie berücksichtigt also, das sei hier hervorgehoben, nur die Zustände am fertigen Herzen, während die entwicklungsgeschichtlichen Zusammenhänge bei den einzelnen Formen erläutert werden sollen. Es bilden also die Scheidewanddefekte eine besondere Gruppe, obwohl ganz verschieden geartete embryonale Vorgänge ihre Voraussetzung sein können.

A. Fehlbildungen der Vorhofscheidewand.

a) **Die Defekte.** Seit entwicklungsgeschichtlich die Bildung des Septum atriorum aus seinen Teilen, dem Septum primum et secundum, sowie der Valvula venosa sinistra beschrieben wurde, konnten fast alle embryonalen Stufen fortschreitender Wandbildung in mißgebildeten Herzen nachgewiesen werden. Ihre Deutung birgt keine in diesem Zusammenhang anfallenden Probleme mehr. Im neueren Schrifttum werden

sowohl Fälle von persistierendem Foramen primum [JONEN (1928), PANCOTTO (1929), DAVIDSOHN (1930), RÖSLER (1934)] als auch von persistierendem Foramen secundum [DRESSLER und RÖSLER (1930), COSTA (1931)] beschrieben; ich selbst sah von beiden Formen mehrere Fälle und fand die anatomischen Angaben der Handbücher bestätigt.

Sehr selten ist dagegen eine Öffnung zwischen beiden Vorhöfen über dem Foramen ovale (Abb. 1). Die älteren Fälle des Schrifttums (PEACOCK, HEPBURN, WAGSTOFFE, PALTAUF) weisen eine auffallende Übereinstimmung der Befunde auf. In den letzten Jahren konnte ich nur bei CLEAVE (1931) eine gleiche Beschreibung finden, ich selbst (s. Virchows Archiv) sah bei einem 40jährigen Mann denselben Defekt.

Durchweg handelt es sich dabei um eine Lücke in der Scheidewand, deren hintere und obere Begrenzung mehr flächenhaft gestaltet ist und von Teilen der oberen Hohlvene gebildet wird, welche mit ihrer Mündungsöffnung über dem Septumdefekt „reitet“. Gleichzeitig, und zwar in jedem Fall, münden ein oder mehrere Lungenvenenäste der rechten Seite in den rechten Vorhof oder gerade in der Ebene des Defektes, während im übrigen die Herzen wohlgebildet waren, nur bei CLEAVE persistierte noch die linke obere Hohlvene und verlief vor den übrigen Gefäßen.

Die Deutung PALTAUFs hat ihre Gültigkeit behalten und ist von den späteren Befunden immer wieder bestätigt worden. Danach ist der Septumdefekt bedingt durch die fehlerhafte Mündung der rechten Pulmonalvene, die gerade im Bereich des Septums sich eröffnet und durch Dehiszenz der vorderen Wand auch zu dem rechten Vorhof Beziehung gewinnt.

b) Fehlbildungen im Bereich des Foramen ovale. Auch hier finden sich die mannigfachsten Formabweichungen, die zumeist auf krankhafte Veränderungen der Druckverhältnisse in den Vorhöfen zurückgeführt werden müssen. Über einen kongenitalen Verschuß der Öffnung berichtet LEHMANN (1927), während CLAASSEN (1927), LANG und POSSELT (1934) eine aneurysmatische Vorwölbung der Fossa ovalis in den linken Vorhof sahen. BARTSCH und POSSELT (1934) veröffentlichten Beobachtungen über 19 Fälle von aneurysmaartiger Vorwölbung des membranösen Anteils der Vorhofsscheidewand gegen den rechten Vorhof, die durch den ungleichmäßigen Durchbruch der beiden Seiten bedingt war. Die Verfasser bestätigen damit die Untersuchungen H. MÜLLERS (1931), der eine solche Vorwölbung nach rechts bei Mitralfehler und muskulärer Insuffizienz der linken Kammer fand. Genau umgekehrt liegen natürlich die Verhältnisse etwa bei chronischem Lungenemphysem mit Hypertrophie der rechten Kammer.

Streng genommen handelt es sich bei diesen Aussackungen im Verlauf erworbener Krankheiten gar nicht um Fehlbildungen, doch sind sie als Grenzfälle wertvoll, wenn wir die Mitteilung von ACH (1922) verstehen

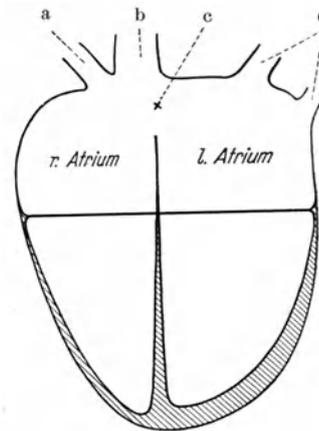


Abb. 1.
Schematische Darstellung des über dem Foramen ovale gelegenen Vorhofsscheidewanddefekts bei abnormer Mündung der rechten Lungenvene in den rechten Vorhof. Der Defekt ist entstanden durch Dehiszenz der Vorderwand der Lungenvene. a rechte Lungenvene; b obere Hohlvene; c abnormer Scheidewanddefekt; d linke Lungenvenen.

wollen, der bei einer 67jährigen Frau eine sehr große Fossa ovalis mit starker Fensterung der Valvula fand, die durch Stauung bei Mitralkstenose entstanden war. Es vermag also intra- oder extrauterin allein durch übermäßigen Druck ein Septumdefekt im Bereich des Foramen ovale zu entstehen. Häufig sind Lückenbildungen am Rande, seltener zentral.

B. Fehlbildungen des linken Vorhofs.

Die Mannigfaltigkeit der Zahl und topischen Lagerung einzelner Lungenvenenäste soll hier vernachlässigt werden, vielmehr bilden die eigentlichen Anomalien zwei Gruppen, die beschreibend sich sehr wohl und deutlich trennen lassen, bei denen jedoch die entstehungsgeschichtliche Deutung manche Übergänge aufzuzeigen vermag.

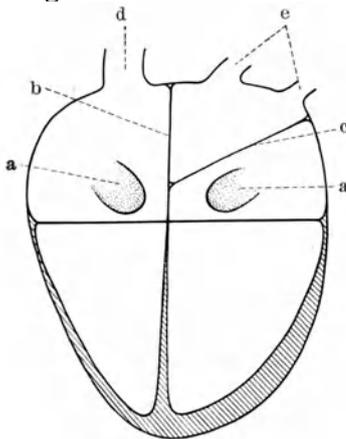


Abb. 2.
Schematische Darstellung des Verlaufs einer anomalen Scheidewand des linken Vorhofs. Durch dieselbe wird der Vorhof in zwei Hälften geteilt, in deren obere die Lungenvenen münden, deren untere das Herzohr trägt und sich in den Ventrikel öffnet. a Herzohren; b normale Scheidewand; c abnorme Scheidewand; d obere Hohlvene; e Lungenvenen.

a) Anomale Septenbildung. Unter der oberflächlichen und nichtssagenden Bezeichnung „cor triatriatum“ finden sich im älteren Schrifttum zahlreiche Fälle, die hierher zu zählen sind (FOWLER, PATTEN-TAGGART, STÖBER, GRIFFITH, PREISS, MARTIN, BORST, HOSCH, WILLIAM und ABRIKOSSOFF). Bei einer gewissen Variabilität weisen sie doch eine Regelmäßigkeit des Befundes auf, die auch bei neueren Beobachtungen [HAGENAUER (1931), TANNENBERG (1931), FABER (1934)] bestätigt wurde.

1. Anatomischer Befund. Der linke Vorhof wird durch ein Septum geteilt, das oberhalb des Eingangs zum Herzohr und unterhalb der Einmündung der Lungenvenen verläuft (Abb. 2). Die Teilung ist ungleichmäßig, insofern als meist ein größerer oberer und ein kleinerer unterer Teil geschieden wird. Diese Trennung, die erscheint für die Deutung wichtig, entspricht den beiden stammesgeschichtlich verschieden alten Anteilen des linken Vorhofs. Im einzelnen ist die Ausgestaltung der Membran verschieden: sie kann völlig intakt sein (STÖBER) oder eine teils kleinere, teils sehr ausgedehnte Öffnung aufweisen. Ich sah einen Fall, wo bei einem 48jährigen Mann von der hinteren Umrandung des geschlossenen Foramen ovale ein etwa stricknadeldicker, weißlicher, sehniger Strang nach links vorne zur oberen Begrenzung des Herzohreingangs zog (s. Abb. Virch. Arch.) und deutete ihn als Rest des oben geschilderten Septums, es vermag somit letzteres weitgehend zu schwinden.

2. Theoretische Deutung. Es stehen sich zwei grundsätzlich verschiedene Erklärungsversuche gegenüber. Der ältere, von BORST gefaßt und neuerdings von FABER wieder verteidigt, geht von einer fehlerhaften Mündung der Pulmonalvene aus, die stark nach rechts in den Raum zwischen Septum primum et secundum verlagert sei, durch ihre Erweiterung einen dritten Vorhof vortäusche, gleichzeitig aber das Septum primum nach links hin abdränge. Es wäre also danach die eigenartige Membran das eigentliche Septum primum, die Öffnung darin das Foramen

primum, rechts von diesem mittleren Vorhof dehnte sich das Septum secundum, welches aus eigener Kraft einen völligen Abschluß nach dem rechten Vorhofe hin herstellen müßte. Zu dieser Vorstellung paßt jedoch nicht die Tatsache, daß in den meisten Fällen das Innenrelief des rechten Vorhofs völlig normal gestaltet war, daß insbesondere die Fossa ovalis und der Limbus Vieussenii ausgeprägt gebildet beschrieben werden. Das ist aber doch nur möglich, wenn die beiden Septen primum et secundum in normaler topographischer Lagerung zueinander sich entwickeln konnten. Außerdem fand STÖBER, daß das Septum primum in seinem Fall gar nicht bis zum Ohrkanal herabgewachsen, sondern über dem Foramen ovale mit dem Septum secundum verwachsen war, was auch mit den feststehenden entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen sich schwer in Übereinstimmung bringen läßt.

Ich möchte deshalb HAGENAUER zustimmen, der auf die Unstimmigkeiten obiger Theorie hinweist. Er selbst gründet in seiner Deutung auf SPITZERs Ansicht von der primären Hintereinanderschaltung der Vorhöfe (s. oben). Wenn die Lungenvene spitzwinklig in den primitiven Hauptvenenstamm einmündet, so kann sekundär ihre Mündung durch Verklebung der Wandblätter zum Verschuß gebracht werden. Der Gefäßsporn zwischen dieser Vene und dem rechten Anteil des späteren Vorhofs ist aber die erste Anlage des Septum primum, das sich völlig normal entwickelt, wobei es die obliterierte Mündung mit sich nach abwärts zieht. Dabei glaube ich, daß es gar nicht nötig ist, auf eine Hintereinanderschaltung der Vorhöfe im Sinne SPITZERs zurückzugreifen, weil alle Befunde sich aus der einfachen, umschriebenen Obliteration der kurzen Lungenvenenmündung erklären. Der dritte Vorhof ist also der Lungenvenenstamm, der passiv ausgeweitet und zu einem besonderen Teil des Herzens umgestaltet wurde.

b) Sogenannte falsche Sehnenfäden des linken Vorhofs. Im vorigen Abschnitt konnte ich darauf hinweisen, daß durch weitgehende Obliteration eines abnorm angelegten Septums schließlich ein sehnenfadenartiges Gebilde entstehen kann, dessen Deutung nur durch vergleichende Betrachtung gelingt. Ähnliche Fälle finden sich von PRZEWSKI und ROLLESTON beschrieben.

Eine zweite Gruppe von Chordae tendineae spuriae atrii sinistri [KLEINE (1927)] zieht von dem unteren oder vorderen Rand der Valvula foraminis ovalis zum vorderen oder hinteren Mitralsegel, um daselbst mit dem Schließungsrand zu verschmelzen oder sogar in einen Sehnenfaden der Segelklappe überzugehen (BIESIADIECKI, FEIGL, HOSCH, FRIZZI, SPRING, ASCHOFF, KLEINE, BREDT); in einem besonders gearteten Fall von SCHWEIKART (1935) war ein Sehnenfaden infolge starker Dehnung des Vorhofs bei Mitralsegmentose an der Ansatzstelle im Bereich der Valvula foraminis ovalis abgerissen und nach unten geschlagen. Sein unteres Ende inserierte in dem Winkel zwischen vorderem und hinterem Mitralsegel (s. auch KLEINE).

Eine befriedigende Deutung ist zur Zeit noch nicht möglich. Die Vermutung, es möchte sich um einen organisierten Thrombus im Gefolge einer fetalen Endokarditis handeln, muß wohl abgelehnt werden. Auch eine direkte Verlängerung der Valv. foraminis ovalis, also des Septum primum ist sehr unwahrscheinlich, zumal für die Fälle, bei denen der

Strang in einen Mitralsehnenfaden übergeht. Jedenfalls ist ein Zusammenhang mit umfangreicheren und komplizierteren Herzmißbildungen auszuschließen.

SPRING deutet die valvulären (d. i. zum Mitralsegel ziehenden) Sehnenfäden aus der Tatsache heraus, daß sie zu Abkömmlingen der primitiven Kammermuskulatur (Sehnenfäden) in Beziehung treten, als Hemmungs- mißbildung, Überreste jenes Stadiums der Entwicklung, in dem die Muskelwand der Vorhöfe und der Kammern kontinuierlich ineinander übergehen, um erst später durch den keilförmig einwachsenden Annulus fibrosus getrennt zu werden.

C. Mündungsatresie des Sinus coronarius.

Die sehr spärlichen Mitteilungen über Anomalien des Sinus coronarius [BAUER (1896), OTT (1910), TANDLER (1913), PEELE (1932), GRAYZEL und TENNENT (1935), BREDT (1934)] lassen vermuten, daß die Entwicklung dieses Herzteils recht konstant vor sich geht, obwohl gerade hier ein Abschnitt des Gefäßsystems vorliegt, der phylogenetisch spät in das Herz einbezogen wurde.

Anatomisch beginnt der Sinus coronarius an der Stelle, wo sich die Valvula Vieussenii findet (TANDLER), oder an der Einmündungsstelle der Vena obliqua atrii sinistri (MARSHALLI) und endigt mit seiner Einmündung in den rechten Vorhof, daselbst begrenzt durch die Valvula Thebesii. Er liegt an der hinteren Querfurche des Herzens zwischen linkem Vorhof und Kammerteil und besitzt quergestreifte Muskelfasern in ringförmiger Anordnung.

Entwicklungsgeschichtlich ist er ein Teil, und zwar das linke Querstück des Sinus reuniens, das gesondert erhalten bleibt und nicht wie das rechte in die Bildung des Vorhofs einbezogen wird. Seine distale Verlängerung ist ursprünglich die linke Vena cava superior, die obliteriert und nur als schmaler bindegewebiger Strang (Lig. venae cavae sup. sin.) am Herzen des Erwachsenen noch sichtbar ist.

a) Anatomischer Befund der Fehlbildungen. Man kann die verschiedenen Fälle durchaus grundsätzlich als nur eine Abweichung betrachten, nämlich als Mündungsatresie im Bereich der Valvula Thebesii. Während der rechte Vorhof im allgemeinen gut entwickelte Innenarchitektur aufweist, fehlt die Thebesische Falte vollkommen; an der Mündungsstelle sieht man nur eine mehr oder weniger tiefe Nische, in deren Grund eine zarte Membran die Lichtung völlig abschließt. Ich sah dann in einem Fall noch eine zweite Mündung des Sinus direkt unterhalb des Limbus foraminis ovalis. Meist wird jedoch eine zweite Öffnung in dem linken Vorhof beschrieben (BAUER, OTT, GRAYZEL und TENNENT, BREDT), und zwar in der hinteren rechten Vorhofsecke unterhalb des Foramen ovale, so daß der Abfluß der Herzvenen in den linken Vorhof geleitet wurde. Es besteht aber noch eine andere Möglichkeit aus der Vena magna cordis das Blut abzuleiten, nämlich durch eine persistente Vena cava superior sinistra und Vena anonyma zur rechten oberen Hohlvene hin (TANDLER, PEELE).

Meist ist im übrigen das Herz vollkommen entwickelt, nur GRAYZEL und TENNENT fanden noch eine Tricuspidalatresie, ein weit offenes Foramen ovale, sowie den Abgang beider Kranzarterien von der Pulmonalis. Während die beiden letzteren Fehlbildungen sicher unabhängig

entstanden sind, könnte die Tricuspidalatresie bei der innigen topischen Beziehung in einem noch unbekanntem Verhältnis zur Mündungsatresie des Sinus coronarius stehen. Im allgemeinen jedoch sind beide Mißbildungen in ihrer Entstehung und Ausprägung unabhängig voneinander.

b) Die Frage der Entstehung. An dem Charakter der Mündungsatresie als Fehlbildung kann nicht gezweifelt werden, in keinem Falle fanden sich Reste einer Entzündung, die ja auch sehr unwahrscheinlich gewesen wäre. Selbst der Mangel der Thebesischen Falte kann nur in diesem Sinne gedeutet werden. Da nun ein völliger Abschluß des venösen Herzfleischblutes zu schwersten Herzstörungen und zum intrauterinen Fruchttod führen muß, sind nur diejenigen Herzen lebensfähig, bei denen ein zweiter, wahrscheinlich erst sekundär entstandener Abfluß zu den Herzhöhlen geschaffen wurde.

BAUER führt in seiner Erklärung dieser zweiten Öffnung die Auffassung BENEKES an, wonach durch den Zusammenprall zweier ungleich starker Blutströme, nämlich der großen Herzvene und der linken oberen Hohlvene die Mündung des Sinus coronarius geteilt und schließlich durch das Vorhofsseptum die Hälfte je einem Vorhof zugewiesen wurde. Sodann würde als Folge der Obliteration der linken Hohlvene auch ein Verschuß der rechtsseitigen Mündung zustande gekommen sein.

Gegen diese Deutung spricht nicht nur der Befund, daß tatsächlich nur die Mündung verschlossen ist, sondern auch die Tatsache, daß es sich um eine überaus seltene Abweichung von der Norm handelt, während doch die geschilderten Strömungsverhältnisse in jedem Herzen beobachtet werden müßten. Darüber hinaus ist auch, wie später noch dargetan werden soll, der Einfluß rein mechanisch wirkender Kräfte in der Ontogenese in diesem Ausmaße sehr unwahrscheinlich. Über das eigentliche Wesen und die Ursache dieser Fehlbildung wissen wir eben nicht mehr als von jeder anderen Herzmißbildung.

Es bleibt weiter die Frage nach der Entstehung der zweiten Öffnung in den linken Vorhof. Entwicklungsgeschichtlich bestehen in keiner Phase Beziehungen zwischen dem linken Sinushorn und dem linken Atrium, so daß die Vorstellung der Persistenz einer embryonalen Öffnung abgelehnt werden muß. Dagegen finden wir an normalen Herzen Anastomosen zwischen den Venae minimae cordis (Thebesii) und dem Sinus coronarius einerseits, zum anderen aber stehen diese Gefäßchen auch mit der Vorhofslichtung beider Herzhälften in Verbindung, so daß die Annahme, bei Verschuß der Sinusmündung werde eine solche Anastomose erweitert und zur neuen Strombahn ausgestaltet, sehr naheliegend ist. Selbstverständlich handelt es sich dabei um Vorgänge am wachsenden Herzen.

SPITZER (1923) sah in seinem 6. Fall die Vena magna und media cordis gesondert nebeneinander in den rechten Vorhof münden und deutete dies als „teratologische Weiterbildung dieser Emanzipation (i. e. vom Sinus coronarius) der Herzvenenmündungen, also als einen phylogenetischen Prämaturationismus“. Die gleiche Vorstellung wendet er auch — in seiner Kritik (1927) — auf den Fall von PERNKOPF an, bei dem der Sinus coronarius ganz fehlte und die persistierende linke obere Hohlvene weit getrennt von der Vena cava inferior mündete. Hier wie dort ist also das

Sinusquerstück in die Bildung der Vorhofswand einbezogen worden, ganz entsprechend dem Schicksal des rechten Horns, das normalerweise in den rechten Vorhof geht.

So schwierig es auch erscheint, allein auf Grund von Beschreibungen eine Deutung vorzunehmen, so glaube ich doch diese Auffassung SPITZERs ablehnen zu müssen, weil die in seinem Fall geschilderten Abweichungen noch durchaus im Bereich der Variationsbreite liegen und nicht einen Beweis für eine theoretisch so sehr anzuzweifelnde Vorstellung, wie es der „phylogenetische Prämaturationismus“ ist, abgeben können. Der Fall PERNKOPF soll im anderen Zusammenhang noch erwähnt werden.

BASU (1932) sah ein vollkommenes Fehlen des Sinus coronarius sowohl als auch eines Astes der Vena innominata bei Persistenz der linken oberen Hohlvene, die gemeinsam mit der unteren Hohlvene in den rechten Vorhof mündete. Auch CHLYRITSCH und KODAMA (1932) beschreiben in letzter Zeit Fälle von erhalten gebliebener linker Hohlvene mit Persistenz des linken Sinushorns.

D. Fehlbildungen des rechten Vorhofs.

a) **Strangbildung der Crista terminalis.** Erst in neueren Beschreibungen wird dieser Leiste, die einzelne Muskelbalken des Herzohrs mit der seitlichen Vorhofswand verbindet, mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Bei schwer mißgebildeten Herzen ist sie zumeist wohlgebildet, als entwicklungsgeschichtlicher Rest der Valvula venosa dextra wäre eine Beteiligung an Formabweichungen der letzteren jedoch durchaus denkbar. Tatsächlich sah KETTLER (1934) an dem Herzen eines 60jährigen Mannes eine derartige Veränderung: im rechten Vorhof fand sich eine große, tütenförmig ausgezogene Bindegewebstasche, deren basaler Teil als dünne Platte am Limbus fossae ovalis angeheftet war, von da nach abwärts lief und die ziemlich weite Eintrittsstelle des Sinus coronarius nach Art der Valvula Thebesii umfaßte, und schließlich genau wie die Valvula Eustachii um die Vena cava aufsteigend, „in einem starken, den Vorhof frei durchziehenden Muskelbalken aufzugehen“. In den gleichen Muskelstamm, der etwa 15 mm lang ist, endigt auch die vordere Taschenwand. KETTLER beschreibt diesen Muskelwulst kurz folgendermaßen: „Der fast drehrunde Muskelstamm steht isoliert wie eine senkrechte Säule rechts von den Mündungsstellen beider Hohlvenen und sendet zu der ihm benachbarten äußeren (d. i. rechten) Vorhofswand nur einen feinen (12 mm langen) Faden vom Dache des Vorhofs (rechts von der Cava superior), absteigend verwurzelt er sich mit dem Boden durch vielfache Muskelbündel und läßt ebenda die Membranttasche aus sich hervortreten. Er verläuft genau an der sonst der Crista terminalis vorbehaltenen Stelle.“

In dieser Beschreibung liegt schon die Deutung, daß nämlich hier die Crista terminalis sich von der Wand loslöste und frei durch die Lichtung des Vorhofs zog. Es lag ja eine ausgedehnte Fehlentwicklung der rechten Valvula venosa vor. KETTLER schlägt vor, diese Leiste in Vergleich mit der Crista terminalis als „Trabecula terminalis“ zu bezeichnen; dagegen möchte ich darauf hinweisen, daß der sprachliche Unterschied zwischen „Crista“ und „Trabecula“ zu gering ist, um die wesentliche Verschiedenheit

der Bildungen hervortreten zu lassen, vielmehr glaube ich, daß die abnorme Loslösung zur Bildung einer „Chorda terminalis“ führen kann.

In einem eigenen Fall (s. Abb. Virch. Arch.) habe ich eine isolierte Strangbildung im Bereich der Crista terminalis gesehen, während der Vorhof die übrigen Abkömmlinge der Valvula venosa und des Septum spurium keine Veränderungen aufwies. Der fast 1 cm dicke drehrunde Muskelwulst zog von der oberen Begrenzung des Herzohreingangs quer durch das Lumen unterhalb der oberen Hohlvenenmündung zur rechten hinteren Wand und setzte sich in kräftigen Fleischbalken fort. In Zusammenhang mit dem Fall von KETTLER glaube ich obige Deutung als gesichert betrachten zu können.

b) Membran- und Netzbildung. Als einzige Mitteilung des neueren Schrifttums über Septenbildung im rechten Vorhof wäre die Arbeit von GOMBERT (1933) zu erwähnen, dessen Beobachtung am Herzen einer 42jährigen Frau sich genau dem früher schon (s. MÖNCKEBERG S. 69) bekannt gewordenen Fall von STERNBERG (1913) anschließt. GOMBERT fand den rechten Vorhof verdoppelt, die beiden Höhlen erreichten je kaum Walnußgröße. Das trennende Septum verlief schräg von hinten außen oben nach vorn unten und medial, also entsprechend der Valvula Eustachii und zeigte in seinem hinteren Abschnitt ein kleinbohnen großes, scharfkonturiertes Loch, das beide rechten Vorhöfe verband. „Der mittlere Vorhof sieht aus wie eine nach vorn verlaufende keilförmige Verlängerung der Vene“ (d. i. untere Hohlvene), in seiner linken Wand findet sich eine Öffnung zum linken Vorhof, deren Umrandung das typische Relief des Foramen ovale aufweist.

Die Deutung STERNBERGS, es handle sich um eine falsch, d. h. zu stark rückwärts gelegene Einmündung der oberen Hohlvene, wodurch das Septum secundum nach rechts abgelenkt wurde und den Vorhof halbierte, modifiziert GOMBERT, indem er darauf hinweist, daß in seinem Fall die Vena cava inferior durchaus an richtiger Stelle mündete und daß der Verlauf des Septum doch ganz dem der rechten Sinusklappe entspreche. Tatsächlich war ja auch das Foramen ovale (Limbus und Valvula) wohlgebildet, es muß also doch zu einer Verschmelzung der beiden Hauptsepten gekommen sein. So spricht alles dafür, daß bei dieser Mißbildung ein ungewöhnliches Erhaltenbleiben der Valvula venosa vorliegt. Nur insofern stimmt GOMBERT der Auffassung STERNBERGS zu, als er von einer unvollkommenen Entwicklung des Septum secundum spricht, die wahrscheinlich durch die falsch geleitete Blutströmung der unteren Hohlvene bedingt sei, doch ist das für die allgemeine Deutung ohne Belang.

Diese Unterteilung des Vorhofs ist also ein Grenzfall jener zahlreichen Anomalien, die als

c) Netzbildungen der Valvula venosa dextra seit langem bekannt sind und unter der Bezeichnung „CHIARISCHE NETZE“ eine festumrissene Gruppe darstellen. Sie sind überaus häufig, weniger ausgedehnte Formen sind fast täglich im Sektionsgut zu beobachten. Das neuere ausländische Schrifttum enthält einige Darstellungen [WEBER (1920), DERVIEUX-LARNE-PIEDELIEVRE (1921), HELWIG (1932)] besonders eindrucksvoller Fälle, gelegentlich zusammen mit weiteren Herzmißbildungen. Die Deutung CHIARIS, von MÖNCKEBERG zusammengefaßt, ist zufriedenstellend.

E. Sogenannte Scheintransposition der Vorhöfe.

Daß die Vorhöfe bei Situs inversus des Herzens oder des gesamten Organismus eine spiegelbildartige Lagerung aufweisen müssen, ist selbstverständlich. Erst mit der Feststellung, daß einzelne Metamere des Herzschauchs, z. B. Ventrikelbulbusteil, eine isolierte partielle Inversion zeigen können, ließ sich die Frage aufwerfen, ob der Sinuatrialregion ebenfalls eine solche selbständige Fähigkeit zuzusprechen sei. Das ist nicht der Fall. Dagegen konnte die Verlagerung einzelner Venenmündungen in den falschen Vorhof beobachtet werden und gab Anlaß, diese Verlagerung mit der Transposition der arteriellen Ostien zu vergleichen. SPITZER (1923) spricht direkt von einer Transposition der Lungenvenenostien.

Er sah bei einem 5monatigen Kind (11. Fall) neben den großen, normal angelegten Körpervenen auch sämtliche Äste der Lungenvenen in den rechten Vorhof münden. Die Vorhofscheidewand wurde von zwei Leisten dargestellt, deren hintere untere links von der Mündung der unteren Hohlvene sagittal gestellt war und in topischer Beziehung dem Septum primum entsprach, während die zweite Leiste oben mächtiger und höher war und fast horizontal nach rechts ins Lumen vordrang; sie wird von SPITZER als hypertrophische linksseitige Crista terminalis (s. oben) gedeutet. Danach hat also gar keine Transposition der Lungenvenenostien stattgefunden, sondern allein durch Septenbildung an falscher Stelle wurden die Mündungen der verkehrten Seite zugeteilt.

PERNKOPF (1926) fand in einem Fall umgekehrt eine falsche Mündung beider Hohlvenen in den linken Vorhof, ist aber der Meinung, daß „eigentlich eine Transposition der Hohlvenenostien vorliegt“. Die Entstehung wäre so zu denken, daß bei einer ursprünglichen Hintereinanderschaltung der Vorhöfe (SPITZER) die „Abschnürung des Sinus venosus vom Vorhofsgebiet nicht in der typischen Weise erfolgt, die Formierung der Sinushörner vor allem unterblieben“ ist und schließlich der Sinus mit den einmündenden Venen atypisch in die Vorhöfe einbezogen wird.

Im ganzen ist diese Deutung recht spärlich, eine Umschreibung des Tatbestandes, so daß ich SPITZER (1927) in seiner Kritik zustimmen muß, der im Falle PERNKOPFs einen völligen Mangel des Vorhofseptums sieht mit einer Hypertrophie der rechten Crista terminalis. Beweisend kann hier die Beobachtung FABERS (1934) angeführt werden, der bei einem 4monatigen Säugling statt des eigentlichen Vorhofseptums eine niedrige sichelförmige Leiste sah, während im linken Vorhof links von den Lungenvenen ein zweimal so hohes Septum, das auch sichelförmig gestaltet war, die Vorhofshöhle teilte.

Die Auseinandersetzungen SPITZER-PERNKOPFs müßten das Ergebnis zeitigen, daß sich die in ihnen gewonnenen Erkenntnisse auch in verbesserter Namengebung kundtun. Der Ausdruck Scheintransposition ist verneinend und kann nicht befriedigen. Es liegt doch der Erscheinung ein zweifacher Vorgang zugrunde: die mangelhafte Entwicklung der eigentlichen Scheidewand und die übermäßige Entwicklung einer physiologisch flachen Leiste. Nach diesen Gesichtspunkten kann eine natürliche Einteilung und Bezeichnung vorgenommen werden.

II. Mißbildungen der Ventrikelregion.

1. Defekte der Kammerscheidewand.

Jener Anteil der Kammerscheidewand, der dem ursprünglichen spongiösen Maschenwerk des einheitlichen Ventrikelraums entstammt (BENNINGHOFF) kann in seinem Wachstum gehemmt werden und auf diese Weise einen Scheidewanddefekt entstehen lassen. Zumeist ist dann auch die Ausbildung des Bulbusseptums mangelhaft, es resultiert eine ungeteilte Kammerhöhle [CORTICCHIATO (1922), CASSIDY (1923), MILLS (1923), McCREA (1927), AUTOWKRATOW (1928), NUSSBAUM (1931), PETERS (1925)], die als Teilbild eines allgemein mißgebildeten Herzens unschwer zu deuten ist.

Seltener und eigenartiger ist ein Defekt im hinteren Teil der Scheidewand, der recht häufig gleichzeitig auch mit einem teilweisen Defekt des Vorhofseptums vergesellschaftet ist [GUNN (1927)], wodurch das Bild eines Ostium atrioventriculare commune persistens zustande kommt, indem die Klappensegel der venösen Ostien ineinander übergehen. Ich selbst sah dreimal diese Fehlbildung in typischer Form; sie läßt sich anatomisch einheitlich und leicht verständlich machen, ebenso dürfte die obige Deutung befriedigen.

2. Fehlbildungen im Bereich des Tricuspidalostiums.

Es ist auffallend wie gering die Neigung zu Entwicklungsstörungen im Bereich der Atrioventrikularostien sowohl der rechten als auch der linken Herzhälfte ist; und zwar nicht nur hinsichtlich der Zahl der im Schrifttum veröffentlichten Fälle, sondern auch hinsichtlich der Eigenart des anatomischen Bildes.

Wir können an der Tricuspidalis zwei Gruppen von Mißbildungen unterscheiden, die grundsätzlich verschiedene Bildungen darstellen, nämlich die Atresie des Ostiums und die Verlagerung und Mißgestaltung der Klappen. Für beide Formen hat das neuere Schrifttum Beispiele gebracht, ich konnte 4 zugehörige Fälle untersuchen.

A. Atresie des Tricuspidalostiums.

In den letzten 15 Jahren sind überraschend viele Fälle veröffentlicht worden [BENNER (1920), HÜBSCHMANN (1921), KUCKES (1922), SINZINGER (1929), LOCHOW (1928), TERPLAN-RIEHL-WEISS (1929), SMETANA (1929), GEISLER (1930), MINOR-BLACKFORD and HOPPE (1931), MURPHY and BLEYER (1933), BELLETH and STEWART (1933), GRAYZEL and TENNENT (1934), BREDT (1935)], so daß bei einer Übersichtsbetrachtung bereits sowohl hinsichtlich der anatomischen Veränderungen als auch hinsichtlich einer möglichen Entstehungsweise ein klares Bild sich gewinnen läßt.

1. Anatomischer Befund. In den rechten Vorhof münden die beiden Hohlvenen meist regelrecht und führen ihm das ganze Körperblut zu, infolgedessen ist er immer stark erweitert. Die Vorhofscheidewand ist stets defekt, sei es, daß das Foramen primum persistiert oder ein weit offenes Foramen secundum, oft ist das ganze Septum nur durch eine zarte sichelförmige Leiste angedeutet. Nach dem Ventrikel hin besteht gar keine Verbindung; an der Stelle, an der die Tricuspidalöffnung zu

erwarten wäre, findet sich eine Einziehung, die leicht verdicktes Endokard zeigt [MÖNCKEBERG (1924)], oder man sieht eine flache Delle und Nische ohne narbige Veränderung, aber in anderen Fällen ist „von einer seichten Einziehung, die in ähnlichen Fällen beobachtet wurde . . . hier nichts wahrzunehmen (GEISLER)“. Meist wird direkt eine dicke Muskelplatte, die Vorhof oder Kammer trennt, beschrieben, oder auch ein äußeres, ganz geschlossenes Querfell. Jedenfalls können wir auch ohne mikroskopische Untersuchungen Narben nach Entzündung mit Sicherheit ausschließen.

Die häufige Vergesellschaftung mit Pulmonalstenose und subaortalem Septumdefekt hat dazu geführt, eine gemeinsame, gekoppelte Entstehungsweise anzunehmen. Das kann nur sehr bedingt der Fall sein, denn tatsächlich besteht diese Koppelung nur in einer Regel mit Ausnahmen. Was die Stenose der rechten Kammer betrifft, so findet sich in der älteren Literatur (s. Angaben bei KUCKES) meist die Beschreibung eines Spaltes, einer rudimentären kleinen Tasche, eines bohnen- oder mandelkerngroßen Raumes, ich sah einmal einen schmalen Spalt, im anderen Fall eine etwa haselnußgroße Nische. GEISLER dagegen, dessen Fall überhaupt eine Sonderstellung einzunehmen scheint, beschreibt einen rechten Ventrikel, der stark bauchig erweitert und dessen Wandmuskulatur verstärkt war.

Die Pulmonalis selbst ist meist zart und weit, bei GEISLER sogar weiter als die Aorta. Die Klappen sind gehörig in Dreizahl ausgebildet, nur ASCHOFF sah eine Reduktion auf zwei, in meinem dritten Fall konnte ich den gleichen Befund erheben.

Der subaortale Septumdefekt ist in der weitaus größten Zahl vorhanden, HERXHEIMER erwähnt stets sein Vorkommen; in einem typischen Fall von Tricuspidalatresie konnte ich jedoch ein völlig intaktes Septum finden, durch das rechte und linke Kammer voneinander geschieden wurden. GRAYZEL und TENNENT fanden bei relativ weitem rechten Ventrikel im Septum nur zwei untereinanderliegende und für eine Sonde durchgängige Öffnungen. Das von SMETANA beschriebene Herz fällt etwas aus dem Rahmen der Norm, insofern, als neben der Tricuspidalatresie noch eine gekreuzte Transposition der großen Gefäße bestand [s. auch MÖNCKEBERGS Diskussionsbemerkung zu HÜBSCHMANN (1921)]. Außerdem wurde der Zugang zur Lungenarterie im linken Ventrikel durch wulstähnliche Gebilde eingeengt, darunter sah man ein klappenartiges Gebilde, das „rechts vorn mit dem rechten Papillarmuskel der vorderen Mitralklappe mittels eines breiten, dem Endokard anhaftenden Sehnenfadens in Verbindung steht und sich links in seiner Schmalseite an die Breitseite der Vorderfläche des vorderen Mitralsegels anlegt“. Der Befund des rechten Vorhofs war jedoch der gewöhnliche, die Stelle des fehlenden Tricuspidalostiums nicht durch entzündliche Veränderungen hervorgehoben.

Die Mitralsegel sind meist normal in Zweizahl vorhanden und wohlgebildet, nur HÜBSCHMANN sah fünf Segelklappen, und in dem eigenen ersten Fall fand ich die Mitrals in drei große Anteile gegliedert, während jede noch eine Unterteilung aufwies.

2. Theorien der Entstehung. Historisch betrachtet besteht ein Mißverhältnis zwischen der Einfachheit sowie der anatomischen Eindeutigkeit der Mißbildung und der Zahl verschiedener Theorien, deren jede meist im Anschluß an einen Einzelfall entwickelt wurde.

Sie sind mehr oder minder von Deutungen anderer Fehlbildungen beeinflusst und bringen dadurch zum Ausdruck, daß hier eine Abweichung allgemeinerer Art erwartet wurde.

a) Entstehung durch Fehlbildung der Vorhofscheidewand. MÖNCKEBERG schließt sich dieser von VIERORDT (1898) zuerst geäußerten Meinung an. Das ist schon äußerlich dadurch dokumentiert, daß er die Tricuspidalatresie in das Kapitel der Fehlbildungen des Vorhofseptums einreihet. Im einzelnen soll danach die Atresie dadurch zustande kommen, daß das Vorhofseptum beim Vorwachsen nach rechts „abweicht“ und das gemeinsame Ostium atrioventriculare nicht nach gewöhnlicher Art teilt, sondern dasselbe ganz dem linken Vorhof zuteilt. Da nun aber die Mitralis meist wohlgebildet gefunden wird, mußte in Anlehnung an KÜHNE die Hilfsannahme gemacht werden, daß gleichzeitig die Verschiebung des Ohrkanals nach rechts unterblieben sei. Woran ist aber die Rechtsabweichung des Septums zu erkennen? Der rechte Vorhof ist bis auf die Atresie des Tricuspidalostiums vollkommen wohlgebildet, der Sinus coronarius mündet an gehöriger Stelle, auch die Valvulae venosae sind ortszugehörig entwickelt und weisen Fehlbildungen ganz gewöhnlicher Art auf (CHIARISCHE Netzbildung in dem Fall von SMETANA), das Foramen ovale zeigt, falls kein größerer Scheidewanddefekt vorhanden ist, gehöriges Relief; der linke Vorhof andererseits fand sich in allen Fällen wohlgebildet, ebenso zumeist die Mitralis; es muß also die Teilung des Ohrkanals in normaler Weise vor sich gegangen sein. Die Verschiebung der Vorhofscheidewand glaubt MÖNCKEBERG aus der Tatsache entnehmen zu können, daß in vielen Fällen auch der rechte Ventrikel verkümmert sei, somit auch eine „Abweichung“ der Kammerwand stattgefunden haben müsse. Daß eine solche selbständige, völlig ortsfremde Entwicklung einer Scheidewand bei unveränderten Wandungen des gesamten Herzschlauchs unmöglich ist, wird ausführlich im Abschnitt über die Stenosen des linken Herzens dargetan werden.

b) Entstehung durch Mißbildung des Ohrkanals. KÜHNE hat, wie schon erwähnt, zuerst die Meinung vertreten, daß eine Fortentwicklung des ursprünglich links gelegenen Ostium atrioventriculare commune nicht eintreten und dadurch das normal entstehende Vorhofseptum zwei ungleiche Räume trennen könne. Als Ursache betrachtet er Entwicklungsstörung im Bereich der Leberanlage, durch die die Herzscheife mechanisch eine Drehung erfährt, deren Folge dann die Atresie des Tricuspidalostiums sei. Die Kleinheit des rechten Ventrikels ist als eine Folge der Ausschaltung aus dem Kreislauf aufzufassen.

Die Fälle des Schrifttums bringen keine Bestätigung dieser letzteren Annahme, es ist auch sehr unwahrscheinlich, daß eine solche grob-mechanische Ursache auf die Differenzierung des Herzzinnern einen Einfluß haben sollte.

c) Auch die Erklärung HÜBSCHMANNs kann nicht befriedigen, weil sie auf den anatomischen Befund nur zweier Herzen sich gründet und durch weitere Beobachtungen gerade wesentliche ihrer Gesichtspunkte widerlegt wurden. Er deutete die Mißbildung als eine Abschnürung des rechten Anteils des Truncus arteriosus von der Kammeranlage, kombiniert mit einem fast totalen Defekt des Septum ventriculorum. Der rechte Ventrikel ist also geteilt in seine beiden Anteile, in den eigentlichen

Kammerteil, der der linken Kammer einverleibt wird und in den Conus pulmonalis, der bei den mißgebildeten Herzen einen schmalen, spaltförmigen Ventrikel vortäuscht. In einigen Beobachtungen findet sich auch tatsächlich ein Innenrelief der Herzhöhlen, das dieser Annahme entspricht. Nicht verständlich ist aber auch der Zusatz HÜBSCHMANNs, wonach die Vorstellung der „Verschiebung des vorderen (ventralen) Septumanteils nach rechts auch auf die vorliegenden Fälle anwendbar“ sei. Das sind offenbar Zugeständnisse an jene allgemeine, wiederholt schon charakterisierte Vorstellung von selbständig sich bewegenden Scheidewänden des Herzschlauchs.

HÜBSCHMANNs Erklärung hat aber sicher keine allgemeine Bedeutung insofern, als Tricuspidalatresie auch bei völlig intakter Scheidewand oder gehörig entwickelter rechter Kammer (TERPLAN) mit subaortalem Septumdefekt (GEISLER) vorkommt, die Abschnürung des Truncus arteriosus also nicht den ursprünglichen und notwendigen Vorgang darstellen dürfte. Die weitere Annahme HÜBSCHMANNs geht dahin, daß eine abnorme Rechtsdrehung des Herzens zu der Zeit, in der das Septum arteriosum schon in die Lichtung des Ohrkanals vorgewachsen sei, erfolgt und nun die zarte Membran der Scheidewand mit der rechten Wand des Ostium atrioventriculare commune verwachse, es also gar nicht zur Bildung einer rechtsseitigen Öffnung kommen kann. Wir hätten also links vom unteren Rand des Vorhofsseptums die Abkömmlinge der gesamten ursprünglichen Endokardwülste zu erwarten. Tatsächlich waren in einem Falle von HÜBSCHMANN links auch fünf Segel vorhanden, aber im ganzen betrachtet ist das eine Ausnahme. Zumeist wird eine gehörige, wohlgebildete Mitralsegelklappe beschrieben, es muß also schon eine Teilung eingetreten und nachher erst die Differenzierung der Tricuspidalis unterblieben sein. Dabei ist es höchst unwahrscheinlich, daß grobe, äußere mechanische Einwirkungen ursächliche Bedeutung gewinnen.

d) Der SPITZER-SMETANAsche Erklärungsversuch. Das der Erklärung zugrunde liegende Herz (s. oben) zeigte eine Transposition der Gefäße bei Atresie des Tricuspidalostiums neben zahlreichen anderen Mißbildungen. SPITZER bezeichnet diesen und einen eigenen ähnlichen Fall als vierten Typus seiner Reihe der Transpositionen, der den höchsten Detorsionsgrad aufweist (s. ausführlich einen späteren Abschnitt). Danach ist die vorhandene Aorta als die wiedereröffnete, rechtskammerige Aorta zu betrachten, während der linke Aortenconus völlig obliteriert ist. Die eigenartig nach rechts scheinbar abgewichene Scheidewand wird als falsches Septum, gebildet von der hypertrophierten Crista aorticopulmonalis, dem rechtsseitigen Anteil des Bulboaurikularsporns und der vorderen Tricuspidalleiste gedeutet. Die Erörterung dieser Probleme wird in einem späteren Abschnitt erfolgen, hier soll uns nur die Entstehung der Tricuspidalatresie beschäftigen.

Nach SPITZER bewirkt die gegenuhrzeigermäßige Drehung des Herzschlauchs (Detorsion) eine Zwischenstellung der Crista supraventricularis zwischen der noch erhaltenen und leicht hypertrophischen hinteren Septumleiste und der ebenfalls verstärkten vorderen Tricuspidalleiste. Die Hypertrophie der beiden letztgenannten Leisten ist dabei als Wirkung der septenbildenden Kraft der Crista zu verstehen. Zwischen sich fassen sie aber das Tricuspidalostium, das auf diese Weise eingengt, schließlich

völlig komprimiert und zum Verschuß gebracht wird. So ist die Tricuspidalatresie die letzte Konsequenz in der Umformung des Herzens durch fortschreitende Detorsion.

Es scheidet aber für die hier aufgeworfene Frage nach der Entstehung der Tricuspidalatresie im allgemeinen der Fall von SMETANA aus, da er eine Sonderform darstellt. Die gewöhnlichen Beobachtungen zeigen gar keinen Anhaltspunkt für eine Detorsion, die Abschnürung des Conus pulmonalis kann auch nicht als neugebildete aus Crista aorticopulmonalis und vorderer Tricuspidalleiste bestehende Scheidewand aufgefaßt werden, da sie ja dann einen Aortenconus — nämlich den der rechtskammerigen Aorta — umschließen müßte. Vielmehr ist es wahrscheinlich, daß im Fall SMETANAs eine Tricuspidalatresie im Prinzip zufällig bei einem Herzen mit Transposition der großen Gefäße entstand.

e) Zusammenfassung. Der Verschuß des rechtsseitigen Atrioventrikularostiums geschieht nach erfolgter Trennung des Ohrkanals. Ob ursprünglich eine Eröffnung bestand, die später durch Verschmelzung der Endokardwülste erst verschlossen wurde, oder ob während der Entwicklung die physiologische Verbreiterung des Ostium atrioventriculare commune ausblieb (KÜHNE) läßt sich am fertigen Herzen, dem Endzustand entwicklungsgeschichtlicher Vorgänge nicht entscheiden. Theorien, die eine äußere mechanische Ursache aufzeigen zu können glauben, müssen abgelehnt werden.

B. Verbildung einzelner Segel der Tricuspidalis.

Abgesehen von den Variationen in der Zahl der Segelklappen, ihrer Form und der Deutlichkeit ihrer Begrenzung, findet man noch stärkere Verbildungen der einzelnen Segel selbst, die — wie die mikroskopischen Untersuchungen ergaben — keineswegs Restzustände nach Entzündungen, sondern, in Verbindung mit anderen gleichzeitigen Fehlbildungen des Herzens, Entwicklungsstörungen eigener Art darstellen. Die älteren Beschreibungen finden sich vollzählig bei HERXHEIMER und MÖNCKEBERG aufgeführt. Danach kann die Tricuspidalis zu einer ringförmigen, nicht differenzierten Leiste umgewandelt sein, bei gleichzeitiger Membranbildung im rechten Ventrikel.

In neuerer Zeit hat GUTZEIT (1922) ein Herz beschrieben, das eine umschriebene Anomalie nur eines Tricuspidalsegels zeigte.

Er fand an dem Herzen einer 26jährigen Frau neben einem Defekt im häutigen Teil der Kammerscheidewand eine Verkleinerung, Verdickung und Wulstung des mittleren Klappenzipfels. Die histologische Untersuchung erbrachte für eine Entzündung keinen Anhaltspunkt, es fanden sich in einem derben kollagenen Bindegewebe einzelne Zellen, die sich mit van Gieson gelbbraunlich färbten und von GUTZEIT als Muskelzellen gedeutet wurden.

Die Literatur zeigt keinen Vergleichsfall, so bleibt eine Erklärung zunächst recht hypothetisch. GUTZEIT hält diese Klappenanomalie für eine echte Hemmungsmißbildung, in dem Sinne, daß „durch irgendeine unbekannt Ursache das rechte Ende der verschmolzenen Endokardlippen, insbesondere ihr hinterer Teil, an Wachstumsenergie Einbuße gelitten hat“.

Ganz allgemein betrachtet wäre eine so umschriebene Wachstumsstörung (s. auch Mitralis) von großem theoretischem Interesse, weil sie gleichsam einen kleinsten Baustein im Mosaik möglicher lokaler Herzmißbildungen darstellt. Im gleichen Sinne müssen auch die Fälle gewertet

werden, in denen ein einzelnes Segel der Tricuspidalis eine zweite Öffnung mit segelartigem Gebilde aufwies (MÖNCKEBERG). Ich konnte im neueren Schrifttum und im eigenen Beobachtungsgut kein entsprechendes Beispiel finden.

C. Verlagerung der Segel der Tricuspidalis.

So übereinstimmend in der Art der Fehlbildungen sonst die beiden Atrioventrikularostien sich verhalten, eine von ihnen ist nur an der Tricuspidalis beschrieben und bereitet infolgedessen der Deutung recht erhebliche Schwierigkeiten. Bei HERXHEIMER finden sich die älteren Fälle zusammengestellt, in neuerer Zeit fand ich Beobachtungen von ARNSTEIN (1927) und GÖTZ (1933) beschrieben, ich selbst sah die Fehlbildung 1935 bei einem stark macerierten totgeborenen Kind.

Die Fehlbildung ist zumeist isoliert, andere Anomalien des Herzens sind Zufallsbefunde und stehen mit der hier erörterten Entwicklungsstörung in keiner Beziehung.

Das vordere Tricuspidalissegel setzt in gewöhnlicher Weise am Annulus fibrosus an, ist jedoch entweder herzsipitzenwärts mit der Ventrikelwand verwachsen und sonst noch verbildet (Götz, eigener Fall), oder es besitzt faltenartige Ausstülpungen, ist ungefähr trapezförmig und geht mit breiter Spitze ohne Vermittlung von Sehnenfäden in einen zarten Papillarmuskel über (ARNSTEIN). Das Besondere der Mißbildung besteht nun darin, daß stets das mediale und hintere Segel eine Verschiebung ihrer Ansatzlinie herzsipitzenwärts zeigen, und zwar entweder nach Art einer geschwungenen Linie oder aber die Ansatzstelle des medialen Segels biegt brüsk nach abwärts um und steht fast senkrecht, dabei entspricht ihr außen am Herzen der Verlauf des Sulcus anterior. Bei der ersteren Form wird durch die Verlagerung der Klappenansatzstelle der rechte Ventrikel in zwei Hälften geteilt, und zwar in eine obere, die gegen den Vorhof durch die Leiste des Annulus fibrosus abgesetzt ist, deren Wand sehr dünn, glatt und undifferenziert ist und die funktionell dem rechten Vorhof zugehört, sowie in eine untere Hälfte, die einen Teil des ursprünglichen Einstromungsgebietes darstellt, mit gewöhnlichem Innenrelief, zwar spärlich ausgebildeten, aber doch deutlich erkennbaren Papillarmuskeln. Die verlagerten Segel selbst sind mehr gefenstert, etwas vergrößert. In dem Fall von ARNSTEIN zog außerdem vom medialen zum vorderen Segel ein derber, dicker Sehnenfaden, der das Ostium also in zwei Hälften teilte.

Die zweite Form (Götz) erscheint demgegenüber komplizierter: vorderes und hinteres Segel zeigen den Ansatz am Annulus fibrosus¹, wobei das zweite, viereckig gestaltet, an seinem unteren und medialen Rand mit dem Endokard der Kammerwand verwachsen ist und in der Mitte eine etwa erbsengroße, am Rand wulstige Perforation aufweist. Hier ist allein das mediale Segel verlagert, und zwar im rechten Winkel zwischen Hinterwand und Septum, mit dem vorderen Segel steht es oben und unten in Verbindung. Die Papillarmuskeln sind im Bereich der

¹ In der Zusammenfassung sind Götz einige Fehler unterlaufen insofern, als er dort schreibt, auch das hintere Segel sei an seinem Ansatz verlagert und weise zahlreiche Perforationen auf; davon konnte ich in der ausführlichen Beschreibung nichts finden.

medialen Segel senkrecht zur Herzachse gestellt, die Herzspitze ist glatt, ohne das sonst deutliche Relief der Fleischbalken.

Die histologische Untersuchung des Falles ergab an den Klappen selbst völlig normale Strukturen ohne entzündliche Erscheinungen oder Reste früherer Entzündung. Besonders erwähnenswert ist aber der Umstand, daß Kammerhinterwand, Herzspitze, Kammervorderwand, sowie Crista supraventricularis ohne Endokard befunden wurden, es fehlte jede elastisch-fibröse Schicht, ebenso das Endothel.

Die Deutung der ersteren Form ist verhältnismäßig einfach, ARNSTEIN erblickt darin eine umschriebene Defektbildung der Muskelschicht im Bereich der hochgradigen Wandverdünnung der rechten Kammer. Es fehlt das trabekuläre Netzwerk, dessen Abkömmlinge erst mit den Endothelkissen des Ohrkanals die Klappen bilden, somit mußte eine starke Verkümmernng und Verlagerung des Segels eintreten.

Götz lehnt für seinen Fall diese Deutung ab und vertritt die Auffassung, eine Unterbrechung der Kontinuität der Endokardkissen sei die primäre Störung, die dann durch mechanische Strömungsverhältnisse und durch das Wachstum und die weitere Differenzierung des Herzens vergrößert und zum Ausdruck gebracht werde.

Eine Entscheidung erscheint bei der Seltenheit der hierher gehörigen Fälle zunächst nicht möglich. Es wird abzuwarten sein, ob tatsächlich in allen ähnlichen Mißbildungen eine Formkonstanz zu beobachten ist, die eine einheitliche Ursache erst erschließen lassen könnte.

3. Fehlbildungen im Bereich des Mitralostiums.

A. Sogenannte Verdoppelung des Mitralostiums.

1. Anatomischer Befund. Auch die neueren Beobachtungen [FOURNIER, LEGRAN, GARRA et CASTIGLIONI (1927)] haben die Bestätigung erbracht, daß sich die zweite Öffnung meist am inneren oder Aortensegel der Mitralis vorfindet. Nur BAUM (1926) sah sie am hinteren Segel. Sie ist etwa bohnen groß, ihre Wand meist glatt und von Sehnenfäden gespannt, die zur vorderen bzw. zur hinteren Papillarmuskelgruppe ziehen. Dieser Art wird ein verschlußfähiges Klappensystem geschaffen, wodurch der Begriff einer „Verdoppelung des Mitralostiums“ verständlich wird. GREENFIELD (s. HERXHEIMER) sah sogar zwei solche mit Klappen versehene Öffnungen in einem Mitralsegel. Dagegen fand PAUL (1930) an der Mitralis ein vorderes und ein hinteres Ostium, deren Segel je von einer vorderen und einer hinteren Papillarmuskelgruppe gespannt wurden.

2. Deutung der Entstehung. Die Erklärungsversuche des Schrifttums gruppieren sich um zwei Vorstellungen: Entstehung durch Zusammenwachsen der Endokardwülste oder Entstehung durch Perforation einer bereits gebildeten Klappe.

Die erstere Auffassung [DEGEN (1903)] wird allein schon durch genauere anatomische Zergliederung hinfällig, denn tatsächlich sind ja die Endokardwülste getrennt, es handelt sich um eine umschriebene Anomalie nur des einen Segels. Das gleiche gilt auch für die Erklärung CAMISAS (1912), der eine „Adhäsion entzündlichen Ursprungs bei Endokarditis annimmt.“ Schwieriger ist schon die Entscheidung im Falle PAULS, der beide Mitralsegel an ihrer Spitze verwachsen fand, ohne

Spuren einer Entzündung. Nach ausführlicher Besprechung des Schrifttums gelangte er zu einer Ablehnung sowohl der Exzeßtheorie (THILO, STUHLWEISENBURG) als auch der Entzündungstheorie (CAMISA) und deutet sie als Hemmungsbildung derart, daß die Verschmelzung der Endokardkissen fehlerhaft erfolgt, indem der laterale mit dem medianen Anteil zu einer Brücke vereinigt wird.

Für die anderen Fälle hat die Annahme eines Klappendurchbruchs mehr Wahrscheinlichkeit. Der Begriff der Perforation muß hier in weiterem Sinne gebraucht werden, also keineswegs als Endzustand etwa einer geschwübbildenden Entzündung oder einer mechanisch bedingten umschriebenen Gewebszerstörung; auch handelt es sich nicht um eine Überschußbildung [COHN (1896)] sondern um einen anatomischen Defekt als Ergebnis entwicklungsgeschichtlicher Hemmung und Fehlentwicklung in der Ausgestaltung der Mitralsegelklappen. Ursprünglich gewinnen zahlreiche Balken und Fasern des Muskelmaschenwerks Anschluß an die Endokardwülste des Ohrkanals, von denen schließlich nur die funktionierenden Papillarmuskeln und Sehnenfäden übrig bleiben. Dieser frühe Zeitpunkt muß als Ausgangszustand angesehen werden, indem also Fasern und Muskelbündel persistieren, die während der normalen Entwicklung verschwunden wären.

B. Abnorme Muskelplatte einzelner Segel.

Auch wenn im Schrifttum nur selten Beobachtungen hierüber niedergelegt wurden [ORSOS (1910), KROSS (1914), MÖNCKEBERG (1924), WILLER



Abb. 3. Blick auf das Aortensegel der Mitrals, auf dessen Ventrikelseite der vordere Papillarmuskel sich fortsetzt.

(1929)] muß man annehmen, daß Grenzfälle recht häufig vorkommen, aber wegen ihrer Bedeutungslosigkeit nicht mitgeteilt wurden. Stets war es der vordere Papillarmuskel, der sich auf die Kammerseite des Aortensegels der Mitrals fortsetzte, in einem eigenen Fall (s. Abb. 3)

ordneten sich die Fasern zu einer feinen Muskelplatte an. Das übrige Herz war völlig wohlgebaut.

Es dürfte sich um eine Hemmungsmißbildung handeln. Die Papillarmuskeln entwickeln sich aus den Konturfasern des ursprünglichen Schwammes der Herzmuskulatur in der linken Kammer, bestehen also bis zu den Endokardkissen des Ohrkanals hin aus Muskulatur, die erst sekundär sich in die bindegewebigen Chordae tendineae umwandelt. Unterbleibt diese Umwandlung, so ergibt sich das oben als Fehlbildung geschilderte Verhalten.

Auch hier wie bei der Besprechung der Tricuspidalsegel ist die Abgrenztheit der Anomalie von Bedeutung.

C. Netzbildungen im Bereich der Mitralsegel.

In einem ungewöhnlichen Fall sah TESSERAUX (1934) bei einer 45jährigen Frau am Aortensegel der Mitralis „ein netzförmiges Gebilde, das zum Teil an den zur Klappe ziehenden Sehnenfäden, zum Teil an dem vorderen Papillarmuskel ansetzte und auch mit einem feinen Faden mit dem hinteren Mitralsegel in Verbindung stand. Veränderungen, die an eine abgelaufene Endokarditis hätten denken lassen, fehlten“.

Im Schrifttum ist Ähnliches an der Mitralis nicht beschrieben, wohl aber finden sich vergleichbare Bildungen an den Klappenzipfeln des rechten Herzens. Die gemeinsame Deutung (TESSERAUX) als Hemmungsmißbildung, Überbleibsel der Teile der Endokardkissen und Muskelzüge, die ursprünglich das ganze Lumen des Ohrkanals bzw. der primitiven Kammerhöhle ausfüllen, dürfte richtig sein.

4. Stenosen und Atresien der linken Herzhälfte.

Eine Zusammenfassung aller angeborenen Anomalien des linken Herzens, die auf einer mangelnden gestaltlichen Entwicklung der Hohlräume und insbesondere der Ostien beruhen, erscheint aus zweierlei Gründen berechtigt: einmal wegen des in der überwiegenden Mehrheit zu beobachtenden gemeinsamen Vorkommens bei demselben Individuum, zum anderen aber wegen der wahrscheinlich einheitlichen Entstehungsursache und -art. Es sei auch darauf hingewiesen, daß diese Gruppe der Fehlbildungen in der Frage der sog. fetalen Entzündung die hauptsächlichsten Beweismomente zu erbringen vermochte; eine Entscheidung dieser Streitfrage, die in neuester Zeit wieder aufgegriffen wurde (WILLER, LAAS u. a.), wird sich aber nur herbeiführen lassen, wenn die anatomische Zusammengehörigkeit und genetische Verwandtschaft der Formen betont und zum Ausdruck gebracht wird.

Es können die einzelnen Teile des linken Herzens mehr oder minder deutlich allein erkrankt sein. Weitaus am häufigsten ist jedoch eine Kombination aller Formen vom linken Vorhof bis zum Aortenbogen hin, so daß man schlechthin von einer Stenose bzw. Atresie der ganzen linken Herzantimere sprechen kann.

A. Anatomischer Befund.

a) **Reine Aortenstenose.** Während Vorhof- und Kammerteil wohlgebildet bleiben, kann in einer Reihe von Fällen eine isolierte, oft hochgradige

Stenose oder häufiger noch Atresie nur des Aortenostiums gefunden werden. Die Aorta selbst ist immer ebenfalls stenosiert, ihre Verengung reicht vom Ostium bis zur Einmündung des Ductus BOTALLI, der stets sehr weit ist und durch den der gesamte große Kreislauf mit Blut gespeist wird.

Einen typischen hierher gehörigen Fall veröffentlichte SCHRADER (1928), dessen schematische Darstellung die Verhältnisse treffend kennzeichnet.

Die Vorhöfe und Kammer zeigten normale Innenstruktur und richtige Weite, die Mitralis wohlgebaute zwei Segel. Im Septum ventriculorum findet sich ein ovaler Defekt, desgleichen in der Scheidewand. Das ganze rechte Herz ist wohlgebaut, auch die Pulmonalklappen; die Arteria pulmonalis ist außerordentlich weit und steigt parallel mit der hochgradig verengten Aorta senkrecht in die Höhe, es fehlt also die normale Überkreuzung der beiden Gefäße. Das Aortenostium ist völlig obliteriert, während die Aorta ascendens für eine feine Sonde durchgängig ist. Der linke Ventrikel ist nicht vergrößert.

Als Beispiel für einen unvollkommenen Verschuß des Aortenostiums (hochgradige Stenose) sei das von LAHM (1928) beschriebene Herz angeführt, das zudem eine völlige Trennung der Vorhöfe und Kammern aufwies, ohne einen Scheidewanddefekt. Auffallend war hier die enorme Hypertrophie des linken Ventrikels, wenn man die entsprechenden Größenverhältnisse bei einer Atresie des Ostiums (SCHRADER) in Rücksicht zieht, ebenso die weißliche Endokardverdickung in der linken Kammer. Beide Veränderungen sind als Auswirkungen des bestehenden, gegen einen erheblichen Widerstand arbeitenden Kreislaufs mit Druckerhöhung zu verstehen, während bei Atresie der linke Ventrikel aus der Blutzirkulation ausgeschaltet bleibt und weder eine Wandhypertrophie, noch, wie ich in eigenen Fällen beobachten konnte, Veränderungen des Endokards zeigt. Ob die oft enorme Schwielenbildung der Herzinnenwand besonders bei hypoplastischem linken Ventrikel nicht doch auf eine abgelaufene Entzündung zurückzuführen ist, soll unten weiter noch erörtert werden.

Bei einem 51 Stunden alten Mädchen beschreibt MUELLER (1923) ein stenosiertes Aortenostium: „Die Klappen der Hauptschlagader stellen einen derben, sehnigen, für eine 3 mm dicke Sonde durchgängigen Ring dar, dessen Rand mit 6 etwa stecknadelkopfgroßen Wülsten besetzt ist. Ein Verschuß des Ringes scheint dadurch möglich zu sein, daß die 6 polypösen Wülste zusammengepreßt werden.“ Die Aorta ascendens wies einen Umfang von 8 mm auf.

An embryonale Bulbuswülste erinnert der Befund von DISSMANN (1932), der im Bulbus der Aorta 3 in der Längsrichtung des Gefäßes verlaufende Wülste beschreibt. Der hintere dieser Wülste wird nach dem Ventrikel zu breit und geht in ein etwa 4 mm breites Gebilde über, das fast das ganze Aortenlumen ausfüllt. Histologisch bestehen diese Leisten und Platten aus lockerem embryonalem Bindegewebe mit gleichmäßig verteilten, verästelten Zellen und metachromatisch sich färbender Grundsubstanz (s. auch ARIEL) ohne Blutungsreste, neugebildete Gefäße oder entzündliche Zellinfiltrate. Die Sehnenfäden der Mitralis waren kurz und dick.

Das Foramen ovale fand sich in eigenen 6 Fällen offen oder es bestand ein Vorhofscheidewanddefekt, die gleiche Angabe findet sich im Schrifttum, nur RUGE (1905), HERXHEIMER (1910) und LAAS (1935) beschreiben

kongenitalen Verschuß desselben. GRÄBNER fand unter 44 Fällen des Schrifttums nur 6mal einen Septumdefekt. Von den eigenen 6 Fällen, die allerdings bis auf einen eine Stenose des Ventrikels und der Mitralis aufwiesen, waren 3 ohne einen Scheidewanddefekt, während bei zweien ein gemeinsames Ostium atrioventriculare mit zum Teil völligem Scheidewanddefekt, bei dem letzten ein typischer subaortaler Septumdefekt bestand.

b) Stenose des linken Ventrikels. Es finden sich alle Stufen von der normalen Weite bis zu einem nur mikroskopisch nachweisbaren Spalt; MÖNCKEBERG (1924) betont mit vollem Recht, daß man erst nach Durchsicht mikroskopischer lückenloser Serienschnitte eine völlige Atresie oder Agenesie der Kammerhöhle behaupten dürfte. Wenn er aber für diese diagnostisch schwierigen Fälle dann den Ausdruck „Cor pseudotriloculare mit rudimentärem linken Ventrikel“ eingeführt haben möchte, so glaube ich diese irreführende und oberflächliche Bezeichnung ablehnen zu müssen, weil sie ja doch nur ein Eingeständnis und eine Festlegung mangelhafter Untersuchung darstellt.

Im einzelnen gleicht kaum eine Herzhöhle der anderen, so mannigfach sind die Abweichungen in der Gestalt und die Veränderungen am Endokard. Am häufigsten findet man kleine kugelige, hirsekorn- bis erbsgroße Herzhöhlen, deren Endokard weißlich-sehnig verdickt ist. Diese Verdickung der Herzinnenhaut erweist sich bei mikroskopischer Betrachtung [LAAS (1935)] als breiter Bindegewebsstreifen mit überaus deutlichem, vielschichtigem Geflecht elastischer Fasern; entzündliche Zellinfiltrate fehlen.

In anderen Fällen ist der Ventrikel spaltförmig, sein Endokard ist zart und wulstig, im Lumen findet sich bei der Sektion wenig Cruor.

c) Stenose und Atresie der Mitralis. Anatomisch meist als völlige Atresie (DUDZUS, BREDT) bei hochgradiger Ventrikelhypoplasie imponierend, stellt diese Mißbildung eine sehr seltene Form dar, weitaus seltener als die vergleichbare Tricuspidalatresie. Ist noch eine Öffnung vorhanden, so finden sich gelegentlich einfach gebaute, plumpe, verdickte Segelplatten. Stets ist auch der Vorhof bloß hirsekorn- bis erbsgroß, mit dem rechten Vorhof durch ein offenes Foramen ovale kommunizierend.

Eine besondere Form der Stenose beschreibt ARIEL (1930): „An der Grenze zwischen linker Kammer und Vorhof hängen von der Wand des letzteren ausgehend, ins Lumen der Kammer 3 geschwulstartige Gebilde mit höckeriger, unebener Oberfläche herab. Diese sind länglich, eiförmig und erinnern bis zu einem gewissen Grade an Blumenkohl. Jedes dieser Gebilde besteht aus einzelnen, verschieden großen, an der Basis zu einem gemeinsamen Körper verbundenen Lappen oder Zotten. An ihrem Rand sind alle drei Gebilde miteinander verwachsen, ein die atrioventrikuläre Öffnung stark verengendes Diaphragma bildend; von der der Herzkammer zugekehrten Fläche dieser Gebilde verlaufen kurze Sehnenfäden zu den Papillarmuskeln.“

Diese Veränderungen wurden am Herzen eines 2 Tage alten Knaben beobachtet, stellen also eine sicher kongenitale Bildung dar. Histologisch bestanden diese Zotten aus einem zentralen bindegewebigen Strang und zartem bindegewebigem Mantel, der sich aus einem filzartigen Geflecht feinsten präkollagener Fasern und einer metachromatisch färbaren Grundsubstanz zusammensetzte. Die übrigen Klappen waren mit

Ausnahme der Tricuspidalis, die ebenfalls in ihrem medialen Anteil ähnlich wie die Mitralis Verdickungen und polypenartige Aufquellungen zeigte, durchweg zart und frei von Veränderungen, die Ventrikel ohne Befund, das Septum völlig verschlossen.

MUELLER sah die Segel der Mitralis so stark geschrumpft, daß Schließungsrand und freier Rand zusammenfielen. Und schließlich beschreibt LAAS die Segel als „höckerigen, glasig-grauroten Wulst“. Sehnenfäden fehlten in seinem Fall (neugeborener reifer Knabe) völlig, die Klappe ging unmittelbar in das Fleischbalkensystem der Kammer über.

B. Die Entstehung der kongenitalen Stenosen und Atresien.

Die Mannigfaltigkeit des anatomischen Bildes läßt schon vermuten, daß sich kaum eine einheitliche Deutung der Entstehung und des Wesens dieser Mißbildungen geben lassen wird. Vielmehr scheinen sich drei Gruppen herauszuheben, die in ihren typischsten Ausprägungen sehr deutlich sich gegeneinander abgrenzen lassen, während bei den Zwischenformen die Beurteilung stark subjektivem Ermessen überlassen bleibt. Diese Trennung in Gruppen ist aber um so notwendiger, als sich daraus ergibt, daß es sich zu einem Teil gar nicht um Mißbildungen (Entwicklungsfehler eigener Art) handelt, sondern um Vorgänge, die allgemein pathologisch als Entzündung oder als geschwulstmäßiges Wachstum gewertet werden müssen.

a) Fetale Entzündung. Seit BARDELEBEN (1851) bei der Beschreibung eines typischen Falles kongenitaler isolierter Aortenstenose mit Bestimmtheit behauptete, daß „die Veranlassung eine adhäsive Entzündung des Ostium arteriosum des linken Ventrikels war, welche sich zu einer Zeit entwickelte, wo alle einzelnen Teile des Herzens schon in bleibender Weise fertig gebildet, aber noch sehr klein waren; vielleicht im 3. Monate“, sind gerade bei den Stenosen, mehr als bei anderen Herzfehlern, immer wieder entzündliche Vorgänge als Ursache dargestellt worden. Allerdings stand oft Annahme oder Ablehnung der entzündlichen Genese gegeneinander, ohne daß eine Entscheidung getroffen werden konnte. Erst die histologische Untersuchung [MÖNCKEBERG (1907), KOCKEL (1908), B. FISCHER-WASELS (1911), WILLER und BECK (1932)] entsprechender Herzen ergab den Beweis einer Entzündung, allerdings schon selbst bei der geringen Zahl der Mitteilungen in sehr verschiedener Form und Ausprägung.

So sah B. FISCHER-WASELS an dem Herzen eines mehrwöchentlichen Säuglings die Aortenklappen durch eine Endokarditis verdickt, ähnlich der rheumatischen Endokarditis des Erwachsenen, wodurch eine Stenose erzeugt wurde. Der Nachweis einer entzündlichen Entstehung stützt sich in seinem Falle auf das Vorhandensein ausgedehnter Nekrosen und Verkalkungen in den Papillarmuskeln, zellreicher Bindegewebsschwien im Herzfleisch, unregelmäßiger Endokardverdickungen und zahlreicher Leukocyten- und Lymphocyteninfiltrate.

Mönckeberg fand das Endokard als breite kernreiche bindegewebige Schicht mit dicht verflochtenen elastischen Fasern, darunter eine Zone reichlicher, prall mit Blut gefüllter Capillaren, von der sich bindegewebige Züge in die Tiefe erstrecken, die ebenfalls zwischen sich und die zarten Muskelbündel weite Blutgefäße fassen. Das übrige Myokard wies keine Veränderungen auf.

KOCKEL fand die Zeichen der Entzündung gerade an den verbildeten Aortenklappen selbst.

WILLER und BECK beschreiben bei ihrem ersten Fall in den verdickten Aortenklappen zahlreiche neugebildete Capillaren, in deren nächster Umgebung sich mehr als in dem

übrigen Klappengewebe Zellanhäufungen, und zwar Histiocyten und wenige Lymphocyten finden. Auch konnte Hämosiderin daselbst nachgewiesen werden. Im Bereiche des Ventrikels fehlten die entzündlichen Veränderungen, auch war die Muskulatur, abgesehen von einer geringgradigen Verfettung, unverändert.

Im zweiten Fall, der Veränderungen ausschließlich am linken Ventrikel und am Aortenostium zeigte, fanden sie das gleiche gefäßreiche entzündliche Gewebe mit völligem Verschuß des Ostiums, hier war jedoch auch das Endokard der Kammer verdickt, allerdings ohne zellreiche Herde, doch mit deutlicher Gefäßvermehrung. Bei entsprechender Färbung erwies sich diese Verdickung als überaus reich an elastischen, „busch- und strauchförmig“ angeordneten Fasern, wie dies für Reste parietaler Endokarditis charakteristisch sein soll.

Die Unterschiede der einzelnen Befunde könnten für die Deutung erst dann Schwierigkeiten bereiten, wenn man eine einzelne Veränderung (Muskelnekrose, Muskelschwien, gefäßreiches Granulationsgewebe) als Kriterium der Entzündung ansehen würde, dessen Vorhandensein für die Diagnose unerlässlich sei. So kommt z. B. B. FISCHER-WASELS zu dem Schluß: „Der Nachweis einer fetalen Endokarditis ist in erster Linie an der Herzmuskulatur zu führen, während die Herzklappenveränderungen vor allen Dingen mikroskopisch so wenig charakteristisch sind, daß hieraus die Diagnose kaum sicher gestützt werden kann.“ Demgegenüber weisen WILLER und BECK mit Recht darauf hin, daß dies nur eine besondere Form der möglichen Entzündung sei, daß aber in jedem einzelnen Fall die Ausprägung der Veränderungen art- und gradmäßig verschieden sein kann.

Wie bei dem erwachsenen Organismus häufig die entzündliche Gewebsreaktion sich an einem Ort geringeren Widerstandes findet, u. a. auch besonders häufig typische Herzklappenentzündungen beim Vorhandensein nur zweier Aortenklappen, so liegt es nahe, auch in den sicheren Fällen von fetaler Endokarditis eine primäre Entwicklungsstörung mit sekundär aufgepfropfter Entzündung anzunehmen. MÖNCKEBERG erwähnt diese Möglichkeit bei den Fällen von Aortenstenose ohne Septumdefekt, WILLER und BECK leiten für ihre Fälle diese Erklärung aus der Tatsache ab, daß die Aortenklappen zwar in normaler Weise angelegt waren, die Aorta ascendens jedoch sehr eng war und parallel mit der Pulmonalis verlief, daß somit „dieser Anomalie eine Abweichung des Truncusseptums zugrunde lag“.

Die Verengung der Aorta ascendens darf nicht als Mißbildung eigener Art gerechnet werden (s. unten). Vielmehr dürfte es sich um eine Anpassung des Gefäßrohres an die durch die Ostiumstenose bedingte Kreislaufbehinderung handeln. Auch die mangelnde Überkreuzung der Aorta und Pulmonalis kann andere Ursachen haben (s. unten), so daß der Beweis einer Entwicklungshemmung, die für die Lokalisation der Entzündung verantwortlich gemacht werden könnte, sehr schwer zu führen sein dürfte; bei den wenigen veröffentlichten Fällen ist dies nicht möglich.

Von Wichtigkeit scheint jedoch die Tatsache zu sein, daß alle erwähnten Beobachtungen — und dies sind die einzigen sicheren Fälle fetaler Endokarditis — nur im linken Herzen und auch hier bevorzugt an den Aortenklappen Entzündungsvorgänge zeigen; die älteren diesbezüglichen Angaben können ruhig übergangen werden, da erst eine mikroskopische Untersuchung die Diagnose der Entzündung erlaubt (WILLER und BECK), während den betreffenden Zahlenangaben

(ROKITANSKY, RAUCHFUSS, VIERORDT) nur makroskopische Befunde zugrunde liegen. Diese Tatsache, nämlich die ausschließliche Erkrankung des linken Herzens, ist ein Hinweis auf den mutmaßlichen Weg der entzündungserregenden Stoffe, die vom Nabelvenenblut durch das zumeist offene Foramen ovale zuerst in das linke Herz gelangen und daselbst gleich örtliche Reaktionen hervorrufen. Welcher Art diese Stoffe sind, ist nicht bekannt. Am nächstliegenden ist die Annahme einer spezifischen oder unspezifischen Infektion der Mutter. KOCKEL erwähnte in seinem Falle eine akute Bronchitis während der Gravidität, B. FISCHER-WASELS eine Influenza 6 Wochen vor der Geburt des Kindes, dagegen waren die anamnestischen Erhebungen MÖNCKEBERGS, WILLER und BECKs ohne Erfolg. Auch die Frage, ob es sich um bakterielle oder toxische Wirkungen handelt, ist zunächst schwer zu entscheiden, doch wird man bei weiteren experimentellen Forschungen auch an die Möglichkeit einer lokalen hyperergischen Entzündung bei intrauteriner Sensibilisierung denken müssen. Wiederholt wurde bei entsprechenden Fällen Gelenkrheumatismus der Mutter beobachtet (HANSEMANN, FEHLAUER).

b) Endokardhyperplasie. Der unter den anatomischen Befunden (s. oben) geschilderte Fall ARIELs wird von ihm als übermäßige Wucherung des Materials, aus dem die Klappen bestehen, also des embryonalen Endokardkissens, gedeutet. Da neben den Mitralsegeln nur noch das mediale Segel der Tricuspidalis völlig gleiche Veränderungen aufweist, ist diese Deutung sehr wahrscheinlich. Ihr schließt sich mit einem eigenen Fall auch DISSMANN an, der von einer „Hyperplasie und Exzeßbildung des Endokard“ spricht. Es fehlten auch histologisch die Zeichen einer Entzündung, überdies handelt es sich um einen Zwilling, dessen Zwillingspartner völlig gesund blieb; deshalb ist DISSMANN geneigt, diesen Fall als eine Art geschwulstmäßiges Wachstum aufzufassen und grenzt, in Anlehnung an POTOSCHNIG, seinen und ARIELs Fall als besondere Gruppe der kongenitalen Stenosen ab. Das ist zweifellos berechtigt, auch wenn das Wesen dieser eigenartigen Hyperplasie nicht näher bestimmbar ist, denn die Annahme POTOSCHNIGs, die Ursache sei eine größere Blutzufuhr zum linken Ventrikel, hat sehr wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Wir dürfen eher ein autonomes Wachstum voraussetzen, womit allerdings dann diese Gruppe von „Mißbildungen“ allgemein-pathologisch der Geschwulstlehre zugeteilt werden müßte.

c) Stenosen und Atresien durch Fehlentwicklung. Wenn wir alle den beiden vorhergehenden Abschnitten zugehörigen Fälle aus dem Schrifttum entnehmen, so bleibt eine ganze Reihe von Herzbeschreibungen übrig, die Fehlbildungen als Folge der gestörten Entwicklung zum Inhalt haben. Bei HERXHEIMER und MÖNCKEBERG finden sich die älteren Fälle zusammengefaßt, dort hat auch MÖNCKEBERG die Lehrmeinung über diese Form der Herzmißbildungen formuliert: „Daß es sich in diesen Fällen ebenfalls um eine Abweichung des Truncusseptums handelt, geht mit Sicherheit aus dem häufigen Fehlen der normalen Überkreuzung der beiden großen Gefäßstämme hervor.“ Auch die Hypoplasie des linken Ventrikels, die häufig dabei beobachtet wird, soll dem Grad der Ostiumstenose parallel gehen, denn sie sei bedingt „durch eine Abweichung des Ventrikelseptums nach links, die ihrerseits wieder in ursächlichem Zusammenhang zu bringen ist mit den durch die Aortenstenose

hervorgerufenen Zirkulationsstörungen“. Somit würde also zunächst durch die Unterentwicklung des Aortenostiums der Blutstrom gedrosselt und dadurch der linke Ventrikel gleichsam stillgelegt, worauf durch die mechanischen Kräfte des Blutdruckes von rechts her die Kammercheidewand während ihres Wachstums nach links hin „abgedrängt“ wird.

Diese Erklärung findet sich mehr oder minder treffend ausgeführt in fast allen älteren Erscheinungen des Schrifttums. Auch KUNG (1931) sieht in einer Abweichung der Scheidewand den eigentlichen der Mißbildung zugrunde liegenden Vorgang; in Anlehnung an frühere Untersuchungen ASCHOFFs ist er aber der Meinung, daß eine primäre Verschiebung des Atrioventrikularsystems vorliegt, das als „Bildner des Ventrikelseptums“ letzteres in falscher Richtung zur Entwicklung zwingt. SPITZER spricht ebenso in seiner Erwiderung, abgesehen von anders gerichteten Einwendungen, zustimmend von einer Verschiebung des Kammerseptums nach links, desgleichen eine Reihe von Autoren des letzten Jahrzehnts (LAHM, SCHRADER, MUELLER u. a.).

MUELLER leitet nach BENEKE die Klappenanomalien von der abweichend wirkenden Kraft der Blutwirbelströme ab: die vollkommene, hochgradige Stenose kommt danach dadurch zustande, daß unter dem Druck des von zwei Seiten (von oben aus der Pulmonalis durch den Ductus BOTALLI, von unten aus dem Ventrikel) anprallenden Blutes „die Klappen sich in eine sehnige Membran mit kleiner Öffnung umbildeten“. BENEKE (1921, 1927) versucht im großen Rahmen seiner Theorie vom „Wasserstoß als gewebstformende Kraft“ auch die Stenosen des Aortenostiums zu deuten, indem er darauf hinweist, daß „alle Veränderungen (d. i. Verschmelzung und Vermehrung der Klappen, sowie Stenosen im Sinne der sog. fetalen Endokarditis) wohl sicher mindestens in der Hauptsache auf die Anomalie der Wirbel zurückzuführen sind, welche in den Stämmen im Anschluß an das Einspritzen des Blutes vom Conus aus entstehen und meiner Ansicht nach . . . die mechanische Ursache des Klappenwachstums überhaupt abgeben“.

Wenn wir zur Prüfung dieser theoretischen Grundsätze die Einzelfälle der Mißbildungen betrachten, so gewinnen wir den Eindruck, als ob sich die Mannigfaltigkeit der Formbilder nicht in ein so einfaches Schema pressen ließe. Es finden sich anatomisch alle Übergänge von weiter Ventrikellichtung bis zum engen Spalt, vom großen Septumdefekt bis zur vollkommen entwickelten Scheidewand. Die Mitralis ist bei offenem oder geschlossenem Foramen ovale einmal völlig gehörig entwickelt (SCHRADER), das andere Mal hochgradig vergrößert. Was ist da die Ursache der Blutwirbelanomalie? Wodurch wird der Blutstrom abgelenkt? Es scheint mir vielmehr als würden diese mechanischen Strömungskräfte erst sekundär bei bestehender Fehlbildung modellierend wirken können, sei es durch Fortfall bildender Reize, sei es durch Erzeugung überschüssiger Leisten und Platten; auf jeden Fall dürfte der Einfluß dieses Faktors auf die Gestaltbildung des ganzen Herzens bei normalem und abweichendem Bauplan sehr gering sein, dafür spricht einerseits die starre formkonstante Entwicklung des Herzens, andererseits der Befund bei den zahlreichen Herzmißbildungen, die oft die schwersten Ablenkungen der Blutströme aufweisen, ohne daß sich eine entsprechende Auswirkung auf die Innenarchitektur der Herzhöhlen oder Herzklappen finden ließe.

LAAS bezeichnet die mangelhafte Abgrenzung der plumpen und wulstigen Aortenklappen als „dysharmonische Anomalie“ durch die dann alle anderen Veränderungen am Herzen bedingt seien, insbesondere die bestehende Endokardverdickung, die nicht durch erhöhten Druck allein, sondern durch „dauernde Drehung und flache Bewegungsausschläge“ zustande kommen.

Auf die Darstellung MÖNCKEBERGS^s hinweisend habe ich (1935) die übliche Auffassung von der Entstehung der Septumdefekte zu widerlegen versucht. Es lassen sich folgende Einwände erheben:

a) Während im allgemeinen bei Aortenstenose oder -atresie das Ostium stark verbildete Wülste oder Membranen aufweist, finden sich bei einzelnen Fällen doch deutlich voneinander gesondert drei Klappen gleichsam in Miniaturausgabe; gleichzeitig sind fast gesetzmäßig die halbmondförmigen Klappen der Pulmonalis regelrecht ausgebildet, gehörig in Form und Größe. Wie ist da eine Abweichung des Septum bulbi nach links glaubhaft zu machen? Müßte nicht das eine Gefäßostium ein Mehr an Klappenbildungsmaterial erhalten haben, während das andere nicht nur in der Menge, sondern auch in der Form der Klappen schwerste Störungen aufzuweisen hätte? Die beobachteten Tatsachen lassen sich nur so erklären, daß wir eine zu gehöriger Zeit erfolgte, völlig normale Trennung des Ostium arteriosum commune annehmen, bei der die distalen Bulbuswülste symmetrisch den großen Gefäßen zugeteilt wurden und daß nachher erst ein Unterschied in der Entwicklung und im Wachstum der normal angelegten Ostien und Klappen zutage trat.

b) Im gleichen Sinne lassen sich auch die Befunde an den Kranzgefäßen verwerten. Selbst bei völliger Atresie des Aortenostiums entspringen die Kranzgefäße dem Anfangsteil der hochgradig verengten Aorta, niemals aus dem Klappensinus der Pulmonalis, in die sie doch bei einer ungleichen Teilung des Truncus arteriosus communis verlagert sein müßten.

c) In den einschlägigen Arbeiten wird fast durchweg die Innenarchitektur der Ventrikel unberücksichtigt gelassen. So ist es zu verstehen, daß die notwendige Folge einer „Abweichung der Kammerscheidewand nach links“, nämlich die Vergrößerung und der Umbau der rechten Kammer gar nicht gesucht und erwähnt wurde; das ist nun auch durchaus verständlich, denn tatsächlich finden wir in allen Fällen ein durchaus charakteristisches, wohl vergrößertes, aber nicht vermehrtes Relief der rechten Herzkammer und, soweit es sich erkennen läßt, an der linken Seite der Kammerscheidewand gehörige Bildungen.

d) Das Atrioventrikularsystem wurde unverändert gefunden (KUNG). Auch wenn man der Meinung KUNGS^s, wonach das HISSCHE Bündel selbständig sich entwickelt, nicht folgt (s. unten BENNINGHOFF) ist es doch höchst unwahrscheinlich, daß von der normal entwickelten Vorhofswand her die spezifischen Muskelbündel einem abweichenden Septum folgend, also zunächst völlig neue Bahnen entlangwachsen sollen.

e) Die Stenose des Aortenrohres wird von MÖNCKEBERG ebenfalls als Folge der Deviation des Bulbus-Truncusseptums angesehen. Ganz gesetzmäßig finden wir eine Verengung der Aorta ascendens vom Ostium bis zur Einmündung des Ductus BOTALLI, der immer weit offen ist und der Aorta in rückläufigem Strom Blut zuführt. Die Ausdehnung der Stenose

läßt sich aber durch keinerlei Scheidewandverlagerung erklären, weil sie über den Bereich des Truncusseptums hinaus geht. Viel wahrscheinlicher ist die Annahme, daß es sich um eine Anpassung des Arterienrohres an die veränderten Kreislaufverhältnisse bei Stenose oder Atresie nur des Aortenostiums handelt. Von dem Teil ab, wo wieder eine entsprechende Blutmenge dem Aortenrohr zugeführt wird, finden wir ein weites Lumen mit wohlgebauter Wand.

Bei einer sog. Verschiebung der Truncuswand müßte doch, zumal bei gleichzeitiger Ostiumstenose, eine völlige Atresie bzw. Agenesie der Aorta zu beobachten sein, das ist jedoch in keinem Fall angegeben und konnte ich bei den eigenen Fällen nicht finden.

f) Der parallele Verlauf der großen Gefäße bei mangelnder normaler Überkreuzung wird von MÖNCKEBERG als ein Hauptkriterium für die Wandverschiebung angegeben. Ganz abgesehen davon, daß dieser Befund nicht konstant erhoben wurde (KUNG, GRÄBNER), glaube ich die Vereinfachung des Gefäßverlaufes auf einfache mechanische Weise erklären zu können. Bei Hypoplasie des linken Ventrikels mit Aortenstenose wird der rechte Ventrikel, besonders infolge der Arbeitshypertrophie seiner Wand, ganz von selbst mehr nach vorne und links zu liegen kommen und dadurch die physiologische Überkreuzung und spiralige Drehung von Pulmonalis und Aorta in einen mehr parallelen, senkrechten Verlauf verwandeln. Hinzu kommt noch die Enge der Aorta, die als zarter Strang in dem Raume erscheint, in dem sie zum Teil auch beim normalen Herzen zu finden ist, hier aber nun senkrecht in die Höhe zu steigen scheint.

g) Durch eine Abweichung der Scheidewände läßt sich die kombinierte Mißbildung einer Stenose des ganzen linken Herzens nicht verständlich machen. Denn es ist doch wahrhaftig „ad hoc“ gedacht, wenn MÖNCKEBERG die abgewichenen Scheidewände am falschen Ort zu einem völlig normalen Gebilde sich vereinigen läßt, nur weil er eben am mißgebildeten Herzen keinen Anhaltspunkt für die stattgehabten Abweichungen fand.

Zusammenfassend läßt sich meine Ablehnung dahin ausdrücken, daß es nicht zu verstehen wäre, wollte man annehmen, eine Scheidewand des Herzens könnte ohne Veränderung der Wand des Herzschauchs von einem normalen Ausgangspunkt in einer neuen, weder in der Stammes- noch in der Einzelentwicklung je angezeigten Richtung vorwachsen und sich mit fremden Herzteilen vereinigen. Der grundsätzliche Fehler liegt darin, daß eine völlige Verschiedenheit und Unabhängigkeit der Ausbildung von Herzwand und Septum angenommen und eine weitgehende Änderung des letzteren bei erhaltenem Herzrohr gefordert wird.

BENNINGHOFF hat demgegenüber gezeigt, daß sich aus dem Schwammwerk des Herzmuskels allmählich die Kammerscheidewand herausdifferenziert, und zwar aus mehreren sagittal gestellten Teilsepten. Dabei wird die Richtung der Scheidewand durch ein Eintauchen des linken vorderen Bulboaurikularsporns in die erwähnten Septen schon von vornherein bestimmt. Die Vorstellung, daß die Scheidewand emporwächst, ist überhaupt unzulässig, da die Scheidewand in der Weise entsteht, daß rechts und links von ihr die Kammerhöhlen sich ausweiten, es also gar nicht zu einem aktiven Wachstum, sondern mehr zu einem passiven Stehenbleiben kommt. Beim Ausweiten der Ventrikel wächst dabei das

Reizleitungssystem mit, es ist also von allem Anbeginn in seiner Lage bestimmt.

III. Mißbildungen der Bulbus-Truncusregion.

1. Entwicklungsgeschichte.

Wenn wir von den älteren Darstellungen (HIS, BORN) absehen, läßt sich im Schrifttum eine einheitliche Meinung über den Septierungsvorgang im Bulbus-Truncusgebiet nachweisen, die dahin geht, daß wir dabei 3 Abschnitte unterscheiden müssen: den proximalen und den distalen Bulbusteil, sowie den anschließenden Truncusabschnitt (TANDLER, MÖNCKEBERG). Die Trennung in proximalen und distalen Bulbusabschnitt hat ihre Berechtigung darin, daß der proximale Bulbusabschnitt in den Bau der Kammern einbezogen wird und sein Septum (nach FISCHEL) die Ausflußbahnen der großen Gefäße voneinander trennt, also auch die Pars membranacea septi ventriculorum bildet, während der distale Abschnitt tatsächlich schon zum Gefäßsystem gehört und den Anfangsteil der Aorta und Pulmonalis darstellt. In allen drei Teilen geht die Trennung durch eine Scheidewand in ganz bestimmter Weise vor sich.

a) Proximaler Bulbusteil. Er weist die zwei aufeinander zuwachsenden Wülste A und B auf, sowie den Wulst C. Wulst A und B bilden das Septum bulbi, das kammerwärts mit einem konkaven Rand endigt, hier aber mit seinem vorderen Teil in das Septum interventriculare übergeht. Bezüglich des Bulbuswulstes C findet sich keine Einheitlichkeit der Auffassung. SPITZER ist der Meinung, daß aus ihm im wesentlichen die Crista supraventricularis abstammt, tatsächlich weisen Querschnitte bei Kaninchenembryonen ein Y-förmiges Lumen auf. ASCHOFF wendet sich dagegen und vertritt die Ansicht, daß die ganze Crista aortopulmonalis von den Wülsten A und B gebildet werde. Es bestehen, auch in anderer Hinsicht bezüglich der unteren Begrenzung der Bulbuswülste noch Unklarheiten, die die Deutung der gerade in dieser Region häufigen und grundsätzlich wichtigen Fehlbildungen erschweren.

b) Distaler Bulbusteil. Hier finden sich vier längsverlaufende, paarweise einander gegenüberstehende Wülste (1—4), von denen 1 und 3 miteinander zu einer trennenden Wand verwachsen und an die Bulbuswülste A und B Anschluß gewinnen, während 2 und 3 flacher angelegt werden und allmählich verkümmern. Im untersten Teil aller vier Wülste entstehen als Endokardwucherungen die halbmondförmigen Klappen der Gefäßostien, die in einer später zu besprechenden Weise den beiden großen Gefäßen zugeteilt werden. Die Bulbuswülste 1 und 3 sind auch die Träger der Kranzgefäßknospen.

c) Truncusteil. Er ist jener Gefäßabschnitt, der sich distal an die Bulbusteile anschließt und durch das Septum aortopulmonale in die beiden Hauptschlagadern geteilt wird. Dieses Septum ist der herzwärts entwickelte und vorgeschobene Trennungssporn zwischen dem 4. und 6. Aortenbogen.

Sämtliche Wülste und Septen vom proximalen Bulbusseptum bis zum Septum aortopulmonale zeigen einen spiraligen Verlauf, so daß das Verhältnis der Gefäßwurzeln stromabwärts zueinander um 180° verändert wird.

PERNKOPF und WIRTINGER (1933) haben auf Grund umfangreicher Untersuchungen gerade dieser Region Befunde mitgeteilt und dieselben zur Grundlage einer völlig neuen Betrachtungsweise der hier vorkommenden Mißbildungen (Transposition der großen Gefäße) gemacht, so daß es notwendig erscheint, die Besonderheit ihrer Beobachtungen an dieser Stelle genauer hervorzuheben. Am gestreckt gedachten Herzschlauch lassen sich danach zwei einander gegenüberliegende Leisten (Haupt- und Nebenleiste) unterscheiden, die durch Verschmelzung in den einzelnen Herzabschnitten die Scheidewände bilden. Von dem Sinusmetamer des Herzschlauches an verlaufen diese Septen in einem Formdrall, sind also anlagemäßig heterogonial. Im Bulbus-Truncusabschnitt, der uns hier besonders interessiert, weist nun die Hauptleiste des Bulbus einen Drall von $+180^{\circ}$ auf, während das Truncusseptum ungedrallt frontal gestellt ist.

Durch die weiteren Bewegungen im Verlauf der Schleifenbildung des Herzschlauches wird das Bulbusseptum noch weiter spiralig gedreht, und zwar in einem ebenfalls positiven Bewegungsdrall von 90° , so daß jetzt ein Gesamtdrall von 270° besteht, während das Truncusseptum seine frontale Ebene ungedrallt beibehält. Der Drall des Bulbusteils bewirkt nun, daß die großen Gefäße aus den zugehörigen Ventrikeln hervorgehen, gleichzeitig wird der Bulbus in den Kammerteil jedoch einbezogen, wobei, infolge der Verkürzung, er einen Teil (150°) seiner Drehung verliert und nunmehr am fertigen Herzen einen Drall von 120° aufweist.

SPITZER sieht in dem einheitlichen Bulbusseptum das Ergebnis einer Verschmelzung von zwei ursprünglich getrennten Teilen: einem Septum aortico-pulmonale, das zwischen venösem und arteriellem Blutstrom angelegt wird, und einem Septum interaorticum, das eine rechtskammerige von einer linkskammerigen Aorta getrennt haben soll. Er bezieht sich dabei (s. später ausführlich) auf die Verhältnisse bei den Reptilien.

2. Vergleichende Anatomie.

Wie verhält sich nun vergleichend-anatomisch der Bulbus-Truncusteil?

Bei den Fischen findet sich die Ausflußbahn des Herzens reich gegliedert in einen Bulbus cordis, der mit Herzmuskulatur besetzt ist, und in einen Conus arteriosus, der reinen Gefäßcharakter aufweist. Im Bulbus cordis sind ganze Reihen von Wülsten oder Klappen (Haifische); doch bereits bei den Knochenfischen wird der Bulbus zurückgebildet und schwindet bis auf einen Klappenwirtel. Das gerade Bulbusrohr wird bei den Lungenfischen — wohl infolge ihrer besonderen Kreislaufverhältnisse — bajonettartig gekrümmt und in einen proximalen Abschnitt, ein queres Mittelstück und gerades Endstück geschieden. Statt der Klappenreihe findet sich eine durch die Krümmung spiralig angelegte Falte.

Die Amphibien zeigen an ihrem Kiemen-Lungen-Hautatmungsherz (BENNINGHOFF) einen Bulbus mit verschiedenen Abteilungen in mannigfacher Länge, meist jedoch spiralig gebogen, desgleichen das Bulbusseptum, während das Truncusseptum, das man hier schon als Septum aorticopulmonale bezeichnen kann, horizontal gestellt bleibt. Es besteht

noch ein zweites Septum im Truncusteil, das Septum medianum, das senkrecht zum Septum aorticopulmonale eingestellt ist und zur Hälfte ein Septum interpulmonale und zur anderen Hälfte ein Septum interaorticum darstellt.

Bei den Reptilien wächst nun dieses letzterwähnte Septum interaorticum herzwärts vor und verbindet sich mit dem Bulbuswulst, so daß bei weiterer Ausgestaltung die beiden für die Reptilien so charakteristischen Aorten entstehen, eine rechtskammerige, die venöses, und eine linkskammerige, die rein arterielles Blut führt. Ein gewisser Austausch findet durch das über den Ostien gelegene Foramen interaorticum (PANIZZAE) sowie durch eine dorsale Anastomose statt. Der Bulbus cordis ist ganz in die Wand aufgenommen, die Truncusäste entspringen direkt aus den beiden Ventrikeln, innerhalb deren sich auch die Scheidung der Blutarten vollzieht, „der Bulbusmechanismus der Anuren ist in die Kammer verlagert und mit den Mitteln der Kammer fortgeführt worden“ (BENNINGHOFF).

Der entscheidende Schritt der stammesgeschichtlichen Entwicklung wird bei den Vögeln getan, indem sich das Septum aorticopulmonale herzwärts in die Bulbuswülste A und B fortsetzt und Anschluß an das Kammerseptum gewinnt. Damit ist der große und der kleine Kreislauf endgültig geschieden. SPITZER hatte gelegentlich der Deutung der normalen Herzseptierung die phylogenetischen Beziehungen zwischen Reptilien und Vögeln derart dargestellt, als ob die beiden Truncussepten (d. i. also Septum aorticopulmonale und Septum interaorticum) der Reptilien bei den Vögeln aufeinander zuwanderten und ein einheitliches, als sekundär zu bezeichnendes Septum aorticopulmonale bildeten. Da sie aber hierbei den Anschluß an den Wulst B des Bulbus cordis gewinnen müssen, der entgegengesetzt angelegt wird, so muß nach SPITZER auch dieser Wulst — als Folge stärkerer Entwicklung des Lungenkreislaufs — mit „hinüberwandern“.

Diesen Deutungen steht BENNINGHOFF sehr kritisch gegenüber, indem er darauf hinweist, daß „ontogenetisch davon bei den Vögeln nichts zu sehen ist“. In den folgenden Ausführungen soll uns die Frage beschäftigen, ob die Mißbildungslehre des Herzens hierfür Beweise erbringen kann.

Bei den Säugern wird der Bau der Truncus-Bulbusregion gegenüber dem Vogelstadium nicht wesentlich verändert, so daß man völlige Übereinstimmung annehmen muß. SPITZER jedoch ist der Meinung, daß bei den Säugern der Septierungsvorgang sich anders vollziehe, als bei den Vögeln, indem in dem proximalen Abschnitt nur ein Septum interaorticum, im distalen Abschnitt nur ein Septum aorticopulmonale, im Mittelteil aber beide vorhanden seien und daselbst verschmelzen. So wird ein neues, sekundäres, aus heterogenen Anteilen bestehendes Septum gebildet.

Auch hier weist BENNINGHOFF darauf hin, daß in der Keimentwicklung der Säuger für diese doch immerhin einschneidenden Vorgänge sich keine Anhaltspunkte finden lassen.

3. Defekte des Bulbus-Truncusseptums.

Wenn wir uns vorstellen, daß bei völlig ausgebildetem Bulbus-Truncusteil die Entwicklung nur der trennenden Scheidewand ganz oder teilweise

unterblieben sei, so haben wir damit das Wesen einer ganzen Reihe von Fehlbildungen des Herzens gekennzeichnet. Doch lehrt eine Durchsicht des Schrifttums, daß zu diesen Feststellungen noch einige Zusätze gemacht werden müssen.

Der Vergleich jener Fälle, in denen von der Herzwurzel nur ein einziges Gefäßrohr entsprang mit entsprechenden Bildern des embryonalen Herzens, hatte den Ausdruck „Truncus arteriosus communis persistens“ prägen lassen. MÖNCKEBERG definiert ihn folgendermaßen: „Es geht aus dem Kammerabschnitt des Herzens wie in früher embryonaler Zeit ein einziges, meist entsprechend weites, arterielles Gefäß, eben der persistierende Truncus arteriosus, hervor. In der Regel besitzt dabei der Truncus drei halbmondförmige Klappen und gibt aus seinem Anfangsteil die beiden Kranzarterien und weiter cranialwärts die beiden Hauptäste der Lungenarterie ab; der Ductus arteriosus fehlt.“ Seither hat eine ganze Reihe von Mitteilungen entsprechender Fälle [SANTA CRUZ (1925), KLEMKE (1925), ZIMMERMANN (1927), SIEGMUND (1928), FINLEY (1930), FELLER (1931), DAGNINI (1931), HUMPHREYS (1932), HALBERT und TENNENT (1934), BREDT (1935)] die Möglichkeit zu kritischer Sichtung geboten. Dabei bot den Ausgangspunkt für eine Neuordnung die auch von MÖNCKEBERG erwähnte Tatsache, daß die überwiegende Mehrzahl aller Fälle nur drei halbmondförmige Klappen aufwies. Schon HÜLSE (1918) — von MÖNCKEBERG ausführlich aber ablehnend zitiert — hat darauf hingewiesen, daß bei einer regelrechten Persistenz des embryonalen Truncus arteriosus communis eigentlich vier Klappen vorhanden sein müßten. Das Fehlen des vierten Klappenwulstes erklärt er durch frühzeitige Obliteration des 6. Arterienbogens (Pulmonalbogen), so daß der Gefäßsporn zwischen 4. und 6. Arterienbogen, eben das Septum trunci, gar nicht zur Entwicklung gelangen konnte.

Wir finden in dieser Deutung schon die Ansätze zu einem richtigen Verständnis der wesentlichen Veränderungen, leider sind die späteren Beschreibungen und Besprechungen durchweg von anderen Grundsätzen ausgegangen. In ihnen überwiegt noch meist das Bemühen, einen partiellen von einem totalen Truncus arteriosus persistens zu scheiden, ohne daß auf die Bedeutung begleitender Formveränderungen Rücksicht genommen worden wäre.

Ein echter persistierender Truncus arteriosus communis muß 4 Semilunarklappen besitzen. Diese Forderung wird im Schrifttum nur in zwei Fällen FELLERS und einem von PREISZ erfüllt. Im ersten Fall FELLERS (Nr. 1), bei einem 2 Tage alten Mädchen, ragte das Septum aortopulmonale spornartig nach unten vor, seine Ausläufer ließen sich als spiralig fortlaufende Leisten verfolgen und ermöglichten eine genaue Zuordnung der vorhandenen Taschenklappen zu den distalen Bulbuswülsten 1—4, wobei die Kranzgefäße regelrecht den Sinus 1 und 3 entsprangen.

Im zweiten Fall (Nr. 4) war der Defekt des Septums viel ausgedehnter, es war nicht mehr festzustellen, wohin die Pfeiler des aortopulmonalen Septums verliefen, doch auch hier war es leicht, die einzelnen Klappen von den Bulbuswülsten abzuleiten.

Bei PREISZ (Fall 16) waren die Septumverhältnisse insofern unübersichtlich, als bei einem Defekt im Bulbus- und Truncusteil der gemeinsame Stamm sich zu einem weiten Sack ausbuchtete, der oben eine

Einkerbung aufwies, durch welche zwei Hälften voneinander getrennt wurden: aus der rechten gingen die beiden Carotiden und die rechte Subclavia hervor, dem linken Anteil entsprang die Lungenschlagader und die linke Subclavia, schließlich setzte er sich in die Aorta descendens fort.

Wenn wir die vier Klappen der beschriebenen Fälle schematisch nebeneinander aufzeichnen und ihre Abkunft von den entsprechenden Bulbuswülsten eintragen, so bietet sich ein ziemlich einheitliches Bild derart, daß bei FELLER halblinks vorne der Bulbuswulst 2 zu finden ist, somit auch in diesem Bereich sich das Pulmonalostium entwickelt haben dürfte, wenn, wie gewöhnlich, das Septum die Wülste 1 und 3 je zur Hälfte einem der beiden großen Gefäße zugeteilt hätte. Der ganze Bulbus cordis weist danach in dieser Höhe eine — stromabwärts gesehen — uhrzeigergemäße Drehung von ungefähr 45° auf. Bei dem Fall von PREISZ ist dieselbe sogar auf 120° erhöht, indem vorne rechts nicht mehr der Wulst 2, sondern die Klappe des Wulstes 3 mit dem rechten Kranzgefäß zu liegen kommt.

Zunächst könnte man daran denken, daß hier ein Irrtum in der Beobachtung vorläge. Tatsächlich kommt im Schrifttum häufig in den topischen Bezeichnungen (rechts, links, hinten, vorne) eine gewisse Ungenauigkeit vor, deshalb dürfen Unterschiede bis zu 90° nicht als wirklich dem Wesen entsprechend angenommen werden. Doch bei PREISZ liegen die Dinge anders. Hier zeigt der Verlauf der Kranzgefäße deutlich, daß eine Drehung des fertigen Truncusostiums vorliegt, weil das linke Kranzgefäß sein „Ostium oberhalb der Commissur der beiden hinteren Semilunarklappen hat, den Truncus an seiner linken Seite umgreift und in der vorderen Interventrikularfurche verläuft“. Wie sind diese Lagebeziehungen des Kranzgefäßes zu deuten?

In der Arbeit von FELLER findet sich ein Schema WIRTINGERS, in dem die Kranzgefäße prospektiv eingezeichnet sind bei noch ungedrehtem Ostium arteriosum commune. Es ist aus ihm auch die zukünftige Teilung in Aorta und Pulmonalis sehr wohl zu ersehen. Wenn wir nun die Klappenverhältnisse sowie den Verlauf der Kranzgefäße im Schema in eine Vergleichszeichnung bringen zu den obigen Fällen von FELLER und PREISZ sowie zu einem normalen Herzen (Abb. 4a—e), so ergibt sich daraus, daß bei den drei erhaltenen arteriellen Stämmen eine mangelhafte Drehung des Herzschlauchs von über 90° vorliegt.

In welcher Beziehung dieser unvollendete Drall zu dem Bulbus-Septumdefekt steht, läßt sich schwer entscheiden, möglicherweise handelt es sich um den primären Vorgang, der notwendig gefolgt ist von einer Unterentwicklung der Scheidewand. Die Zahl der Beobachtungen ist hier noch zu gering für theoretische Auseinandersetzungen.

Hervorheben möchte ich noch die erwähnte Tatsache, daß das linke Kranzgefäß im Bogen um den halben Umfang des Arterienstammes verläuft, es ist dies wiederum ein Beweis dafür, daß die Anlage eines Kranzgefäßes unabhängig ist von der notwendigen Verzweigung in seinem Versorgungsgebiet. Darüber wird an einem anderen Ort noch zu berichten sein.

Schwierigkeiten für das Verständnis entwicklungsgeschichtlicher Vorgänge erwachsen aber aus der beobachteten Tatsache, daß in den wenigen

Fällen von Truncus arteriosus communis persistens die Pars membranacea septi ventriculorum erhalten und wohlgebildet war. Bei den weitgehenden Lückenbildungen, insbesondere im Bereich des proximalen Bulbusseptums, wäre zu erwarten gewesen, daß bei völligem Fehlen beider Bulbuswülste — die nach MÖNCKEBERG in ihrem unteren Abschnitt mit dem vordringenden Septum intermedium sich verbinden zu dem häutigen Teil der Scheidewand — auch die Pars membranacea septi zum mindesten

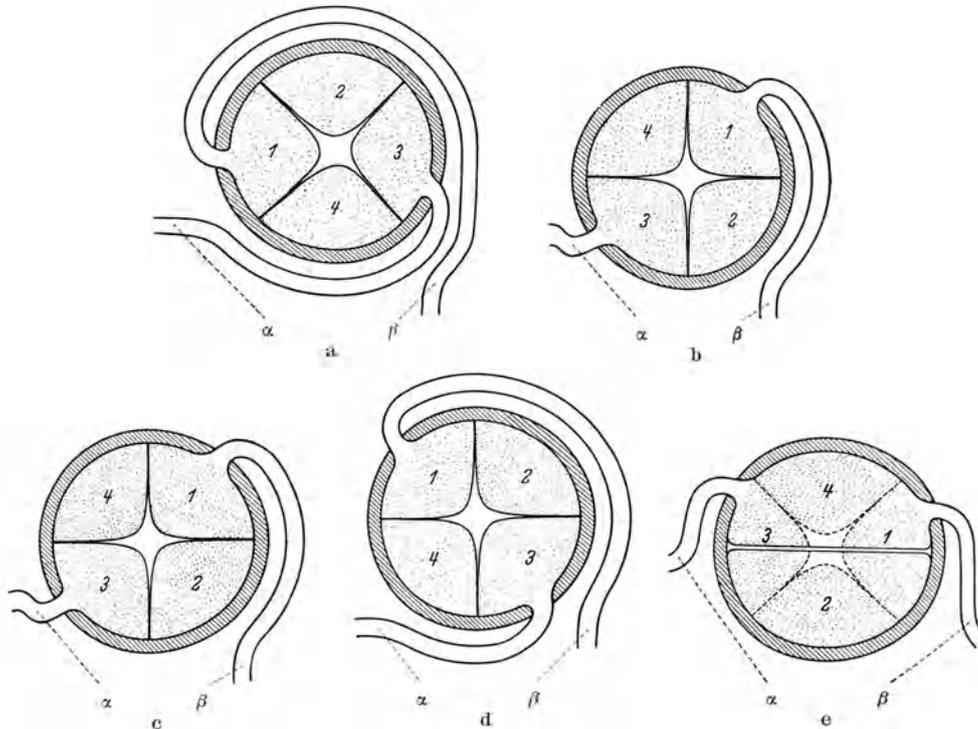


Abb. 4 a—e. Schematische Darstellung der Klappenbeziehungen und des Kranzgefäßverlaufs a in dem von WIRTINGER (s. Virchows Arch. 279, S. 871) gegebenen Schema b und c in den Fällen von FELLER, d von dem Fall von PREISZ, e in einem entsprechenden Normalfall. Die mangelhafte Drehung des Bulbusteils bei den drei beobachteten Fällen wird deutlich; sie beträgt bei dem Vergleich ungefähr 90°. α rechtes Kranzgefäß, β linkes Kranzgefäß.

teilweise einen Defekt zeigen würde. Somit sind hier zwei Möglichkeiten offen und bedürfen einer kritischen Nachprüfung:

a) Die Pars membranacea wird vom Bulbusseptum gebildet, dann handelt es sich bei Truncus persistens nur um einen partiellen Defekt des Septums.

b) Der Bulbusseptumdefekt ist total, dann ist damit gleichsam der experimentelle Beweis gegeben, daß die Pars membranacea aus anderem Zellmaterial des embryonalen Herzens gebildet wird.

Schon bei einer Übersicht der erwähnten 3 Fälle zeigt sich, daß man tatsächlich von einer totalen und partiellen Persistens des Truncus sprechen kann, doch ist dabei diese zweifache Gruppierung nicht so sehr von Bedeutung als vielmehr eine Anordnung in eine Reihe, die von dem totalen Fehlen beider Bulbus- und des Truncusseptums über verschieden große partielle Defekte bis zu jenen Formen führt, bei denen nur ein Teil eines Septums nicht zur Ausbildung gelangte. In dem neueren Schrifttum sind diese letzteren Fälle eigenartigerweise nicht vermerkt,

HERXHEIMER bringt die letzte Zusammenfassung von 13 Fällen der älteren Literatur unter der Bezeichnung „Kommunikation zwischen den beiden großen Arterien“. Ich sah im Leipziger Pathologischen Institut (s. Nr. 1896/1935) das Herz eines Kindes, bei dem direkt über den wohlgebildeten Ostien der großen Arterien eine etwa 5 mm Durchmesser aufweisende runde Öffnung zwischen der Aorta und Pulmonalis bestand. Die Ränder waren abgestumpft, glatt, ohne irgendwelche Anhaltspunkte für einen entzündlichen Prozeß. Eine Deutung kann hier keine Schwierigkeiten machen. Nach der ganzen Anlage, Ausdehnung und Wesensart handelt es sich um einen umschriebenen Defekt an der Grenze zwischen distalem Bulbus- und Truncusseptum, er steht somit als bisher kleinste Defektbildung am anderen Ende der oben erwähnten Reihe.

Es seien noch die Fälle des neueren Schrifttums erwähnt, die unter der Bezeichnung „Truncus arteriosus communis persistens“ veröffentlicht wurden, aber den hier geforderten Bedingungen für eine solche Diagnose nicht entsprechen (KLEMKE, SIEGMUND u. a.). Bei ihnen waren nur drei Taschenklappen am Gefäßostium vorhanden, die Pulmonalis entsprang mehr oder minder weit über den Klappen dem „Truncus“, sie konnte aber auch vollkommen fehlen (HÜLSE). Das vorhandene arterielle Gefäß „ritt“ über einem Septumdefekt, die Anordnung der Kranzgefäße entsprach dem Zustand einer Aorta. Auf Grund einer selbstbeobachteten entsprechenden Mißbildung konnte ich nachweisen, daß in allen diesen Fällen es sich um eine Aorta handelte, bei partieller oder vollständiger Atresie oder Agenesie der Lungenschlagader. Insbesondere das Verhalten der Semilunarklappen, aus dem hervorging, daß es sich immer um ein Fehlen des Bulbuswulstes 2 handelte, bewies, daß das Anlage-material der Pulmonalis fehlte, selbstverständlich nicht nur in bezug auf die Klappen, sondern auch als Defekt, Nichtentwicklung, Wachstumshemmung der ganzen Wand. Doch darüber wird im Abschnitt über Pulmonalstenose noch einiges zu sagen sein.

4. Ventrikel-Septumdefekt.

Nicht nur der Umstand, daß es sich um einen der häufigsten Bildungsfehler handelt, hat eine überaus lebhaft erörterte Entstehung dieser Art der Kammerscheidewanddefekte zur Folge gehabt, sondern es leiten sich manche Schwierigkeiten der Deutung auch davon her, daß über die Beteiligung der einzelnen Septensysteme an ihrem Zustandekommen keine einheitliche Meinung besteht. Es wird in einigen Punkten erst eine gemeinsame Zusammenarbeit zwischen Entwicklungsgeschichte und Pathologie des Herzens zu weiteren Erkenntnissen führen können. Die Grundfrage ist die, in welchem Ausmaße auch Teile des proximalen Bulbusseptums an dem Aufbau der fertigen Scheidewand teilhaben und wie weit sich letztere aus Wandleisten des eigentlichen Kammerraums allein bilden. Die älteren Auffassungen finden sich breit und ausführlich bei MÖNCKEBERG dargestellt und seien hier nur kurz erwähnt.

ROKITANSKY hatte angenommen, daß das Septum „trunci“ dicht unter den Ostien der großen Gefäße endige und daß eine daruntergelegene abnorme Verbindung beider Ventrikel (d. i. Septumdefekt) durch eine mangelhafte Vereinigung des vorderen mit dem hinteren Septumanteile bedingt sei.

Dagegen zeigte MÖNCKEBERG, daß das Septum trunci (oder proximales Bulbusseptum) weit in die Kammerhöhle hineinragt und hier sogar den ganzen vorderen Teil der Kammerscheidewand (ROKITANSKY) bildet.

Nach KEITH und MALL ist das Septum der Kammern der stehengebliebene Teil des ursprünglichen Kammerbogens, während die Ventrikel sekundäre Ausbuchtungen darstellen. Das Foramen interventriculare wäre danach ein Rest der Ohrkanallichtung, die nach SATO durch Verwachsen der Bulbuswülste A und B mit dem Ventrikelseptum geschlossen würde. Der unterste Rand des Bulbusseptum ist nach ihm die Crista supraventricularis, somit schneidet dasselbe normalerweise an der rechten Seite der Kammerscheidewand schräg in dieselbe ein. Für ihn ist maßgebend bei der Einteilung der Defekte ihre topische Lage zum Atrioventrikularsystem:

a) Defekte unterhalb des Reizleitungssystems; sie müssen durch eine sekundäre Durchbrechung des Septums entstanden sein, da ontogenetisch in diesem Teil nie ein Defekt auftritt.

b) Defekte oberhalb des Reizleitungssystems; sie sind Hemmungsmißbildungen, größere oder geringere Teile des oben erwähnten ursprünglichen Foramen interventriculare.

Eine weitere Einteilung kann noch zustande kommen, daß bei sehr weiten solchen Defekten der Bulbuschenkel etwas zu weit nach hinten, aber mit normaler Wachstumskraft vordringt und vorne zwischen sich und der Kammerwand noch eine Lücke läßt. Hierher wären alle Fälle zu rechnen, die als Defekt des vorderen Septums (ROKITANSKY) bisher bezeichnet wurden.

MÖNCKEBERG geht von der Auffassung aus, daß Hemmungsmißbildungen des „Septum aorticum“, d. i. also der beiden Bulbuswülste, vorliegen, und ordnet die Defekte in eine Reihe, die vom leichtesten Grad, einem umschriebenen Defekt nur in der Pars membranacea, über immer größere Ausdehnungen schließlich bis zu den stärksten Graden bei Truncuspersistenz führt, wobei immer hinter dem Defekt noch derjenige Teil liegt, der von der Pars membranacea gebildet wird.

Hierher gehören die meisten der eigenen Fälle von Septumdefekt (12), im Schrifttum fand ich solche bei MÜLLER (1920), CAREY (nur in der Pars membranacea) (1922), GUTZEIT (1922), FLORAND und GRENIER (1921), MEGEVAND (1922), SIEDLECKA (1924), KURZ, SPRAGUE und WHITE (1927), BOHNEN (1927), RICCI (1928), BAUMGARTNER (1929), CRAWFORD und WEISS (1929). Zu ihnen sind alle die Fälle zu rechnen, die als sog. „reitende Aorta“ bezeichnet werden, wobei also infolge des subaortalen Septumsdefekts rein mechanisch das Ostium der Aorta zum Teil dem rechten Ventrikel zgedreht wird.

In der Deutung macht diese Form des Ventrikelseptumdefekts keine Schwierigkeiten, wenn wir mit PERNKOPF und WIRTINGER annehmen, daß das Foramen interventriculare vorn und hinten von den Bulbuswülsten A und B begrenzt wird, unten aber von der endokardialen Verdickung auf dem freien Rand des Septum ventriculorum primum und daß die Defekte durch Wachstumshemmung eben jener Septen entstehen.

SPITZER wertet den Septumdefekt als Zeichen einer manifesten Detorsion, indem das Septum interaorticum zwischen den beiden Aortenconi fehlt. Er stellt eine Reihe auf, von jenen Grenzfällen, wo nur ein

Teil des Aortenostiums in den rechten Ventrikel blickt, bis zu den ausgeprägtesten Formen, bei denen fast die ganze Aorta dem rechten Herzen entspringt, wobei die Größe des Defekts mit dem Ausmaß der Rechtsstellung parallel gehen soll. Schließlich (Typ II der Transposition) findet sich ein großes Foramen interventriculare, das aber vorne unten und hinten noch von einem zusammenhängenden Kammerseptum umrandet ist.

In anderem Zusammenhang soll auf diese Deutung kritisch eingegangen werden. Jetzt sei aber schon darauf hingewiesen, daß SPITZERs Darstellung nur einen Teil aller Septumdefekte umfaßt, nämlich nur jene, die ausgesprochen subaortal gelegen sind, dagegen bleiben alle anderen Formen unberücksichtigt.

Die Defektbildung kann auch nur auf den vorderen Teil des Ventrikelseptums beschränkt sein, also auf den Teil, der vom vorderen Bulbuswulst gebildet wird. MÖNCKEBERG erwähnt seine überaus große Seltenheit, TESSERAUX (1933) bringt eine ausführliche Übersicht aller hierher gehörigen Fälle, denen er eine eigene Beobachtung anschließt. Er teilt die Defekte im vorderen Teil des Septums in zwei Gruppen:

a) Defekte nahe dem Übergang des Septums in die Vorderwand des Ventrikels; sie liegen vor dem medialen Bulbusschenkel bzw. der Crista aorticopulmonalis, in der linken Kammer jedoch nicht unter den Aortenklappen.

b) Defekte hinter dem medialen Bulbusschenkel direkt unter dem Aortenostium gelegen.

Zur ersten Gruppe rechnet TESSERAUX außer einem Fall von PERNKOPF noch den selbst beobachteten, der indessen meines Erachtens auch eine andere Deutung zuzulassen scheint:

In der vordersten und obersten Kammerscheidewand fand sich von links betrachtet „eine napfförmige, nach dem Pulmonalostium zu gerichtete Ausbuchtung oder besser Aushöhlung . . . , in deren Bereich das Endokard verdickt ist. Am Grunde der Aushöhlung die Scheidewand rein häutig und an einer am weitesten kopfwärts gelegenen Stelle in Hirsekorngröße durchlocht. Dieser Öffnung entspricht die kleine Lochbildung im Bereich des Pulmonalconus.“ Es handelt sich dabei um das Herz eines 12jährigen Jungen, der im 3. Lebensjahr eine Grippe durchmachte und im Anschluß daran an einer „Herzklappenentzündung“ erkrankte, die mit einem Herzfehler ausheilte.

Diese Angaben, in Verbindung mit dem makroskopischen Befund, lassen am ehesten an eine umschriebene Schwielenbildung nach Herzmuskulenzündung mit sekundärer Perforation des Septums denken.

Ich sah bei einem 10jährigen Mädchen (s. Nr. 1019/18 Charité Berlin) ein stark vergrößertes Herz mit abgestumpfter Spitze, an der äußerlich nur der sehr große rechte Ventrikel als krankhaft auffiel.

Die Vorhöfe seitengerecht, ohne Befund, ebenso Mitrals und Tricuspidalis. Im Septum ventriculorum ein etwa markstückgroßer Defekt an ungewöhnlicher Stelle, nämlich im vorderen Teil des Septums. Von links her betrachtet wird er hinten begrenzt von einem Fleischwulst der Herzkammerscheidewand, oben von der Hälfte der rechten Klappenansatzstelle, sowie von der hinteren Hälfte der linken Aortenklappe, unten von dem fleischigen Septum, ebenso nach vorne hin von demselben. Von rechts her betrachtet grenzt unmittelbar an den Defekt die kräftige Crista supraventricularis, ihn von hinten her umgreifend, es führt somit die Öffnung in der Scheidewand in den Pulmonalconus.

So ist dieser Fall und der Fall von PERNKOPF als Entwicklungsanomalie zu werten und mit einem queren Hinwegziehen der Bulbusschenkel über ein zu weit angelegtes Foramen interventriculare zu erklären (SARO).

Die zweite Gruppe, deren Beispiele ebenso selten sind — in dem hier behandelten Schrifttum fand sich nur ein Fall bei BERBLINGER —, ist in der Weise zu deuten, daß hier der vordere Bulbuswulst den Anschluß an die eigentliche Kammerscheidewand nicht gefunden hat, daß also nach SATO eine besonders ausgeprägte Form von Persistenz des Foramen interventriculare vorliegt. Ich sah einen solchen Fall, bei dem der Defekt ohne jede entzündliche Überdeckung eine reine Fehlbildung darstellte.

S. N. 228/1934 Charité Berlin. Äußerlich gehörig gebautes Herz, die Pulmonalis und Aorta gehen richtig ab; erstere besitzt einen Umfang von fast 3 cm, letztere 1,5 cm. Am Pulmonalostium unterscheidet man eine vordere, rechte und linke Klappe, die Aorta besitzt nur zwei Klappen, eine rechte und eine linke, aus deren Sinus je ein seitengerechtes Kranzgefäß entspringt. Unterhalb der Aorta, jedoch vom Ansatz der Klappe durch einen 6 mm breiten Muskelwulst getrennt, ein Foramen interventriculare, das länglich oval eine Länge von 1 cm aufweist und in den Conus pulmonalis führt. Von rechts her betrachtet wird es oben begrenzt von der quer verlaufenden Crista, vorne an ihrem Ausläufer, der Trabecula septomarginalis, hinten von der Ansatzstelle des medialen Tricuspidalsegels. Außen sind zwei Äste der rechten Kranzarterie kräftig entwickelt. Foramen ovale offen, ihre Valvula stellt nur eine zarte Membran dar; die Crista terminalis des rechten Vorhofs deutlich ausgeprägt.

Die oben angeführte Deutung dürfte hier zutreffen und im allgemeinen befriedigen.

Schmale Spaltbildungen im Bereich der die Arterienkoni trennenden Scheidewand sind gar nicht selten und sind mit Recht von MÖNCKEBERG als kommunizierende Intertrabekularlücken bezeichnet worden.

5. Fehlbildungen der Taschenklappen der großen Gefäße.

MÖNCKEBERG erörtert im wesentlichen die Variationen der Klappenanzahl, indem er auf die diesbezüglichen Zusammenstellungen DILGS und DE VRIES' hinweist. Aus ihnen geht hervor, daß eine Vermehrung der Klappenanzahl auf 4 besonders häufig an der Pulmonalis vorkommt, während am Aortenostium eine Verminderung der Klappenanzahl auf 2 unter sämtlichen Mißbildungen überwiegt. Ich sah in 6 hierher gehörigen Fällen nur eine Verminderung der Klappen auf 2, und zwar an der Aorta in 3 Fällen, an der Pulmonalis in 2 Fällen und an beiden Ostien gemeinsam einmal. Gleiche Angaben finde ich im neueren Schrifttum noch bei WALCHER, HUBMANN, COOK, OERTEL, während LEHNER, NIPPE und MOLLIER je eine Vermehrung der Pulmonalklappen auf 4 sahen.

Die Frage nach dem Zustandekommen beantwortet MÖNCKEBERG in Anlehnung an DE VRIES dahingehend, daß Vermehrung und Verminderung der Zahl vor und nach der Truncusteilung eintreten kann. Das Vorhandensein einzelner rudimentärer Klappen an der Pulmonalis weist auf eine Entstehung durch isolierten Schwund des Bildungsmaterials, während an der Aorta häufig Leisten innerhalb der reduzierten Klappen beobachtet werden können, so daß an eine Verschmelzung ursprünglich getrennt angelegter Klappenwülste zu denken ist.

OERTEL erwähnt 3 Möglichkeiten, die stets von Fall zu Fall erörtert und bestätigt werden müßten:

a) Agenesie eines bestimmten Endokardwulstes im Truncus arteriosus communis. An der Pulmonalis wäre dieses also beim Fehlen der vorderen Klappe (distaler Bulbuswulst 2) anzunehmen, wenn als vorhanden eine rechte und eine linke Klappe befunden wurden.

b) Fehlerhafte Truncusteilung, wenn z. B. „die Septierung einer Ebene entspricht, die von der Mitte des linken seitlichen Klappenwulstes zum Winkel zwischen dem vorderen und dem rechten seitlichen Klappenwulst (oder spiegelbildlich!) verläuft. Schematisch ließen sich die Klappenverhältnisse folgendermaßen darstellen (Abb. 5a—c).

Zu gleichen Deutungen kommt auch MOLLIER hinsichtlich der Vermehrung der Klappenzahl auf 4.

c) Verschmelzung beider Klappen. Es kann einmal rechte und linke Pulmonalklappe verschmelzen (Fall OERTEL und eigener Fall), dann wäre im ausgebildeten Herzen eine vordere und eine hintere Klappe zu finden, oder es kann die vordere mit einer der beiden übrigen verschmelzen;

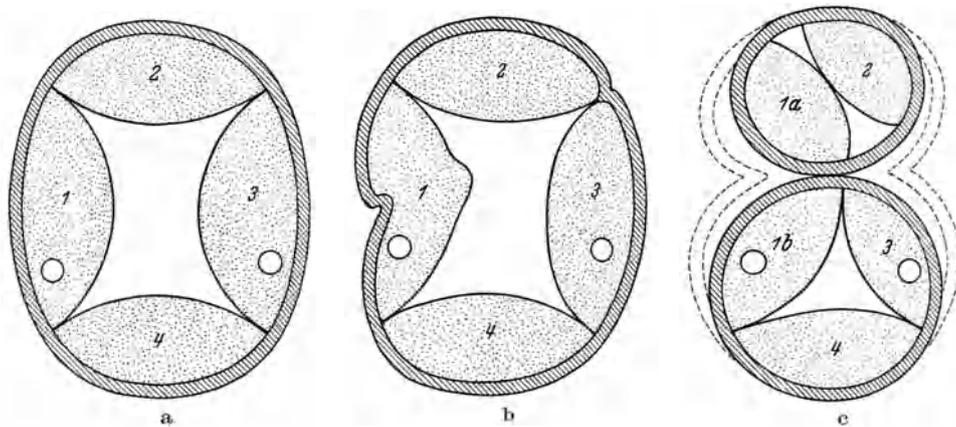


Abb. 5a—c. Schematische Darstellung der Ableitung der einzelnen Klappen aus den entsprechenden Bulbuswulsten bei Zweiklappigkeit der Pulmonalis.

diese Bildungsform möchte ich für den oben erwähnten eigenen Fall annehmen, bei dem Pulmonalis und Aorta je zwei Taschenklappen aufwiesen. Die Größenverhältnisse der einzelnen Klappen lassen folgende schematische Darstellung ihrer ursprünglichen Beziehungen zu (Abb. 6a u. b).

Schon von MÖNCKEBERG wird auf die häufige Vergesellschaftung der Klappenreduktion an der Pulmonalis mit anderen schweren Mißbildungen hingewiesen. Ich sah einmal eine Tricuspidalatresie, das andere Mal einen Septumdefekt, letzteren aber immer bei Klappenreduktion der Aorta. LEHNER, OERTEL und MOLLIER berichten dagegen über isolierte Klappenmißbildung bei sonst völlig normal gebautem Herzen, die Möglichkeit einer gesetzmäßigen Beziehung oder gar Abhängigkeit von anderen Entwicklungsvorgängen scheidet somit aus.

Außer der Variation in der Klappenzahl hat PALTAUF (1929) noch eine vermutlich kongenitale divertikelartige Ausstülpung einer Aortenklappe bei einer 73jährigen Frau beschrieben. Er fand eine kugelige, etwa erbsgroße Vorwölbung, deren Oberfläche glatt und glänzend war, und die in der histologischen Untersuchung keinerlei Anzeichen von Entzündung zeigte; ihre Entstehung wäre so zu denken, daß eine umschriebene angeborene Wandschwäche allmählich unter besonderen Druckverhältnissen ausgeweitet würde.

Die gleiche Erscheinung ist früher schon von ARZ (1914) an der Pulmonalis beschrieben worden.

Die oben erwähnten Möglichkeiten einer Formentstehung bei Vermehrung oder Verminderung der Klappenanzahl lassen die Frage der ursächlichen Entstehung offen. BENEKE (1920, 1921, 1927) vertritt nun die Auffassung, daß die abnorme Blutströmung, der „Wasserstoß als gewebส์formende Kraft im Organismus“, gerade bei den Herzklappenmißbildungen als ursächlicher Faktor anzusprechen sei. So wie in der normalen Entwicklung die Klappen durch die Wirbel des aus den Herzkammern austretenden Blutstroms bedingt werden, so kann eine Abweichung, „primäre Lageanomalie“ der Blutströme, zu Mißbildungen führen.

Das Grundsätzliche einer Widerlegung dieser Auffassung soll später besprochen werden, hier sei nur darauf hingewiesen, daß die Anlage der Klappen während der Keimesgeschichte durchaus nicht mehr allein von mechanischen Kräften der Blutströmung abhängt, sondern im Laufe der Stammesgeschichte eine weitgehende Verankerung in der Erbmasse gefunden hat. Abweichungen der Form sind deshalb oft gegen die mechanischen Kräfte und Wirbelbildungen entstanden, können allerdings sekundär in gewissem Ausmaß davon beeinflusst werden.

SPITZER sieht in der Klappenreduktion der Pulmonalis bei subaortalem Septumdefekt eine Folge der Detorsion des Herzschlauchs. Die Allgemeingültigkeit dieses Grundsatzes wird aber schon durch das Vorhandensein eines intakten Septums im Falle von OERTEL hinfällig. Zudem läßt sich zeigen, daß ein Septumdefekt auch bei Verminderung der Aortenklappe vorkommt, was durch die SPITZERSche Theorie nicht zureichend erklärt werden kann und eine besondere Deutung erfordern würde. So erscheint es doch wahrscheinlicher, daß beide Fehlbildungen nach ein und derselben Entstehungsart zustande kommen.

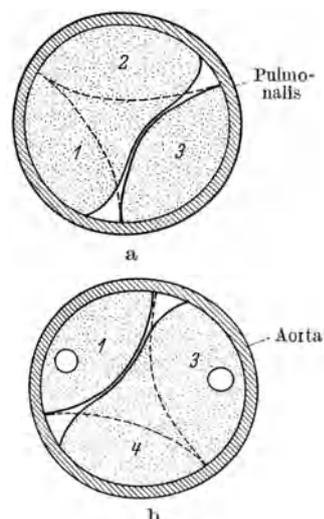


Abb. 6 a u. b.
Schematische Darstellung der möglichen Verschmelzung zweier Bulbuswülsle in den Fällen bei Vorhandensein je zweier Klappen in der Pulmonalis und Aorta.

6. Fehlbildungen der Kranzgefäße.

Die zusammenfassenden Berichte HERXHEIMERS und MÖNCKEBERGS bringen wenige Fälle hierhergehöriger Formabweichungen, erst in dem letzten Jahrzehnt sind nicht nur zahlreiche einzelne Beobachtungen mitgeteilt worden, sondern auch ausführliche Besprechungen der Folgen und der Ursachen daran angeknüpft worden [GRAYZEL (1926), PETRÉN (1930), BORN (1934), BREDT (1935)]. Es lassen sich danach mehrere Gruppen zusammenfassen, die einerseits in ihrer Entstehung Gemeinsamkeiten aufweisen, aber auch hinsichtlich ihrer Folgen und Ausgleichsmöglichkeiten Verwandtschaft untereinander zeigen.

a) Atresie des Stammes der linken Kranzarterie. Der anatomische Befund ist in allen Fällen [GRAYZEL (1926), SMITH and GRABER (1926), BORN (1933), BREDT (1935)] gleich, indem der Anfangsteil des Gefäßes bis zum Abgang der größeren Äste vollkommen fehlt; selbst Strangbildungen, die auf einem sekundären Verschuß nach Thrombosierung schließen lassen könnten, sind nicht gefunden worden. Andererseits ist

es aber doch höchstwahrscheinlich, daß die Kranzgefäßknospe ursprünglich zur Entwicklung gelangte und sich in Äste aufgabelte, um erst später, allerdings noch frühembryonal, verschlossen zu werden. Dafür spricht die Art der Gefäßversorgung eines solchen Herzens mit fehlendem linken Kranzgefäß. Wir finden den absteigenden und horizontalen Ast vollkommen erhalten und an gewöhnlicher Stelle verlaufend, wobei sie ihr Blut durch stark entwickelte und umgebaute Anastomosen aus der rechten Kranzarterie zum Teil in rückläufigem Strom erhalten. Die Anastomose zum Ramus descendens anterior ist an den verschiedenen Stellen entwickelt: vom rechten Sinus Valsalvae verläuft ein kräftiger Ast nach links dicht hinter dem Stamm der Aorta bis zur linken Seitenkante des Herzens, um von da ab den Ramus circumflexus und in dessen Verlängerung den Ramus descendens zu bilden (GRÄTZER), oder das verbindende Gefäß findet sich zwischen Pulmonalis und Aorta (BREDT), und schließlich kann der erste große Ast der rechten Kranzarterie, der den Conus pulmonalis versorgt, bis zum Sulcus anterior hin entwickelt sein (SMITH und GRABER). Der horizontale Ast ist zumeist eine direkte Fortsetzung des Ramus circumflexus der rechten Kranzarterie.

Durch diesen Umbau der Gefäßperipherie wird die Blutversorgung des Herzmuskels in vollkommener Weise erreicht, vorausgesetzt, daß das rechte Kranzgefäß unverändert bleibt.

b) Atresie des Stammes der rechten Kranzarterie. Das ältere Schrifttum hat PETRÉN zusammengefaßt, ihm seien hier die Fälle von PLAUT (1922), PETRÉN, KOCKEL (1934) sowie ein eigener beigelegt. Aus ihnen ergibt sich, daß im wesentlichen der Befund dem am linken Kranzgefäß erhobenen entspricht, nur PLAUT fand am Endokard des rechten Sinus Valsalvae, also an der Stelle des obliterierten Coronarostiums, ein kleines dunkelbraunes Pünktchen, so daß hier durchaus die Möglichkeit einer späten Stenosierung nach Thrombose vorlag. Bei KOCKEL versorgte der horizontale Ast des linken Kranzgefäßes das ganze rechte Herz mit; ich sah vom senkrechten Teil einen rechten Seitenast in nach oben konkavem Bogen unweit der Herzspitze zur rechten Herzkante und daselbst zwischen Vorhof und rechter Kammer bis fast zur Aortenwand hinziehen, ebenso war der horizontale Ast stark verlängert und versorgte die Hinterwand des Herzens. PETRÉN beschreibt eine Gefäßbildung, die eine Mittelstellung zwischen dem Fall von KOCKEL und meinem einnimmt, insofern als die Äste des linken Kranzgefäßes sich in die Versorgung des ganzen Herzens teilen.

In dem Schrifttum wird immer wieder die Frage aufgeworfen, ob es Herzen mit nur einem Kranzgefäß gebe. Die Frage in dieser allgemeinen Form ist falsch. Tatsächlich ist, wie in den beiden vorstehenden Abschnitten gezeigt ist, an einigen Herzen nur je ein Kranzgefäßostium gefunden worden, aber stets waren die Äste auch des anderen Kranzgefäßes vorhanden. Es besteht somit eine gewisse Unabhängigkeit zwischen Stamm und Gefäßbaum. Herzen mit nur einem Kranzgefäß, also nur den Ästen der linken Coronararterie, könnten gar nicht zur Entwicklung gelangen.

Die Selbständigkeit einzelner Gefäßäste soll an anderer Stelle noch behandelt werden.

e) Verlagerung eines Kranzgefäßes in das Pulmonalostium. Wenn wir die Vorgänge überblicken, die zur Teilung des Truncus arteriosus communis führen, so erscheint es theoretisch leicht, daraus abzuleiten, daß bei geringer Verschiebung der Kranzgefäßknospe dieselbe auf die falsche Seite des Bulbusseptums gerät und dem Pulmonalostium zugeteilt wird. Es sind nun die verschiedenen möglichen Formen auch tatsächlich beobachtet worden.

1. Abgang des rechten Kranzgefäßes aus dem Pulmonalostium. Ein einziger Fall von SCHLEY (1926) läßt sich hier anführen, bei dem die rechte Kranzarterie dem rechten Klappensinus der Pulmonalis entsprang, während das übrige Herz völlig normal gebaut war. Aus der Tatsache, daß diese Beobachtung bei einem 61jährigen Mann gemacht wurde, läßt sich schon entnehmen, daß die Fehlbildung ohne Auswirkung auf den Herzmuskel bleibt, der nur leicht bräunlich erschien und keine Narben aufwies.

2. Abgang des linken Kranzgefäßes aus dem Pulmonalostium. Im Gegensatz zu obigem Fall finden wir hier die allerschwersten Ernährungsstörungen im Herzfleisch als Folge dessen, daß im Augenblick einsetzender Lungenatmung dem Versorgungsgebiet des linken Kranzgefäßes nur das sauerstoffarme Körpervenenblut zugeführt wird. In dieser Hinsicht stimmen alle neueren Untersuchungen [KIYOKAWA (1923), HEIDLOFF (1926), DREYFUSS (1929), SCHOLTE (1930), SANES und KENNY (1934), BARTSCH und SMEKAL (1934)] mit den älteren Angaben (HEITZMANN, ABRIKOSOFF u. a.) überein. Es finden sich ausgedehnte Gewebsuntergänge, Verkalkungen und fibröse Ausheilungen, gelegentlich auch aneurysmatische Ausweitungen der Herzspitze (SANES und KENNY).

3. Abgang beider Kranzgefäße aus dem Pulmonalostium. Dieser allerseltenste anatomische Befund ist von GRAYZEL und TENNENT einmal angegeben worden. Er fand sich an einem Herzen mit Tricuspidalatresie; nach den beigegebenen Abbildungen ist eine Verwechslung der großen Gefäße, an die man zunächst denken müßte, ausgeschlossen.

Wie sind nun alle beschriebenen Verlagerungen in das Pulmonalostium zu deuten?

Es handelt sich um eine Dystopie einer oder beider Kranzgefäßknospen innerhalb des ungeteilten präsumptiven Sinus, und zwar noch vor der Teilung des Truncus arteriosus communis. Es stimmt nicht, wenn KIYOKAWA angibt, es handle sich nur um kleinste Lagevariationen, infolge deren nur das linke Kranzgefäß in die Pulmonalis transponiert würde, weil links während der Entwicklung besonders nahe räumliche Beziehungen zwischen Aorta und Pulmonalis vorliegen. Der Gegenbeweis liegt in den erwähnten Fällen von SCHLEY, GRAYZEL und TENNENT.

d) Hoher Abgang eines Kranzgefäßes. Recht häufig sieht man eine Verlagerung des Kranzgefäßabganges nach der Seite innerhalb eines Sinus valsalvae, zumeist bei dem rechten Gefäß nach der hinteren Aortenklappe hin, dagegen ist der Abgang eines Kranzgefäßes über der Schlußlinie der Aortenklappen aus dem Anfangsteil der Aorta sehr viel seltener. MÖNCKEBERG erwähnt den Fall von GEIPEL, bei dem die rechte Kranzarterie 17 mm stromabwärts, „jedoch nicht über die Mitte, sondern nach vorne zu dermaßen, daß der vordere Teil des Ostiums genau über die Ansatzstelle der rechten Klappe zu stehen kommt“, entsprang. Das

gleiche sah auch SCHRADER (1928), ich konnte in einem Fall, der ein ähnliches Bild bot, genau wie MÖNCKEBERG, den Abgang hoch über der Commissur zwischen rechter und linker Aortenklappe nachweisen.

Die Deutung GEIPELS hat durch diese übereinstimmenden Beobachtungen eine weitere Bestätigung erfahren. Er nahm an, daß die Kranzgefäße sich an der dem freien Gefäßlumen zugewandten Seite der Bulbuswülste entwickeln. Da letztere innerhalb des Truncus arteriosus eine spiralförmige Drehung aufweisen, muß bei der Dystopie der Kranzgefäßknospe im stromabwärtigen Sinne gleichzeitig auch eine seitliche Verlagerung zustande kommen, ja man kann aus dieser seitlichen Verschiebung direkt das Ausmaß der Truncustorsion feststellen.

e) Fehlbildung einzelner Äste der Kranzgefäße. Sog. akzessorische Kranzgefäße, das sind Äste, die direkt dem Aortenlumen entspringen, kommen so häufig vor, daß sie als geringfügige Variationen angesprochen werden müssen. Seltener sind schon die Fälle, bei denen solche Äste aus der Pulmonalis entspringen [FERIZ (1923)], andere Fehlbildungen finden sich bei LÖWENHEIM (1932) verzeichnet, die aneurysmatische Erweiterungen einzelner Äste sah, wobei die mikroskopische Untersuchung der Arterienwand keinen krankhaften Befund ergab, so daß es sich also um einen Bildungsfehler handeln muß. Ich sah einmal einen Ast des linken Kranzgefäßes nach rechts hin über den Conus pulmonalis ziehen, wobei er außer einer Schlingelung noch eine etwa kirschkerngroße aneurysmatische Auftreibung aufwies. Ähnliche Bildungen fanden sich auch beim Rind [SCHLEGEL (1933)], beim Kalb [RUBLI (1933)] und bei einer Kuh [B. FISCHER (1921), SCHÖNDUBE (1922)].

f) Sog. Transposition der Kranzgefäße. Im Rahmen der Theorie SPITZERS von der Transposition großer Gefäße spielen Abweichungen des Kranzgefäßverlaufs eine beweisende Rolle, SPITZER spricht direkt von einer Transposition der Kranzgefäße. Darunter versteht er „eine partielle oder totale Vertauschung des Ursprungs der Coronararterien“ bei zunehmender Detorsion des Herzschlauchs.

Die Transposition geht dabei schrittweise vor sich, indem zuerst die Rami descend. beider Gefäße, dann der rechte Ramus circumflexus und schließlich der linke Ramus circumflexus dem anderen Gefäß zugeteilt werden. Verglichen mit den Transpositionstypen SPITZERS (s. späteren Abschnitt) ist dabei folgendes zu beobachten: Beim 1. Typ findet sich nur eine Verstärkung des ersten zur Vorderwand des rechten Ventrikels gehenden Astes der rechten Kranzarterie. Beim 2. Typ der Transposition sah SPITZER den Ramus descendens anterior aus einem rechten, den Ramus descendens posterior aus einem linken Kranzgefäß entspringen, desgleichen den Ramus circumflexus dexter, so daß hier also schon eine „sekundäre Transposition“ einzelner Äste stattgefunden hat. Bei der 3. Form findet sich eine völlige Vertauschung der Kranzgefäße, desgleichen beim 4. Transpositionstyp.

Nun ist eine solche „Transposition“ einzelner Äste durchaus nichts für die Transposition der großen Gefäße Spezifisches, sondern sie tritt überall dort ein, wo der Ursprung eines Kranzgefäßes sich von seinem Versorgungsgebiet entfernt, also auch in den oben geschilderten Fällen, in denen ein Kranzgefäß frühembryonal obliteriert. Tatsächlich hat auch SPITZER, dem der Fall GRÄTZERS zur Begutachtung vorlag, auf die Gleichheit der

Erscheinungsform hingewiesen. Daraus läßt sich aber ableiten, daß es sich nicht um echte Transpositionen handelt, sondern nur um Bahnungen schon vorhandener Anastomosen bei einem Umbau der Muskelarchitektur. Insofern ist, darin stimme ich mit SPITZER überein, das Kranzgefäßsystem ein wertvoller äußerer Hinweis auf vorhandene Umbildungen des Herzens.

g) **Zusammenfassung.** Dieser Überblick läßt sich dahin zusammenfassen, daß die Entwicklung und Ausbildung der Kranzgefäße, trotz ihrer stammesgeschichtlichen Jugend (BENNINGHOFF), sehr stark und weitgehend festgelegt ist. Kleine Variationen in der Anlage der Gefäßknospe erklären sich aus ihrer Gefäßnatur, desgleichen die variable Ausbildung einzelner Äste.

7. Stenose, Atresie und Agenesie der Pulmonalis.

Mehr als bei allen anderen Fehlbildungen des Herzens hielten bei den Verengerungen der Lungenschlagader die klinischen Auswirkungen das Interesse wach, schon aus dem Grunde, weil es sich um eine der häufigsten Mißbildungen handelt, deren Träger ein höheres Lebensalter erreichen können. Wenn nun auch nach MÖNCKEBERG im Prinzip das Wesen dieser Mißbildung völlig geklärt erscheint durch die Annahme einer Abweichung des Bulbusseptums und dadurch bedingter Einengung des Gefäßrohres, so muß er doch zugeben, daß die isolierte Ostiumstenose noch die Hypothese einer Knickung des Bulbusseptums gegen das Truncusseptum sowie die Drehung derselben notwendig erscheinen lassen. Daraus geht aber schon hervor, daß einmal das anatomische Bild keineswegs einheitlich ist, zum anderen aber daß eine reine Abweichung der Scheidewand eine unbefriedigende Vorstellung bleibt.

Wir müssen unterscheiden zwischen dem Ort und der Ausdehnung der Verengerung sowie dem Grad derselben.

Hinsichtlich des Ortes trennt MÖNCKEBERG

- a) die reine Conusstenose,
- b) die Stenose im oberen Abschnitt des Conus,
- c) die Stenose im Pulmonalostium,
- d) die Stenose des Stammes der Pulmonalis.

Wenn wir diese letzte Gruppe weglassen, so entspricht das Schema den auch im neueren Schrifttum verzeichneten Befunden. Die isolierte Stenose des Stammes der Pulmonalis vermag ich deshalb nicht als eigene Gruppe anzuerkennen, weil, wie MÖNCKEBERG selbst zugibt, sie „stets mit einer Ostiumstenose verbunden“ ist. Es wird zu einer Verengerung des Gefäßes dann kommen müssen, wenn der Ductus BOTALLI geschlossen und auf andere Weise kein Zustrom aus der Aorta möglich ist.

Die meisten Fälle des hier behandelten Schrifttums betreffen eine Stenose des Ostiums, sehr oft vergesellschaftet mit einem subaortalen Septumdefekt [ABOTT und BEATTIE (1923), RÖDEL (1924), BARNER (1924), MÜLLER (1924), ULLRICH (1924), RÖSLER (1928), SCHOLLMAYER (1928), MINOR-BLACKFORD (1930), ARNETT und LANG (1931), GRÄVINGHOFF und LIEBIG (1931), PADILLA (1931), HERTZ (1932), MANCA (1933), ABOTT und EAKIN (1933)].

Es ist dies jene Form, die von SPITZER als Typ I der Transpositionen bezeichnet wurde, weil eben die Vergesellschaftung von Septumdefekt

und Pulmonalstenose ganz gesetzmäßig erschien. Tatsächlich ist dies schon im früheren Schrifttum immer wieder betont worden, ich selbst sah es bei 10 eigenen Fällen. Doch auch diese Regel weist Ausnahmen auf [COSTA (1930), 2 eigene Fälle], bei denen ein wohlgebildetes Septum sich fand, so daß eine unbedingte, im Entstehungsmechanismus (SPITZER) begründete Koppelung nicht bestehen kann.

Am seltensten sind die Fälle von alleiniger Stenose im oberen Abschnitt des Conus, die besonders von KERTH als „subdivision of the right ventricle“ beschrieben wurden; im Schrifttum fand ich keine ähnliche Beobachtung, auch die eigenen Untersuchungen an einem umfangreichen Material ergaben keinen hierhergehörigen Fall.

Zunehmende Verengerung kann zum völligen Verschuß und schließlich zum Schwund des Gefäßes führen. Grenzfälle, in denen die Pulmonalis zu einem bindegewebigen Strang obliteriert ist, finden sich bei MÖNCKEBERG erwähnt, über Gleiches berichtet SCHIERBECK (1934). Dagegen wird im Schrifttum die Erscheinung einer völligen Agenesie der Lungenschlagader falsch gedeutet, indem die betreffenden Fälle als „Truncus arteriosus communis persistens“ bezeichnet werden. Wenn wir diese Beobachtungen [KLEMKE (1925), ZIMMERMANN (1927), SIEGMUND (1928), FELLER (1931)], insbesondere auch den älteren Fall von HÜLSE, (1918) miteinander vergleichen, so ist das Gemeinsame doch der partielle oder totale (HÜLSE!) Mangel der Lungenschlagader bei im übrigen wohlgebildeter Aorta. Daß tatsächlich die Lungenschlagader fehlt, ersieht man aus der allen Fällen gemeinsamen Ableitung der vorhandenen drei Semilunarklappen von den Bulbuswülsten; es ergibt sich nämlich, daß der distale Bulbuswulst 2 und die angrenzenden Teile der Wülste 1 und 3 fehlen, das sind aber gerade jene Bezirke, aus denen sich das Ostium der Lungenschlagader zusammensetzt. Der echte „Truncus arteriosus communis persistens“ muß aber stets 4 Taschenklappen besitzen (s. S. 133).

Diese letzte, höchstgradigste Form der Pulmonalstenose, nämlich die Pulmonalagenesie (HÜLSE) ist ein sehr seltenes Leiden. Bei ihr können die Bronchialarterien weitgehend zur Versorgung der Lunge herangezogen werden, so wie dies schon bei der einfachen Pulmonalstenose beobachtet wurde [ARNOLD (1926), MÜLLER (1927), HARRISON (1929)]. Sie ist aber auch ein wichtiger Nachweis für die entwicklungsgeschichtliche Entstehung dieser Mißbildung, die häufig auf eine fetale Entzündung zurückgeführt wird. Zweifellos gibt es Fälle, die eine Stenose der Pulmonalis, besonders des Ostiums, durch eine entzündliche Schrumpfung der Klappen aufweisen, doch trifft dies für die Mehrzahl der beschriebenen Mißbildungen nicht zu; vielmehr ist für die Deutung der letzteren die Agenesie von Bedeutung, insofern, als sie zeigt, daß entgegen der oben angeführten Meinung MÖNCKEBERGS hier nicht ein von der normalen Richtung abweichendes Vorwachsen des Septums stattgefunden haben kann, denn dann wäre das beobachtete Bild der Taschenklappen nicht verständlich. Bei einer Abweichung des Ventrikel-Truncusseptums müßte doch eine ungleiche Teilung der arteriellen Ostien zustande kommen, während sich bei der Pulmonalstenose, noch besser bei der Atresie, nachweisen läßt, daß Aortenostium und Pulmonalostium wohl voneinander getrennt sind, daß aber das letztere in seinem Wachstum geschädigt wurde und nach erfolgter Teilung des Truncus arteriosus communis nicht zur weiteren Entwicklung gelangte.

Das gleiche ist auch für die Conusstenose anzunehmen. Ihr Ausmaß zeigt beispielhaft die Gliederung des Herzschlauchs in einzelne weitgehend selbständige, antimer und metamer gelagerte Bezirke.

8. Die Transposition der großen Gefäße.

A. Einleitung.

Die Eigenartigkeit dieser Fehlbildung hatte zur Folge, daß ihr von jeher große Aufmerksamkeit gewidmet wurde, die beschriebenen Fälle lassen sich nach hunderten aufzählen [KATO (1930)]. Daraus kann man verstehen, daß jede umfassende Theorie ihr Hauptaugenmerk gerade auf die Transpositionen richtete oder gar nur auf der Lehre von den Transpositionen fußt (SPITZER), denn mit ihrer erfolgreichen Deutung schien auch der Schlüssel zum Verständnis der meisten anderen Mißbildungen gegeben.

Das Besondere liegt einmal darin, daß sie in der normalen Entwicklung kein Vergleichsstadium besitzt, also in keiner Weise sich als „Hemmungs-mißbildung“ deuten läßt. Andererseits liegt in ihrem Wesen eine umschriebene Fehlleitung der Blutströme mit Trennung der beiden Kreisläufe; die Ausgleichseinrichtungen sind stets von besonderem klinischen Interesse gewesen.

B. Prinzipien der Einteilung.

Alle Einteilungsnormen bergen in sich schon die Grundzüge der Deutung; das tritt hier klar zutage, wenn man die älteren Einteilungen mit den diesbezüglichen Versuchen des letzten Jahrzehnts vergleicht.

a) GEIPEL brachte, in Fortführung der Gedanken ROKITANSKYs, zum erstenmal eine umfassende Darstellung und Abgrenzung der einzelnen Transpositionsformen, wobei er vier reine Formen ebensoviel korrigierten Formen gegenüberstellt. Innerhalb dieser beiden Hauptgruppen gliedert er dann weiter nach der vorhandenen Koppelung der Transposition mit Situs solitus oder Situs inversus der einzelnen Herzteile. Die Transpositionen selbst sind somit als Gesamtgruppe aufgefaßt, bedingt durch einen einheitlichen Vorgang während der Entwicklung.

b) MÖNCKEBERG übernimmt im wesentlichen das Schema GEIPELs und nimmt als Einteilungsprinzip den Vergleich mit einer bestimmten Höhe des normal geteilten Truncus, indem er also die normale Stellung der Gefäßquerschnitte in dieser Höhe gleichsam auf die Ostiumebene der transponierten Gefäße projiziert; bei der Transposition selbst wird diese Projektion durch das senkrecht herabwachsende Truncusseptum durchgeführt.

c) SPITZER, der unter Transposition „die Verlagerung der Ursprungsöffnungen der Aorta allein oder beider arterieller Herzgefäße in die nicht zugehörige Kammer“ versteht, wählt als Einteilungsprinzip eine zunehmende Detorsion (s. späteren Abschnitt) des Herzschlauchs, in deren Folge vier Typen der Transposition — mit fließenden Übergängen — entstehen.

Beim 1. Typ findet sich ein subaortaler Septumdefekt mit mehr oder minder stark reitender Aorta und häufiger Pulmonalstenose (Abb. 7).

Beim 2. Typ, oder der einfachen Transposition, entspringt die Aorta rechts etwas hinter der Pulmonalis aus dem rechten Ventrikel, die enge Pulmonalis besitzt häufig nur zwei Klappen, außerdem besteht ein großer Septumdefekt (Abb. 8).

Der 3. Typ, oder die gekreuzte Transposition, zeigt rechts vorne den Abgang der Aorta aus der rechten Kammer, links hinten den Abgang der Pulmonalis aus der linken Kammer. Die Kammerscheidewand kann vollständig erhalten (3b) oder hochgradig defekt sein (3a) (Abb. 9).

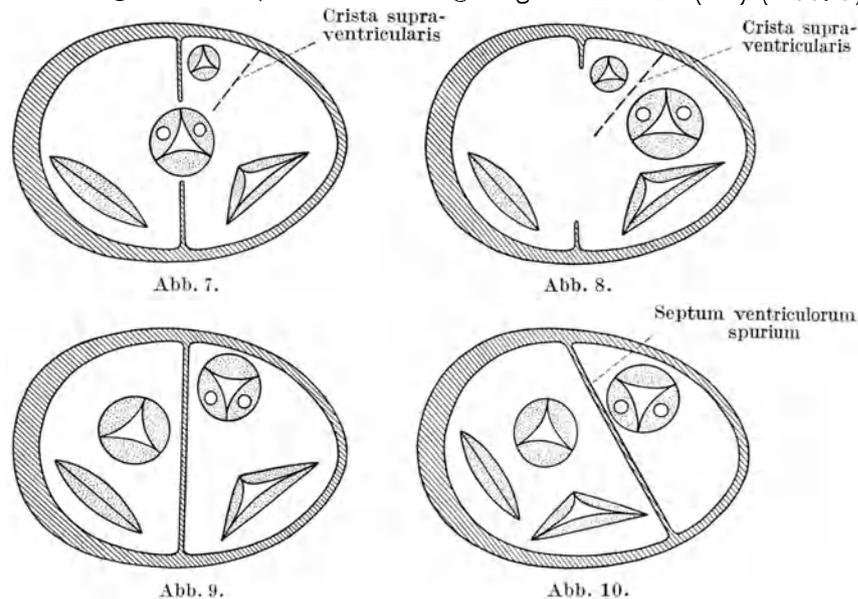


Abb. 7. Schematische und vereinfachte Darstellung der Herzkammerbasis bei Septumdefekt mit Rechtsverlagerung der Aorta (sog. reitende Aorta) mit Andeutung einer Verstärkung der Crista supra-ventricularis und ebenfalls angedeuteter Verengung der Pulmonalarterie.

Abb. 8. Schematische und vereinfachte Darstellung der Herzkammerbasis bei sog. einfacher Transposition der Aorta in die rechte Kammer, Hypertrophie der Crista supra-ventricularis, Einengung der Ausflußbahn der Lungenschlagader bei hochgradigem Septumdefekt (Typ 2 nach SPITZER).

Abb. 9. Schematische und vereinfachte Darstellung der Herzkammerbasis bei gekreuzter Transposition der großen Gefäße (Typ 3b nach SPITZER).

Abb. 10. Schematische und vereinfachte Darstellung der Herzkammerbasis bei totalem Defekt des Kammerseptums und Bildung einer neuen Scheidewand (Septum ventriculorum spurium) aus der Vereinigung der Crista supra-ventricularis mit dem hinten gelegenen Bulboauricularsporn, dadurch bedingte Verlagerung der Tricuspidalis in den linken Ventrikel bei gekreuzter Transposition der großen Gefäße.

Der letzte Typ (4) zeigt ungefähr die gleiche Stellung der großen Gefäße zueinander wie der vorhergehende, doch ist noch eine Versetzung der Tricuspidalis in den linken Ventrikel hinzugetreten (Abb. 10).

C. Formen der Transposition.

a) **Einfache Formen.** Die SPITZERSchen Bezeichnungen können im folgenden hier vernachlässigt werden, da, wie aus früheren Abschnitten hervorgeht, einzelne der von ihm aufgestellten Formen wahrscheinlich gar keine Transpositionen sind. In Anlehnung an MÖNCKEBERG soll daher die gekreuzte Transposition als Grundform und alle übrigen als Varianten bei einheitlichem Entstehungsvorgang betrachtet werden.

Die gekreuzte Transposition mit vollkommener Scheidewand ist sehr häufig, ich sah sie in acht Fällen; im Schrifttum fand ich sie unter anderen von BALL, BENJAMIN, HARRIS beschrieben. Recht häufig ist dabei ein

„subpulmonaler Septumdefekt“ von genau derselben Beschaffenheit wie ein solcher bei normaler Stellung der Gefäße. Das anatomische Bild der transponierten Ostien und Gefäße sowie der zugehörigen Kammern ist einstimmig gleichmäßig und findet sich bei MÖNCKEBERG, PERNKOPF und WIRTINGER, SPITZER u. a. ausführlich beschrieben.

Sehr viel seltener sind die Formen mit großem Septumdefekt und gleichzeitiger Rechtsstellung der Aorta (Typ 2 nach SPITZER). Ich selbst konnte keinen hierher gehörigen Fall sehen, im Schrifttum erwähnen KROMPECHER, GASPAR und SAKAKI je einen Fall. Auch hier verlaufen Gefäße steil und parallel, im einzelnen hat SPITZER einen zugehörigen Fall ausführlich dargestellt.

b) Transposition der großen Gefäße bei Anomalie der Herzschleifenbildung. Im neueren Schrifttum ist nur bei KETTLER (1932) und NGAI (1935) neben einer gekreuzten Transposition der Gefäße noch eine Verlagerung des rechten Herzohrs erwähnt. Ich konnte¹ zwei weitere Fälle beschreiben und fand unter älteren Mitteilungen ebenfalls dreimal die gleichen Veränderungen am Herzen [BIRMINGHAM (1892), WENNER (1909), DÜNNER (1914)]. Ob der Fall 15 von PREISZ (1889) auch hierher gehört, erscheint mir sehr wahrscheinlich, doch kann bei der kurzen Darstellung und bei der Vielheit der Anomalien keine Gewißheit gewonnen werden.

Er fand an dem Herzen eines 3½ Tage alten Knaben einen aus dem medialen oberen Winkel der rechten Kammer hervorgehenden Truncus arteriosus communis, von dem weiter stromabwärts ein dünner Lungenarterienstamm abging; „beide Herzohren liegen rechterseits vom Truncus nebeneinander“.

Auffallend ist die Gleichförmigkeit des anatomischen Bildes hinsichtlich der Transposition der großen Gefäße. Die Aorta entspringt in allen oben erwähnten Fällen an der rechten Seite, während links von ihr die meist stark stenosierte Pulmonalis senkrecht in die Höhe steigt und hinter der Aorta sich in ihre beiden Äste gabelt (Abb. 11). Das Septum weist einen mehr oder minder ausgedehnten Defekt auf. Die Innenarchitektur der Kammern ist seitengerecht, meist findet sich rechts eine kräftige Crista supraventricularis, ebenso ist die Trabecula septomarginalis deutlich. Links neben der Pulmonalis sieht man zwei Herzohren dicht aneinanderliegend von seitengerechter Form, das linke zarter und stark gefältekt sowie gekerbt, das rechte groß und einfacher gebaut. Auch die beiden Vorhöfe zeigen in ihrem Bau keine Besonderheiten; von innen betrachtet geht das rechte Herzohr in frontalem Verlauf hinter Aorta und Pulmonalis nach links, um daselbst von links her die Pulmonalis und Aorta zu umfassen, seine Fleischbalken sind normal.

Die venösen Ostien sind in eine wohlgebildete Mitrals und Tricuspidalis geschieden, nur DÜNNER sah eine Tricuspidalstenose, desgleichen

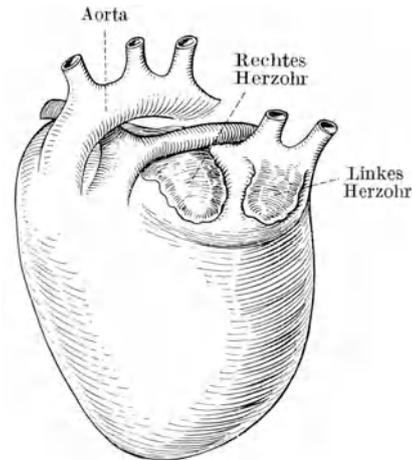


Abb. 11. Halbschematische Darstellung der Transposition der großen Gefäße bei unvollständiger Ausbildung und Entwicklung der Herzschleife. Die beiden arteriellen Ostien sind gemeinsam stark nach rechts hin verlagert, so daß der venöse Schenkel und der arterielle Schenkel in eine parallele Lagerung gebracht werden.

¹ Virch. Arch. 296, S. 115.

KETTLER bei Dreizipfligkeit der Mitralis. NGAI beschreibt noch einen Vorhofscheidewanddefekt und Anomalien der Kranzgefäße, ebenso KETTLER zahlreiche Mißbildungen am gleichen Herzen.

Trotz der relativen Seltenheit der besprochenen Veränderungen muß man schon von einer typischen Koppelung der Fehlbildungen sprechen. Das legt natürlich den Gedanken nahe, es möchte hier ein krankhafter Vorgang den anderen bedingt, beeinflußt oder mitverursacht haben.

Am einfachsten kann hier die Verlagerung des rechten Herzohrs gedeutet werden. Es ist doch wahrscheinlich eine Hemmung der Herzschleifenentwicklung derart, daß die Linksverschiebung des Bulbus cordis vor den Vorhöfen und Kammern hier unterblieben ist, daß also gleichsam ein embryonaler Zustand festgehalten wurde. Ob diese Verschiebung durch mechanische Bedingung — abnorme Hochlage der Leber während der Embryonalzeit (KETTLER) — verhindert wurde, erscheint mir sehr zweifelhaft.

Infolge der mangelhaften Linksverschiebung wird nun auch die Windung des Herzschlauchs gehemmt, insbesondere sein Bulbusteil weist einen geringeren Drall auf, so daß die großen Gefäße parallel aufsteigen. Normalerweise legt sich nämlich das bajonettförmig eingeknickte Bulbusrohr in eine Furche des Vorhofs, wobei sich die ventrikulobulbare Schleife nach rechts hin wendet, gleichzeitig wird der Formdrall der Leisten im Bulbus von 180 auf 270° erhöht (PERNKOPF und WIRTINGER).

Bei dem Fall von PREISZ, bei dem die Herzohren nicht links, sondern rechts vom arteriellen Schenkel lagen, muß man — soweit ein Urteil zulässig ist — eine Inversion annehmen.

c) Transposition der großen Gefäße bei Situs inversus. Die spiegelbildliche Anordnung des ganzen Organismus oder seiner Teile bleibt gleich geheimnisvoll, auch wenn man das reiche Schrifttum des letzten Jahrzehnts überblickt; handelt es sich doch dabei keineswegs um einen Vorgang wie er auch anderen Mißbildungen zugrunde liegt, sondern allein um eine polare, entgegengesetzte Anordnung der ganzen Struktur; deshalb ist es verständlich, daß die Meinung, es handle sich um eine Mißbildung, durchaus nicht allgemein vorherrscht, besonders hinsichtlich des Situs inversus totalis. Denn bei ihm finden wir einen funktionstüchtigen Organismus mit völlig normalen topischen Beziehungen seiner Teile, regelrechtem geweblichem Aufbau und gesetzmäßiger statischer und dynamischer Gliederung der Organe. So taucht immer wieder der Vorschlag auf, den Situs inversus als besondere Varietät dem gewöhnlichen Typus Mensch gegenüberzustellen.

Anders ist jedoch die Sachlage beim partiellen Situs inversus. Ganz abgesehen davon, daß er z. B. am Herzen gehäuft mit anderen Mißbildungen vorkommt, resultiert bei spiegelbildlicher Anordnung, etwa nur eines Darmteils, doch eine erhebliche Beeinträchtigung des Organismus, eine Erschütterung seines ganzen funktionellen Aufbaus, so daß in des Wortes allgemeiner Bedeutung eben eine „Miß“bildung vorliegt.

Bezüglich der allgemeinen und besonders für das Herz geltenden Bezeichnungen sei hier erst klargestellt, daß dem Vorschlage SPITZERs (1929) entsprechend streng geschieden werden soll zwischen Inversion, d. i. jede spiegelbildliche Anordnung einer Struktur, und Transposition, d. i. die Verlagerung eines Organs oder Organteils an eine andere Stelle

des Körpers. Speziell für das Herz gilt aber noch die Unterscheidung einer *Dextropositio cordis* als Zustand nach unregelmäßiger „Verschiebung des Herzens im ganzen, bedingt durch pathologischen Zug oder Druck der Nachbargewebe“ (SPITZER) und einer *Dextroversio cordis*, bei der die Herzachse nach rechts gerichtet ist, ohne daß eine spiegelbildliche Anordnung seiner Kammer vorhanden wäre, somit auch als Folge einer mechanisch hervorgerufenen Drehung.

Der Ausdruck *Dextrokardie*, im Schrifttum beliebt und oft gebraucht, kann somit eine Inversion des Herzens oder eine *Dextroversio cordis* bedeuten; es ist danach klar, daß allein durch röntgenologische Untersuchung eine Unterscheidung nicht immer getroffen werden kann.

Im neueren Schrifttum überwiegt die Zahl der Mitteilungen von Herzinversion bei allgemeinem *Situs inversus* weitaus [VAQUEZ und DONZELOT (1920), ROUBIER (1920), MEYER (1923), MILL (1923), CORSDRESS (1924), TAUSSIG (1926), KRESTIN (1927), FANELLI (1927), DIETLEN (1928), AGOSTONI (1928), KÖSTER (1929), HU (1929), ENDO (1929), DAVIDSON (1930), WEINBERG (1930), MATUSOFF (1930), CLEMENTE (1931), DAGNINI (1931), NATALI (1931), WILLIUS (1931), WALZEL (1931)], während isolierte Inversion der Herzhöhlen viel seltener angegeben wird [MEYER (1923), BAHN (1925), SCHLECKAT (1931), SIMILI (1933), SHORE (1933)].

Zumeist handelt es sich um röntgenologisch oder klinisch gestellte Diagnosen, die für diese Darstellung wertlos sind. Anatomische Befunde haben ergeben, daß den einzelnen Herzteilen eine weitgehende Selbständigkeit zugesprochen werden muß. Die Bezeichnung und Bewertung der einzelnen Inversionsformen hat mannigfache Änderungen erfahren, ihr haften heute noch unzulängliche Begriffe an, deshalb muß hier zunächst die allgemeine Deutung der Inversion dargestellt werden, in einem späteren Abschnitt (über die sog. korrigierte Transposition) werden Einzelbeispiele und weitere Begriffe besprochen werden.

1. Allgemeine Theorie der Inversion. Es stehen sich hier zwei grundsätzlich verschiedene und einander ausschließende Auffassungen gegenüber. Die eine, von LOCHTE und GEIPEL inauguriert, findet sich bei MÖNCKEBERG ausführlich dargestellt und sei deshalb hier nur kurz zusammengefaßt. Die Verfasser haben ihre Theorie gerade auf den Entwicklungsvorgängen des menschlichen Herzens aufgebaut und dann verallgemeinert. Sie gehen von der Hypothese aus, daß jede der Norm gegenüber spiegelbildliche Anordnung des Organismus ihren Grund in einer verkehrten Schleifenbildung habe. Für den allgemeinen *Situs inversus* müßte somit eine Asymmetrie der *Arteriae omphalomesentericae* angenommen werden mit Auswirkung auf die gesamten Eingeweide. Normalerweise ist nämlich die linke Arterie kräftiger ausgebildet als der rechte; findet eine Umkehr dieses Verhältnisses statt, so ergibt sich daraus die Notwendigkeit einer entgegengesetzten Krümmung, z. B. der Herzschleife. Nun findet sich aber im Herzen selbst eine isolierte Inversion der Atrioventrikularostien, die von LOCHTE als Folge einer verkehrten Drehung der Ventrikelschleife nach rechts gedeutet wird. Dadurch nimmt die Kammerscheidewand beim Vorwachsen eine falsche Richtung, nämlich nach links, und verschmilzt mit den linken Rändern der vereinigten Endothelkissen des Ohrkanals. Um einen Abfluß aus den Ventrikeln zu ermöglichen, muß auch das *Truncusseptum* abweichen

und mit der Kammerscheidewand verschmelzen. Auf die Umbildungen in der Struktur des Septums selbst geht LOCHTE nicht ein.

GEIPEL sieht auch in einer Art Schleifendrehung den wesentlichen Vorgang der Inversion, bei dem also der Teil des Herzschlauchs, der vom Ohrkanal und Truncus begrenzt wird, eine Umbildung erleidet durch eine abnorme Linksdrehung des Truncus mit umgekehrter Teilung und Bildung der Atrioventrikularklappen und Abweichung des Kammerseptums. Mit Recht erwähnt MÖNCKEBERG in diesem Zusammenhang, daß in einem von ihm untersuchten Fall nicht nur die Stellung des Septums abnorm sei, sondern auch das Reizleitungssystem eine völlige Inversion aufweise, daß also „nicht der rechte Ventrikel der rechte, der linke der linke geblieben war“. Um so mehr muß es Wunder nehmen, wenn er unmittelbar nach dieser Feststellung wieder auf eine Linkstellung des Truncus zurückgreift und SATO zustimmend anführt: „Der in normaler Stellung befindliche Vorhofsack hängt an dem rechten Schenkel des der normalen Richtung entgegengesetzt gekrümmten Herzschlauchs und der Bulbus arteriosus am linken.“

Die neuere Auffassung und Darstellung stammt von SPITZER, die dieser auf Grund eigener Beobachtungen und in scharfer Polemik gegen PERNKOPF gewonnen hat. SPITZER sieht in der asymmetrischen Anordnung der Organe das Ergebnis einer stammesgeschichtlichen Entwicklung aus einem ursprünglich symmetrischen Zustand. Dieser Vorgang ist mit einer Speicherung potentieller Energien verbunden, so wie — nach der bildhaften Darstellung SPITZERS — ein aus dem Gleichgewicht nach einer Seite emporgehobenes Pendel, abhängig von der Amplitude, potentielle Energien gewinnt und beim Loslassen über die Mittellinie hinausschwingt bis zur spiegelbildlichen Lagerung. Der Situs inversus ist „nicht bloß Analoges, sondern im Wesen Gleiches“.

Auch in ihm wird das metastabile Gleichgewicht der Organismen, das Ergebnis unzähliger Generationen, übergeführt in eine „antimetastabile oder antistabile Architektur des Systems“. In jedem normal gebauten Körper ist, verursacht durch seine Asymmetrie die Fähigkeit vorhanden, eine inverse Struktur zu verwirklichen, wobei wir nur an eine potentielle Ladung oder Spannung, nicht aber an zwei realisierte, entgegengesetzte spiegelbildliche Strukturen etwa der Blastomeren denken würden. Den Mechanismus dieser Umwandlung sieht SPITZER gegeben in dem „Wegfall der individuell noch nicht genügend gestärkten Hemmung des metastabilen Gleichgewichts“; die letzte Ursache bleibt unbekannt.

Wie beim totalen Situs inversus für den ganzen Körper ist für den partiellen Situs inversus ebenso die spiegelbildliche Verwirklichung der antimetastabilen Struktur des isolierten Organteils wirklicher Vorgang. Dadurch entstehen Organe, die sich zu dem normalen Aufbau verhalten wie rechte und linke, die aber durch keine noch so geartete Drehung etwa eines Hohlorgans oder eines Aufhängebandes erklärt werden können, wobei noch darauf hingewiesen werden muß, daß ja in dem Fall der manifesten Situs inversus bloß die Folge eines in seiner Entstehung völlig unklaren Situs inversus eben jener embryonalen Gebilde darstellen würde.

Näher betrachtet stellt SPITZERS Hypothese der Inversion lediglich ein Gleichnis dar. Die Ausdrücke metastabile und antistabile Struktur bedeuten ja nur physikalische Begriffe, übertragen auf die tatsächlich

beobachteten Zustandsbilder, die zwei asymmetrischen „Ausgaben“ des menschlichen Organismus. Gegenüber den Theorien LOCHTES und GEIPELS bedeutet sie aber einen Fortschritt dadurch, daß sie von umschriebenen Vorgängen während der Embryonalentwicklung absieht und, morphologisch gedacht, auf die Strukturbesonderheit bereits im befruchteten Ei verweist, wobei wir als Stadium der Entstehung eines Situs inversus totalis jenes annehmen müssen, in dem das menschliche Ei polar orientiert wird und das ganze Protoplasma oder Teile desselben determiniert werden.

Bezüglich des partiellen Situs inversus am Herzen verweist SPITZER auf die metamere Gliederung des Herzens und unterscheidet dabei, gemäß den vier ursprünglichen Erweiterungen des Herzschlauches, 4 Herzmetameren: Sinus — Primäratrium — Primärventrikel — Bulbusmetamer. Jeder dieser Teile ist zu isolierter Inversion befähigt, da er stammes- und entwicklungsgeschichtlich eine selbständige Einheit darstellt.

2. Der Situs inversus partialis des Herzens (sog. „korrigierte“ Transposition).

MÖNCKEBERG übernahm in seinem Handbuchbeitrag obige Zusatzbezeichnung und kennzeichnete unter Anwendung und ausführlicher Darstellung des GEIPELSchen Schemas die korrigierte Transposition folgendermaßen: „Bei der gleichen Stellung der großen Gefäße (i. e. bei Transposition) kann es nun aber auch vorkommen, daß durch eine hinzutretende Transposition der Ventrikel die Gefäße aus den ‚gehörigen‘ Ventrikeln hervorgehen. Andererseits wird eine derartige Korrektur auch dadurch erreicht, daß bei Situs solitus der Herzschleife das Truncusseptum sich im entgegengesetzten Sinne wie der Uhrzeiger, also im Sinne des Situs transversus dreht, oder umgekehrt bei Situs transversus der Herzschleife das Truncusseptum eine Drehung im Sinne des Situs solitus ausführt; man spricht in diesen Fällen von ‚korrigierter Transposition‘ und kann auch bei dieser Gliederung gleichzeitige Transposition der Ventrikel beobachten, so daß dann trotz der korrigierten Transposition die Gefäßstämme aus ungehörigen Ventrikeln entspringen“.

Brieflich hatte nun SPITZER (s. Nachtrag im Handbuch) darauf hingewiesen, daß alle diese Formen durch eine Kombination von Transposition der Gefäße mit isolierter Inversion des Bulboventrikularanteils zu deuten sind, wobei er besonders auf den grundsätzlichen Unterschied zwischen Transposition und Inversion hinweist.

In schematischen Zeichnungen geht MÖNCKEBERG wiederum auf den Unterschied der bloß invertierten und der „korrigierten“ Transpositionen ein, um dann die Erklärung abzugeben, daß „SPITZER und wir zur völligen Übereinstimmung hinsichtlich der verschiedenen Formen der inversen und der korrigierten Transpositionen kommen, sobald beiderseits anerkannt wird, daß nicht nur der ‚Bulboventrikularanteil‘ des Herzens einen vom übrigen Herzen abweichenden Situs aufweisen kann, sondern auch noch innerhalb dieses Anteils der Truncus bei gleichzeitiger Transposition das Spiegelbild zur Lage der Kammern darzustellen vermag“.

Die Ausführlichkeit dieses Zitats erscheint notwendig, um die einige Monate später (1924) von MÖNCKEBERG gegebene Definition und Tabelle der sog. korrigierten Transposition der großen Gefäßstämme zu verstehen, die sich an das GEIPELSche Schema und die LOCHTESche Auffassung anschließt.

Danach treten also neben den in den früheren Abschnitten beschriebenen vier Grundformen:

1. Transposition bei totalem Situs solitus.
2. Transposition bei totalem Situs inversus.
3. Transposition bei Situs solitus mit Kammerinversion und
4. Transposition bei Situs inversus mit Kammerinversion,

noch die vier ergänzenden Möglichkeiten der Kombination mit isolierter Bulbus-Truncusinversion.

a) *Transposition der großen Gefäße bei Situs solitus totalis mit Inversion der Kammern und des Bulbus-Truncusteils.* Die Darstellung der Herzostien in der Ebene der Kammerbasis würde nachstehendes Bild (s. Abb. 12) ergeben.

Die Fälle des älteren Schrifttums finden sich bei MÖNCKEBERG verzeichnet, seither konnte ich nur bei WURM (1927) die gleiche Formabweichung finden, allerdings mit weiteren Fehlbildungen des Septums. Ich sah diese Mißbildungen zweimal.

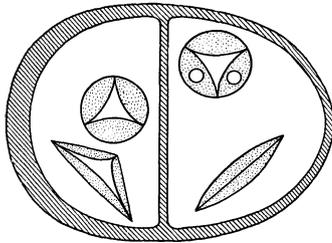


Abb. 12. Schematische Darstellung der Herzbasis bei Transposition der großen Gefäße mit Inversion der Kammern und des Bulbus-Truncusteils bei allgemeinem Situs solitus.

Der erste Fall zeigte das funktionstüchtige Herz eines Erwachsenen, dessen Spitze vom rechten Ventrikel gebildet wurde. Die großen Gefäße stiegen parallel senkrecht auf, und zwar die Aorta aus dem linken Ventrikel links vorne, die Pulmonalis aus dem rechten Ventrikel etwas rückwärts. Die Herzohren, seitengerecht und richtig ausgebildet, umfaßten die Gefäßwurzeln. Die Vorhöfe boten in richtiger Lagerung einen völlig normalen Anblick, das Foramen ovale in allen Teilen entwickelt, verschlossen. Rechts eine Zweifelhakenklappe mit vorderem und hinterem Papillarmuskel ohne Andeutung einer Crista supraventricularis; das

Innenrelief der Kammer entsprach völlig dem eines linken Ventrikels in spiegelbildlicher Anordnung, die Kammerscheidewand war vollständig, man erkannte deutlich den linken Ast des spezifischen Muskelsystems in seinen Verzweigungen, links eine Tricuspidalis mit recht kräftiger Crista supraventricularis, im apikalen Teil war die Trabecula septomarginalis angedeutet. Das Septum grobbalkig, uneben, wie es sonst der rechten Seite zukommt. An dem Aortenostium konnte man eine vordere, eine linke und eine rechte Klappe unterscheiden; aus dem Sinus der beiden letzteren ging je ein Kranzgefäß ab. Das linke verlief zunächst zur linken Herzkante, gab dort einen Ramus horizontalis ab, um sich sodann auf der Herzvorderfläche zu verästeln; der Verlauf des rechten Gefäßes entsprach der Norm. Die Aorta verzweigte sich normal, ebenso die sehr weite Pulmonalis.

Der zweite Fall betraf das Herz eines Kindes: Breites, mit der Spitze nach rechts gerichtetes Herz, etwas flach, der untere Rand horizontal. An der Vorderseite, ungefähr in der Mitte, ein flacher Sulcus anterior, in dem der vordere Ast eines Kranzgefäßes verläuft. Der Abgang der großen Gefäße ist gegenüber der Norm verändert: links vorne entspringt die Aorta und verläuft senkrecht aufwärts, auf der Höhe des Bogens gibt sie nach rechts hin die Art. anonyma, nach links die Art. carotis communis, sowie die Art. subclavia ab, die Brustaorta verläuft links. Rechts hinter der Aorta entspringt die weite Pulmonalis, die sich bald in ihre Hauptäste teilt; der Ductus BOTALLI ist obliteriert. In den rechten Vorhof münden die beiden Hohlvenen, in den linken die Lungenvenen regelrecht. Der rechte Vorhof besitzt eine deutliche Crista terminalis, Valvula Thebesii und Eustachii sowie einen Limbus foraminis ovale. Das Foramen zeigt die Struktur eines rechten. Der linke Vorhof besitzt das typische Innenrelief des normalen linken Atriums mit richtigem Herzohr.

Die Ostia atrioventricularia sind getrennt in eine rechtsseitige Mitrallis und eine linksseitige Tricuspidalis. An der Mitrallis findet sich ein vorderer und hinterer Papillarmuskel, desgleichen ist ein vorderes und hinteres Segel unterscheidbar, ersteres trennt die Einflußbahn von der Ausflußbahn der rechten Kammer, die das typische Innenrelief eines

eigentlich linken Ventrikels mit glatter Septumwand zeigt. Im oberen vorderen Teil des Septums ein fast bohnen großer Defekt, dessen oberer Rand fast bis an die mediane Pulmonalklappe heranreicht. Nach unten zu ist der Defekt vorn von dem fleischigen Septum, hinten von einer zarten Membran bedeckt. Nach dem linken Ventrikel zu ist er offen, die Sonde führt in die Ausflußbahn der Aorta. Die Pulmonalis besitzt drei Klappen, eine mediane, eine vordere rechte und eine hintere rechte, dicht unterhalb der letzteren ist der Ansatz des vorderen Mitralsegels.

Durch das Tricuspidalostium der linken Seite gelangt man in den linken Ventrikel, der das typische Innenrelief eines ursprünglich rechten Ventrikels aufweist. Wir unterscheiden in ihm eine vordere und eine hintere Papillarmuskelgruppe. Die Crista supraventricularis, nicht sehr deutlich ausgeprägt, verläuft ganz flach unter der lateralen hinteren Aortenklappe, ebenso undeutlich ist auch die Trabecula septomarginalis. Der Septumdefekt befindet sich dicht unter der medialen hinteren Aortenklappe, in deren Bereich das eine Kranzgefäß hervorgeht, während das andere Kranzgefäß aus einer medialen vorderen Sinustasche seinen Ursprung nimmt; das erstgenannte Kranzgefäß verläuft an der linken, etwas stumpfen Herzkante, nachdem es einen horizontalen Ast unter dem linken Herzohr abgegeben hat. Das zweite Kranzgefäß gibt einen kräftigen Ast in den Sulcus longitudinalis anterior ab, verläuft dann weiter zwischen Vorhof und rechter Kammer bis zur Hinterwand. Der Sulcus longitudinalis post. führt einen Ast aus dem linken Kranzgefäß.

Bei beiden Herzen besteht eine überraschende Gleichheit der Formen, nur der Septumdefekt des Kindes stellt ein besonderes Merkmal dar, das völlig unabhängig vom Grundgeschehen hinzugetreten ist, demgemäß muß der erste Fall als die reinste Form angesehen werden. Sie läßt sich mit der Annahme einer Inversion des Kammerbulbus-Truncusteils gut deuten.

b) *Transposition der großen Gefäße bei Situs inversus totalis mit Inversion der Kammern und des Bulbus-Truncusanteils.* Die schematische Darstellung (s. Abb. 13) zeigt obiges Bild.

Bei MÖNCKEBERG finden sich wahrscheinlich hierher gehörig nur die beiden Fälle von LOCHTE und HICKMANN verzeichnet, im neueren Schrifttum konnte ich überhaupt keine entsprechende Beobachtung finden. Da nun die erwähnten Fälle durch Septumdefekte unübersichtlich und schwer deutbar gestaltet sind, außerdem bei HICKMANN noch eine Pulmonalatresie vorlag, glaube ich berechtigt zu sein, einen selbstbeobachteten Fall, der nicht die geringste weitere Fehlbildung aufweist, hier ausführlich mitzuteilen, zumal in den früheren Arbeiten dem Innenrelief beider Kammern bei der Beurteilung keine besondere Bedeutung beigemessen wurde und allein aus dem Verhalten der Atrioventrikularostien der Situs inversus des Kammerteils erschlossen werden mußte.

Das Herz ist in der Mitte des Brustkorbs etwas nach der rechten Seite hin gelagert, von fast quadratischer Form (Abb. 14). Eine eigentliche Herzspitze ist nicht entwickelt, der untere Rand fast horizontal gestellt, 5 cm lang, geht seitlich in 2 Spitzen über, die je einem rechten und linken Ventrikel zugehören. Die rechte Herzhälfte wölbt sich stärker vor und besitzt festere massivere Konsistenz als die mehr flache und prall elastische linke. Dementsprechend ist die rechte Herzkante stumpf, die linke spitz. Die großen Arterien, beiderseits von den Herzohren umgriffen, ziehen fast senkrecht aufwärts, und zwar die Aorta etwas vorne aus dem rechten Ventrikel, die Pulmonalis links etwas hinten aus dem linken Ventrikel. Die Aorta wendet sich nach rechts und verläuft über dem rechten Hauptbronchus an der rechten Seite der Wirbelsäule; sie gibt eine Arteria anonyma sinistra, eine Carotis communis dextra, sowie eine Subclavia dextra ab. Die Pulmonalis teilt sich in zwei Äste, deren rechter hinter der Aorta, deren linker hinter der

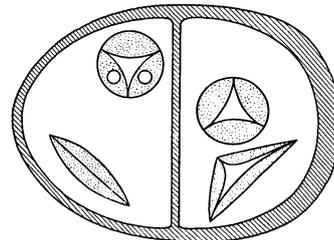


Abb. 13.
Schematische Darstellung der Herzbasis bei Transposition der großen Gefäße mit Inversion der Kammern und des Bulbus-Truncusteils bei totalem Situs inversus.

Cava superior zur Lunge verläuft. Der Ductus BOTALLI ist obliteriert. In den rechten Vorhof münden die Lungenvenen (rechts und links je 2 Stämme), in den linken die weite Cava superior und inferior.

Der rechte Vorhof (Abb. 15) ist weit und geräumig, sein Innenrelief ist typisch für den eigentlichen linken Vorhof. Im Bereich der Valvula foraminis ovalis die übliche Leisten- und Nischenbildung. Das Herzohr länglich, schmal und stark gekerbt wie sonst das der linken Seite. Das venöse Ostium zeigt ein großes mediales, etwas kleines vorderes und kleines hinteres Segel, entspricht also der normalen Tricuspidalis. Vorderes und hinteres Segel sind nicht vollkommen gegeneinander abgegrenzt. Die Sehnenfäden inserieren

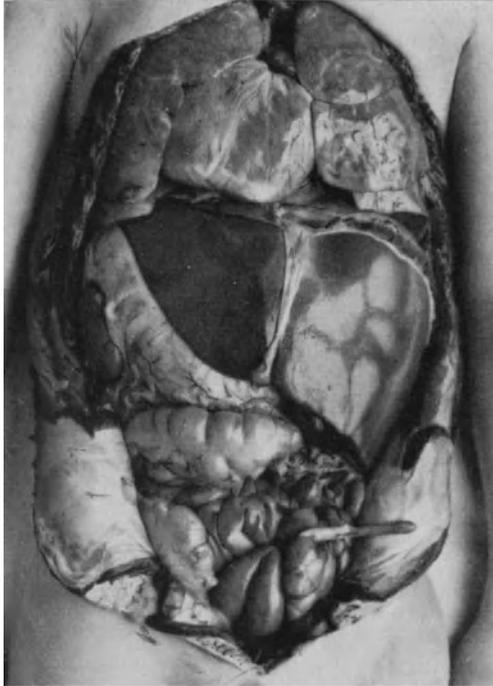


Abb. 14. (S. N. 457/34 Berlin). Situs inversus totalis. Das Herz liegt fast quadratisch in der Mitte des Brustkorbes etwas nach rechts hin entwickelt; es zeigt keine ausgesprochene Spitzenbildung.

an einer vorderen und hinteren Papillarmuskelgruppe, die des medialen Segels am Fleischbalken der Septumwand.

Der linke Vorhof (Abb. 16) ist weiter als der rechte. Der Einströmungsteil der Cava superior ist durch die Crista terminalis stark abgesetzt gegen den trabekulären Teil, das Herzohr plump und weit. Das Foramen ovale zeigt richtige spiegelbildliche Konfiguration, ist für eine Sonde durchgängig, seine Valvula ist derb. Die Valvula Eustachii sehnig, dick, die Valvula Thebesii als zartes Häutchen richtig angelegt. Unterhalb der Crista terminalis nach dem Herzohr hin und vor dem Foramen ovale eine zarte, halbmondförmige, dünne Membran, von deren nach vorne konkavem Rand einzelne Fäden zu den Trabekeln des Herzohres hinziehen. Am Ostium venosum findet sich eine wohlausgebildete Mitralsegelklappe mit großem medialem Segel. Die Papillarmuskeln sind abgeflacht, verdünnt, der vordere kräftiger als der kümmerliche hintere.

Im rechten Ventrikel (Abb. 17) ist deutlich eine Einflußbahn getrennt von dem breiten Conus durch einen kräftigen Muskel, der, unter der rechten Aortenklappe beginnend, in frontaler Stellung nach der seitlichen Herzwand verläuft.

Parallel mit ihm, etwas nach hinten, ein ebensolcher, von gleichem Kaliber. Die Kammercheidewand dieser Seite ist reich gegliedert durch zahlreiche Fleischbalken, deren einer von der rechten Semilunarklappe nach unten sich erstreckend im Bogen in die Trabecula septo-marginalis übergeht. Das ganze Innenrelief der Kammer entspricht durchaus dem einer rechten. Die Wand mißt im Ausflußteil 1 cm.

Die linke Kammer (Abb. 18) ist völlig ortsgerecht gestaltet, das „Pulmonalsegel“ der Mitrals grenzt dicht an die hintere Pulmonalklappe. Die Scheidewand ist glatt, wie dies der linken Kammer zukommt, an ihr vermag man den linken Schenkel des Reizleitungssystems in der gewohnten Weise verlaufen und sich verästeln zu sehen. Die Pars membranacea deutlich an gehöriger Stelle. Die Ventrikelwand ist überaus dünn (4—5 mm).

Die Ostien beider Arterien zeigen, bei vertauschten Rollen, eine ähnliche Lagerung zueinander wie es der Norm entspricht; nur ist die Aortenöffnung mehr rechts vorne gelagert. Sie besitzt einen Umfang von 3 cm, eine vordere, eine rechte und linke Semilunarklappe, aus dem Sinus der beiden letzteren geht je ein Kranzgefäß ab. Das Pulmonalostium mißt 4 cm, es besitzt eine rechte, linke und eine hintere Klappe. Die Wurzeln beider Gefäße gehen parallel senkrecht aufwärts, in etwa 2 cm Höhe teilt sich die Lungenschlagader in ihre beiden Hauptäste.

Das linke Kranzgefäß gibt einen horizontalen Ast ab, der vor der Pulmonalis unter dem linken Herzohr entlang läuft und bis zur Hinterwand des Herzens sich erstreckt, daselbst mehrere Äste abgebend. Das rechte Kranzgefäß, das aus dem entsprechenden

Sinus Valsalvae entspringt, läuft zwischen Vorhof und Kammer unter dem rechten Herzohr entlang bis zur Hinterwand des Herzens, nachdem es vorher schon mehrere kräftige



Abb. 15. Blick in den rechten Vorhof: Getreues Spiegelbild eines linken Vorhofs.

Äste zum stumpfen rechten Herzrand und zur Herzvorderfläche abgegeben hat. Sein Endast verläuft im Sulcus longitudinalis posterior. Die Vena magna cordis endet im



Abb. 16. Blick in den linken Vorhof: Getreues Spiegelbild eines rechten Vorhofs.

Sinus coronarius, der seinerseits spiegelbildlich angeordnet im Bereich der Valvula Thebesii in den linken Vorhof mündet.

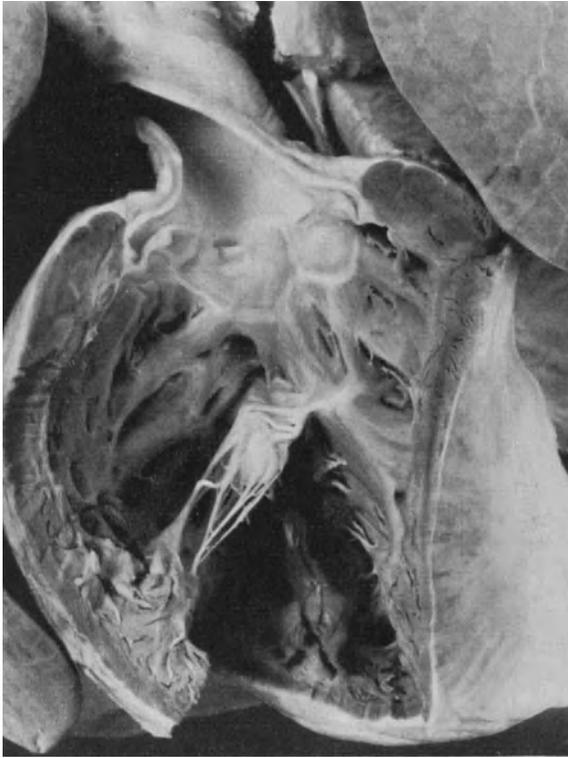


Abb. 17. Blick in die rechte Herzkammer mit seitengetreuer Entwicklung der Innenarchitektur.



Abb. 18. Blick in die linke Herzkammer mit völlig seitengetreuer Ausbildung der Innenarchitektur.

Der Grundriß der Herzostien ergibt völlige Übereinstimmung mit dem oben dargestellten Bilde, die theoretisch geforderten Veränderungen der Herzarchitektur lassen sich im einzelnen nachweisen.

c) *Transposition der großen Gefäße bei Situs solitus totalis und bei isolierter Bulbus - Truncus-inversion.* Die theoretische Forderung hinsichtlich der Lagerung der einzelnen Ostien zueinander und im Verhältnis zur Scheidewand ergibt folgendes Bild (Abb. 19):

Während MÖNCKEBERG drei hierher gehörige Fälle (ROKITANSKY, MARCHAND, THÉREMINE) erwähnt, konnte ich im neueren Schrifttum nur bei VERSÉ (1924) eine ähnliche Beschreibung finden, der in einem Vortrag eine komplizierte Herzmißbildung demonstrierte. Es fand sich „eine korrigierte Transposition der großen Gefäße (Aorta vor der Pulmonalis gelegen, nur halb so weit als diese, aus dem linken Ventrikel entspringend), die sehr weite Arteria pulmonalis reitet auf einem Septumdefekt. Der linke Ventrikel ist kleiner als der vergrößerte rechte, beide dickwandig. Das Ventrikelseptum, soweit es ausgebildet ist, liegt nicht in der Mitte zwischen beiden Ventrikeln, sondern ist weiter nach links verbogen, so daß die Spitze ganz in den rechten Ventrikel fällt.“ Der Grundriß wäre danach folgendermaßen zu konstruieren (Abb. 20):

Die Pulmonalis übernimmt hier die Rolle der Aorta, indem sich ihr Ostium bei einem Septumdefekt rein mechanisch verlagert und in „reitende“ Stellung gelangt.

d) *Transposition der großen Gefäße bei Situs inversus totalis mit isolierter Bulbus-Truncusinversion.* Es handelt sich hier um eine überaus seltene Form, die im neueren Schrifttum gar nicht verzeichnet ist. Auch MÖNCKEBERG erwähnt nur zwei Fälle (FINGERHUTH, GUTWASSER), sie beide zeigen die zu erwartende Lagerung der Ostien, es fehlt aber die Kammer-scheidewand völlig. Ihr Grundriß ist in Abb. 21 dargestellt.

Fassen wir das Ergebnis dieses Kapitels zusammen, so müssen zwei Feststellungen gemacht werden:

Einmal geht klar daraus hervor, daß der Ausdruck „korrigierte Transposition“ völlig überflüssig wird, weil er rein äußere Beziehungen bewertet, während sich mit Sicherheit nachweisen läßt, daß es sich um das Zusammenspiel von Transposition und partieller Inversion einzelner Herzmetameren handelt. Funktionell gedacht, oder für den klinischen Gebrauch mag die Bezeichnung „Korrektur“ zuträglich sein, in eine morphologisch-genetische Darstellung gehört sie nicht hinein.

Die zweite Feststellung betrifft die Tatsache, daß es gelang nachzuweisen, daß tatsächlich eine isolierte Bulbus-Truncusinversion neben einer Transposition der großen Gefäße vorkommt. Das wird in einem späteren Abschnitt von Bedeutung sein bei der Beurteilung jener Theorien, die in der Transposition eine isolierte Inversion erblicken.

D. Deutung der Transpositionen.

a) Deutung ROKITANSKY-MÖNCKEBERG.

Das Verdienst ROKITANSKYs muß immer wieder betont werden, denn seinem ersten Versuch einer Erklärung der Transpositionen ist es zu verdanken, daß die reiche Zahl an Einzelbeobachtungen in den letzten Jahrzehnten keine bloße Häufung von Beschreibungen zeitigte, sondern in einem großen Teil der Fälle das lebhafteste Bestreben veranlaßte, systematisch zu der ROKITANSKYschen Lehre Stellung zu nehmen, wodurch sich eine gewisse Einheitlichkeit der Bezeichnungen ergab. Das Wesentliche seiner Darstellung liegt in der Annahme, allein die Form des Septum trunci bestimme den jeweiligen Charakter der aus dem Truncus communis entstehenden großen Arterien. Das im Querschnitt sichelförmig gestellte Septum verläuft in einer spiraligen Bahn, wobei die

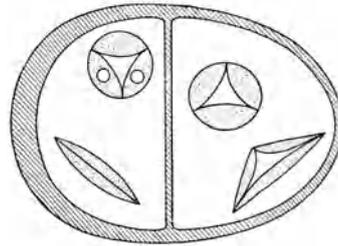


Abb. 19.
Schematische Darstellung der Herzbasis bei Transposition der großen Gefäße mit isolierter Bulbus-Truncusinversion bei allgemeinem Situs solitus.

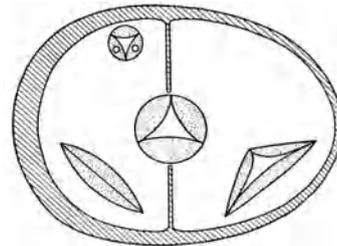


Abb. 20.
Schematische Darstellung der Herzbasis in dem Fall von VERSÉ. Gegenüber der vorhergehenden Abbildung ergibt sich hier als Besonderheit ein Septumdefekt über dem das Ostium der Pulmonalis nach links hin verlagert ist.

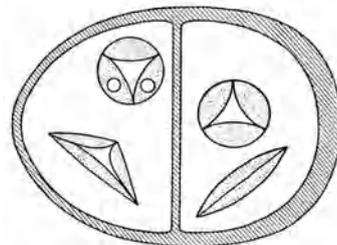


Abb. 21.
Schematische Darstellung der Herzbasis bei Transposition der großen Gefäße mit isolierter Bulbus-Truncusinversion bei totalem Situs inversus.

konvexe Seite der Pulmonalis, die konkave Seite der Aorta zugekehrt wird. Die normale Stellung der großen Gefäße wird allein durch die richtige Bogen- oder Sichelform dieses Septums bedingt, ebenso die falsche Gefäßbildung, die Transposition.

Dieser mehr statisch gedachten Transpositionslehre setzt MÖNCKEBERG eine eigene, verbesserte entgegen. Nach ihm haben alle Transpositionsformen ihr Vorbild in einer bestimmten Höhe des normalen Truncusseptums; denkt man sich das Truncusseptum von dieser Höhe senkrecht nach unten wachsend, so entsteht das wirkliche Bild der Transposition. Weil dabei der Anschluß an das Ventrikelseptum oft nicht zustande kommt, entsteht häufig ein mehr oder weniger ausgedehnter Scheidewanddefekt. Dieser ist also ein Zeichen dafür, daß eine Zwischenform vorliegt. Als Maßstab der im Endzustand vorliegenden falschen Drehung des Truncusseptums ist die Stellung der Taschenklappen sowie Anlagen und Verlauf der Kranzgefäße zu betrachten. Das Wesentliche der MÖNCKEBERGSchen Deutung liegt in der Angabe, daß das Truncusseptum beim Vorwachsen einen falschen Weg nehme, also senkrecht nach abwärts vorwachse.

b) SPITZERS phylogenetische Theorie der Herzmißbildungen. I. Einleitung. Das Bestreben, in den angeborenen Verunstaltungen des Herzens Formen niederer Wirbeltierherzen zu erblicken, ist so alt, wie eine vergleichende Betrachtung der Organe überhaupt. Die Erweiterung der deszendenztheoretischen Vorstellungen und ihre Übertragung auf die Mißbildungslehre hatte dagegen bei den Herzformen nicht die Bedeutung, die sie für andere Organsysteme erlangte; nur vereinzelt tauchten mehr äußerliche Vergleiche auf, die phylogenetische Ableitung blieb jedoch äußerst dürftig.

Es ist das unbestreitbare Verdienst SPITZERS von seiner stammesgeschichtlichen Entstehungsdeutung des normalen Bauplans des Herzens aus eine einheitliche Erklärung aller menschlicher Herzmißbildungen versucht zu haben. Der Ausgangspunkt seiner Theorie war die Überzeugung von der Unzulänglichkeit jeder ontogenetisch gerichteten Lehre der mißgebildeten Herzarchitektur, wobei er auf den Umstand hinweisen konnte, daß doch unmöglich während einer Einzelentwicklung jene Formen willkürlich abgeändert werden könnten, die zu ihrer gesetzmäßigen Ausgestaltung unendliche Geschlechterfolgen zur Voraussetzung gehabt haben mußten. Jede Änderung mußte in irgendeiner Hinsicht an frühe stammesgeschichtliche Formen anknüpfen, es blieb nur die Aufgabe der Forschung, neuentstandene Gebilde in der Stammesgeschichte rückblickend wiederzuerkennen und über den Verbleib verschwundener Teile zureichende Gründe anzuführen. Inwieweit SPITZER diese Aufgabe gelöst hat, soll im folgenden untersucht werden.

Die Lehre SPITZERS ist auszugsweise oft wiedergegeben worden, z. B. von MÖNCKEBERG in einem Nachtrag des 2. Handbuchbandes; von einer breiten Darstellung wird hier deshalb Abstand genommen, wobei allerdings der Gedanke einer ausführlichen Erläuterung bei der oft übertrieben schwer verständlichen Darstellung nicht ganz abwegig erscheint. Die Fülle der vorgebrachten Beweise und angeführten Gesetzmäßigkeiten erfordert jedoch eine kurze Klarstellung und Unterstreichung ganz bestimmter Begriffe, die SPITZER in späteren Arbeiten und Streitschriften

geklärt, verdeutlicht und zum Teil geändert hat. Nicht zuletzt entspringt diese Absicht auch dem Wunsch, Mißverständnisse zu vermeiden, die in den bisherigen, diesbezüglichen Auseinandersetzungen (SPITZER: PERNKOPF-ASCHOFF-KUNG) gelegentlich zu sehr in den Vordergrund traten.

II. Grundbegriffe der normalen Herzgestaltung und Herzform. Die Grundlage der Theorie, ihren Ausgangspunkt schlechthin bildet eine ausführlich dargestellte neue Anschauung von dem phylogenetischen Aufbau und den dabei wirksam werdenden Kräften des normalen Herzens und seiner Keimentwicklung. Dabei gelangt SPITZER zu einer eigenen Deutung mancher Formen und Teile des fertigen menschlichen Herzens, die von der gewöhnlichen Auffassung oft nicht unerheblich abweicht, deren Kenntnis und Beurteilung aber notwendig erscheint im Hinblick auf die daraus abgeleiteten Gesetze der krankhaften Entwicklung.

1. Das normale menschliche Herz ist in seiner Innengestaltung das Endergebnis einer stammesgeschichtlich bedingten Zweiteilung in eine linke und eine rechte Hälfte, wodurch venöser und arterieller Blutkreislauf geschieden werden. Die Wandbildung ist die notwendige Folge der Umstellung von der Kiemenatmung zur Lungenatmung. Sie erfolgt an beiden Enden des Herzschauchs, indem sich die trennenden Sporne verschieben und Anschluß aneinander gewinnen.

2. Soll nun verhindert werden, daß großer und kleiner Kreislauf in sich abgeschlossen bleiben, so muß stammesgeschichtlich eine Drallung der Scheidewand eintreten, eine Torsion des an seinen beiden Enden fixierten Herzschauchs, und zwar im Bereich seines arteriellen Schenkels um 180°. Als Merkmal dieser Drehung erkennt man im Bulbus-Truncusteil einen schraubigen Verlauf des Anfangsteils der Aorta und Pulmonalis, er tritt phylogenetisch in fortschreitendem Ausmaße auf in Abhängigkeit von der Zunahme verstärkter Lungenatmung und dadurch bedingter Erweiterung des kleinen Kreislaufs mit der notwendigen Erhöhung des Schlagvolumens des Herzens.

3. Da nun das Herz ein in sich geschlossenes System ist, muß der Torsion am arteriellen Teil eine mechanisch notwendige Gegentorsion am entgegengesetzten venösen Ende entsprechen. Allerdings ist zu fordern, daß sie peripher von der Einmündung der Lungenvene stattfindet, weil ja sonst ihr Zweck illusorisch würde. SPITZER belegt dies mit einer Abbildung nach einem BORNSchen Modell der rechtsseitigen Vorhofscheidewand eines menschlichen Embryo, in dem sich ein System von Falten zeigt, welches „in entgegengesetzter Richtung wie am arteriellen Ende, d. h. gegenurweise gegen die Längsmittle des Herzrohres verläuft“. Gebildet wird dieses System von dem Septum primum et secundum von der Valvula venosa sinistra und dem Septum spurium. Beim erwachsenen Menschen ist diese spirale Drehung noch angedeutet, aber stark durch Verwachsungen und Atrophien verwischt.

4. Ergänzt wird obiger Nachweis der Gegentorsion durch die ausführlich dargestellte Annahme einer primären Hintereinanderschaltung der Vorhöfe, indem also der Cavavorhof ursprünglich distal vom linken Vorhof lag und erst sekundär neben denselben gelangte.

5. Zwei Blutströme, die in einem Winkel oder parallel in einen Herzteil sich ergießen, gewinnen eine „septenbildende Kraft“, indem

sie das zwischen sich liegende Zellmaterial zum Wachstum und zur Fortentwicklung in Stromrichtung anregen. Durch Fortführen des den großen und kleinen Kreislauf (Aorta und Pulmonalis) trennenden Sporns bis zum Herzen hin bildet sich das Septum aorticopulmonale, während die Fortsetzung der Scheidewand zwischen den arteriellen und venösen Zuflußbahnen des Herzens in ihrer Weiterbildung als Septum aorticum bei den Reptilien die rechtskammerige (venöse) von der linkskammerigen (arteriellen) Aorta trennt. Das Schicksal der einzelnen Septen hängt ab von der weiteren Drallung des Herzschauchs, indem die rechtskammerige Aorta bei den Vögeln und Säugern obliteriert und aus beiden erwähnten aufeinanderzuwandernden Scheidewänden eine neue gebildet wird, das sekundäre Septum aortopulmonale.

6. Die Crista supraventricularis des ausgebildeten menschlichen Herzens ist der basale Teil der Crista aorticopulmonalis, welche letztere sich apikal in die Trabecula septomarginalis fortsetzt. Sie trennt, entsprechend ihrer stammesgeschichtlichen Herkunft, den — beim Säuger völlig verschlossenen — rechtskammerigen Aortenconus von der Ausflußbahn der Pulmonalis, während gegen den Einströmungsteil beide Gefäße durch die vordere Tricuspidalisleiste abgegrenzt werden. Entwicklungsgeschichtlich stammt die Crista supraventricularis im wesentlichen von dem proximalen Bulbuswulst C ab.

7. Das normale Septum der Herzkammern besteht aus zwei Teilen, dem vorderen Anteil — nach ROKITANSKY vorderer Teil des vorderen Septums — der den Ausströmungsteil der Pulmonalis nach links hin begrenzt, und dem hinteren Anteil, der zwischen den venösen Ostien liegt und an den das Reizleitungssystem des Herzens streng gebunden ist. Letzteres wird also immer dort zu finden sein, wo das hintere Ventrikelseptum zur Ausbildung gelangte. Stammesgeschichtlich entsteht die Kammerscheidewand aus einer Verlängerung des schraubig verlaufenden Bulbus-Wulstpaares A und B, wobei die Verlängerung des Wulstes B zur hinteren venösen Scheidewand wird, hier um die Ebene des Septum atriorum gelangt und fixiert wird. Der Wulst A wird zum vorderen arteriellen Kammerseptum.

8. Unklarheiten finden sich in der Deutung der Pars membranacea septi ventriculorum. Ursprünglich (1923) unterscheidet SPITZER an ihr zwei Teile, deren vorderer Teil auch noch zum Septum ventriculorum interaorticum gehört. Später [(1928) in dem Erklärungsversuch zu BRINGS] schreibt er folgendermaßen: „Das membranöse Kammerseptum ist also in seiner ganzen Sagittalausdehnung zwischen dem septalen Ansatz des linkskammerigen (hinten) und dem des rechtskammerigen Anteils (vorn) des Bulboaurikularsporns eingeschaltet, ist also selbst als ein Teil des Bulboaurikularsporns anzusehen, eben derjenige Teil, der die beiden Kammeranteile des Sporns als Mittelstück verbindet.“

9. Die Grenzfalte zwischen dem absteigenden Herzhorschenkel und dem aufsteigenden Bulbusschenkel der Herzschleife ist der Bulboaurikularsporn, der ursprünglich sagittal gestellt ist, weil die Kammern primär hintereinander liegen. Durch die Drehung der Herzschleife gelangt er in eine frontale Ebene, so daß er zur trennenden Leiste zwischen dem Einströmungsteil und dem Ausströmungsteil der Ventrikel wird. Aus ihm geht das Septum atrioventriculare sowie die ganze oder ein

Teil der Pars membranacea septi hervor, auch liefert er einen Teil des Materials für die Atrioventrikularklappen. Seine rechte Hälfte verschmilzt mit der vorderen Tricuspidalleiste und verstärkt sie.

10. Wiederholt und ausführlich behandelt SPITZER Ursache und Kräfte dieser normalen Herzgestaltung, deren Wesen darin erblickt wird, daß ein zweckmäßiges Postulat bei veränderten Umständen durch rein mechanische Kräfte verwirklicht wird, wie z. B. beim Übergang zur Lungenatmung die notwendige Trennung des Kreislaufs eben durch die Kräfte des veränderten Kreislaufs durchgeführt wird.

11. Die gestaltenden Kräfte sind zuerst in der Phylogenese wirksam geworden, und zwar lediglich als Druckkräfte des Blutstromes, die einmal als dauernder Seitendruck der Blutsäule, dann als intermittierender Stoß der Pulswelle und schließlich als dauernder, in der Längsrichtung des Herzens wirkender Anprall des Blutstroms in Erscheinung treten.

12. Die wirkenden Kräfte der Keimesgeschichte sind im Prinzip die gleichen wie in der Stammesgeschichte. Zwar ergeben sich oft ganz andere äußere Bedingungen, doch sind zumeist die Blutdruckverhältnisse die gleichen, und der morphogenetischen Eigenschaft bestehender Druckdifferenzen ist auch ontogenetisch die Septembildung und Ausgestaltung des Herzinneren zu verdanken.

III. Die Entstehung der Herzmißbildungen. SPITZER sieht in seiner Theorie eine Erklärungsmöglichkeit für alle Herzmißbildungen. Zwar spricht er immer nur von Transposition, doch in der Einleitung seiner Theorie führt er aus (S. 158), daß „sie auch eine Reihe anderer Mißbildungen erklärt, wie die Pulmonalstenose, die Septumdefekte, die schärfere Abgrenzung des Ausströmungsteils der Pulmonalis . . . Die Lehre von der Transposition bildet also nur den Mittelpunkt, um welchen die Theorie die übrigen Mißbildungen gruppiert“. Er geht dabei von folgenden grundsätzlichen Feststellungen aus:

1. Alle Teile, Leisten und Scheidewände behalten ihre normale gegenseitige Lage auch bei Fehlbildungen bei.

2. Der Grundvorgang bei der Entstehung der Herzmißbildung ist die Detorsion des Herzschlauchs.

3. Die Detorsion ist als ein phylogenetisches Moment anzusehen, sie bewirkt ein „Stehenbleiben auf einer dem Reptilientypus verwandten (nicht identischen) tiefen phyletischen Stufe und deren Anpassung an andere bis zur Säugerstufe fortgeschrittene Einrichtungen“.

4. Detorsion ist nicht ein aktiver Vorgang, eine Rückdrallung des Herzschlauchs, sondern ein stammesgeschichtliches Durchgangsstadium, das während der Keimesgeschichte ausnahmsweise zur Wirklichkeit wird. Sie kann stufenweise erfolgen, als Ausdruck dessen müssen wir, wie schon erwähnt, vier Typen der Transposition unterscheiden, die zum Teil fließend ineinander übergehen.

5. Erstes Zeichen einer Detorsion ist der subaortale Septumdefekt. So wie die Torsion zur Bildung des Septums führte, so muß ihre mangelnde Vollendung sich an der Stelle der Scheidewand bemerkbar machen, die zuletzt geschlossen wird. Es ist aber auch die Größe des Septumdefekts durchaus proportional der Detorsion. Durch den Defekt wird erst eine Verschmelzung der beiden Aortenconi ermöglicht, indem

nummehr der wiedereröffnete rechtskammerige Aortenconus mit der linkskammerigen Aorta verschmilzt; das Ergebnis dieser Verschmelzung ist die sog. „reitende Aorta“.

6. Die Pulmonalstenose ist die notwendige Folge der Detorsion, indem der Conus der rechtskammerigen Aorta sich wieder weitet und dadurch die Crista supraventricularis (i. e. basaler Teil der Crista aorticopulmonalis) nach vorne gedrängt wird und daselbst den Conus der Pulmonalis einengt. Dabei findet eine Reduktion der Pulmonalklappen auf zwei statt. Das ist nach der Theorie durchaus gesetzmäßig — SPITZER selbst konnte es in einem Falle sogar voraussagen —, denn es entspricht einem Zustand im reptilienartigen Stadium. Die Ableitung der Klappen aus den entsprechenden Bulbuswülsten zeigen folgende schematische Zeichnungen nach SPITZER.

7. Wird mit zunehmender Detorsion der vordere Teil der Kammercheidewand nach links hin gedreht, so kann er allmählich völlig schwinden. An seine Stelle tritt die Crista aorticopulmonalis, die aus der frontalen in eine sagittale Lage gelangt und nunmehr in der Ebene der „septenbildenden“ Kraft — nämlich der Ebene, welche die Blutströme der Lungenschlagader und der eröffneten rechtskammerigen Aorta trennt — mit dem hinteren Septum eine ganz neue Scheidewand zu bilden vermag. Dadurch wird eine vollkommene Transposition der Gefäße herbeigeführt (s. Schema).

8. Bei dem höchsten Grad der Detorsion schwindet auch der hintere Anteil der Kammercheidewand, es fehlen somit beide Abkömmlinge der Bulbuswülste A und B und es gelangt die Crista aorticopulmonalis in eine Ebene mit der vorderen Tricuspidalisleiste. Da beide wiederum zwei Blutströme trennen, werden sie zum Wachstum angeregt und verschmelzen zu einem neuen Septum, dem Septum ventriculorum spurium. Damit hat sich nun der ganze Bauplan des Herzens grundlegend geändert.

9. Parallel dem übrigen Detorsionsmerkmal am Herzen vollzieht sich auch die Transposition einzelner Äste der Kranzgefäße, die schließlich völlig in den falschen Sinus valsalvae verpflanzt werden (s. oben S. 144).

10. Die durch die Detorsion zur Darstellung gebrachten einzelnen Ahnenmerkmale fügen sich mitunter völlig harmonisch in den rezenten Bau des übrigen Herzens ein.

11. Mißbildungen, die in der Entwicklungslinie eines Herzteils über den jetzigen Zustand gleichsam hinauschießen, nennt SPITZER „transzendierende Mißbildungen oder phylogenetischen Prämaturismus“. Es vermag also eine Mißbildung nicht nur ein früheres, sondern auch ein zukünftiges stammesgeschichtliches Stadium nachzuzahlen.

IV. Zustimmung und Kritik im Schrifttum. Wiederholt wird im Schrifttum betont, daß die Lehre SPITZERS nicht die Beachtung und Würdigung gefunden hat, die ihr nach dem Ausmaß ihrer Folgerungen zukommen müßte. Das liegt in der Hauptsache daran, daß SPITZER in schwer verständlicher Sprache mit schematischen Abbildungen Beweise führt, deren gedankliche Wiederholung mühevoll und zeitraubend ist, so daß nur Teilfragen aus der ganzen Lehre herausgegriffen und ablehnend oder zustimmend behandelt werden. SPITZER selbst hat mehrfach zu den aufgeworfenen Fragen Stellung genommen, sei es, daß er Einzelbefunde näher erläuterte und in den Rahmen seiner Theorie einfügte, sei es, daß er ungerechtfertigte Angriffe zurückwies und unklare Begriffe schärfer umriß und begrenzte.

Das mäßige Interesse für die phylogenetische Theorie der Herzmuskeln ist in all den Jahren seit den Veröffentlichungen gleich geblieben. Fast jährlich finden wir Veröffentlichungen, die dazu Stellung nehmen, meist auf Grund eines oder mehrerer Einzelfälle beobachteter Mißbildung.

Bereits 1921 konnten MAUTNER und LÖWY, sowie MAUTNER an einem Herzen, bei dem Aorta und Pulmonalis dem rechten Ventrikel entsprangen, eine kräftige Leiste aufzeigen, die zwischen der rechts gelegenen Aorta und der stark verengten Pulmonalis an der Herzbasis verlief und als hypertrophische Crista aorticopulmonalis aufgefaßt werden mußte. Das eigentliche Septum war bis auf einen basalen Muskelwulst, der den Pulmonalconus von links her umfaßte, defekt, zwischen ihm und der Ansatzstelle der Mitralis sah man eine seichte Nische, die den Conus der obliterierten rechtskammerigen Aorta darstellte. Danach muß man also den Fall als Transposition vom Typ 2 nach SPITZER auffassen, es vermochte also diese Theorie den Entwicklungsmechanismus dieser „komplizierten Verhältnisse von einem einheitlichen Gesichtspunkte klarzulegen“.

CHIARI und PILPEL (1933) stellen die Theorie SPITZERS als gleichberechtigt neben die Erklärung ROKITANSKYs ohne eine Entscheidung in zustimmendem oder ablehnendem Sinne zu treffen. In ihrem Fall fand sich links eine Tricuspidalis, rechts eine Mitralis. Die weite Aorta entsprang dem linken Ventrikel vorne, die Pulmonalis rechts, war im Ostium völlig obliteriert; es handelte sich somit um eine Transposition nach ROKITANSKY B 5 oder GEIPEL B 3 mit Situs inversus der Bulboauriculargegend.

HOMMA (1923) konnte bei einer gekreuzten Transposition der Gefäße mit kleinem Septumdefekt im linken Ventrikel zwischen einem arkadenförmigen Muskel und dem Mitralsegel ein Grübchen nachweisen, das das Rudiment der obliterierten linkskammerigen Aorta darstellen sollte. Es ergab sich also, daß die Transposition der großen Gefäße „durch die Theorie SPITZERS restlos erklärt wird, ja, die Befunde, die erhoben wurden, fügen sich nicht bloß widerspruchlos in die SPITZERSche Betrachtungsweise ein, sondern sie stellen geradezu ein Postulat derselben dar“.

Bei zwei Fällen von Transposition, von denen die eine „korrigiert“ war, führt NATHAN (1924) auch die Erklärungen SPITZERS an, ohne jedoch zu ihnen Stellung zu nehmen.

MÖNCKEBERG (1924) bringt im Nachtrag zum Handbuch seine Bedenken gegen einzelne Teile der SPITZERSchen Theorie zum Ausdruck und veröffentlicht einen ausführlichen Briefwechsel mit letzterem, durch den er bewogen wird, manche seiner Einwände fallen zu lassen, so daß nur hinsichtlich des Begriffes „korrigierte Transposition“ noch Meinungsverschiedenheiten bestehen bleiben. SPITZER faßt die entsprechenden Fälle als gewöhnliche Transposition bei Situs inversus der Bulbusventrikelregion auf, während MÖNCKEBERG (s. auch 1924/25) vier reinen Transpositionsformen ebensoviele gleichgeartete korrigierte Formen gegenüberstellt (Ausführliches s. im Abschnitt über partiellen Situs inversus).

1925 bringt MATTHIS einen Fall von gekreuzter Transposition im Rahmen der Theorie SPITZERS.

1926 versucht PERNKOPF eine umfassende Kritik der SPITZERSchen Lehre, und zwar bezüglich des Bauplanes des mißgebildeten Herzens und der Inversion. Die Einwände werden in einer ausführlichen kritischen Arbeit SPITZERS (1927) scharf zurückgewiesen, im selben Jahr findet sich eine kurze Antwort PERNKOPFs zum selben Problem. Auf die wesentlichen Punkte dieser Erörterungen soll an anderer Stelle noch eingegangen werden.

Im selben Jahre (1927) nimmt WURM an Hand eines Falles zur SPITZERSchen Lehre Stellung. Er beschreibt eine jener seltenen Herzmißbildungen, bei denen ein partieller Situs inversus des Bulboventricularteils durch eine gekreuzte Transposition der großen Gefäße korrigiert wird. Die Kammerscheidewand trennt den wohlausgebildeten Aortenconus des linken Ventrikels von einem rechts vorn im rechten Ventrikel vorhandenen rudimentären Aortenconus.

WURM folgert, daß hier nicht eine scheinbare Transposition der Aorta mit Wiederöffnung der rechtskammerigen Aorta vorliegt, sondern daß man eine echte Transposition der großen Gefäße annehmen müsse. Damit ist aber keine allgemeine Ablehnung der Theorie verbunden, denn zur Erklärung anderer Formen seines Falles, z. B. der Bildung des hinteren anomalen Septums greift WURM auf Begriffe zurück, die ureigenste Bestandteile SPITZERScher Lehre sind.

So muß sich SPITZER (1927) in seinem anschließenden Erklärungsversuch allein mit dem vorderen Teil des Septums befassen und deutet es als unteren Schenkel der Crista aorticopulmonalis, der infolge der Detorsion sagittal eingestellt wird, während das echte vordere Septum verschwunden ist. Die Nische der rechten Kammer ist eben kein Aortenconus, sondern eine Bucht im Schraubengang der Aorticopulmonalisleiste.

Im gleichen Jahre teilt HOGENAUER einen Fall von reiner Transposition der Aorta und Pulmonalis mit, der sich in das Schema SPITZERS unter Typ 3b einreihen läßt. Im oberen Teil der Kammscheidewand fand sich ein kleiner Defekt, der bei diesen Formen nicht ungewöhnlich ist. Dagegen bringt die Mitteilung insofern Neues, als HOGENAUER im linken Ventrikel zwischen Pulmonalis und Aortensegel der Mitralis an der Kammerbasis einen Wulst beschreibt, der nach dem Segel hin ein Grübchen umgrenzt. Nach SPITZERS eigener Deutung ist dieser Wulst der durch die Detorsion des Herzschlauchs nach links (das ist also links von der Pulmonalis) verschobene vordere Anteil des wahren Kammerseptums, während die vorhandene Kammscheidewand sich aus dem hinteren Septumanteil und der in sagittale Lage verschobenen Crista aorticopulmonalis zusammensetzt. Folgt man dem Gedankengang SPITZERS, so läge hier eine Zwischenstufe vor, bei der die Eingliederung der Crista aorticopulmonalis in die Scheidewand schon vollzogen, die ursprüngliche vordere Scheidewand jedoch noch nicht völlig zum Schwinden gebracht worden wäre. Der rinnenförmige Raum zwischen basalem Wulst und Aortensegel müßte als verschlossener linkskammeriger Aortenconus angesprochen werden.

FREUDENTHAL (1927) liefert einen zustimmenden Beitrag auf Grund eines Falles von gekreuzter Transposition ohne weitere theoretische Erörterungen.

GRÄVINGHOFF (1927) sah klinisch (ohne Bestätigung durch Obduktion!) einen Fall von Pulmonalstenose mit Kammscheidewanddefekt und einfacher Transposition der Aorta, den er als Typ 2 nach SPITZER auffaßt, wobei er die Bedeutung der phylogenetischen Theorie in beipflichtendem Sinne hervorhebt.

Zustimmend äußert sich im darauffolgenden Jahre auch JÄGER (1928), und zwar konnte er nicht nur die schweren Veränderungen des beobachteten Herzens als Übergangsstadium zwischen Typus 2 und 3 bei Inversion des ganzen Herzens bestimmen, sondern auch abweichende Befunde mit der Theorie von der phylogenetischen Entstehung der Herzmißbildungen erklären.

Er sah an der linksseitigen (invertierten) Tricuspidalis die Sehnenfäden des medianen Zipfels durch den Scheidewanddefekt zu einem Papillarmuskel der rechten Kammer („Mitralventrikel“) hinziehen. In einer — durchaus angreifbaren und etwas willkürlichen — Erweiterung der SPITZERSchen Lehre nimmt er nun an, daß das hintere Septum von dem in die „Leistungsebene“ (das ist Ebene der sog. septumbildenden Kraft) gestellten hinteren Papillarmuskel der Tricuspidalis gebildet und der eigentliche Septumteil zu einem Papillarmuskel umgeformt werde. Als Ursache ist nicht die Detorsion, sondern eine mangelhafte Rechtsverschiebung des Auricularschenkel der Herzschleife anzusehen. Mit der SPITZERSchen Theorie hat diese Vorstellung natürlich sehr wenig zu tun.

Eine abnorme Wulstbildung in der linken Herzkammer beschreibt BRINGS (1928) und veröffentlicht einen Erklärungsversuch SPITZERS dazu, wonach dieser Wulst, der quer verlaufend den vorderen Teil des Aortensegels in einen oberen und unteren Teil scheidet und sich längs dem unteren Rand des Septum membranaceum auf die Kammscheidewand fortsetzt, ein Rest des Bulboauricularsporns sei. Als Ursache nimmt hier SPITZER eine fetale Endocarditis an, die von einer mangelhaften Reduktion der embryonalen Herzteile und starker Bindegewebswucherung im Bereich der Randteile gefolgt sei.

Zustimmend äußert sich SCHRAMM (1929) im Anschluß an einen Fall von reitender Aorta bei einem Erwachsenen sowie bei einem der überaus seltenen Fälle von einfacher Transposition der Aorta in den rechten Ventrikel. Übereinstimmend mit SPITZER fand er alle Folgen einer stärkeren Detorsion der Herzleiste: sagittale Einstellung der Crista supraventricularis, Nischenbildung zwischen letzterer und der vorderen Tricuspidalisleiste, Kammscheidewanddefekt.

SMETANA (1929) sah einen Fall von Transposition des Aortenostiums in eine kleine rechte und der Pulmonalis in eine große linke Kammer; gleichzeitig bestand eine Tricuspidalatresie (s. oben) bei Verlagerung der Tricuspidalis in den linken Mitralventrikel, somit eine Form von Typus 4, der den höchsten Detorsionsgrad zeigt. In einer zusätzlichen Erklärung führt SPITZER auch die Tricuspidalatresie auf die Detorsion des Herzschlauchs zurück (s. im Abschnitt über Tricuspidalatresie S. 116).

Im gleichen Jahre finde ich zwei Mitteilungen kritischer Art von ASCHOFF und BENNINGHOFF.

ASCHOFF (1929) wendet sich gegen die Verallgemeinerung der SPITZERSchen Lehre, die auf die vollkommene gekreuzte Transposition der Gefäße nicht anzuwenden sei. Seine Einwände beziehen sich auf folgende Punkte:

a) Das beobachtete Septum muß seiner ganzen trabekulären Strukturierung nach das echte Ventrikelseptum sein. Bei isolierter Kammerinversion sind ebenfalls alle charakteristischen Merkmale samt dem Atrioventriculärsystem spiegelbildlich angeordnet.

b) Die neugebildete Crista kann nicht die vom Klappenansatz losgelöste Tricuspidalleiste sein, weil letztere normalerweise hinter dem Ast des Reizleitungssystems verläuft, bei den Mißbildungen aber die Crista stets vor dem Schenkel des His'schen Bündels beobachtet wird.

c) Die Crista aorticopulmonalis geht aus den proximalen Bulbuswülsten A und B hervor und nicht, wie es SPITZER angibt, aus einem Bulbuswulst C.

Auch ASCHOFFS Schüler KUNG (1931) gelangt zu einer Ablehnung der phylogenetischen Theorie der Herzmißbildungen, und zwar bei genauerer Untersuchung des Verlaufs des Reizleitungssystems in zwei Fällen von gekreuzter Transposition der großen Gefäße und in einem Falle von Aortenstenose. Stets war der Verlauf des Reizleitungssystems normal, so daß die Vorstellung, das regelrecht gebaute Ventrikelseptum sei zum Teil aus einer Crista aorticopulmonalis entstanden, von KUNG abgelehnt wird.

SPITZER gibt dagegen zu bedenken, daß bei dem Typ 3b das Reizleitungssystem ja gar nicht verändert zu sein braucht, weil es im hinteren Teil der Kammercheidewand verläuft und diese unversehrt bleibe. Sein Vorwurf, daß ASCHOFF und KUNG ungerechtfertigt gemäß seiner Lehre die Muskelleiste zwischen der transponierten Aorta und dem Tricuspidalostium für die vordere Tricuspidalleiste erklärt hätten, während es sich um den hypertrophierten Bulboauricularsporn handelte, ist nicht ganz stichhaltig, da er in seinen ersten Darstellungen selbst tatsächlich von einer Loslösung und Hypertrophie der Tricuspidalleiste spricht und sie an der Wanderung der Crista supraventricularis teilnehmen läßt. Erst in dem Brief an MÖNCKEBERG taucht der Begriff des von der Tricuspidalleiste losgelösten und hypertrophierten Bulboauricularsporns auf, der eine Crista supraventricularis vortäuscht. An der Ansicht, daß die Crista supraventricularis im wesentlichen von dem proximalen Bulbuswulst C abstammt, hält SPITZER fest, indem er darauf hinweist, daß bei Kaninchenembryonen Querschnitte durch den Bulbus ein Y-förmiges Lumen aufweisen (SATO). Die entsprechenden Leisten setzen sich aber im Herzen als Kammercheidewand und die darauf senkrecht stehende Crista supraventricularis fort.

Daß KUNG auch den 3. Fall (Aortenstenose) zur Kritik heranzieht, wird von SPITZER in der Entgegnung mit vollem Recht als „ganz unverständlich“ verzeichnet, ist aber wohl eine Folge von allzu stark gedanklich belasteten Grundbegriffen.

Auf Grund seiner normalembryologischen Studien äußert sich BENNINGHOFF kurz dahin, daß die Voraussetzungen der Auffassung SPITZERS bezüglich der Bulbuswülste „am Menschenherzen ontogenetisch nicht mehr zu beweisen sind“, verzichtet aber auf eine kritische Besprechung der Theorie. In anderem Zusammenhang (Handbuchbeitr. 1933, S. 532) fällt er über die Theorie SPITZERS das vernichtende Urteil: „Die komplizierte Theorie wird auch erst nötig, wenn man glaubt, die Zustände bei den Säugern ableiten zu müssen von den ohne Zweifel spezialisierten Verhältnissen bei den rezenten Reptilien. Das Problem existiert aber gar nicht, wenn man die Säuger an primitivere Formen anschließt, wie das von den meisten Autoren geschieht. Es hat daher wenig Zweck, mit dieser Theorie Herzmißbildungen erklären zu wollen, wie es von seiten der pathologischen Anatomie heute vielfach versucht wird. Umgekehrt kann die Theorie durch die erklärungsbedürftigen Herzmißbildungen auch nicht bewiesen werden.“

GERSTMANN (1929) beschreibt einen Fall von Aortenventrikel, der von ihm als Untergruppe des Typus 4 der Transposition gedeutet wird, in dem die Detorsion noch mehr vorgeschritten ist als das von SPITZER ursprünglich angegeben wurde.

HAGENAUER (1931) übernimmt zustimmend SPITZERS Erklärung der Vorhofsentwicklung im Sinne einer ursprünglichen Hintereinanderschaltung und deutet damit eine seltene Mißbildung des linken Vorhofs.

Drei Fälle von gekreuzter Transposition (Typ 3b) mit intakter Kammercheidewand vermag JENSEN (1932) zustimmend in das SPITZERSche Schema einzuordnen.

Schließlich bringen HOFFMANN (1933) und PETERS (1935) kleine Beiträge mit Herzmißbildungen, die sich ebenso leicht in das Schema einordnen lassen.

In der ausländischen Literatur wird die Theorie SPITZERS nur ganz selten dargestellt und besprochen. WALMSLEY (1930) erwähnt sie kurz im Zusammenhang mit einem Fall von korrigierter Transposition. Italienische Autoren wenden sich kritisch gegen SPITZER, so DAGNINI und GELLI (1931), die im rechten Ventrikel bei dem Typus 3b der Transposition eine wohlgebildete Crista supraventricularis fanden und aus diesem Grunde

das vorhandene Septum für die echte Kammerscheidewand erklärten, und COSTA (1934), der folgende Einwände gegen die phylogenetische Theorie zusammenfaßt:

a) Die Crista supraventricularis kann schwer identifiziert werden, vermag also nicht einen Anhaltspunkt für die Bestimmung entwicklungsgeschichtlicher Vorgänge zu sein.

b) Die Morphologie beider Ventrikel ist bei gekreuzter Transposition der Gefäße (Typ 3b) völlig normal.

c) Die Pulmonalstenose ist kein integrierender Bestandteil der Transpositionen.

d) Das His'sche Bündel verlief in den untersuchten 6 Fällen durchaus normal, ohne von der Transposition beeinflußt zu sein.

Ich habe das Schrifttum hier ausführlicher dargestellt, einmal um zu zeigen, daß sich die Stellungnahme zumeist auf wenige Fälle und einzelne Beobachtungen stützt, zum anderen aber, weil entsprechend dem umfassenden Anspruch der Theorie SPITZERs sich deutlich erkennen läßt, daß neben einer schroffen Ablehnung noch viel häufiger eine völlige Übereinstimmung verzeichnet wird. Allerdings ist diese Zustimmung in Wirklichkeit keineswegs mit einer kritischen Prüfung verbunden, sondern erschöpft sich in der Feststellung, daß die Fälle sich „leicht einordnen“ lassen, wobei wir uns erinnern, daß sich auch in das ROKITANSKYsche Schema alle Mißbildungen einfügen, was ja durchaus verständlich ist, wenn man bedenkt, daß die Einteilungsnormen von den beobachteten anatomischen Befunden abstrahiert wurden.

V. Eigene Kritik. Wenn hier die Theorie SPITZERs einer kritischen Betrachtung unterworfen werden soll, so möchte ich die Grenzen dieses Unterfangens besonders hervorheben. Sie sind dadurch gegeben, daß die hier geübte Betrachtungsweise bevorzugt pathologisch-anatomisch orientiert ist; sofern entwicklungsgeschichtliche Tatsachen angeführt sind, mußten sie dem Schrifttum entnommen werden. Nichtsdestoweniger bin ich der Ansicht, daß gerade jene Theorie, welche für sich den Anspruch auf Totalität erhebt und nach den Worten SPITZERs alle Mißbildungen des menschlichen Herzens deuten will, auch hier ihre stärksten Beweise führen und im Scheidewasser beobachteter Tatsachen ihre Echtheit darzutun muß.

1. Wenn man von den Grundvorstellungen SPITZERs ausgeht, so muß schon seine Darstellung der natürlichen Beziehung zwischen Torsion und Gegentorsion des Herzschauches, ihre phylogenetische Bedingtheit und örtliche Manifestation große Bedenken erregen. Das Schema, an Hand dessen SPITZER seine Auffassung erläutert, ist falsch, denn es setzt voraus, daß erst nach vollendeter Drehung an beiden Enden des Herzschauches die Pulmonalvenen in den gedrahten Körpervenenstrom sich öffnen, was stammesgeschichtlich unmöglich erscheint; andererseits würde aber eine periphere Drallung am venösen Ende nur des einen Kreislaufs gar keinen Erfolg haben und die arterielle Torsion nicht korrigieren können. Damit fällt aber jede Deutung, die SPITZER spiraligen Septenformen der Vorhöfe aufzwingen will, weg, auch im normalen Herzbau läßt sich kein Anhaltspunkt für eine Gegentorsion finden. Es wirkt daher wie eine Bestätigung, daß bei angeblicher pathologischer Detorsion (= unvollkommene Torsion), die am arteriellen Ende des Herzschauchs zur sog. Transposition der Gefäße führen soll, niemals eine entsprechende Vereinfachung im Bereich der venösen Zuflüsse beobachtet wurde, ein Umstand, den MÖNCKEBERG schon in seiner Kritik an SPITZER hervorhebt und den letzterer damit zu erklären versucht, daß er auf die ontogenetische Selbstständigkeit gewisser Formen, die phylogenetisch in Abhängigkeit voneinander entstanden waren, hinweist; so erscheint die Einschränkung der individuellen Reproduktion eines Detorsionszustandes auf das arterielle Ende der Herzschleife nach SPITZER noch innerhalb des bekannten

Rahmens der normalen Vorgänge und der übrigen statistischen Mißbildungen. Wir glauben, daß auch phylogenetisch niemals eine Gegen-torsion am venösen Ende im Sinne SPITZERs stattgefunden hat und daß eine Drallung der Herzscheife, allerdings in anderem Ausmaße als es durch die phylogenetische Theorie gefordert wird, bereits in der Vorhofsregion ausgeglichen wird.

2. Die in der Stammesgeschichte zunehmende Torsion des arteriellen Schenkels des Herzrohres führt, wie wir oben sahen, nach SPITZER zu dem Verschluß der rechtskammerigen Aorta, die rein mechanisch eingengt wird und schließlich nur noch andeutungsweise vorhanden ist. Der gegenteilige Vorgang führt nun ebenso mechanisch zu einer Wiedereröffnung des rechtsseitigen Aortenconus mit Einengung der Pulmonalis. Ist schon dieses letztere ein Vorgang, der kein stammesgeschichtliches Vorbild hat, so muß dies noch viel mehr auch für die angenommene Atresie der linkskammerigen Aorta gelten. Den Mechanismus des letzteren Vorganges erklärt sich SPITZER so, daß die linkskammerige Aorta, die vor der Torsion zusammen mit den beiden anderen Gefäßen dem rechten aufsteigenden Bulbusschenkel der Herzscheife angehörte und erst allmählich dem linken absteigenden Schenkel zugedreht wurde, bei der Detorsion von ihrem Kammerteil wieder entfernt und dadurch verschlossen wurde. Das ist meines Erachtens nicht möglich. In jenem Stadium der Stammesgeschichte, in dem drei große Arterien dem Herzen entspringen, ist die linke Aorta bereits ganz dem linken Ventrikel zugeteilt und letzterer muß bereits seine volle Ausprägung erhalten haben. Mit zunehmender Drallung des Herzschlauchs wird nur seine Kapazität vermehrt, in seinem Verhältnis zur Aortenwurzel braucht keine Änderung einzutreten. Wird nun durch die ontogenetische und krankhafte Detorsion der Herzscheife der Zustand eines reptilienartigen Herzens herbeigeführt, so müßte gerade die linkskammerige Aorta erhalten bleiben und ihr ursprüngliches Versorgungsgebiet zugewiesen erhalten. Statt dessen verschwindet sie spurlos — die angeblichen Reste eines linksseitigen Aortenconus bei einzelnen Formen der Transpositionen vermag ich nicht anzuerkennen — und es resultiert ein Zustand, der niemals in der Stammesgeschichte, nirgends im Tierreich und in keinem Stadium der Einzelentwicklung ein Vorbild hat (Typ 2 der Transposition nach SPITZER). Das ist aber derselbe Vorwurf, den, wie wir oben sahen, SPITZER gegen alle ontogenetischen Theorien geltend machte und der sein Hauptargument zu ihrer Ablehnung war. Auch hier müßte man zu der etwas peinlichen Annahme gelangen, daß die Eigenentwicklung in ihrer Abartung doch vieles neu schaffen könne; peinlich für eine Theorie, die den ganzen Formenreichtum der Mißbildungen als reine Atavismen deutet. Die Reduktion der rechtskammerigen Aorta ist phylogenetisch ja eine Folge vermehrter Durchströmung des Lungencapillarbezirkes, wodurch, weil gleichzeitig auch eine größere Menge durch die linkskammerige Aorta fließen muß, einmal der Druck in der rechtskammerigen Aorta sinkt, weiterhin aber auch dieselbe von ihren beiden Schwestergefäßen komprimiert wird, so daß die beiden divergierenden Schenkel der Bulbussepten zueinander gedrängt werden, um schließlich zu verschmelzen. Diese Entwicklung soll bei den Mißbildungen rückgängig gemacht und das Septum wieder in seine ursprüngliche Lage geschoben werden, ob-

wohl sich die mechanischen Kräfte des durchströmenden Blutes nicht geändert haben. — Es scheint diese Theorie hierin gegenüber allen anderen Theorien keine Vorteile zu besitzen.

3. Bei der Entscheidung über den Charakter der jeweils am Herzen beobachteten Aorta (ob rechts- oder linkskammerig) verwertet SPITZER im wesentlichen nur die topographischen Beziehungen der Ostien zu den entwickelten oder hypothetischen Septensystemen und bestimmt umgekehrt aus der Lage einer Scheidewand zum Pulmonalostium ihr Wesen. Nun läßt sich aber das Herz nicht als völlig unabhängige Einheit aus dem Kreislaufsystem herauslösen, wir werden erwarten dürfen, daß bei umwälzenden Strukturänderungen desselben auch in der Verzweigung der größeren herznahen Gefäße eine Mitbeteiligung zu finden ist. Wenn bei einer einfachen Transposition z. B. der Conus der rechtskammerigen Aorta entsprechend dem Reptilientypus eröffnet ist, so muß er doch eine phylogenetisch gar nicht angelegte Verbindung zum Gefäßbaum der linkskammerigen Aorta gewonnen haben, da bei allen entsprechenden Fehlbildungen die Hals- und Körpergefäße normal angelegt waren. Es kann doch SPITZER unmöglich annehmen, daß bei einer hypothetischen reptilienähnlichen Urform rechts- und linkskammerige Aorta unweit der Ostien sich vereinigen, um nun in asymmetrischem Verlauf links oder rechts der Wirbelsäule sich zu verästeln. Dagegen sprechen zweierlei Gründe:

a) Einmal würde diese Annahme der Grundanschauung von der Bildung trennender Wände im Kreislaufsystem widersprechen. Wir sahen doch gerade bei der Bildung sowohl der Vorhofscheidewand als auch bei Gestaltung des Ventrikelseptums, daß trennende Sporne von der Peripherie allmählich bis zum Herzen und schließlich in seine Höhle geführt wurden. Bei der oben erwähnten Annahme wäre es gerade umgekehrt, ein trennender Sporn müßte die beiden isolierten Aortenwurzeln formen und schließlich aus verschiedenen Kammern stammende Blutströme sich vereinigen lassen.

b) Zum anderen werden weitere Gegengründe bei einem Vergleich mit dem Reptilienherz offenbar. Bei Schlangen, Schildkröten und Krokodilen verläuft die linkskammerige Aorta über den rechten Hauptbronchus, gibt vorher die Hauptgefäße für den Kopf (Carotiden) und die oberen Gliedmaßen (Subclaviae) ab, um schließlich den gesamten Körper mit Blut zu versorgen. Die rechtskammerige Aorta führt rein venöses Blut und verläuft im Bogen nach links, um sich im Brustteile mit dem anderen Aortenbogen zu vereinigen. Somit gelangt in den Ober- bzw. Vorderkörper nur arterielles, in den Unter- bzw. Hinterleib gemischtes Blut, nur bei den Krokodilen sorgt eine Anastomose zwischen beiden Aorten für eine frühere Durchmischung der Blutarten. Der Sporn nun, der die Trennung beider Aorten herbeiführt, entsteht durch Verlängerung der Scheidewand zwischen den Abgängen der 3. und 4. Kiemenbogenarterie. Er „spaltet die zum Körper führende Blutmasse in einen kleinen linken Teilstrom, der nur durch den vierten linken Bogen in die dorsale Aorta führt, und in einen zweiten Teilstrom, der in die beiden Carotiden und ebenfalls durch den rechten vierten Bogen in die dorsale Aorta geleitet wird“ (PERNKOPF und WIRTINGER). Wenn beim normalen Menschen man die entsprechende homologe Stelle aufsuchen sollte, so wäre es die linke Seite der Abgangsstelle der linken Art. subclavia, deren Verlängerung

bis zum Herzen hin den Reptiliencharakter herbeiführen würde. Weder ist jedoch bei irgendeiner Form von Transposition eine besondere Septumbildung beobachtet worden, noch ist überhaupt eine isolierte Fehlbildung einer hypertrophischen Leiste oder eine Membran hier gefunden worden.

SPITZER dürfte diesen Einwand mit einem Hinweis auf seine Ausführungen über „Kryptophylognese“ beantworten. Danach können Formbildungen, die zu verschiedenen Zeiten der Stammesgeschichte entstanden sind, mit früheren oder späteren Eigenschaften, selbst wenn letztere nur noch latent vorhanden wären, feste Bindungen eingehen, die dann in teratologischer Entwicklung zu einem eigenartigen Durcheinander atavistischer und rezenter Charaktere führen. SPITZER spricht von „kryptophylogenetischen Kettengliedern, welche einerseits die in sie verankerten, einst manifest gewesenen, aber längst in Latenz versunkenen Einrichtungen aus den Tiefen der Ahnenphylognese wieder an die Oberfläche der rezenten Ontogenese heraufziehen, andererseits sie an die rezenten Einrichtungen anknüpfen, durch diese vollkommen neuen, aber längst und gründlich vorbereiteten Kombinationen neue Gestaltungen ermöglichen und deren Einordnung in das Ganze gewährleisten. Sie machen so die Möglichkeit von Atavismen und ihre Aufnahme in die Einheit des ganzen Organismus verständlich“.

Kurz gesagt liegt in diesen Worten nichts weiter als der Hinweis auf die in der allgemeinen Teratologie allgemein bekannte Tatsache, daß eben auch atavistische Bildungen sich oft verblüffend harmonisch in den Gesamtplan des Organismus einfügen. Es ist dies der Ausdruck der umschriebenen Partialpotenz einzelner Bezirke. Für die SPITZERSche Lehre bedeutet jedoch diese Erkenntnis eine schwere Einbuße an Beweiskraft: die Grundvoraussetzung der phylogenetischen Theorie der Herzmißbildungen war ja das Postulat, daß dieselben Kräfte, die in der Stammesgeschichte das Herz formten, auch in der abgearteten Individualentwicklung wirksam sein sollten. SPITZER wandte sich gegen die rein ontogenetisch orientierten Theorien mit dem Hinweis, daß eine isolierte Verschiebung des Truncusseptums doch unmöglich eintreten und eine Architektur verändern könne, die zu ihrer Entwicklung ungezählte Generationen der Ahnenreihe gebraucht habe. Der gleiche schwere Vorwurf muß aber ihn selbst treffen, wenn er den stromaufwärtigen Teil einer Scheidewand entstehen läßt, ohne daß ihr Ursprungsort irgendeine Neubildung zeigt.

4. Bei den einzelnen Transpositionstypen läßt sich zeigen, daß die Zeichen der Detorsion am arteriellen Ende des Herzschlauchs nicht so konstant vorhanden sind, als daß man eine ursächlich bedingende Beziehung annehmen könnte. Einzig und allein die Hypertrophie der Crista supraventricularis beim ersten und zweiten Typ der Transposition ist immer vorhanden, doch meine ich, daß nicht germinale Überschußbildung vorliegt, sondern eine Arbeitshypertrophie, die bei einem Septumdefekt oder bei einer Stenose der Pulmonalis nichts Ungewöhnliches darstellt. Ihr entspricht auch die kräftigere Entwicklung des entsprechenden Astes der rechten Kranzarterie. Nun vertritt SPITZER aber die Auffassung, daß sämtliche Septen des Herzens homolog und homodynam seien, daß somit die Crista aorticopulmonalis bei entsprechender Drehung des

Herzschlauches den Abkömmling des Bulbuswulstes A, nämlich den vorderen Teil des Kammerseptums, ersetzen könne. BENNINGHOFF hat demgegenüber gezeigt, daß die ursprünglichen Radiärsepten des maschigen Herzmuskels alle tatsächlich gleichgestaltet und auch mit gleichen Potenzen begabt sind. Nur aus einzelnen von ihnen formt sich jedoch im Laufe der Stammesgeschichte die Kammerscheidewand. Es ist nun unvorstellbar, daß ein Muskelwulst, der niemals in der Phylogenese zusammen mit einem Partner eine echte Scheidewand gebildet hat, nun, sozusagen auf den ersten Antrieb, mit einem ihm fremden und gar nicht antimeren Wulst ein Ventrikelseptum bilden könne, das von einer völlig normalen Kammerscheidewand sich in gar nichts unterscheiden soll.

5. Die Einteilung der Transpositionen in einzelne Formen bedarf noch einer Kritik. Bei ihrer Aufstellung hatte SPITZER immer wieder aus dem Zusammentreffen der einzelnen Teilmißbildungen auf eine gemeinsame Entstehungsursache, eben die Detorsion, geschlossen. Nun ließ sich in vorhergehenden Abschnitten immer wieder zeigen, daß die einzelnen Mißbildungen durchaus selbständige Formabweichungen darstellen. Wie ist somit das Verhältnis etwa eines isolierten Septumdefektes, einer alleinigen hochgradigen Pulmonalstenose zur hypothetischen Detorsion des Herzschlauchs zu denken? Sind es abortive Formen derselben oder Bildungen selbständigen Charakters? Im letzteren Fall hätten wir dann für eine und dieselbe Fehlbildung eines umschriebenen Herzteils zwei völlig verschiedene Bildungsweisen und schließlich auch Bildungsursachen anzunehmen. Da diese Vorstellungen aber sehr unglaubhaft erscheinen, müßten doch sehr gewichtige Gründe für ihre Annahme sprechen und diese vermag ich in der Lehre SPITZERs nicht zu finden.

Im einzelnen läßt sich hinsichtlich der Transpositionen folgendes geltend machen:

Die Rechtslagerung der Aorta bei subaortalem Septumdefekt (Typ I) erscheint als Folge eben des Defekts, da die Aortenwand nunmehr rechts gar keinen Halt hat und sich übermäßig nach dieser Richtung hin ausweiten kann. Zudem läßt sich schon physiologisch an vielen Herzen eine Schrägstellung der Aortenachse beobachten bei intakter Pars membranacea, die auf diese Weise in eine nach links hin schräg abfallende Ebene verschoben wird. So spricht sehr vieles dafür, daß SPITZERs Typ 1, die sog. „reitende Aorta“, gar nicht zu den Transpositionen gerechnet werden darf, sondern eine Mißbildung ganz eigener Art, nämlich eine besondere Gruppe der Septumdefekte darstellt.

Der 2. Typ, die sog. einfache Transposition der Aorta in die rechte Kammer, ist nach SPITZERs Darstellung die Zwischenstufe zur vollständig gekreuzten Transposition. Hier berührt nun in der Deutung die Tatsache eigenartig, daß bei einer relativ geringen Detorsion die linkskammerige Aorta schon vollkommen geschwunden sein soll. Wie verhält sich aber dieses Stadium zur Phylogenese, in der niemals zwei arterielle Gefäße nur aus dem rechten Ventrikel entspringen? Man müßte annehmen, daß durch die ontogenetische Detorsion des Herzschlauchs eben nicht ein reptilienähnliches Herz (das stets eine wohlgebildete linkskammerige Aorta aufweist) entsteht, sondern ein sonderbares Gemisch aus höchstentwickelten stammesgeschichtlichen Herzteilen und anderen, keimesgeschichtlich ebenso vollendet zum Schwinden gebrachten Herzteilen, bei gleichem

einheitlichen Entstehungsmechanismus. Ich glaube deshalb, daß auch dieser 2. Typ der Transposition nicht eigentlich zu den Formen der Transposition gehört, zum mindesten aber einen anderen Entstehungsmechanismus aufweist.

Schwierigkeiten macht auch das Verständnis des 4. Typs, eben weil er so rein als Mißbildung erscheint, ohne jemals in der Stammesgeschichte in dieser Form verwirklicht worden zu sein. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine gekreuzte Transposition mit grundsätzlich davon unabhängiger Fehlentwicklung der Herzschleifenbildung.

6. Am unbegreiflichsten wird jedoch die Disharmonie in der Neubildung und Rückbildung der einzelnen Septensysteme. Während die Crista supraventricularis um 90° nach vorne wandert, der Bulboauricularsporn sich löst und als cristaähnliches, ja völlig gleiches Gebilde geformt wird — gegen jegliche phylogenetische Tatsache —, während der vordere Teil des Kammerseptums um mindestens 90° nach links verschoben wird und hier restlos verschwindet (Typ 3b), bleibt der hintere Anteil der Kammerscheidewand — man könnte fast sagen vollkommen uninteressiert an diesen Umgestaltungen — an seinem ursprünglichen Ort. Die Erklärung SPITZERS, daß dieser Teil in der Ebene der septenbildenden Kraft liege, ist deshalb unbefriedigend, weil diese ontogenetisch wirksamen mechanischen Kräfte an anderen Stellen des Herzens und bei anderen Mißbildungen so gering bewertet werden.

Bei dem Reptilientypus haben nach SPITZER die Bulbuswülste A, B und C eine Y-förmige Anordnung, deren Restzustand noch in dem Verhalten der Crista supraventricularis zum Ventrikelseptum sich zeigt. Wenn nun durch die Detorsion ein reptilienähnliches Stadium angestrebt würde, so müßte dieses Verhältnis gerade betont werden, niemals dürfte es aber zu einer Gegenüberstellung des Wulstes B und C bei völligem Verschwinden des Wulstes A kommen.

7. Die im vorigen Abschnitt für die Crista supraventricularis geäußerten Bedenken können für die SPITZERSche Lehre ganz allgemein gelten. Es ist doch nicht zu verstehen, daß einzelne Bildungen des Herzzinneren ihr eigenes Ausmaß an Verschiebung aufweisen, während der Herzschlauch, die Kammerwand einfach passiv bleibt; oder umgekehrt betrachtet ist es unmöglich, daß an einer ganz fremden Stelle der Herzwand eine Leiste entsteht, die im normalen Herzen weder in der Phylogenese noch in der Ontogenese jemals an dieser Wandstelle saß. Bei genauer Einzeichnung tritt erst die Notwendigkeit einer solchen Annahme hervor. SPITZER hat z. B. in allen seinen diesbezüglichen schematischen Abbildungen bei völlig normaler Hinterwand des Herzens die einzelnen Septensysteme in kontinuierlicher Wanderung von rechts nach links begriffen eingezeichnet, ähnlich den Heiligenfiguren mittelalterlicher Glockenspiele. Er selbst nimmt auch in der Stammesgeschichte eine solche Wanderung der Septensysteme an, ich möchte dagegen glauben, daß PERNKOPF und WIRTINGER mit vollem Recht eine gewisse Konstanz dieser isogonialen Bildungen voraussetzen. Keine Herzleiste im Innern verschiebt sich, es sei denn, daß die ganze Wand gedraht oder verlagert werde.

Es muß hier daran erinnert werden, daß SPITZER selbst eine solche isolierte, spiralförmige Wanderung des Truncus- und Bulbusseptums, wie sie von ROKITANSKY zur Erklärung der Transpositionen angenommen wurde,

auf das Entschiedenste abgelehnt hat, weil sie sich mit einer gesetzmäßigen Entstehung der Herzform nicht vereinbaren ließe. Ebenso schreibt er gegen PERNKOPF, „man könne doch nicht sog. atypische Verschiebungen der Scheidewände annehmen, als handele es sich um Theaterkulissen“. Die schematischen Stadien SPITZERs haben nun selbst weder in der Stammesgeschichte noch in der Einzelentwicklung ein Vorbild, sie stellen ebenfalls Zufälligkeiten dar, allerdings mit dem Odium größter Unwahrscheinlichkeit behaftet.

8. Die Rolle des Bulboauricularsporns hat in der Kontroverse ASCHOFF-SPITZER eine gewisse Rolle gespielt. Nach der zuletzt gegebenen Darstellung SPITZERs soll der Sporn sich bei zunehmender Detorsion von der vorderen Tricuspidalisleiste lösen und zu einer falschen Crista supraventricularis hypertrophieren. Nun müssen wir uns aber erinnern, daß der Bulboauricularsporn der ersten Herzschleifenanlage die Grenze zwischen Ausfluß- und Einflußbahn des einheitlichen Ventrikelteils darstellt. Trotz aller Umbildungen während der Stammesgeschichte entfernt er sich nie von dieser topographisch eindeutigen Lage. SPITZER selbst hat in dem Falle von BRINGS auf diese Beziehungen ausdrücklich hingewiesen. Wie soll nun eine solche isolierte Hypertrophie verstanden werden? Es entsteht nämlich zwischen der falschen Crista supraventricularis und der vorderen Tricuspidalisleiste ein ähnlicher, oft nischenartiger Zwischenraum wie am normalen Herzen, welch letzteren SPITZER für den rudimentären, rechtskammerigen Aortenconus hält. Andererseits ist der Bulboauricularsporn jedoch mitbeteiligt an der Bildung der Atrioventricularklappen, so daß es völlig unverständlich bleibt, wie einerseits eine normale Tricuspidalis mit zugehöriger Leiste und andererseits eine davon entfernte falsche Crista supraventricularis vorhanden sein könne, obwohl beide demselben Keimmateriale entstammen. Auch muß wieder betont werden, daß nirgends in der Stammesgeschichte auch nur annähernd ein ähnlicher Zustand angetroffen wird.

9. Daß die Kranzgefäße kein bündiges Beweismaterial für eine Detorsion im Sinne SPITZERs liefern können, wurde im speziellen Teil schon dargetan. Jede sog. Transposition kann auch zwanglos durch eine isolierte Drehung des distalen Bulbusabschnittes erklärt werden.

Die Beispiele der Teilvorgänge, bei deren Klarlegung die SPITZERsche Lehre in Widersprüche gerät oder gar versagt, ließen sich noch vermehren. Über all dem darf aber nicht vergessen werden, daß SPITZER seine Lehre prinzipiell für alle Herzmißbildungen geltend machen will, daß somit stets nicht nur im Einzelfall, sondern auch grundsätzlich Stellung genommen werden muß.

Eine Grundeigenschaft SPITZERscher Beweisführung ist die Verkettung von Ursachenforschung und Zweckidee: „Die Antwort auf die Frage nach dem kausalen Mechanismus . . . kann also unser Erklärungsbedürfnis nur dann voll befriedigen, wenn sie zeigt, daß die . . . Kette von Ursachen und Wirkungen aus rein mechanischen Gründen gerade jene Wege einschlagen und jene Etappen durchlaufen muß, welche sie vom . . . teleologischen Standpunkt aus als die Mittel- und Zwischenziele zur Erfüllung ihrer Zwecke postuliert.“ Es mag zunächst dies als Arbeitsmethode, als gedankliches Leitband durchaus anerkannt werden und persönlicher Einstellung genügen, es bedarf aber doch stets einer scharfen Kontrolle durch

die Wirklichkeit; das Endergebnis darf keine teleologischen Zwischenlieder aufweisen. Denn dem kausalen Forschungsbedürfnis dünken solche Hilfsmomente als Schlacken am fertigen Guß einer Theorie, deren Zeugnis in der Wirklichkeit organischer Gestalt liegt.

Das phylogenetische Prinzip erscheint nach diesen kritischen Ausführungen nicht geeignet, allein einen Einblick in das Werden der Herzmißbildungen zu verschaffen. Darin ist schon aus dem Grunde auch eine vorsichtige Deutung geboten, weil die Stammesgeschichte selbst noch vielfachen Änderungen unterworfen ist. So muß ich GRUBER (1923) beipflichten, wenn er im selben Jahr, in dem SPITZER seine Theorie der Öffentlichkeit übergab, davor warnte, die Stammesgeschichte zum „Rückgrat einer Einteilung der Entwicklungsstörungen zu machen, schon deshalb nicht, weil man meines Erachtens die Stammesgeschichte immer noch zu wenig kennt“.

Die Gleichheit einer beobachteten Herzmißbildung mit bekannten stammesgeschichtlichen Formen wird nur eine Sicherung und Bestätigung keimesgeschichtlicher Deutungen sein dürfen, niemals aber ein Beweis der phylogenetischen Herkunft eines Herzteils ohne ontogenetische Zwischenstufe sein können.

c) Die Inversionshypothese der Transposition (PERNKOPF und WIRTINGER). Von der SPITZERSchen Theorie unterscheidet sich die im folgenden darzustellende Lehre PERNKOPFs und WIRTINGERS nicht nur durch die Grundlage, indem beide Autoren sich grundsätzlich auf den Boden der Keimesgeschichte stellen, sondern auch durch die pathologisch-anatomische Kontrolle der beobachteten Mißbildungen. Wenn von Transposition die Rede ist, so ist damit immer die gekreuzte Transposition der großen Gefäße gemeint (also der Typ SPITZERs 3b), und es wird darin das Wesentliche der ganzen Mißbildung erblickt. Bewußt wird damit auch auf eine Vielheit der Formen, auf eine Entwicklungsreihe verzichtet, weil eben, wie wir sehen werden, die fehlgeleiteten Formen auf einen umschriebenen Bezirk, eben auf den Bulbusabschnitt, beschränkt angenommen werden.

Wie erwähnt, entnehmen PERNKOPF und WIRTINGER das Beweismaterial ihren Studien der Ontogenese, die durch WIRTINGER in zahlreichen Modellen einzelner Stadien festgelegt und plastisch nachgebildet wurde. Das Allgemeine dieser Entwicklungsvorgänge ist eingangs des Abschnittes über Fehlbildungen des Truncus-Bulbusmetamers bereits gesagt, hier muß aber auf einige Besonderheiten, die für die Deutung wichtig sind, noch eingegangen werden.

Jeder Abschnitt des Herzschauchs zeigt einen bestimmten Formdrall seiner Septenleisten, der durch den folgenden Bewegungsdrall teilweise aufgehoben oder auch verstärkt wird. Den Wechsel während der einzelnen Phasen zeigt die schematische graphische Darstellung, in die nur der Verlauf der Hauptseptumleiste eingezeichnet wurde. Wesentlich ist dabei, daß, während alle Abschnitte einen Drall ihrer Scheidewand zeigen, das Truncusseptum während der ganzen Entwicklung umgedreht und senkrecht verläuft. Verfolgt man nun den Blutstrom, besonders die Art der Trennung der beiden Blutarten, so wird klar, daß, ein durchgehend lückenloses Septum angenommen, keine irgendwie geartete Drehung des Herzschauchs zu einem Austausch der beiden Blutströme führen kann, wie dies bei der Transposition beobachtet wird.

Die formalgenetische Analyse der Transpositionsformen führte PERNKOPF und WIRTINGER zu der Feststellung, daß „die Abweichung im Falle der Transposition nur die Septierung im Abschnitte VB—DT, das ist den Abschnitt betrifft, der während der zweiten Phase der Herzbewegungen zum größten Teil in die Kammerabteilung einbezogen wird und den man seit A. LANGER als Bulbus cordis bezeichnet“. In diesem Teil des Herzschauchs finden während der Entwicklung auch die größten Drehbewegungen statt, sein Formdrall bewirkt schon in der Phylogenese hauptsächlich die Scheidung des arteriellen und venösen Blutes.

Welche sind nun die Abweichungen des Bulbusseptums bei der Transposition?

Es läßt sich nachweisen, daß bei gekreuzter Transposition das Bulbusseptum einen etwa 75° geringeren Drall aufweist als in der Norm, so daß die Haftlinie der vorderen Kammerscheidewand nicht an den rechten, sondern an den linken Schenkel des Truncusseptums Anschluß gewinnt, desgleichen an der entgegengesetzten Seite. Wird das Gleiche auf den Entwicklungsvorgang bezogen, so muß daraus abgeleitet werden, daß im Bulbusteil des Herzens mit Gefäßtransposition ungedrallte Septenleisten angelegt wurden, die von PERNKOPF und WIRTINGER, weil sie gegenüber der Norm einen fehlenden Drall von 180° aufweisen und dadurch die Blutströme transponieren, „Transpositionsleisten“ benannt werden. Es ist somit „die Transposition der Schlagadern ihrem Wesen nach eine Aberratio transponans septi bulbi, das Resultat einer Septatio aberrans transponans bulbi, d. h. eine atypische Septumbildung in dem zum größten Teil in die Kammer eingezogenen Bulbus cordis“. Das Wesen dieser „Aberratio transponans septi bulbi“ wird von PERNKOPF und WIRTINGER noch näher bestimmt. Danach muß man am Bulbusseptum zwei asymmetrische (obere und untere) Hälften unterscheiden — asymmetrisch infolge des Formdralls —, die durch ein bilateral symmetrisches Mittelstück zusammengeschlossen werden. Letzteres wird auch als „kritischer Querschnitt bezeichnet“, weil in seinem Bereich die feindlichen Formungstendenzen des oberen und unteren Abschnitts sich austoben können.

Eine „Aberratio“ kommt nun dadurch zustande, daß einer der beiden Abschnitte spiegelbildlich invers angelegt wird. Bei dem Zusammenbau der normalen und der invertierten Hälfte während der Entwicklungsbewegungen des Herzschauchs sollen beide einander in der Weise beeinflussen, daß sie in die gleiche Richtung gebracht, die Leisten damit gerade gestreckt werden, also „formdrallose Transpositionsleisten in die Erscheinung treten“.

Der Bulbus bei Transposition ist also ein partiell inverser Bulbus und das ganze Problem der Transposition eine Teilfrage der Inversionstheorie, wobei nach PERNKOPF und WIRTINGER am Herzen und auch an anderen Organen „Formen erscheinen können, die sich zwischen der typisch normalen und der typisch inversen Ausprägung, zwischen den Hemmungsformen der einen oder der anderen Art als Zwischen- oder Mittelformen einschieben“. Es ist dies also gegenüber der SPITZERschen Auffassung eine grundsätzlich und in allen Konsequenzen unterschiedliche Deutung der Inversion.

Die Annahme einer partiellen, modifizierten Inversion dehnen PERNKOPF und WIRTINGER auch auf weitere Formen der Herzmißbildungen,

speziell der Transposition aus. Sie unterscheiden eine sog. funktionell korrigierte Transposition der Schlagadern von einer sog. funktionell-anatomisch korrigierten und einer rein anatomisch korrigierten Transpositionsform.

a) Die funktionelle Korrektur ist identisch mit den sonst als Kammerinversion bezeichneten Umbildungen des Herzens bei normalem Situs der Vorhöfe und transponierten großen Gefäßen, wobei also das Blut aus einem zugehörigen Vorhof (z. B. rechter Cavavorhof) in den zugehörigen Ventrikel gelangt. Aus der näheren Untersuchung der Septen leiten PERNKOPF und WIRTINGER die Feststellung ab, daß diese „Korrektur“ bewirkt wurde durch eine zweite „Aberratio septi transponans“, und zwar im Bereich der Vorhofscheidewand. Auch hier sind zwei asymmetrische Teile vorhanden, von denen der eine, stromabwärtige, invers angelegt wird und durch den normal gebildeten stromaufwärtigen zur „Aberratio transponans“ gezwungen wurde. Die doppelte falsche Schaltung der Blutströme im sinuatrialen Gebiet und im Bulbusgebiet hat zur Folge, daß sich beide Fehlbildungen funktionell aufheben, „korrigieren“.

b) Die anatomisch korrigierte Transpositionsform kommt durch eine partielle Inversion des Kammerseptums zustande, indem ein Unterschied in der Symmetrie des proampullären und metaampullären Teils vorhanden ist, im Sinne eines positiven und negativen Dralls, der sich dann aufhebt. Eine „Aberratio transponans bulbi et ventriculi“ wäre eine funktionell-anatomisch korrigierte Transposition der Schlagadern, die „Aberratio transponans bulbi et ventriculi et atri“ eine rein anatomisch korrigierte Transposition. PERNKOPF und WIRTINGER lassen es aber dahin gestellt, ob die erwähnten Kombinationen „wirklich als Mißbildungen auftreten, in reiner Form realisiert werden können“.

d) **Zusammenfassung.** Der Vergleich jener früheren Erklärungen (ROKITANSKY-GEIPEL-MÖNCKEBERG) mit den im vorstehenden gekennzeichneten Deutungen läßt erkennen, daß hier doch ein Fortschritt zu verzeichnen ist. Die Transposition wird nicht mehr als das isolierte, systemlose Abweichen einer Scheidewand betrachtet, sondern bildet nur eine Teilform eines viel allgemeineren Vorganges, nämlich der Inversion.

Dieser Grundgedanke ist zunächst hervorzuheben, während hinsichtlich des letzteren Begriffes, nämlich einer Inversion als Wesen der Transposition, doch einige Bedenken aufsteigen, die hier kurz zusammengefaßt werden sollen.

Schon gelegentlich der Besprechung „korrigierter“ Transpositionen ließ sich zeigen, daß wohl eine Inversion der einzelnen Herzschlauch-metameren vorkommt, also auch des Bulbusteils, daß aber dabei tatsächlich der ganze Abschnitt spiegelbildlich angeordnet ist, und daß bei isolierter Inversion etwa des Bulbustruncusgebiets eine ganz andere Herzform sich ergibt, als sie bei Transpositionen der großen Gefäße gefunden wird. Ja der Ausdruck „Korrektur“ besagte doch, daß neben der Inversion noch eine Transposition vorlag.

Die spiegelbildliche Lagerung nur eines Teils der Herzwand ist nach der früher dargestellten Inversionslehre SPITZERS nicht zu verstehen. Die gleiche Schwierigkeit bereitet auch die Darstellung einer Mittelform zwischen solider und inverser Lagerung allein einer Wandleiste.

PERNKOPF und WIRTINGER verschieben hier das Problem der Transposition nur in ein viel größeres Fragegebiet, dessen zureichende Lösung mitzuteilen sie verpflichtet bleiben.

Die eigene Vorstellung — nicht Erklärung (!) — von den entwicklungsgeschichtlichen Vorgängen, die zu einer Transposition der großen Gefäße führen, geht von dem Grundsatz aus, daß Herzwand und Septum eine Einheit darstellen, daß also die einmal gewonnene isogoniale Lagerung des letzteren durch keinerlei „abnorme Wachstumsrichtung“ verloren gehen kann. Wohl aber vermögen mit großer Wahrscheinlichkeit die von den beiden Enden des primitiven Herzschlauchs vorwachsenden Scheidewände, wenn sie selbst auf einen nicht zugehörigen Partner stoßen, dennoch mit diesem zu verschmelzen. Bei der Transposition bleibt vor der Septenbildung im Bereich des Bulbus-Truncusabschnitts der Drall des ganzen Herzschlauchs aus, in dem Ausmaß wie dies MÖNCKEBERG für die Scheidewand allein annimmt. Entsteht nun zeitlich darauf folgend die Scheidewand, so wird sie ebenfalls einen verminderten Drall aufweisen, in ihrem unteren Abschnitt infolgedessen mit den entgegengesetzten Teilen der Kammercheidewand verschmelzen. Diese zeitliche Differenz zwischen Entdrallung des Herzschlauchs und Entstehung des Bulbus-Truncusseptums würde den Einwand PERNKOPFs und WIRTINGERS überbrücken, wonach keine irgendwie geartete Drallung eines längsgeteilten Rohres zu einem Austausch der Flüssigkeitsströme führen könne.

Es sei zugegeben, daß im einzelnen noch Schwierigkeiten auftauchen, denn der Übergang eines mindergedrallten Bulbusteils in den normalgelagerten Ventrikelteil müßte doch zu weiteren Fehlbildungen der Herzwand selbst führen. Daß allerdings Spannungen in dem inneren Gefüge des Herzmuskels an dieser Stelle bestehen, geht aus dem oft erwähnten und beobachteten Vorhandensein eines ausgedehnten Scheidewanddefektes bei Transposition hervor. Die gleichen Schwierigkeiten bestehen nun auch bei allen anderen Lösungsversuchen; die Transposition der großen Gefäße ist eben eine umschriebene, meist isolierte Fehlbildung jenes Teils des Herzens, über dessen Entwicklungsvorgänge wir keine endgültigen Kenntnisse haben. Deshalb erscheint hier jede einfache, natürlich gefolgerte Deutung die beste, weil sie die geringsten Voraussetzungen hat.

D. Die gekoppelten Mißbildungen des Herzens.

In den vorstehenden Abschnitten ließ sich weitgehend die Tatsache aufzeigen, daß krankhafte Entwicklungen einzelner Herzteile, besonders der Septen, häufig mit anderen Fehlbildungen zusammen auftreten, daß aber im Prinzip fast jede Mißbildung isoliert vorkommen kann. Es zeigte sich weiter, daß die isolierten, örtlichen Fehlbildungen des menschlichen Herzens zweifellos den Hauptteil aller beobachteten Anomalien darstellen, wobei vielfach Übergang zu kleinen Varianten des normalen Bauplans zu finden waren.

Die Bestrebungen, aus dem gemeinsamen Vorkommen zweier Fehlbildungen eine Gemeinsamkeit der Ursache und des Werdens herauszulesen, ist so alt wie die Lehre von der Herzmißbildung selbst, ja man kann sagen, daß die ersten „Erklärungsversuche“ weit mehr als heute

das gesamte Herz für abgeartet hielten; deshalb wurden immer die monströsesten Verbildungen in den Mittelpunkt der Betrachtung und der daraus entsprungene Theorie gestellt.

Heute sind wir anderer Meinung. Die Notwendigkeit einer Beziehung zum normalen Geschehen während der Entwicklung zwang zur Abgrenzung in der Beschreibung und in der Deutung. Durch die Tatsache, daß umschriebene Bezirke des Herzens unabhängig von dem übrigen normalen Herzbau eine Fehlentwicklung durchmachen können, wurde der Begriff eines Bausteines der Herzentwicklung eingeführt; er vermag sowohl in der Entwicklungslehre als auch in der Teratologie eine gute Grundlage abzugeben für theoretische Erörterungen.

In vielen Beschreibungen der vorigen Kapitel mußte aber gelegentlich auf eine eigenartige Häufung einzelner Herzfehler bei demselben Organismus hingewiesen werden. Welcher Art sind diese Zusammenhänge?

Eine Möglichkeit der Beantwortung liegt darin, daß aus den Beobachtungen Fälle mit bedingter und unbedingter Koppelung herausgelesen werden.

a) Eine unbedingte Koppelung liegt dann vor, wenn die betreffenden Mißbildungen überhaupt nur gemeinsam vorkommen. In diesem umfassenden Sinne wurden sie am Herzen überhaupt noch nicht beobachtet. Wohl aber ein einseitig gerichtetes Abhängigkeitsverhältnis derart, daß eine der beiden Mißbildungen nur gemeinsam mit der anderen vorkommt, während der Partner auch einzeln zu finden ist. Hierhergehörige Beispiele (die einzigen bis jetzt aufgezeigten!) sind

1. die Koppelung von isolierter Kammerinversion mit Transposition,
2. die Koppelung von unvollständiger Schleifenbildung mit Transposition.

In beiden Fällen ist eine Fehlbildung des Truncus-Bulbusseptums vorhanden, während die begleitende Veränderung durchaus im Wesen Verschiedenes darstellt. Die Beziehungen dieser gekoppelten Fehlbildungen zueinander können verschieden sein. Im äußersten Falle kann ein gegenseitiges Abhängigkeitsverhältnis bestehen (wechselseitige Ursache-Wirkung). Das ist hier nicht der Fall, weil die gleiche Form der Transposition auch allein oder mit anderen Mißbildungen vergesellschaftet vorkommt; sie kann also nicht als bedingende Ursache etwa der Kammerinversion aufgefaßt werden. Es scheint somit die nächste Stufe vorzuliegen, nämlich ein einseitiges Abhängigkeitsverhältnis von Schleifenfehlbildung zu Transposition, daß also die Verwirklichung der ersteren ursächlich eine Transposition herbeiführt, oder daß, was noch wahrscheinlicher erscheint, eine Gleichartigkeit besteht bei gemeinsamer Ursache oder Auslösung. Die beobachteten Fälle sind in beiden Formen noch sehr gering.

b) Die bedingte Koppelung spielt in den theoretischen Erörterungen eine große Rolle, ohne daß allerdings ihr Ausmaß und ihre möglichen Beziehungen immer klargelegt wurden. Sie ist dann anzunehmen, wenn erfahrungsgemäß Fehlbildungen gehäuft vorkommen, die auch in anderen Fällen jede einzeln beobachtet wurden.

Schon die älteren Autoren sprechen von einer „WIELANDSchen Trias“ oder „FALLOTSchen Tetralogie“ im Sinne eines einheitlichen Krankheitsbildes. Wenn wir die diesbezüglichen anatomischen Befunde zusammenstellen,

so läßt sich eine Gliederung der einzelnen hierzu gehörigen Koppelungsformen vornehmen.

1. Koppelung bei örtlichem Zusammenhang. Als Beispiel sei die fast gesetzmäßige Bindung eines hinteren Kammerscheidewanddefektes mit der Persistenz des Foramen primum im Vorhofseptum erwähnt. Hier gewinnt man oft den Eindruck, als bestünde eine direkte Beeinflussung des Wachstums.

2. Koppelung bei wesensgleichen Entwicklungsstörungen. Diese Form wird bei allen gemeinsamen Stenosen der Ventrikel und Ostien verwirklicht, bei denen wir also eine einheitliche Wachstumsschwäche in den verschiedenen Teilen des Herzschlauchs annehmen müssen. Das klassische Beispiel einer auffallenden Bindung verschieden gestalteter Formabweichungen ist, wie oben erwähnt wurde, die Atresie der Tricuspidalis mit gleichzeitiger Pulmonalstenose und Hypoplasie des rechten Ventrikels sowie Kammerscheidewanddefekt.

3. Koppelung durch die mechanischen Kräfte des Blutstroms bei bestehender isolierter Fehlbildung. Die Rechtsstellung der Aorta bei subaortalem Septumdefekt ist meines Erachtens eine rein mechanische Folge eben der letzteren, so daß die Gemeinsamkeit beider nicht auf germinale oder atavistische Bindung (SPITZER) schließen lassen kann.

In übertragenem Sinne gehört hierher auch die Ausgestaltung des Kranzschlagadernetzes bei Fehlbildungen des Stammes oder bei Umbau der Herzmuskulatur.

Der Gedanke, durch zahlenmäßige Angabe statistisch diese Beziehungen zu klären, ist bei HERXHEIMER verwirklicht; eine Durchsicht der außerordentlich mannigfaltigen Zusammenstellungen gehäufte Fehlbildungen läßt aber sofort erkennen, daß bei der Spärlichkeit der gut und einwandfrei beschriebenen Fälle Verhältniszahlen noch zu sehr mit verschiedenen Fehlerquellen behaftet sind. Die unbedingten Bindungen lassen sich bei der Seltenheit der Fälle auch ohne Prozentzahlen überblicken.

Die Kombination zahlreicher Mißbildungen eines Herzens wird man, unter Berücksichtigung weitgehend festgelegter Determination der Entwicklung, nicht auf embryonale, intrauterine Einflüsse zurückführen können, sondern in den meisten Fällen chromosomale Störungen annehmen müssen. Und so lange beim Menschen — auch bezüglich anderer Organsysteme — letztere uns unbekannt bleiben, muß man auch bei den gekoppelten Herzmißbildungen in der endgültigen Deutung zurückhaltend, beschreibend und nicht bewertend vorgehen.

Das Ergebnis dieses kurzen Abschnitts ist dies: nach einer Zeit ausgesprochen theoretisierender Richtung soll auch für die Herzmißbildungen stärker gelten, daß in nüchternen Beobachtung der Tatsachen und im anschaulichen Vergleich wieder vom Einzelnen zum Gesetz vorzudringen die methodische Voraussetzung zur Lösung gerade der schwierigsten Probleme, z. B. der Transposition der großen Gefäße, sein muß. Darüber, daß eine zureichende Erklärung nicht für das Herz allein gefunden werden kann, sondern dieselbe sich in den Rahmen der allgemein menschlichen Entwicklungslehre einfügen muß, soll im nächsten Abschnitt einiges gesagt werden.

E. Zur Frage der allgemeinen Deutung der Herzmißbildungen.

Nicht selten begegnen wir dem Bemühen, von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus alle Fehlbildungen des Herzens deuten zu wollen; oder es wird die Hoffnung ausgesprochen, daß einmal die Theorie der Herzmißbildungen aufgestellt werden möchte.

Zweimal ist in den letzten 15 Jahren in umfassender Weise ein solcher Versuch gemacht worden; einmal von SPITZER im Hinblick auf die phylogenetischen Kräfte der Herzseptierung, das andere Mal von BENEKE im Hinblick auf die ontogenetischen Kräfte des „Wasserstoßes“. Beide Theorien unterscheiden sich grundsätzlich nach der Art der angenommenen Kraftwirkungen, sie sind aber auch wiederum nahe verwandt, weil sie beide eine weitgehende Formbarkeit der Keimanlage des Herzens während der Eigenentwicklung annehmen. Während bei SPITZER immerhin noch der Begriff des durch eine lange Ahnenreihe gefestigten Bauplans des Herzens von Bedeutung ist, und, wie wir oben sahen, oft ein buntes Nebeneinander von phylogenetischen und ontogenetischen Kräften am Werke sein soll, erblickt BENEKE in der physikalisch wirkenden Strömung des Blutes den alleinigen Gestalter aller Herzformen, sowohl der normalen als auch der aller Mißbildungen. Dabei bleibt aber immer noch die Frage offen, wodurch denn eigentlich diese Blutströmungen geleitet oder geändert werden; doch diese Erörterungen sollen hier vernachlässigt werden. In der Hypothese BENEKEs liegt wirklich ein zentrales Prinzip, gleichsam ein Zauberstab, mit dem es gelingen soll, jede Form auf ihre mechanische Notwendigkeit zurückzuführen.

Ist das wirklich möglich?

Die Befunde an den Herzmißbildungen sprechen dagegen. Die allgemeine Deutung derselben läßt sich doch eher in den Grundsatz fassen, daß jeder Herzteil seine eigenen Entwicklungswege wandelt, unabhängig, ja oft gegen die Kräfte des Blutstroms. Und darin zeigt eben das Herz nur dieselben Beziehungen und die gleiche Determination, die auch andere Organe des menschlichen Organismus in ihrer Entwicklung aufweisen. Das soll nicht besagen, daß die Innenarchitektur allein nach ererbtem Plane verwirklicht wird, es können die Kräfte des strömenden Blutes auch mitwirken, aber ihr Geltungsbereich ist eng begrenzt.

Die geradlinige und enge Entwicklungsrichtung des Herzens macht es wahrscheinlich, daß die aufeinanderfolgenden Gestaltänderungen während der Entwicklung durch übergeordnete chromosomal bedingte Kräfte geleitet werden; ob dabei eine örtliche Unterteilung angenommen werden muß im Sinne einer umschriebenen Induktionsfähigkeit einzelner Bezirke steht noch dahin. Die entsprechenden Versuche mittels der embryonalen Transplantation (SPEMANN, STÖHR u. a.) sind in ihren Ergebnissen hinsichtlich der Einzelformen des Herzens noch zu wenig differenziert, als daß sich daraus hierhergehörige Schlüsse ziehen lassen könnten.

Der völlige Mangel einer alternativen Entwicklungsmöglichkeit, welche letztere z. B. an den Geschlechtsorganen überhaupt erst zu einer befriedigenden Theorie geführt hat (GOLDSCHMIDT), erschwert jede weitere Erforschung der Herzmißbildungen, besonders aber ihre experimentelle und züchterische Nachbildung. PERNKOPF und WIRTINGER sprechen in

diesem Zusammenhang die Hoffnung aus, daß unter Umständen es einmal möglich sein werde, bei einem erblichen Herzfehler einer Tierart die entwicklungsgeschichtlichen Frühstadien der Fehlbildung darzustellen; bis jetzt läßt sich dieser Weg auch andeutungsweise noch nicht erkunden, doch muß der Wunsch ausgesprochen werden, es möchte den Herzmißbildungen unserer Haustiere auch von seiten der Humanpathologie vergleichendes Interesse zugewandt werden.

Wenn in der Einleitung dieser Übersicht die Mißbildungen des Herzens als Ergebnis natürlicher Experimente bezeichnet wurden, so liegt darin schon die Verpflichtung, in ihrer Deutung die Grundsätze entwicklungsgeschichtlicher und entwicklungsmechanischer Forschung anzuwenden und als Leitfaden zu benutzen. Als solche Prinzipien einer allgemeinen Entwicklungsmechanik wurden von W. Roux folgende bezeichnet:

a) Die Erforschung kausaler Ursache der Stammesgeschichte und der in der Keimesgeschichte dadurch noch bewirkten Umbildungen.

b) Die Erforschung des Einflusses der Vererbung, das ist der genotypisch stabilen Formentwicklung.

c) Die Erforschung des Einflusses individueller Auswirkung embryonal erst gegebener Kräfte.

Es wäre naheliegend, nachzuweisen, daß die bisherigen Deutungsversuche meist eine dieser Forderungen ausschließlich im Auge hatten und dadurch zwangsläufig einseitig sich aufbauten. Erst die Zergliederung aller Formen nach den obigen drei Gesichtspunkten kann in jedem Herzteil zur Bestimmung der „teratogenetischen Potenz“ führen, und ihre sinnvolle Zusammenordnung vermag erst eine befriedigende, umfassende Theorie der Herzmißbildungen darzustellen.

Die NIEMANN-PICKSche Krankheit.

Eine klinische, chemische und histopathologische Studie¹.

Von

TH. BAUMANN-Basel, E. KLENK-Tübingen und S. SCHEIDEGGER-Basel.

Mit einem Geleitwort von W. GERLACH.

Mit 33 Abbildungen und 3 Tafeln.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Schrifttum	184
Geleitwort (WERNER GERLACH)	190
1. Definition, Geschichte und Systematik der Lipoidosen (THEOPHIL BAUMANN)	191
A. Definition der Lipoidosen	191
B. Geschichte und Systematik	192
2. Familienanamnese, persönliche Anamnese, klinischer Status, Differentialdiagnose und Verlauf (TH. BAUMANN)	198
A. Die Familienanamnese	198
B. Persönliche Anamnese	200
C. Klinischer Status	201
D. Differentialdiagnose.	204
E. Krankheitsverlauf	207
3. Der spastisch-akinetisch-amaurotisch-idiotische Symptomenkomplex mit Taubheit; die Organsysteme und die Röntgenbefunde (TH. BAUMANN)	209
A. Der spastisch-akinetisch-amaurotisch-idiotische Symptomenkomplex	209
B. Die übrigen Organsysteme	212
a) Der Magen-Darmkanal.	212
b) Die Nieren	212
c) Atmungs- und Pulsfrequenz, Temperatur	212
d) Der röntgenologische Befund der Lunge und des Skeletsystems	213
4. Das morphologische Blutbild (MARGRIT ESSER-Basel)	216
5. Das pathophysiologische Bild der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung (TH. BAUMANN)	225
A. Das physiologisch-chemische Blutbild	226
B. Untersuchungen über Fett, Phosphatid und Lipoidzusammensetzung des Blutes und der Galle; die Cholesterinbilanz und die Fettbilanz	226
a) Das Blut	226
b) Die Cholesterinbilanz	227
c) Der Cholesteringehalt der Galle	228
d) Die Fettbilanz	228
C. Die Stickstoffbilanz, der Eiweißstoffwechsel, Belastungsproben	229
D. Der Kohlenhydratstoffwechsel	233

¹ Aus der Universitätskinderklinik Basel (Vorsteher Professor WIELAND), dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel (Vorsteher Professor GERLACH) und dem Physiologisch-chemischen Institut der Universität Tübingen (Vorsteher Professor KNOOP).

	Seite
E. Die Mineralbilanz	235
F. Die Organanalysen	237
G. Der Wasserstoffwechsel	238
H. Der Grundumsatz	239
I. Die Stoffwechselrichtung	240
6. Die chemische Untersuchung der Phosphatide und anderer Lipide des Gehirns, der Leber und der Milz (E. KLENK)	243
A. Extraktionsmethode	243
B. Ergebnis	244
C. Glycerin-Phosphatide	245
D. Sphingomyelin	246
E. Cerebroside und verwandte Substanzen	248
F. Die Fettsäuren der isolierten Lipoidpräparate	249
7. Die Pathogenese der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung (TH. BAUMANN)	251
8. Die Kasuistik der in der Literatur beschriebenen Fälle (TH. BAUMANN)	263
9. Die Histopathologie der NIEMANN-PICKSchen Krankheit (S. SCHEI- DEGGER)	269
A. Der Sektionsbefund und die histologische Untersuchung sämtlicher Organe mit Ausnahme des Zentralnervensystems	269
B. Die histopathologische Untersuchung des Zentralnervensystems	286
Anhang a) Die Histopathologie des Ohres bei NIEMANN-PICKScher Krankheit (E. OPPIKOFER-Basel)	297
Anhang b) Histopathologie der Augenhintergrundsveränderungen bei NIE- MANN-PICKScher Lipoidose (F. RINTELEN-Basel)	300
10. Die Beziehungen zwischen NIEMANN-PICKScher Krankheit und TAY- SACHSScher Idiotie	306
A. Vom histopathologischen Standpunkt (S. SCHEIDEGGER)	306
B. Vom klinischen Standpunkt (TH. BAUMANN)	319
11. Zusammenfassung	322

Schrifttum.

- ABRIKOSOFF, A.: Ein Fall der Skeletform der NIEMANN-PICKSchen Krankheit. Verh. dtsch. Path. Ges. Wiesbaden 1928.
- ABRIKOSOFF u. H. HERZENBERG: Zur Frage der angeborenen Lipoidstoffwechselanomalien. Virchows Arch. 274 (1930).
- ASCHOFF: Erg. inn. Med. 26, 1 (1924).
- ABT and BLOOM: Amer. J. Path. 1, 575 (1925).
- — Essential Lipoid-Histiocytosis. J. amer. med. Assoc. 90, 2076 (1928).
- ANDERS, E.: Über einen Fall von CHRISTIAN-Syndrom. Verh. dtsch. path. Ges. München 1931.
- BAAR, H.: Adrenalinleukocytose und Adrenalinhypertonie in ihren Wechselbeziehungen. Z. exper. Med. 50, 534 (1926).
- BAAR u. STRANSKY: Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1928.
- BATHY, J.: Lipoidhistiocytosis. Amer. J. Dis. Childr. 39, 573 (1930).
- BATTEN, F. E.: Familiäre cerebrale Degeneration mit Maculaveränderungen. J. of Med. 1914. Ref. Zbl. Neur. 1916, 343.
- BAUMANN: Das physikalisch-chemische Stuhlbild normaler Säuglings- und Kinderfaeces. Mschr. Kinderheilk. 60, 81 (1934).
- u. FORSCHNER: Untersuchungen zur therapeutischen Wirkungsweise von Apfel- und Bananendiät. Z. Kinderheilk. 56, 514 (1934).
- BAUMANN, TH.: Zur Klinik und Pathogenese der NIEMANN-PICKSchen Krankheit. Klin. Wschr. 1935 II, 1743.
- BERMANN: Lipoidhistiocytosis. Amer. J. Dis. Childr. 36, 102 (1928).
- BERTRAND, I. u. L. v. BOGAERT: Études généalogiques cliniques et histo-pathologiques sur la forme infantile de l'idiotie familiale. Encéphale 29 (1934).
- BEUMER, H.: Zur Chemie der GAUCHER-Substanz. Klin. Wschr. 7, 758 (1928).
- BIELSCHOWSKY: Über spät-infantile amaurotische Idiotie mit Kleinhirnsymptomen. Z. Neur. 8 (1914).

- BIELSCHOWSKY: Zur Histopathologie und Pathologie der amaurotischen Idiotie mit besonderer Berücksichtigung der cerebellaren Veränderungen. *J. Psychol. u. Neur.* **26** (1921).
— Amaurotische Idiotie und lipoidzellige Splenohepatomegalie. *J. Psychol. u. Neur.* **36** (1928).
- BLOOM, W.: Splenomegalie (Type GAUCHER) and lipid histiocytosis, Type NIEMANN. *Amer. J. Path.* **1**, 595 (1925).
- BLOOM, W. u. R. KERN: Spleens from GAUCHERS disease and lipid-histiocytosis. *Arch. int. Med.* **39**, 456 (1927).
- BLOOZ, W.: Distribution of unsaturated fatty-acids in tissues. *J. of biol. Chem.* **68**, 33 (1926); **76**, 107 (1928).
- BOGAERT, L. v., I. SWENTS et L. BAUWENS: Sur l'idiotie amaurotique familiale du type Warren-Tay-Sachs. *Encéphale* **1932**.
- BRAUN u. L. PICK: Zur chemischen Organanalyse bei der lipoidzelligen Splenohepatomegalie Typus Niemann-Pick. *Klin. Wschr.* **1927 II**.
- BRAUNMÜHL, A.: Versuche um eine kolloidchemische Pathologie des Zentralnervensystems. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 897.
- BROCK: Biologische Daten für den Kinderarzt. Berlin: Julius Springer 1934.
- BRODMANN, K.: Fall familiärer Idiotie mit neuartigem anatomischem Befund. *Z. Neur.* **10** (1914).
- BRUNNER: *Z. Hals- usw. Heilk.* **22**, 60 (1929).
- BÜRGER, R. M.: Fortschritte auf dem Gebiet der inneren Sekretion. *Jkurse ärztl. Fortbildg, Rdsch.* **1935**, H. 3. *Klin. Fortbildg* **1934**, H. 5.
- CHESTER, W.: Über Lipogranulomatose. *Virchows Arch.* **279** (1931).
- CHRISTIAN, H. A.: Defekte der Bindegewebsknochen, Exophthalmus und Diabetes insipidus. *Contr. med. biolog. Res.* **1**, 390 (1919).
- CORCAN, OBERLING u. DIENST: La maladie de NIEMANN-PICK. *Rev. franç. Pédiatr.* **3** (1927).
- DIENST u. HAMPERL: Lipoidzellige Hepatosplenomegalie. *Wien. klin. Wschr.* **1927 II**, 1432.
- DRUSS, J. G.: Pathologic changes in the ear in NIEMANN-PICKS disease. *Arch. of Otolaryng.* **15**, 592 (1932).
- EPPINGER: Die hepatolienalen Erkrankungen. Berlin 1920.
- EPSTEIN, E.: *Z. physiol. Chem.* **166**, 213, 225 (1927).
— Über den Phosphatid- und Cerebrosidegehalt von Milz und Leber eines Falles von Morbus Gaucher im Säuglingsalter (mit Vergleichswerten von Normalmilz und Milz bei NIEMANN-PICKScher Krankheit). *Virchows Arch.* **274** (1929).
— Beiträge zur Pathologie und Systematik der allgemeinen Lipoidosen nach chemischen und physikalisch-chemischen Gesichtspunkten (Lipoidverfettung und Lipoidzellspeicherung). *Virchows Arch.* **281** (1931).
— Der gegenwärtige Stand der Lehre vom Chemismus der Zellen und Gewebe in Beziehung zur Pathologie der allgemeinen Lipoidosen. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 1601.
— Zur Pathochemie der Phosphatidzellverfettung bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit. *Verigg path. Anat. Wien* 1932. *Ref. Z. Path.* **56** (1932/33).
— Zur pathologischen Physiologie der Phosphatidzellverfettung bei NIEMANN-PICKScher Krankheit. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Funktion der Leber als Regulator des Cholesterinstoffwechsels. *Klin. Wschr.* **1933**.
— Über das gegensätzliche Verhältnis der lipoidchemischen Beschaffenheit des Gehirns von NIEMANN-PICKScher Krankheit und infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus Tay-Sachs und die Beziehung der Pathochemie zur Pathologie beider Krankheiten. *Virchows Arch.* **293**, 134 (1934).
— u. LIEB: *Biochem. Z.* **145**, 398 (1924). — *Hoppe-Seylers Z.* **140**, 170, 181.
— u. K. LORENZ: Zur Chemie der Gewebseinlagerungen bei einem Fall von SCHÜLLER-CHRISTIANScher Krankheit. *Hoppe-Seylers Z.* **190**, 44 (1930).
— Die Phosphatidzellverfettung in Gehirn, Leber und Milz bei NIEMANN-PICKScher Krankheit. *Hoppe-Seylers Z.* **211**, 217 (1932).
— Die Phosphatidzellverfettung der Milz bei NIEMANN-PICKScher Krankheit. *Hoppe-Seylers Z.* **192**, 145 (1930).
— — Über die Aufspaltung der Hirnphosphatide durch wässrige Formalinlösung in wasserlösliche Spaltprodukte. *Virchows Arch.* **293** (1934).

- D'ESPINE: Arch. Kinderheilk. **60**, 254 (1914).
- ESSER, M.: Eigenartige bakteriologische Befunde im Blute eines Falles von NIEMANN-PICKScher Erkrankung. Zbl. Bakter. **134**, 462 (19235).
- Eigenartige morphologische und bakteriologische Befunde im Blute bei NIEMANN-PICKScher und SCHÜLLER-CHRISTIANScher Krankheit. Schweiz. med. Wschr. **1936 I**, 8.
- FORSCHNER u. HOTTINGER: Die Ausscheidung der organischen Säuren. Mschr. Kinderheilk. **53**, 151 (1932).
- FRAENKEL, E., F. BIELSCHOWSKY u. S. THANNHAUSER: Untersuchungen über die Lipoider der Säugetierleber. Hoppe-Seylers Z. **218**, 1 (1933).
- GAUCHER, E.: De l'épithélioma primitif de la rate. Thèse de Paris 1882.
- GERLACH, W.: Untersuchungen über den Kupfergehalt menschlicher (und tierischer) Organe. Virchows Arch. **294** (1933).
- GIANNINI: Contributo clinico allo studio dell'idiozie amaurotica familiare e forme erodegenerativa affini. Ann. Ottalm. **61** (1933). Ref. Z. Neur. **70** (1934).
- GLOBUS: Ein Beitrag zur Histopathologie der amaurotischen Idiotie. Z. Neur. **85** (1917).
- GOLDSTEIN, I. u. D. WEXLER: Red-spots in the macula by NIEMANN-PICKS disease. Arch. of Ophthalm. **5**, 704 (1931).
- GRINKER: Arch. Path. a. Labor. Med. **3**, 768 (1927). Ref. Zbl. Ophthalm. **19**, 192 (1928).
- HAMBURGER: Lipoidzellige Splenohepatomegalie in Verbindung mit amaurotischer Idiotie. Jb. Kinderheilk. **116**, 41 (1928).
- HAMPERL, H.: Pathologisch-anatomische Veränderungen bei Morbus Gaucher im Säuglingsalter. Virchows Arch. **271**, 147 (1929).
- HAND, A.: Defekte der membranösen Knochen. Amer. J. med. Assoc. **162**, 509 (1921).
- HARTUNG u. SCHOLZ: 2 Fälle von amaurotischer Idiotie. Münch. med. Wschr. **1929**.
- HENSCHEN, F.: Über CHRISTIANS Syndrom und dessen Beziehungen zur allgemeinen Xanthomatose. Acta paediatr. (Stockh.) **12**, Supp., 6 (1931).
- HENTSCHEL: Über den Gesamtsterin und Ergosterinhaushalt während der Entwicklung des Organismus. Z. exper. Med. **71**, 744.
- HERZENBERG, H.: Die Skeletform der NIEMANN-PICKSchen Krankheit. Virchows Arch. **269** (1928).
- HIRSCH, W.: J. nerv. Dis. **25**, 538 (1898).
- HOLDEN: J. nerv. Dis. **25**, 550 (1898).
- ICHIKAWA, K.: Klin. Mbl. Augenheilk. **47**, 73.
- JENNY, E.: Beitrag zur Kenntnis der Varianten der GAUCHERSchen und NIEMANN-PICKSchen Krankheit. Inaug.-Diss. Basel 1930.
- DE JOSSELYN DE JONG, R. u. J. SIEGENBECK v. HEUKELOM: Beitrag zur Kenntnis der großzelligen Splenomegalie (Typus Gaucher). Beitr. path. Anat. **48**, 598 (1910).
- JUNIUS, P.: Familiäre amaurotische Idiotie. Z. Augenheilk. **76**, 129.
- KINGDOM and RUSSEL: Trans. roy. med.-chir. Soc. Lond. **80** (1897); Ref. Zbl. Ophthalm. **10**, 161 (1923).
- KLENK, E.: Über die ungesättigten Fettsäuren der ätherlöslichen Phosphatide des Gehirns. Hoppe-Seylers Z. **206**, 25 (1932); **209**, 112 (1932); **218**, 1 (1933).
- Z. angew. Chem. **47**, 271 (1934).
- u. O. SCHOENEBECK: Über die hoch ungesättigten Fettsäuren der Phosphatide aus verschiedenen Organen. Hoppe-Seylers Z. **194**, 191 (1931).
- — Über die Fettsäuren der Phosphatide und des Neutralfettes der Rindsleber. Hoppe-Seylers Z. **209**, 112 (1932).
- KNOX, WAHL and SCHMEISSER: Bull. Hopkins Hosp. **26**, 60 (1915).
- KRAMER: Lipoidzellen-Splenohepatomegalie. Med. Clin. N. Amer. **11**, 905 (1928).
- KRAUS, E. I.: Zur Kenntnis der Splenomegalie Gaucher, insbesondere der Histogenese der großzelligen Wucherungen. Z. angew. Anat. **7**, 186 (1920).
- KURS, H.: Über eine Spätform der amaurotischen Idiotie und ihre heredofamiliären Grundlagen. Z. Neur. **95** (1925).
- Über die Konstitutions- und vererbungs-pathologischen Grundlagen der lipoidzelligen Spleno-hepatomegalie (NIEMANN-PICK) mit der infantilen Form der amaurotischen Idiotie. Z. Neur. **117**, 733 (1928).
- Über einen Fall von Spätform der amaurotischen Idiotie mit atypischem Verlauf und mit terminalen schweren Störungen des Fettstoffwechsels. Z. Neur. **122** (1929).
- Über einen Fall von spätester Form der amaurotischen Idiotie mit dem Beginn im 42. und Tod im 59. Lebensjahr in klinischer, histologischer und vererbungs-pathologischer Beziehung. Z. Neur. **137** (1931).

- KUFS, H.: Grundsätzliche Bemerkungen zur Pathologie der amaurotischen Idiotie. Zugleich eine Erwiderung auf die letzten Arbeiten SCHAFFERS über das gleiche Thema. *Z. Neur.* **139** (1932).
- Sind die lipoidzelligen Splenohepatomegalien (Typus Niemann-Pick) und die amaurotische Idiotie einander koordiniert und sind beide nur Teilerscheinungen einer konstitutionellen Lipoidstoffwechselstörung des ganzen Organismus? *Z. Neur.* **145** (1933).
- KUSUNOKI, M.: Lipoidsubstanzen in der Milz und im Leichenblut. *Beitr. path. Anat.* **59** (1914).
- LAMBIN: Observations sur les histiocytes circulants du Cobay. *Ann. Soc. sci. Brux.* **47**, 317 (1927).
- LANGE, C. DE: Über familiäre Splenohepatomegalie. *Jb. Kinderheilk.* **86**, 459 (1917).
- LEBER: *Retina*. Handbuch von GRAEFE-SAEMISCH, Bd. 2, S. 1229. 1916.
- LEVENE, P. A.: *J. of biol. Chem.* **24**, 69 (1916).
- LIEB, H.: Cerebrosidspeicherung bei Splenomegalie, Type Gaucher. *Hoppe-Seylers Z.* **140**, 305 (1924).
- Cerebrosidspeicherung bei Morbus Gaucher. *Hoppe-Seylers Z.* **170**, 60 (1925); **181**, 280 (1929).
- LINDAU, A.: Neuere Auffassungen über die Pathogenese der familiären amaurotischen Idiotie. *Acta psychiatr. (Københ.)* **5** (1930).
- LOENING, H. u. H. THERFELDER: Untersuchungen über die Cerebroside des Gehirns. *Hoppe-Seylers Z.* **177**, 102 (1912).
- LUBARSCH, O.: Zur Kenntnis des makrophagen (reticuloendothelialen) Systems. *Verh. dtsh. path. Ges.* Jena **1921**.
- Bemerkungen zur Arbeit H. HERZENBERGS: Die Skeletform der NIEMANN-PICKSchen Krankheit. *Virchows Arch.* **269** (1928).
- MARINESCO, G.: Sur un cas d'idiotie amaurotique du Type Vogt-Spielmeyer et ses relations avec la maladie du NIEMANN-PICK. *Bull. Acad. Méd. Paris* **110** (1933).
- Sur un cas d'idiotie amaurotique du type Vogt-Spielmeyer et ses relations avec la maladie de NIEMANN-PICK. *Bull. Sect. si. acad. roum.* **16** (1933). *Ref. Z. Neur.* **73** (1934).
- et RADOWICI, A.: Idiotie amaurotique et rigidité décérébrée. *Encéphale* **18** (1923).
- MERKELBACH: Die Löslichkeit des Cholesterins in der Galle. *Schweiz. med. Wschr.* **1929**.
- MEYENBURG, v. und H. KIRCHHERE: Beitrag zur Kenntnis der NIEMANN-PICKSchen Krankheit. *Inaug.-Diss.* Zürich 1930.
- MEYER: *Maladie de GAUCHER du nourrisson*. Travail de la Clin. infantile de Strasbourg, 1933.
- MEYER, A.: Über Spätform und extrapyramidalem Symptomenkomplex bei familiärer amaurotischer Idiotie. *Arch. f. Psychiatr.* **94** (1931).
- MOHR, M.: Amaurotische familiäre Idiotie. *Arch. Augenheilk.* **41**, 285 (1906).
- MOTT: Seven cases of TAY-SACHS disease. *Arch. of Neur.* **5**.
- NÄGELI: *Blutkrankheiten*. Berlin: Julius Springer 1931.
- NIEMANN, A.: Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jb. Kinderheilk.*, 79 (1914).
- NISSL VON MAYENDORF, E.: Sur un cas de dimence infantile et juvénile avec amaurose. *Encéphale* **29** (1934).
- OBERLING, CH.: La maladie de GAUCHER. *Ann. d'Anat. path.* **3** (1926).
- et P. WORINGER: La Maladie de GAUCHER chez le Nourrisson. *Rev. franç. Pédiatr.* **3** (1927).
- OSTERTAG: Entwicklungsstörungen des Gehirns und zur Histologie und Pathogenese, besonders der degenerativen Markerkrankungen bei amaurotischer Idiotie. *Arch. f. Psychiatr.* **75** (1925).
- PARSONS: *Brain* **24**, 180 (1906).
- PICK, L.: Über den Morbus Gaucher, seine Klinik, pathologische Anatomie und histiopathogenetische Umgrenzung nebst Untersuchungen über den Morbus GAUCHER der Säuglinge und über die Beteiligung des Skeletsystems. *Klin. Abriß und pathologische Anatomie des Morbus Gaucher*. *Med. Klin.* **1924 II**.
- II. Die Histo- und Pathogenese des Morbus Gaucher, seine histio- und pathogenetische Abgrenzung von ähnlichen Krankheitszuständen, insbesondere der lipoidzelligen Splenohepatomegalie (Typ. Niemann). *Med. Klin.* **1924 II**.
- III. Beiträge zur Kenntnis des Morbus Gaucher der Säuglinge und der Beteiligung des Skeletsystems. *Med. Klin.* **1925 I**.

- PICK, L.: Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen (die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz). *Erg. inn. Med.* **1926**.
- Morbus Gaucher in Diskussion zum Vortrag MÜHSAM. *Med. Klin.* **1929 II**.
- Einige Bemerkungen zu dem vorstehenden Aufsatz (ABRIKOSOFF und HERZENBERG). *Virchows Arch.* **274** (1929).
- A classification of the diseases of lipoid metabolism and GAUCHERS disease. *Amer. J. med. Sci.* **185**, 453 (1933).
- POUCHER: NIEMANN-PICK disease. *Amer. J. Dis. Childr.* **42**, 77—87 (1931).
- RITTER, F.: Klinischer Beitrag zum Formenkreis der familiären amaurotischen Idiotie. Abgrenzung gegen das LAURENCE-BIEDLSche Syndrom. *Z. Neur.* **141** (1932).
- RÖSSLE, R.: Die Entzündungen der Leber. *Handbuch der speziellen Pathologie von HENKE-LUBARSCHE*, Bd. 5. 1930.
- ROGALSKI: Zur Kasuistik der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie mit histopathologischem Befund. *Arch. f. Psychiatr.* **47**, 1195 (1916).
- ROHR: Die Bedeutung der Sternalpunktion. *Helvet. med. Acta* **1**, 713 (1935).
- ROWLAND, R. S.: Xanthomatosis and the reticulo-endothelial system. *Arch. int. Med.* **42**, 611 (1928).
- SACHS, B.: Ein weiterer Beitrag zur amaurotischen familiären Idiotie, einer Erkrankung hauptsächlich der grauen Substanz des Zentralnervensystems. *Dtsch. med. Wschr.* **1903**.
- Amaurotic family idiotisy and general lipoid-degeneration. *Arch. of Neur.* **21**, 247 (1929). *Trans. amer. neur. Assoc.* **1928**.
- SANTHA, v.: Neuer Beitrag zur Histopathologie der TAY-SACHS-SCHAFFERSchen Krankheit. *Arch. f. Psychiatr.* **86** (1929).
- Über 3 reine, von NIEMANN-PICKScher Krankheit verschonte Fälle der infantilen amaurotischen Idiotie. *Arch. f. Psychiatr.* **93** (1931).
- SANTHÀ, K.: Über das Verhältnis zwischen TAY-SACHS und NIEMANN-PICK mit besonderer Berücksichtigung des histochemischen Mechanismus der beiden Prozesse. *Arch. f. Psychiatr.* **101**, 593 (1934).
- SAVINI u. CASTANO: Beitrag zur Ätiologie, Pathogenese und pathologischen Anatomie der TAY-SACHSSchen familiären amaurotischen Idiotie. *Z. Kinderheilk.* **7**.
- SCHAFFER, K.: Sind die familiäre amaurotische Idiotie (TAY-SACHS) und die Splenohepatomegalie (NIEMANN-PICK) in ihrer Pathogenese identisch? *Arch. f. Psychiatr.* **89** (1930).
- Revision in der Pathohistologie und Pathogenese der infantilen amaurotischen Idiotie. *Arch. f. Psychiatr.* **95** (1931).
- Epikritische Bemerkungen zur Frage des Verhältnisses zwischen Niemann-Pick und Tay-Sachs, sowie über die letztere Form im allgemeinen. *Arch. f. Psychiatr.* **93** (1931).
- Über die drei Formen der „amaurotischen Idiotie“, richtiger der gangliocellulären heredodegenerativen Demenz. *Z. Neur.* **139** (1932).
- Biochemie und Heredodegeneration. *Arch. f. Psychiatr.* **103**, 171 (1935).
- SCHEIDEGGER, S.: Akute Veronalvergiftung. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **22**, 452 (1934).
- SCHERER, H. J.: Die Ammonshornveränderungen bei der familiären amaurotischen Idiotie. *Z. Neur.* **138** (1932).
- SCHIFF: Im Leben diagnostizierte lipoidzellige Splenohepatomegalie. *Jb. Kinderheilk.* **112**, 1 (1926).
- SCHITTENHELM: Die Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Berlin 1925.
- SCHLESINGER, BERNARD, GREENFIELD a. STERN: A case of late infantile amaurotic Idiocy. *Ref. Z. Neur.* **82** (1924).
- SCHOB, F.: Zur pathologischen Anatomie der juvenilen Form der Idiotie. *Z. Neur.* **10** (1912).
- Pathologische Anatomie der Idiotie. *Handbuch der Geisteskrankheiten*, 7. Teil. 1930.
- SCHOENHEIMER: Über Lipoidosen. *Zit. nach THANNHAUSER. Klin. Wschr.* **1934 I**, 161.
- SCHOLZ: Klinische, pathologisch-anatomische und erbbiologische Untersuchungen bei familiärer diffuser Hirnsklerose im Kindesalter. *Z. Neur.* **99** (1925).
- SCHÜLLER, A.: Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter. *Fortschr. Röntgenstr.* **23**, 12 (1915/16).
- SCHUSTER, P.: Über die familiäre amaurotische Idiotie mit anatomischem Befund eines Falles. *Arch. Augenheilk.* **64**, 1 (1909).

- SCYMANSKI, J.: Recherches anatomo-pathologiques des altérations de la rétine dans la maladie de TAY-SACHS. Soc. franç. Ophthalm. **40**, 449 (1927).
- SIEGMUND, H.: Lipoidzellhyperplasie der Milz und Splenomegalie Gaucher. Verh. dtsch. path. Ges. Jena **1921**.
- SIEVERS: Vergleichende histologische und chemische Untersuchungen über die gegenseitigen Beziehungen von Morbus Niemann und Morbus Gaucher auf Grund neuer Fälle. Verlg westdtsh. Path. Münster 1929. Ref. Z. Path. **47** (1930).
- SINCLAIR, R. G.: The metabolism of the phospholipoids. J. of biol. Chem. **96**, 103 (1932).
- SHUMWAY and BUCHANAN: Histologic examination of the eyes in a case of amaurotic family idiocy. Ophthalm. Rec. **284** (1904).
- SMETANA, H.: Ein Fall von NIEMANN-PICKscher Erkrankung (lipoidzellige Splenohepatomegalie). Virchows Arch. **274** (1929).
- Fall von NIEMANN-PICKscher Erkrankung bei 19 Monate altem Mädchen jüdischer Abstammung. Sitzg Verigg path. Anat. Wien 1929. Z. Path. **47** (1930).
- SOBOTKA: Über Umesterungen im Lipoidstoffwechsel. Naturwiss. **18**, 619 (1930).
- Biochemic. J. **272**, 2031 (1933).
- SOBOTKA, H., EPSTEIN, E. and L. LICHTENSTEIN: Die Fettverteilung bei einem Fall von NIEMANN-PICKscher Erkrankung mit amaurotischer familiärer Idiotie. (The distribution of Lipoid in a case of N.-P. disease, associated with amaurotic family Idiotie.) Arch. of Path. **10** (1930).
- SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1922.
- Vom Wesen der anatomischen Prozesse bei der familiären amaurotischen Idiotie. Jb. Psychiatr. **38** (1929).
- Störung des Lipoidstoffwechsels bei Erbkrankheiten des Nervensystems. Klin. Wschr. **1933**.
- Familiäre amaurotische Idiotie. Arch. brasil. Neur. **15** (1932). Ref. Z. Neur. **67** (1933).
- Klinische und anatomische Untersuchungen über eine besondere Form familiärer amaurotischer Idiotie. Nissls Beitr. **2**.
- SYÖGREN, T.: Die juvenile amaurotische Idiotie. Hereditas (Lund) **14** (1931).
- SYÖVALL, E.: Die Bedeutung der pathologisch-histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem bei der juvenilen amaurotischen Idiotie. Verh. dtsch. path. Ges. Rostock **1934**.
- THANNHAUSER: Über Lipoidosen. Klin. Wschr. **1934 I**, 162.
- THIERFELDER u. KLENK: Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide. Berlin: Julius Springer 1930, S. 145.
- THOENES: Zum Problem der lipoidzelligen Splenohepatomegalie. Mschr. Kinderheilk. **43**, 341 (1929).
- TSCHERNYSCHIEFF, A.: Über pathologisch-anatomische Veränderungen des Gehirns in einem Fall kindlicher amaurotischer Idiotie. Moskau. med. J. **1928**, 9. Ref. Z. Path. **47** (1930).
- VERHOEFF, F. H.: Histologische Untersuchung eines Falles von familiärer amaurotischer Idiotie. Arch. of Ophthalm. Ref. Zbl. Augenheilk. **1909**, 313. — Graefes Arch. **38** (1909).
- VOGT, H.: Familiäre amaurotische Idiotie. Histologische und histogenetische Studien. Arch. Kinderheilk. **51**.
- Über familiäre amaurotische Idiotie und verwandte Krankheitsbilder. Mschr. Psych. **18**.
- WALTER: Über familiäre Idiotie. Z. Neur. **15** (1918).
- WASCOWITZ: NIEMANN-PICK disease. Amer. J. Dis. Childr. **42**, 356 (1931).
- WEBER, F. P.: Family amaurotic idiocy without characteristic ophthalmoscopic signs. Ophthalmoscope **1910**, 166.
- WENDEROWIC, SOKOLANSKY u. KLOSSOWSKY: Beiträge zur Histopathologie der TAY-SACHSschen Krankheit mit besonderer Berücksichtigung der dabei stattfindenden Faserveränderungen und ihrer Charakteristica. Mschr. Psychiatr. **78** (1931).
- WESTPHAL: Beitrag zur Lehre von der amaurotischen Idiotie. Arch. f. Psychiatr. **58**.
- u. SIOLI: Über einen unter dem Bild einer doppelseitigen Athetose verlaufenden Fall von Idiotie mit dem anatomischen Hirnbefund der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie. Arch. f. Psychiatr. **73** (1925).
- WINTER, S. J.: Amer. J. Dis. Childr. **43**, 1150 (1932).
- WOLFSOHN, J. M.: Amaurotic idiocy. General and histological considerations. Arch. int. Med. **1915**. Ref. Z. Neur. **14**, 76 (1915).
- ZIERL, F.: Über Skeletveränderungen bei der familiären Form der amaurotischen Idiotie. Z. Neur. **131** (1930).

Geleitwort.

In den letzten Jahren hat die Gruppe von Stoffwechselanomalien, die man unter dem Begriff der Lipoidosen zusammenfaßt, erhöhte Aufmerksamkeit gefunden. Fortschreitende Erkenntnisse des Lipidstoffwechsels ermöglichten es, Ordnung in die Krankheitsbilder zu bringen, nicht zusammengehörige zu trennen, aber doch ohne daß es möglich war, die Stoffwechselabweichungen des einzelnen Krankheitsbildes völlig aufzuklären. Daran mag nicht zum wenigsten die Tatsache schuld sein, daß die in Rede stehenden Krankheitsbilder selten sind, und daß nicht immer eine so eingehende klinische, chemische und pathologisch-anatomische Untersuchung der spärlichen Fälle möglich ist, wie sie wünschenswert und zur Klärung ungelöster Fragen notwendig ist.

Damit wird es aber verständlich, daß die Gesamtdarstellung eines solchen Krankheitsbildes, seines Wesens, Chemismus, klinischen Verlaufs und anatomischen Bildes in möglichst scharfer Abgrenzung gegenüber anderen, verwandten, aber doch wesensfremden Stoffwechselstörungen sich an eine eigene Beobachtung anschließen wird, bei der die Durchführung der zu fordernden Untersuchungen möglich war, bei der neue und eindeutige Ergebnisse gewonnen werden konnten. Es sollte also in der nachfolgenden Gesamtdarstellung der NIEMANN-PICKSchen Krankheit eine klinische, chemische und histopathologische Studie gegeben werden, welche die eigene Beobachtung als Grundlage in den Rahmen einer Betrachtung des Krankheitsbildes an sich und seiner Grenzen gegenüber anderen Lipoidosen einfügt. Es darf sich der Inhalt dieser Darstellung nicht darin erschöpfen, referierend das Wesen der Krankheit zu erörtern, sondern es müßte auf Grund der eigenen Beobachtung gelingen, ungelöste Fragen zu beantworten und daneben klar zu zeigen, welche Fragen noch einer Lösung bedürfen.

Unsere eigene Beobachtung eines Falles der NIEMANN-PICKSchen Krankheit konnte aber nur als Fundament einer Gesamtbetrachtung dienen, wenn sie in klinischer, chemischer und histopathologischer Richtung eine vollständige Durcharbeitung erfuhr. Denn wenn wir auf die Darstellungen der NIEMANN-PICKSchen Krankheit in der Literatur zurückgreifen, so finden wir Lücken mannigfacher Art auf den drei Gebieten, die wir erwähnten: in Klinik, Chemie und pathologischer Anatomie des Krankheitsbildes.

Daß solche Lücken bestehen und bestehen müssen, sehen wir aber am besten, wenn wir die in der Weltliteratur niedergelegten 27 Fälle erörtern: es gibt kaum einen unter ihnen, der eine geschlossene Darstellung unter Berücksichtigung der drei erwähnten Gebiete gibt. Die Erklärung für diese Tatsache ist wohl einfach die, daß bei so kompliziert liegenden Krankheitsbildern weder der Kliniker, noch der Chemiker, noch der pathologische Anatom allein sachlich und methodisch imstande ist, die Gesamtuntersuchung durchzuführen.

Da in unserem Falle von Niemann-Pick die klinische Diagnose frühzeitig gestellt wurde, die Lebensdauer eine relativ lange war, konnten nicht nur die Klinik und die Stoffwechselforgänge so eingehend untersucht werden, wie das bisher nicht geschah, sondern es war auch möglich, vor dem zwangsläufig eintretenden Tod alle Vorbereitungen zu treffen, die eine vollständige Durcharbeitung des Falles gestatteten.

Der einzige gangbare Weg für eine möglichst weitgehende vollständige Durcharbeitung schien uns aber die Gemeinschaftsarbeit im besten Sinne des Wortes, d. h. es sollte das Untersuchungsmaterial — sei es in klinischer, chemischer oder pathologisch-anatomischer Beziehung — in die Hand speziell vorgebildeter Untersucher gegeben werden, um die bestmögliche Nutzung zu erreichen. So haben wir nicht nur die pathologisch anatomische Untersuchung des Zentralnervensystems in unserem Hirnlaboratorium, sondern auch die pathologisch anatomische Untersuchung der Sinnesorgane (Auge, Ohr) in den Laboratorien der betreffenden Kliniken durchgeführt. Blutbild, Stoffwechseluntersuchungen lagen in besonderer bewährter Hand.

Von besonderer Bedeutung schien uns die chemische Aufklärung der Niemann-Pickschubstanz, und wir sind unserem Mitarbeiter, Prof. KLENK, Tübingen, zu besonderem Dank verpflichtet, daß er die Organanalysen durchführte, mit dem Erfolg, daß zum ersten Male die Analyse der Niemann-Pickschubstanz gelungen ist. Wenn unsere Darstellung der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung zeigt, daß unsere Gemeinschaftsarbeit Wesen, Chemismus und Anatomie weitgehend geklärt hat, so zeigt sie andererseits klar die Lücken auf, die der Forschung zu füllen übrig bleiben. Wir sehen aber, daß tatsächlich nur noch eine Lücke zu füllen ist: die Frage der Beziehungen zwischen NIEMANN-PICKScher Krankheit und der TAY-SACHSschen amaurotischen Idiotie. Wir haben daher geglaubt, die Gründe, die für und gegen eine Identität dieser beiden Krankheitsbilder sprechen, vom klinischen und pathologischen Standpunkt aus eingehend besprechen zu sollen (Kapitel 10). Die Fragestellung ist klar: Nachdem es jetzt gelungen ist, den NIEMANN-PICKSchen Stoff zu analysieren, ist der Chemismus der sog. reinen Tay-Sachsfälle zu klären. Ergibt sich eine Identität des Chemismus, so ist der Unitarismus Niemann-Pick und Tay-Sachs erwiesen, die dann nur graduell bzw. lokalisatorisch verschiedene Symptomenkomplexe darstellten.

Es ist zu hoffen, daß diese letzte strittige Frage bald einer Lösung zugeführt wird. Dann ist es gelungen, eines der eigenartigsten Krankheitsbilder in seinem Wesen völlig zu erfassen.

1. Definition, Geschichte und Systematik der Lipoidosen.

A. Definition der Lipoidosen.

Wir verstehen unter primären Lipoidosen diejenigen Stoffwechselstörungen, die durch eine primäre Störung des Fett- und Lipidstoffwechsels zur pathologischen Speicherung, bzw. Ablagerung von Lipoiden (Cerebrosiden, Phosphatiden, Cholesterinen) im Organismus führen. Wir unterscheiden drei Gruppen von Lipoidosen:

1. Die cerebrosidzellige Lipoidose (Morbus Gaucher).
2. Die phosphatid-cholesterinzellige Lipoidose (NIEMANN-PICKSche Krankheit).
3. Die primären essentiellen Xanthomatosen (welchen allerdings nach den neuesten Forschungen nicht mehr streng die Einordnung in die primären Lipoiden zukommt).

B. Geschichte und Systematik.

1. GAUCHER beschrieb im Jahre 1882 ein „Epithéliom primitif de la rate. Hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie“; ein Krankheitsbild, in dessen Vordergrund eine langsam fortschreitende Milzvergrößerung mit sekundärer Lebervergrößerung ohne Ascites und ohne leukämisches Blutbild steht. Die übermäßig stark vergrößerte Milz wird gebildet durch „große epithelartige Zellen bei totaler Zerstörung der MALPIGHISCHEN Körperchen unter partiellem Schwunde der Gefäße“. Die Erkenntnis, daß es sich bei dieser Krankheit nicht um eine lokalisierte Milzauffektion handelt, sondern daß darin eine allgemeine Lipoidstoffwechselstörung mit Einlagerung von Lipoiden in das Reticuloendothel zu sehen ist, wurde erst allmählich erlangt. EPPINGER (1920) hat diese Auffassung einer allgemeinen Lipoidstoffwechselstörung als erster ausdrücklich betont, und sie wurde etwas später (1924) durch die chemische Analyse von Organen durch EPSTEIN und LIEB völlig gesichert, welche die Gaucherorgane mit Kerasin stark angereichert fanden. BEUMER ist es dann weiterhin gelungen, nicht nur eine Störung des Kerasinstoffwechsels, sondern auch eine Anreicherung von anderen Cerebrosiden (zum mindestens Cerebron) nachzuweisen.

1926 wurde dann das Krankheitsbild von PICK monographisch bearbeitet und auf Grund seiner eigenen histologischen Untersuchungen und auf Grund der chemischen Analysen von EPSTEIN und LIEB eindeutig von den übrigen Lipoidstoffwechselstörungen abgetrennt. Nach PICK ist die GAUCHERSche Krankheit durch folgende Punkte charakterisiert (meist wörtlich zitiert).

a) Die pathologisch-histologische Grundlage der Krankheit besteht in der Einlagerung eines bestimmten voluminösen Zelltypus, den Gaucherzellen, in Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark. Der Nachweis der Ausbreitung des Prozesses über die genannten Organe hinaus ist bisher nicht sicher gelungen. Bei frischer Untersuchung erscheint der Zelleib der Gaucherzelle gleichmäßig, homogen, opal. Auf fixierten und gefärbten Schnitten ist das hellblasige Plasma von spinnwebartig feinsten, linienförmigen Fibrillen durchzogen, die bei allgemeiner Neigung zur völligen Parallelität mit seitlichen Verbindungen ein zartes Netzwerk unregelmäßiger Maschen oder Inseln umgrenzen. So kommt es zu einem eigentümlich zerknitterten, runzeligen, knitterig-welligen Aussehen der Gaucherzellen. Die Kerne finden sich in der Ein- oder Mehrzahl, 1, 2, 3 oder unter Zunahme der Zellgröße noch mehr (bis 21 Kerne).

b) Der Morbus Gaucher ist weder eine reticuloendotheliale, noch eine reticuluzellige, noch eine histiocytomatöse Erkrankung unter Beteiligung des gesamten Histiocytenapparates des lymphatisch-hämatopoetischen Systems. Er ist eine Histiocytenerkrankung mit elektiver Beteiligung bestimmter Histiocytenformen, vorwiegend der Reticulumzellen von Milz, Leber, Knochenmark und Lymphknoten, in zweiter Linie von Clasmatozyten des periarteriellen Gewebes der Milz unter Ausschluß von Endothelien. In der Gauchermilz speichern die Reticulumzellen die Gauchersubstanz, die Endothelien das Hämosiderin; die Gaucherzellen Hämosiderin entweder gar nicht oder unregelmäßig, im allgemeinen in geringerem Grade als die Reticulumzellen.

c) Die GAUCHERSche Krankheit ist eine primäre angeborene und familiäre Abweichung des Stoffwechsels auf konstitutioneller Grundlage, welche im allgemeinen einen chronischen, langsam verlaufenden Prozeß darstellt. (Ältester Patient 56jährig.) Die Chronizität des Prozesses ist bedingt durch elektive Infiltrationen des Reticulums und der periadventitiellen Zellen.

Der Milz- und Lebertumor schreiten in ihrem Wachstum stetig fort, wenn auch die Größenzunahme der Leber bedeutend hinter derjenigen der Milz zurückbleibt. Der Verlauf ist meist, wenn auch nicht ohne Ausnahme, ein ultrachronischer. Der Durchschnitt zwischen der ersten Feststellung der Krankheit und dem spontanen Exitus ist 19,3 Jahre, bei einem Maximalspatium von 36 Jahren. Leber- und Milzvergrößerung können ziehende Schmerzen im Abdomen auslösen. Im allgemeinen wird aber die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit der Kranken auffallend wenig berührt. Bei fortgeschrittener Krankheit geben die bedeutende Abmagerung und das riesig aufgetriebene Abdomen einen seltenen Kontrast. Die äußeren Lymphknoten sind meist gar nicht vergrößert. Die Knochen können gelegentlich durch Schmerzen ihre Beteiligung andeuten, „dolores osteocopi“. Es können die Knochen bisweilen in so starkem Ausmaße vorwiegend betroffen sein, daß der Morbus Gaucher klinisch als eine Erkrankung des Skelettsystems imponiert. Ascites fehlt meist. Schon früh fällt eine gelblich-braune bis ockerfarbene oder bronzefarbene Verfärbung der Haut auf. Bei gleichzeitiger Anämie ist sie wächsern bis bleifarben. Die Verfärbung ist meist auf die dem Lichte ausgesetzten Körperstellen begrenzt. Sie ist ein Ausdruck der allgemeinen Hämochromatose, die die Krankheit stets begleitet und mit ihrer Dauer sich verstärkt. Zu den Frühererscheinungen gehört auch die Leukopenie, die bald als Neutro- bald als Lymphopenie auftritt. Hämoglobingehalt und Erythrocytenzahl gehen erst später zurück. Bisweilen kommt es zu Haut- und Schleimhautblutungen, verursacht durch Thrombopenie. Der Adrenalinversuch ist negativ. Der Tod erfolgt meistens durch interkurrente Erkrankungen, wenn nicht als Folge einer therapeutischen Splenektomie. Bei Säuglingen können Hautverfärbungen, Hautblutungen und Lebervergrößerung noch fehlen, so daß der Milztumor als einziger klinischer Hinweis des „atypischen“ Morbus Gaucher bestehen bleibt. Da die äußeren Lymphknoten meist frei bleiben, erfolgt die sicherste Diagnosenstellung durch Milzpunktion.

OBERLING und WÖRRINGER konnten nun 1927 an Säuglingen mit GAUCHERScher Krankheit zeigen, daß die von PICK postulierten Charakteristica des Morbus Gaucher nicht völlig zutreffend sind; die GAUCHERSche Krankheit braucht keinen chronischen Verlauf zu zeigen, sie kann im Gegenteil in raschem Ablauf schon im Säuglingsalter oder innerhalb des 6. Lebensquartales ad mortem führen. Auch bleibt die Einlagerung der Gaucherzellen nicht auf die von PICK angeführten Organe beschränkt. Sie können auch in der Lunge auftreten. Ferner kann die ganze Milzpulpa in Gaucherzellen umgewandelt werden (rate à transformation gauchérienne totale). Ferner können cerebrale Störungen auftreten, die vom Charakter einer progressiven und schließlich vollständigen Dekortikation sind. Diese Gehirnsymptome äußern sich in Verminderung der physischen und psychischen Funktionen: zunehmende muskuläre Hypertonie

und Hyperreflexie, der Körper wird in opisthotonischer Stellung mit stark nach hinten gebogenem Kopfe gehalten, bisweilen treten athetotische Bewegungen auf, allgemeine Kachexie und völlige Idiotie.

Die Entwicklung der GAUCHERSchen Krankheit beim Säugling zeigt, daß die starke Schematisierung, wie sie PICK gab, durchbrochen werden kann, und daß innerhalb der Gaucherkrankheit manche individuelle Variationen der Symptome und des Verlaufes möglich sind; Variationen, die letzten Endes mit der von PICK selber erstmals beschriebenen vorwiegend ossuären Form in Parallele zu setzen sind. Das anatomische Substrat für diese cerebralen Störungen ist in einer Vakuolisierung und Atrophie der Ganglienzellen gegeben.

2. LUDWIG PICK trennte im Jahre 1922 von der Gaucherkrankheit und von anderen verwandten Störungen des Fett- und Lipoidstoffwechsels auf Grund von histologischen Untersuchungen die lipoidzellige Splenohepatomegalie vom Typus Niemann-Pick in meisterhafter Weise ab. Auch bei dieser Krankheit kommt es zur Ausbildung gewaltiger Milz- und Lebervergrößerungen. Das Krankheitsbild wurde erstmals von NIEMANN im Jahre 1914 als ein „unbekanntes Krankheitsbild“ beschrieben. Dieser Autor wies schon auf Unterschiede gegenüber der GAUCHERSchen Krankheit hin und PICK hat dem im Kriege Gefallenen ein Denkmal errichtet, indem er diese in Frage kommende Splenohepatomegalie „Typus Niemann“ benannte. Chemisch wurde das Krankheitsbild erstmals von SIEGMUND 1921 angegangen, der die Cholesterine und Phosphatide stark vermehrt in den Organen fand. Der Fall SIEGMUND wurde aber vom Autor selber noch der GAUCHERSchen Krankheit zugerechnet und erst durch die histologische Nachuntersuchung durch PICK wurde der Fall SIEGMUND endgültig zum Typus Niemann-Pick gerechnet.

Die nun erfolgenden weiteren chemischen Untersuchungen durch BLOOM und KERN, BRAHN und PICK und besonders EPSTEIN und LORENZ konnten zeigen, daß bei der lipoidzelligen Splenohepatomegalie Typus Niemann-Pick eine Phosphatid- und Lipoidstoffwechselstörung vorliegt in dem Sinne, daß das Substrat der Pickzelle durch Lecithin und Cholesterine gebildet wird. KLENK konnte dann in unserem Falle durch die genaue Elementaranalyse zeigen, daß nicht allein das Phosphatid Lecithin, sondern Sphingomyelin zur Hauptsache in den befallenen Organen angereichert ist.

Nach PICK (meist wörtlich zitiert) zeigt die NIEMANNsche Krankheit folgende Symptome:

a) Die pathologisch-histologische Grundlage der Krankheit besteht in der Einlagerung eines bestimmten schaumig-wabenartigen Zelltypus, der Pickzelle. Vergrößerung und Gelbfärbung der Milz, Leber, Lymphknoten, des Knochenmarks, des Thymus, der Nebennierenrinde sind bedingt durch die Einlagerung dieses Zelltypus. Die Pickzelle zeigt bei frischer Untersuchung eine Größe von 30—50 μ im Durchmesser und sie ist von maulbeerartig dicht gestellten Tropfen erfüllt; diese sind von mäßigem Glanze, nicht doppelbrechend und verdecken meist den kleinen einfachen oder doppelten Kern. Im panoptisch gefärbten Ausstrich ist ein Teil der vorhandenen Zellen schaumig vakuolär umgestaltet, ein anderer Teil im zentralen Teile homogen, ziemlich stark oxyphil. In den Schnitten sind die Zellen rund, oval oder polyedrisch, die Kerne

klein, in der Ein- oder Zweizahl, selten zu dreien oder mehr, vielfach peripherisch gestellt. Sie sind teils bläschenförmig rund, mit einfachem oder doppeltem Nucleolus, teils zackig geschrumpft, mehr oder minder pyknotisch. Der Durchmesser schwankt zwischen 20—60 μ . Die histologischen Neutralfett- und Lipoidreaktionen sind im Gegensatze zur GAUCHERSchen Erkrankung positiv, was ein Hinweis auf die Lipoid- und Fettstruktur der eingelagerten Stoffe bedeutet. Von der Einlagerung werden sämtliche Organe befallen.

b) Im Gegensatze zum Morbus Gaucher werden nicht nur die Reticulumzellen und die Clasmatozyten befallen, sondern dieselbe schaumige, vakuolige Umwandlung zeigen auch die Milzpulpazellen, die Endothelien des Lymphknotensinus, des venösen Milzsinus, überhaupt der Blutgefäße, die epithelischen Reticulumzellen von Thymus, ferner auch die spezifischen Organparenchyme, sowohl die Epithelien in Leber, Niere, Nebenniere, Schilddrüse, Magen und Darm, Pankreas, Speicheldrüsen, wie die Herzmuskelzellen, wie anscheinend auch die Gliazellen und die Ganglienzellen des Gehirns, die Pia, die Intervertebralganglien und Markscheiden der peripheren Nerven.

c) Das chronische Substrat der Pickzellen bilden die Phosphatide, Cholesterine, Neutralfette und Fettsäuren.

d) Die NIEMANN-PICKSche Erkrankung ist eine primäre, konstitutionelle Abweichung des Lipoidstoffwechsels mit einer Prädisposition für das weibliche Geschlecht und die jüdische Rasse. Sie zeigt klinisch einen rapiden Verlauf (ältester Fall unser Patient mit 27 Monaten). Milz- und Leberschwellungen können schon in den ersten Monaten festgestellt werden, wobei die Milz stärker als die Leber an Größe zunimmt. Leichter Ascites, Stauungserscheinungen der Lunge, Ödeme der Haut können bestehen. Das Hautkolorit ist blaß-bräunlich, oder gräulich-gelb. Es entwickelt sich ein in die Augen springendes Mißverhältnis zwischen dickem Bauch und dünnen Beinchen. Das Unterhautzellgewebe fehlt. Die peripheren Lymphdrüsen sind mäßig bis stark vergrößert, Leber und Milz sehr stark vergrößert, sehr hart. Der Tod erfolgt zwischen dem 7. und 27. Monate an Erschöpfung, interkurrenten Erkrankungen oder infolge der Splenektomie. Das Blut zeigt eine ziemlich hohe Leukozytose, ferner bisweilen Erhöhung des Cholesteringehaltes, das Blut ist meist lipämisch, die großen Zellen fehlen, ebenso ist der Adrenalinversuch negativ.

Die NIEMANN-PICKSche Krankheit kann kombiniert mit der amaurotischen Idiotie Typus Tay-Sachs auftreten (auf welche Beziehung ausführlich im 10. Kapitel eingegangen wird).

3. Im Jahre 1915 beschrieb der Röntgenologe SCHÜLLER ein Krankheitsbild „Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter“. Diese Schädeldefekte vom Aussehen eines Landkartenschädels entwickeln sich ohne Schmerz und ohne Symptome von seiten des Gehirns. Ferner beschrieb er die röntgenographisch rasche Rückbildung der Defekte und betont, daß beim Landkartenschädel hypophysäre Symptome, Dystrophia adiposogenitalis und Diabetes insipidus vorkommen können.

In der Folge beschrieb CHRISTIAN 1919 und HAND 1921 Knochenveränderungen, Exophthalmus und Diabetes insipidus als einen Symptomenkomplex, welcher auf eine primäre Störung der Hypophyse

zurückzuführen sei (was allerdings nicht stimmt). Es kann auch an anderen Knochen zu Einlagerungen eines eigenartig gelblichen Gewebes kommen, welches von EPSTEIN und LORENZ und ANDERS als Cholesterin und Cholesterinester chemisch analysiert wurde. Die SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSche Krankheit stellt somit eine Störung vorwiegend des Cholesterinstoffwechsels dar. Außer der klassischen Trias Exophthalmus, Diabetes insipidus und Landkartenschädel kann es kommen zu Veränderungen der Haut (Ekzem, gelbe Knötchen), der äußeren Drüsen (Drüenschwellungen), Leber- und Milzvergrößerungen (durch Einlagerung von Cholesterin in die KUPFFERSchen Zellen und die periadventitiellen Zellen), Zahnausfall (durch Vordringen der Lipoide in die Alveolarfortsätze), Lungenveränderungen (vom röntgenologischen Bilde einer Miliartuberkulose durch Einlagerung von Lipoiden), amaurotische Pupillenstarre (durch lipoidgranulomatöse Veränderungen im Augenhintergrunde). Das Blut zeigt eine starke Erhöhung der Gesamtfettsäuren und des Cholesterins. Die pathologischen Veränderungen sind sehr wechselnd. Der Verlauf ist ein wechselnder: je früher der Beginn, ein um so schwererer, je später der Beginn, ein um so chronischerer Verlauf. Auch ist der Verlauf bedingt durch den primären Sitz und die Ausbreitung der lipoidgranulomatösen Herde.

FOLKE HENSCHEN kommt in einer ausführlichen pathologisch-anatomischen Darstellung zu dem Schlusse, daß die CHRISTIAN-SCHÜLLER-HANDSche Krankheit nur als ein Syndrom, d. h. als eine reiche und vollständige Form der allgemeinen Xanthomatose betrachtet werden kann, daß das Syndrom aber nicht die Sonderstellung einer Krankheit einnimmt; sie ist deshalb nicht als eine Parallelf orm der Lipoidstoffwechselstörungen an die Seite von Morbus Gaucher und Morbus Niemann-Pick zu stellen; ob man berechtigt ist, die generalisierte Xanthomatose im ganzen als eine solche aufzufassen, kann vorläufig nicht entschieden werden. Dieselbe Auffassung vertritt vom klinischen Standpunkte aus BÜRGER. Er sieht im Christiansyndrom eine essentielle Xanthomatose mit vorwiegender Beteiligung des Cholesterins und seiner Ester und gibt je nach Lokalisation der Xanthomatose die folgenden klinisch-anatomische Einteilung:

- I. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegender Beteiligung des Cholesterins und seiner Ester.
 - A. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegender ossuärer Lokalisation (Typus Schüller-Christian-Hand).
 - B. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend cutaner Lokalisation.
 - a) Lipoidgicht (Xanthoma tuberosum).
 - b) Atypische Formen (Xanthosis und Xanthomatose).
 - c) Die Psoriasis als Lipidose.
 - C. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend visceraler Lokalisation.
 - a) Hepatische Xanthomatosen.
 - b) Xanthomatosen mit vorwiegend laryngealer Lokalisation.
 - c) Xanthomatosen mit vorwiegender Beteiligung des Endokardes und der großen Gefäße.

BÜRGER sieht bei allen diesen Xanthomatosen das verbindende pathogenetische Moment in einer mehr oder weniger starken bzw. mehr oder weniger generalisierten oder lokalisierten Cholesterinstoffwechselstörung. „Die mäßigen Ablagerungen der auch in ihrer qualitativen Form ver-

änderten Lipoiden geben zu sekundären geweblichen Reaktionen Anlaß, die am besten als Granulomatosen (CHESTER) beschrieben werden. Die Lipoidgranulomatosen unterliegen je nach der Intensität der Stoffwechselstörung bzw. ihrer Ausbreitungstendenz regressiven Veränderungen im Sinne der Bildung von Narbengewebe.“

Interessant sind für die Xanthomatosen die Untersuchungen ANNA FASOLDs, die für die essentielle Xanthomatose eine familiäre Häufung und die dominante Erbllichkeit nachwies. Damit ergeben sich viele Beziehungen zum Morbus Gaucher und zur NIEMANN-PICKSchen Erkrankung, auf welche im Kapitel Pathogenese noch des näheren eingegangen werden soll.

Für die SCHÜLLER-CHRISTIANSche Krankheit sehen nun die neuesten histopathologischen Untersuchungen von LETTERER, HEINE und CHIARI in der Cholesterineinlagerung rein sekundäre Vorgänge, indem als primärer pathologischer Vorgang die Entstehung des Granulationsgewebes nachgewiesen werden konnte, in welches dann erst später und angeblich völlig sekundär das Cholesterin eingelagert wird. Nach diesen Untersuchungen gehörten dann allerdings die primären Xanthomatosen nicht mehr streng zu den primären Lipoidosen, sie lassen sich aber auch nicht ohne nähere Umschreibung in die sekundären Xanthomatosen einfügen. Wir belassen aus diesen Gründen darum einstweilen die primären Xanthomatosen unter den primären Lipoidosen, so lange zum mindesten, bis die genetische Ursache des Granulationsgewebes gefunden ist und sich die Cholesterineinlagerung als sicher sekundär erweist. Für diese Entscheidung ist in allererster Linie die Bestimmung des Lipoidgehaltes des Granulationsgewebes notwendig.

4. Die sekundären Xanthomatosen. (Benennung nach BÜRGER.)

Unter diesen Xanthomatosen sind alle Speicherungen von Neutralfetten, Lipoiden und Cholesterin einzureihen, die nicht primär, essentiell, sondern sekundär infolge einer anderen primären Stoffwechselkrankheit, die eine Störung des Fett- und Lipoidstoffwechsels sekundär nach sich zieht, zu verstehen. Hier ist einzureihen die Xanthosis bei Diabetes mellitus und diejenige bei Ikterus. Diese sekundären Xanthomatosen bilden sich einerseits aus bei der Verschlechterung der primären Grundkrankheit, welche sekundär eine Anreicherung des Blutes an Fetten und Lipoiden und damit eine vermehrte Speicherung dieser Stoffe in den Geweben zur Folge hat, und sie bilden sich andererseits wieder zurück bei Besserung oder Heilung des Grundleidens. Diese Fett- und Lipoidspeicherungen sind nichts anderes als verstärkte physiologische Vorgänge, welche, wie ASCHOFF und seine Schule gezeigt haben, normalerweise schon im Reticuloendothel stattfinden und ein größeres Ausmaß annehmen bei vermehrtem Angebote an Fett und Lipoiden durch das Blut.

Davon sind natürlich streng die primär essentiellen Xanthomatosen beim Diabetiker oder Ikterischen zu trennen; diese werden aber im Gegensatz zu den sekundären durch Verschlimmerung oder Besserung des Diabetes oder Ikterus nicht verändert und sind somit als ein von dieser Krankheit völlig unabhängiges Krankheitsbild sui generis anzusehen.

2. Familienanamnese, persönliche Anamnese, klinischer Status, Differentialdiagnose und Verlauf.

A. Die Familienanamnese.

Soweit wir die Familie unseres Niemann-Pickkinde untersuchen konnten, sind wir nirgends auf Krankheitsbilder gestoßen, die in einem näheren Zusammenhange mit irgendwelchen Lipoidstoffwechselstörungen stehen. Herr Priv.-Doz. Dr. MÜLLER von der Augenklinik hatte die Freundlichkeit die Augenuntersuchungen an den von uns persönlich untersuchten Familiengliedern auszuführen.

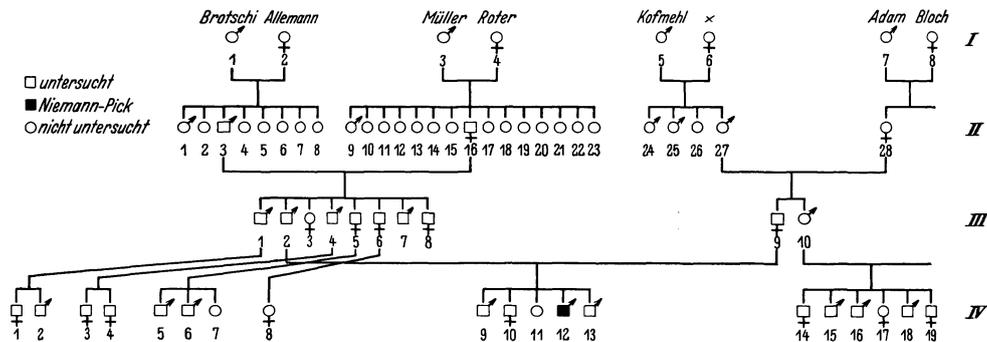


Abb. 1.

Wir möchten zum Stammbaume Abb. 1 bemerken, daß keine verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Vater und Mutter unseres Patienten bestehen. Auch treffen wir auf keine anderen familiären erblichen Leiden. Ganz allgemein ist zu bemerken, daß die ganze Sippe aus einem endemischen Kropfbezirke stammt, was sich in einem mehr oder weniger starken Befallensein fast sämtlicher Glieder mit Strumen und teilweise leichtem myxödematösen Einschlage äußert. Die leichte Debilität der Mutter des Niemann-Pick darf genetisch wohl als eine leichte kretinische Komponente aufgefaßt werden. Wir möchten aber, und das sei hier ausdrücklich betont, den endemischen Kropf bzw. Kretinismus nicht in einen kausalen Zusammenhang mit der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung bringen. Dafür liegt wohl der Beweis darin, daß im Gebiete der Schweiz bei großer Ausbreitung des endemischen Kropfes bis jetzt nur 2 Fälle (Fall von MEYENBURG und eigener) von NIEMANN-PICKScher Erkrankung bekannt geworden sind.

Ferner möchten wir bemerken, daß in unserem Stammbaume keine Anhaltspunkte für eine jüdische Abstammung bestehen. Die besonders in Frage kommenden Geschlechter Adam und Bloch, sind, wie uns erfahrene Archivare versicherten, im Kanton Solothurn nichtjüdischen Ursprunges. Somit ist das Kind Bernhard B. völlig nichtjüdischen Ursprunges, was auch für den ersten in der Schweiz bekannten Fall von MEYENBURG gilt. Im Gegensatz dazu sind nach den mündlichen Aussagen des Neurologen Prof. BING bis jetzt sämtliche in der Schweiz bekannten Fälle von TAY-SACHSScher Idiotie auf einen ostjüdischen Ursprung zurückzuführen.

Bemerkungen zum Stammbaum (Abb. 1).

I.

1. Gestorben. Alter? Ursache?
2. Gestorben mit 70 Jahren, Magencarcinom. 1 und 2 nicht verwandt.
3. Gestorben, 42jährig, Unfall.
4. Gestorben, 70jährig, Magenverschluß.
5. Gestorben, 61jährig, Ursache?
6. Gestorben, ?, Ursache? 5 und 6 nicht verwandt.
7. Gestorben, 81jährig. Ursache?
8. Gestorben, 69jährig. Ursache? 7 und 8 nicht verwandt.

II.

1. Angeblich gesund, ledig.
2. Angeblich gesund, ledig.
3. Leber und Milz o. B., linkes Auge Kerontoxon, gestorben 78jährig, verheiratet.
4. Angeblich gesund, ledig.
5. Gestorben, Unfall.
6. Angeblich gesund, ledig.
7. Angeblich gesund, ledig.
8. Angeblich gesund, ledig.
9. Gestorben, Unfall.
10. Gestorben, Mastdarmcarcinom (14 gesunde Kinder).
11. Angeblich gesund.
12. Angeblich gesund.
13. Angeblich gesund.
14. Gestorben, Diphtherie.
15. Gestorben, Diphtherie.
16. 58 Jahre, große Struma, Leber, Milz o. B., kein Kerontoxon, kein Xanthelasma.
17. Gestorben, Diphtherie.
18. Angeblich gesund, ledig.
19. Gestorben, Diphtherie, ledig.
20. Gestorben, Diphtherie, ledig.
21. Gestorben, Diphtherie, ledig.
22. Gestorben 1jährig, Ursache?
23. Angeblich gesund, ledig.
24. 72jährig, herzkrank.
25. 74jährig, Tuberkulose.
26. Angeblich gesund.
27. 61jährig, gestorben an Carcinom.
28. Alter? Gestorben?

III.

1. Völlig gesund.
2. Nervöse Herzbeschwerden, allgemeine Nervosität, Leber, Milz o. B. Augen o. B. 5 Kinder.
3. Gestorben, 1 Jahr, „Gichter“.
4. Struma nodosa, Leber, Milz o. B. Augen o. B. 2 Kinder.
5. Gesund, 3 Kinder.
6. Völlig gesund.
7. Leber, Milz, Drüsen o. B., rechtes Auge Pterygium.
8. Leber, Milz, Augen o. B.
9. 35 Jahre alt, Leber, Milz o. B. Reflexe, Drüsen o. B. Debilitas.
10. Angeblich gesund, 6 Kinder.

IV.

1. Geheilte Duodenalstenose.
2. Völlig gesund.
3. Leber, Milz, Augen, Reflexe o. B. Keine Drüsen.
4. Leber, Milz, Augen, Drüsen o. B. Reflexe o. B.
5. Leber, Milz, Drüsen, Augen o. B. Reflexe o. B.
6. Leber, Milz, Drüsen, Augen, Reflexe o. B.
7. Abort, 2. Monat.
8. Gesund.
9. Leber, Milz, Drüsen, Augen o. B.

10. Leber, Milz, Drüsen, Augen o. B.
11. Totgeburt 8. Monat.
12. Niemann-Pick.
13. Leber, Milz, Drüsen, Augen o. B.
14. Gesund.
15. Gesund.
16. Gesund.
17. Gestorben mit 3 Wochen. Ursache unbekannt.
18. Leber, Milz, Reflexe, Augen o. B.
19. Leber, Milz, Reflexe, Augen o. B.

B. Persönliche Anamnese.

Das männliche Kleinkind Bernhard B. aus dem Kanton Solothurn stammt von einem neurasthenischen Vater und einer leicht debilen Mutter ab und ist nach 2 älteren, jetzt noch lebenden, völlig gesunden Geschwistern und einer aus unbekanntem Gründen im 8. Monat erfolgten Totgeburt das im 7. Jahre der Ehe geborene 4. Kind.

Die Geburt am 20. 12. 31 war normal, das Geburtsgewicht wurde nicht genommen. Der Säugling bekam 2 Monate lang Muttermilch, bei der er angeblich gute Fortschritte machte. Das Kind gedieh angeblich auch nach dem Umsetzen auf Kuhmilchmischung gut. Vom August 1932 bis Ende Februar 1933, also im Alter von 8 Monaten bis zum Alter von 14 Monaten konnte das Kind sitzen. Soll angeblich eine normale Psyche gezeigt haben, lächelte, sei recht lebhaft gewesen, bewegte alle Extremitäten, hielt den Kopf. In diesen ersten 14 Lebensmonaten hatte der Kleine keine Krankheiten, keinen Husten, immer normalen Stuhl. Doch fiel den Eltern seit Herbst 1932, also dem 9. bis 10. Lebensmonat, der beträchtlich vergrößerte Bauch und eine blasse Gesichtsfarbe auf. Diese letztere soll seit Geburt bestanden haben, aber im Herbst 1932 nur auffallender geworden sein. Im Spätherbst 1932 hustete das Kind hie und da, wurde weniger lebhaft, zeigte angeblich keine Gewichtszunahme mehr. Der Arzt habe den großen Bauch auf Rachitis zurückgeführt.

Im Alter von 14 Monaten (März 1933) wurde wiederum ein Kollege konsultiert, da der Bauchumfang des Kindes und die Blässe dauernd zunahmen, der Kleine nicht mehr recht trinken wollte, viel ruhiger wurde und nicht mehr sitzen mochte.

Am 7. 3. 1933 stellte der konsultierte Arzt ein stark dystopisches Kleinkind mit idiotischem Gesichtsausdruck, einer großen, dicken heraushängenden Zunge und einen Bauchumfang von 52 cm auf Nabelhöhe fest. Die Fontanelle war weit offen und das Hämoglobin war 40/80 Sahli. Leber und Milz waren gut tastbar, mit scharfem Rande in den Unterbauch ragend. Die WaR. der Mutter war negativ. Das Kind erhielt 5 Tropfen Vigantol täglich.

Von Ende März bis Mai 1933 wurden wegen der bestehenden Anämie 3mal 5 Tropfen Tinct. ferri aromat. gegeben.

Am 29. 3. 33 hatte sich der Zustand nicht gebessert. Das Kind konnte gar nicht mehr sitzen, machte einen sehr verblödeten Eindruck. Es verhielt sich auffallend ruhig und bewegungslos, Hämoglobin 40/80 Sahli.

Leukocyten 5200. Bauchumfang 54 cm.

Es erhielt nun wegen des allgemeinen schlechten Körperzustandes vom 8. 4. bis zum 18. 5. 33 10 Quarzlichtbestrahlungen. Da sich der Zustand nicht änderte und sich die Ernährung und Pflege des Kindes wegen der geistigen Insuffizienz der Mutter als ungenügend erwiesen, wurde der Kleine in ein Säuglingsheim überwiesen.

Der Eintritt in dieses Säuglingsheim erfolgte am 23. 5. 33 (im Alter von 17 Monaten). Das Eintrittsgewicht war 7080 g. Die Lebergrenze war am Darmbeinkamm, die Milzgrenze drei Querfinger unter Rippenbogen. Der Blutbefund ergab folgendes Bild:

Hbgl	38/80
E	2940000
L	5850
Neutr.	13 %
Eos.	0
Bas.	1
Lymph.	77 %
Monoc.	8 %
Myeloc.	1

Der Kleine nahm trotz sorgfältiger Pflege bei Vollmilch und Brei, trotz Verabfolgung von Ferr. reduct., Leberpräparaten und Vigantol nicht an Gewicht zu. Er wurde darum unter der Diagnose einer JACK-HAJEMscher Anämie der Klinik überwiesen.

Zusammenfassung der Anamnese.

Der Patient Bernhard B. gedieh nach den Aussagen der Eltern bis zum Alter von 10 Monaten ordentlich, wenn auch nicht so, wie die übrigen Kinder. Den Eltern fiel seit der Geburt die blasse Hautfarbe auf, die im Alter von 10 Monaten noch intensiver wurde. Seit dem 9.—10. Lebensmonate bemerkten die Eltern einen großen Bauch. Vom 8.—14. Monat konnte das Kind selbständig sitzen, seinen Kopf halten, lachen, die Extremitäten bewegen. Nach dem 13. Monat gedieh das Kind nicht mehr weiter, nahm an Gewicht ab, war appetitlos, verlor das Lachen, wurde weniger beweglich, verlor die Sitzfähigkeit, konnte den Kopf nicht mehr halten und zeigte starke Anämie. Der Bauch wurde größer bis zu einem Umfange von 54 cm, während die übrigen Körperteile immer mehr abmagerten.



Abb. 2. Bernhard B. im Alter von 20 Monaten. Die übermäßig starke Milz- und Lebervergrößerung. Die Vergrößerung der peripheren Lymphknoten. Der völlig idiotische, maskenartig-steife Gesichtsausdruck mit großer wulstiger Zunge. Die in Falten stehende Haut. Gewicht: 7200g. Länge: 60 cm.

C. Klinischer Status.

Spitaleintritt am 23. 8. 1933
(dazu Abb. 2, 3 und 4.)

Allgemeinzustand. Der nun 20 Monate alte Säugling ist ein völlig atrophisches Kind, mit einer an Armen und Beinen in Falten stehenden, dünnen, aufgetriebenen, jeglichen subcutanen Fettgewebes entbehrenden Haut. Es zeigt ein stark aufgetriebenes Abdomen von 48 cm Umfang auf Nabelhöhe. Der Kontrast, großer Bauch — spindeldürre Extremitäten, wirkt geradezu grotesk.

Lage und motorisches Verhalten. Das Kind liegt meist völlig regungslos im Bettchen. Ganz selten erfolgt eine kurze, langsame, träge Spontanbewegung mit einer der Extremitäten. Die Extremitätenmuskulatur ist leicht hypertensisch, von sehr mäßiger Ausbildung. Ebenso sind die tastbaren Halsmuskeln sehr dürftig ausgebildet. Das Kind kann nicht spontan aufsitzen und bei passivem Aufsitzen hat der Kopf absolut keinen Halt. Facialis und Peronäus sind negativ, die Patellar- und Achillessehnenreflexe sind beiderseits leicht gesteigert vorhanden, ebenso findet sich beiderseits bei Bestreichen des lateralen Fußrandes eine Andeutung von Babinski.

Psychisches Verhalten. Der Gesichtsausdruck des Kindes hat etwas maskenartig Steifes und bekommt durch die zum Munde etwa 1 cm heraustretende dicke Zunge etwas Mongoloid-idiotisches. Wenn man das Kind längere Zeit anlacht, so beginnt es ebenfalls die Lachmimik für kurze Zeit nachzuahmen, gewissermaßen reflexartig, schematisiert, wie wir das hier und da bei 3—4 Wochen alten Kindern sehen. Es folgt mit den Augen glänzenden Gegenständen, aber nur mit den Augen, ohne Bewegung des Kopfes und ohne mit den Händchen nach den Gegenständen zu greifen. Auf Schallreiz

reagiert das Kind weder mit Augenbewegungen noch sonstigen Zeichen muskulärer Unruhe. Auf Schmerz tritt die Weimmimik in Aktion mit einem leisen heiseren Wimmern, aber ohne Tränen zu produzieren. Die Pupillen reagieren auf Licht, wenn auch etwas träge, ebenso auf Schmerz.

Organbefund. Die Haut ist äußerst dünn, von etwas rauher Oberfläche, aber trotzdem feucht und bleibt beim Fassen in Falten stehen. Besonders auffallend ist die Hautfarbe: sie zeigt am ganzen Körper eine äußerst deutliche, grau-blaß-bräunliche, kleinfleckige, bis punktförmige Verfärbung, ein Kolorit, das durch den grau-bräunlichen Einschlag sich deutlich und unzweideutig von irgendeiner schon gesehenen Hautfarbnuance unterscheidet. Die gleiche Verfärbung zeigt sich an der behaarten Kopfhaut.



Abc. 3. Bernhard B. im Alter von 27 Monaten. Zunehmende Atrophie. Völlige Akinesie mit starker Hypertonie der Extremitätenmuskulatur. Die Milz reicht bis ins kleine Becken.

Die Haare selber sind wenig dicht, grob, dick, etwas struppig und ähneln Kretinenhaaren.

Das subcutane Fettgewebe fehlt am Abdomen völlig; es ist, wenn auch schwach, im Gesicht und in der Glutealgegend ausgebildet. Der Wangenfettpropf ist deutlich erhalten und springt etwas vor.

Die Ohren sind o. B. Die Nase o. B.

Die Zunge ist auffallend groß, wulstig, steht meist 1 cm über die Lippen heraus und zeigt auffallend starke Papillarbildung. Man hat den Eindruck, als ob die Mundhöhle für sie zu klein wäre. Es besteht lebhafter Speichelfluß aus dem offenen Munde. Der weiche Gaumen mit der Uvula ist sehr dick und hängt schwer auf dem erhöhten Zungengrunde. Im übrigen ist die Mundschleimhaut blaß, die Gaumenbogen sind leicht gerötet. Der Larynx zeigt beim Spiegeln einen normalen Befund.

Die Zahnformel ist:

$$\begin{array}{c} \overline{1\ 1\ 1\ 1} \mid \overline{1\ 1\ 1\ 1} \\ \overline{1\ 0\ 1\ 1} \mid \overline{1\ 1\ 0\ 1} \end{array}$$

also dem Alter entsprechend 14 Zähne, die gesund und von normaler schöner Formung sind. Die Gingiva reizlos.

Atmungsorgane. Die Atmung ist vielfach leicht schnarchend, wohl bedingt durch die Einengungen im Rachen und Gaumen. Die Atmungsfrequenz ist leicht beschleunigt, etwa 35—40 (in absoluter Körperruhe und ohne Fieber), völlig regelmäßig. Der Thorax erscheint mit dem großen Abdomen verglichen kurz und breit. Die Atemexkursionen sind sehr oberflächlich, kaum sichtbar. Abdominalatmung ist überhaupt nicht zu sehen. Die Lungengrenzen sind beiderseits sehr hoch (s. Abb. 1). Über beiden Lungen ist, gegenüber den Normalen, eine deutliche Submatité, das Atemgeräusch ist beiderseits deutlich verschärft mit leicht verlängertem Expirium und ganz vereinzelt Knisterrasseln. Hier und da hustelt das Kind etwas. Das Husteln ist kurz, krampfartig, hart.

Herz. Der Herzspitzenstoß ist im 4. Intercostalraum 2 Querfinger außerhalb der Mamillarlinie. Die Töne sind rein, kein Geräusch. Der Puls ist leicht beschleunigt, um 100, weich, aber völlig regelmäßig.

Abdomen (s. Abb. 2 und 4). In dem stark vergrößerten Abdomen wird die ganze rechte Bauchseite bis auf die Höhe der Crista iliaca von der mäßig harten, breitkantigen, glattflächigen, breiten Leber eingenommen. In der linken Bauchhälfte reicht die lang-

gestreckte, sehr harte, völlig glatte Milz bis auf die Höhe der Spina iliaca ant. inferior hinab. Die äußerst tief ins Becken hinabreichende Milz würde selbst bei vorhandenem Sitzvermögen rein mechanisch das Aufsitzen verunmöglichen. In der relativ schmalen Lücke unterhalb des Nabels, entlang der Linea alba, ist tympanitischer Darmschall. Kein Erguß wahrnehmbar. Keine abdominale Druckempfindlichkeit.

Äußere Lymphdrüsen. Am Halse seitlich, in beiden Kieferwinkeln, in beiden Axillen, in beiden Inguinalen und beiden Kniekehlen finden sich einige harte, nicht druckempfindliche, gegen Haut und Unterlage gut verschiebliche, kirsch kern- bis haselnußgroße, gut abgrenzbare Drüenschwellungen (s. Abb. 2).

Skeletsystem. Der Schädel ist hart, hat einen Umfang von 46 cm. Die große Fontanelle ist noch weit offen ($2\frac{1}{2}$: $2\frac{1}{2}$ cm). Die Extremitäten sind äußerst grazil, nicht biegsam. Die distalen Vorderarmepiphysen sind von normaler Konfiguration, nicht aufgetrieben. Keine Knochenpartie ist druckempfindlich.

Die vegetativen Funktionen. Das Kind zeigt eine auffallend starke Schweißbildung. Es schwitzt sich mehrmals täglich völlig naß, so daß sein Hemdchen täglich mehrmals gewechselt werden muß. Der Schweiß perlt bisweilen tags und nachts auf der Stirne.

Stuhl und Urin können nicht abgehoben werden. Stuhl gewöhnlich einmal täglich, von geformtem, makroskopisch normalem Aussehen.

Der Urin wird mehrmals täglich in kleinen Portionen gelassen, in einer Menge von etwa 300 ccm. Darin ist Eiweiß negativ, Zucker negativ, Diazo negativ. Gallenfarbstoff negativ. Urobilinogen und Urobilin nicht vermehrt. Die Farbe ist dunkelbraun, an

Tagen, wo eine größere Menge gelöst wird, von hellerer, nicht besonders auffälliger Farbe.

Das Blutbild.

Hbgl.75%
E	3960000
L	7000
Eo.	2,5%
Baso.	0%
Myelo.	0
Jugendl.	0
Stab.	2%
Ly.	69,5%



Abb. 4. Bauchsitus mit der übermäßig stark vergrößerten Milz und Leber. Leber intensiv gelb wie eine Fettleber. Milz von eigentümlich-schmutzig-hellgrau-roter Verfärbung mit Stich ins Gelbe.

Zusammenfassung des klinischen Status.

Das extrem atrophische Kleinkind hat im Alter von 20 Monaten ein Gewicht von 7200 g und eine Länge von 60 cm. Es liegt völlig regungslos im Bettchen, kann nicht sitzen und hat einen ausgesprochen mongoloid-idiotischen Gesichtsausdruck, mit einer zum Munde herausstehenden großen, wulstigen Zunge. Es kann nicht sprechen, nicht lachen. Die mit Mühe unternommene Fixation von Gegenständen erfolgt nur durch Augenbewegungen, nie Kopf- und Greifbewegungen.

Der große Bauch von 48 cm Umfang kontrastiert mit den spindeldürren Extremitäten. Außer im Gesicht und in der Glutäalgegend fehlt

das Unterhautzellgewebe völlig. Die Haut ist sehr dünn, steht in Falten und ist von eigentümlichem, graublassem, bräunlichem Kolorit.

Die Muskulatur ist hypertonisch, die Reflexe deutlich gesteigert, Babinski beiderseits leicht positiv.

Atmung und Puls sind leicht beschleunigt, eine sichtbare leichte Dyspnoe. Der große Bauch wird durch eine enorm vergrößerte, glatte, breite, auffallend harte Milz und Leber ausgefüllt, die bis in das kleine Becken hinunterreichen und so das Kind schon rein mechanisch am Sitzen hindern. Die greifbaren Lymphdrüsen sind hart und vergrößert.

Das Blutbild zeigt eine leichte sekundäre Anämie und eine leichte Leukopenie mit geringer relativer Lymphozytose; der Urin ist o. B.

D. Differentialdiagnose.

Aus diesen rein klinischen Feststellungen ergaben sich nun die weiteren differentialdiagnostischen Erwägungen:

1. Die Einweisungsdiagnose JACK-HAYEMsche Anämie durfte nach kurzer Überlegung fallen gelassen werden, da ja weder zur Zeit einer ausgesprochenen Anämie am 23. 5. 1933, noch bei Spitaleintritt ein für diese Erkrankung spezifisches Blutbild bestand. Sollte der vorliegende Fall jedoch einer der seltenen JACK-HAYEMschen Formen sein, die während längerer Zeit kein pathologisches Blutbild ergeben, so sprach die ungewöhnliche Vergrößerung von Milz und Leber und die relativ gute Ansprechbarkeit der Anämie auf relativ kleine Eisendosen weiterhin dagegen.

2. Die BANTISCHE Krankheit konnte aus den folgenden Gründen ausgeschlossen werden. Sie kommt im allgemeinen nicht bei Säuglingen vor; bei den beiden einzig bekannten Kleinkinderfällen von D'ÉSPINE im Alter von 13 und 15 Monaten bestand wohl ein Milztumor, der aber nicht das riesige Ausmaß des unseren hatte. Was aber weiterhin differentialdiagnostisch besonders wichtig ist: die Fälle D'ÉSPINES zeigten keine Lebervergrößerung, fernerhin waren auch die äußeren Lymphdrüsen nicht vergrößert.

3. Eine Splenomegalie infolge Thrombose im Pfortadergebiet war ebenfalls wegen des bestehenden Lebertumors und der ausgesprochen peripheren Drüsenschwellungen auszuschließen.

4. Eine Lymphogranulomatose konnte ebenfalls mit allergrößter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Nicht allein dadurch, daß sie im Säuglingsalter ungemein selten ist, wohl aber dadurch, daß im vorliegenden Falle die Oberfläche von Milz und Leber völlig glatt war. Auch das Blutbild sprach dagegen, finden wir doch bei Lymphogranulomatose meist Leukocytose mit Neutrophilie und Lymphopenie, bisweilen Eosinophilie. Unser Blutbild zeigt aber leichte Leukopenie mit relativer Lymphocytose und Fehlen von Eosinophilen.

5. Auch alle sarkomatösen oder carcinomatösen Tumoren und die Mischgeschwülste kamen wegen der glatten Oberfläche von Leber und Milz mit allergrößter Wahrscheinlichkeit nicht in Betracht.

6. Weiterhin war differentialdiagnostisch der hämolytische Ikterus zu erwägen. Die Familienanamnese gab aber keinen Hinweis darauf. Die Eltern betonten auf Befragen immer wieder, daß weder die Haut

noch die Skleren gelbgrünlich gewesen seien. Dagegen sprach fernerhin der äußerst große Milztumor und besonders auch die dauernd stark vergrößerte Leber. Auch der völlig normale Urobilin und Urobilinogenbefund im Urin ließen uns über diese Krankheit weitergehen.

7. Die angeborene Gallengangsatresie konnte wegen der schon lange dauernden Affektion, des Fehlens der typischen Haut- und Sklerenverfärbung und des negativen Befundes von Gallenfarbstoff ausgeschlossen werden.

8. Eine *Lues congenita* schien aus zwei Gründen nicht vorzuliegen: erstens war die WaR. der Mutter, die durch den Hausarzt angestellt worden war, negativ und zweitens waren für eine *Lues* die Schwellungen von Leber, Milz und Lymphdrüsen doch zu ausgeprägt. Auch fehlte der anamnestisch so wichtige Schnupfen.

9. Sehr zu erwägen war nun die Abgrenzung der vorliegenden Krankheitsbilder von einer chronischen, myeloischen oder lymphatischen Leukämie und einem der seltenen Fälle von Chlorom. Gegen diese Krankheiten sprach ganz allgemein das schon lange Bestehen der Milz- und Lebervergrößerung, die ja erstmals mit 8 Monaten aufgefallen sind, welche aber die wenig besorgten und leicht beschränkten Eltern sicher erst bei beträchtlicher Größe, d. h. erst nach längerem Bestehen, wahrnahmen. Leukämien im Säuglingsalter führen aber immer schon frühzeitig zum Tode, d. h. sie verlaufen akut oder nur subchronisch, aber nicht ausgesprochen chronisch wie die vorliegende Erkrankung. Aus dem gleichen Grunde kann auch das Chlorom ausgeschlossen werden, das meist akut verläuft und gewöhnlich auch klinisch wahrnehmbares, infiltratives Wachstum zeigt. Auch sprechen gegen myeloische Leukämie die absolut von irgendwelchen pathologischen Zellen freien Blutstaten vom 23. 5. 33 und bei Spitaleintritt. Ebenso wäre die Anämie eine zu geringe, falls die Milz und Lebervergrößerungen leukämischer Natur wären. Aleukämische myeloische Leukämien geben wohl bei älteren Kindern hier und da ein dem unseren Falle ähnliches Bild, ebenso auch die aleukämischen Lymphadenosen (eigene Beobachtungen). Doch sind uns selber und auch aus der Literatur keine solchen Beobachtungen für das Säuglings- und frühe Kindesalter bekannt.

10. Die sofort beim Eintritte erfolgte Lungenaufnahme mit ihrem an Miliartuberkulose gemahnenden Befunde (s. Röntgenuntersuchung Abb. 3) ließ uns einen Moment lang an das Bestehen einer Miliartuberkulose denken, bei der wir uns allerdings die hochgradige Schwellung von Leber und Milz nicht erklären konnten. Wir schlossen also das Bestehen einer Miliartuberkulose im ersten Augenblicke nicht gleich aus — nahmen aber als Entstehungsursache der vergrößerten Organe eine zweite Krankheit an, um uns auch bald darauf das miliare Bild anders als durch Tuberkulose bedingt zu deuten.

Es blieben uns nun nur noch drei bekannte, schon beim Säugling vorkommende Speicherungskrankheiten als noch differentialdiagnostisch in Frage kommend zu berücksichtigen: die Glykogenspeicherungskrankheit, die infantilen Gaucherformen und die NIEMANN-PICKSche Krankheit.

11. Die Glykogenspeicherungskrankheit glaubten wir ebenfalls ausschließen zu können, da nicht nur die Leber vergrößert war, sondern auch die Milz und diese im Verhältnis zu ihrer normalen Größe

in einem ganz ungewohnten Ausmaße. Ferner fand sich in dem erst untersuchten Harn, 5 Stunden nach der letzten Mahlzeit keine Spur von Acetonkörpern, weiterhin bot das Kind, nach Aussage der Eltern, nie irgendwelche Zustände, die wir als hypoglykämische Symptome hätten deuten können. [Bei diesem Leiden zeigt sich ähnlich wie beim Niemann-Pick eine Aufnahme eines Stoffes, in diesem Falle in die Epithelien, insbesondere der Leber und Nieren, doch in schweren Fällen auch in die übrigen Organe, insbesondere in das Zentralnervensystem (SCHEIDEGGER). Es lassen sich hier an den Ganglienzellen ebenfalls Formveränderungen finden, die jedoch nie die Ausmaße annehmen wie beim Niemann-Pick und der familiär amaurotischen Idiotie.]

12. Es blieben uns nun noch die beiden in ihren klinischen Symptomen sich stark deckenden Lipoidspeicherungskrankheiten, als für die vorliegende Erkrankung in Betracht kommend übrig. Und unser diagnostisches „Gefühl“ hat uns im Grunde genommen gleich von Anfang an auf diese beiden Erkrankungsmöglichkeiten hingewiesen. Die riesigen, steinharten Schwellungen, besonders der Milz, aber auch der Leber, die Vergrößerung der Lymphdrüsen und den ganzen chronischen Verlauf finden wir doch eigentlich nur bei diesen beiden erstmals von GAUCHER und NIEMANN beschriebenen Erkrankungen. Wir haben auch gleich das „Gefühl“ gehabt, daß es sich im vorliegenden Falle um eine NIEMANN-PICKSche Krankheit handeln könnte. Auf diese Erkrankung sind wir differentialdiagnostisch gegen Morbus Gaucher besonders durch zwei Symptome hingewiesen worden: die starke Vergrößerung sämtlicher peripherer Lymphdrüsen und die bestehende Idiotie, als deren Ausdruck wir das Fehlen aller normalen psychischen und motorischen Funktionen deuteten.

Aus der erst kurz vorher erschienenen Arbeit SPIELMEYERs kannten wir auch die Kombinationsformen von NIEMANN-PICKScher Krankheit mit der angeborenen amaurotischen Idiotie. Wir konsultierten daher einige Tage später den Ophthalmologen (Dr. MÜLLER), der im Augenhintergrunde den kirschroten Fleck nachwies. Somit war uns rein klinisch die Diagnose auf NIEMANN-PICKSche Erkrankung in Kombination mit einer Form der amaurotischen Idiotie gesichert. Die Diagnose wurde dann später auch durch den Befund von typischen Schaumzellen in einer excidierten Lymphdrüse pathologisch-anatomisch bestätigt.

13. Der Vollständigkeit halber sei noch auf die von CORNELIA DE LANGE und J. C. SCHIFFERS beobachtete Form familiärer Splenohepatomegalie hingewiesen, die bei Kindern ähnlich dem Morbus Gaucher unter Vergrößerung von Milz und Leber durch Kachexie und unter hämorrhagischer Diathese zum Tode führt. Diese anatomisch-histologisch von DE JOSSELIN DE JONG untersuchten 2 Milzen zeigten gar keine Ähnlichkeit mit einer lipoidzelligen Hepatosplenomegalie und ergaben einen „progressiven Riesenwuchs, wohl auf Grund einer fehlerhaften Anlage.“

Bevor wir nun des weiteren auf die mannigfachen während des Klinikaufenthaltes (6 Monate) bis zum Tode dauernden Laboratoriumuntersuchungen eingehen, sei zuerst der weitere klinische Verlauf des Krankheitsbildes geschildert.

E. Krankheitsverlauf

vom 23. 8. 1933 (20 Monate alt) bis zu dem am 11. 3. 1934 erfolgten Tode im Alter von 27 Monaten.

Das Körpergewicht ging von 7200 g beim Eintritt in den ersten Monaten des Spitalaufenthaltes auf 6800 g hinunter, um dann wieder auf 7300 g anzusteigen, auf welcher Höhe es sich trotz verschiedentlich auftretender Nasopharyngobronchitiden mit unbedeutenden Schwankungen hielt, um erst wieder mit der zum Tode führenden Bronchopneumonie auf 6900 g zu sinken.

Der Appetit war, bezogen auf das geringe Körpergewicht, ein guter. Das Kind wurde ernährt mit 600 g Kuhvollmilch, dazu 30 g Zucker, etwas Kartoffelstock und Gemüse, Grießbrei und 200 g Bananen täglich. Das Füttern war sehr mühevoll, da das Kind die mit dem Löffel oder mit der Flasche verabreichte Nahrung sehr lange im Munde behielt, ohne zu schlucken. Es hat damit das typische Bild imbeziller Kinder, welcher Eindruck noch vervollständigt wurde durch einen starken Speichelfluß. In den drei letzten Lebensmonaten brach der Kleine hier und da, ohne daß Dyspepsiezeichen vorlagen. Wir sahen in dem Brechen eher eine zentrale, durch die Gehirnveränderung bedingte Störung.

Motorisches und psychisches Verhalten. Die Regungslosigkeit nahm noch deutlich zu; in dem 22. Monate wurden überhaupt keine Spontanbewegungen mehr ausgeführt. Zur selben Zeit machte das Kind auch keine spontanen Augenbewegungen und es nahm von irgendwelchen vorgehaltenen Gegenständen auch keine Notiz mehr. Auch war der oben beschriebene Lachreflex nicht mehr auslösbar. Auf Geräusche reagiert er absolut nicht mehr. Es besteht somit eine völlige Taubheit. Kieferbewegungen wurden erst ausgeführt, wenn das Schoppenzäpfchen in den Mund eingeführt war und dann erst, nachdem die Schwester einige die Lippen und Mundwinkel reizende Bewegungen ausgeführt hatte. Wenn es in den ersten 3 Monaten auch hier und da ganz leise wimmerte, so unterblieb dies späterhin tagsüber zumindestens völlig. In der Nacht trat das Wimmern bis zum letzten Lebensmonat noch hier und da auf, was wir als eventuelle Schmerzäußerung, verursacht durch die Schwellung von Milz und Leber, deuteten.

Reflexe. Vom 22. Monat ab war keine Pupillenreaktion mehr auszulösen. Die Pupillen waren völlig lichtstarr. Der Cornealreflex fehlte von Anfang an. Die Lider wurden immer halb geschlossen gehalten und mit ganz seltenem Lidschlage. Im selben Monat konnten auch die anfangs gesteigerten Reflexe nicht mehr ausgelöst werden, auch fehlte der Babinski. Die Hypertonie der Muskulatur jedoch bestand bis zum Tode.

Haut. Das eigentümlich, graublaß-bräunliche Hautkolorit nahm in den ersten 3 Monaten besonders im Gesicht, an den Händen und Füßen noch zu. Die graublauen bräunlichen Pigmentierungen finden sich diffus über den ganzen Körper von Nadelspitze bis zu Miliumgröße. Nur wenige kleine Hautpartien sind davon verschont. Am linken Fuße findet sich auf dem Dorsum der 3. und 4. Zehe und ebenso über dem Fußgelenke eine neu aufgetretene, etwas größere, dunkelbraun verfärbte Stelle. Die Haut bleibt am ganzen Körper sehr zart und im Gesicht und in der Glutäalgegend schwindet das noch in geringem Ausmaße vorhandene subcutane Fettgewebe noch mehr.

Mund, Rachen, Lunge. Die Zunge wurde vom 25. August an weniger herausgestreckt, blieb aber gleich wulstig. Wir möchten das mit einem möglichen Nachlassen des Tonus der Mundmuskulatur bei zunehmender Kachexie in Zusammenhang bringen. Der Speichelfluß erhielt sich bis zuletzt. Der weiche Gaumen blieb gleich dick und schwer. Der Rachen war immer blaß mit Ausnahme der fieberhaften Perioden, wo er gerötet war. Die Zähne, die anfangs schön geformt waren, verloren mit der Zeit ihr Dentin, wurden teilweise stark cariös und lockerten sich in den Alveolen. Die Gingiva war späterhin immer leicht entzündet und blutete leicht. Doch brachen im 24. Monate die beidseitigen unteren Eckzähne noch durch. Vom 23. Monate traten in den beiden unteren Lungenpartien feine, feuchte Rhonchi in größerer Zahl auf, die während der verschiedenen Pharyngobronchitiden beträchtlich zunahmen, um aber in den langen, infektiionsfreien Intervallen auf ein geringes Ausmaß zurückzugehen. Das verschärfte Atemgeräusch mit dem deutlich verlängerten Expirium und die feinen feuchten Rhonchi der infektiionsfreien Intervalle möchten wir als Ausdruck der spezifischen, lipoiden Lungenanschoppung deuten, auf was wir bei der Besprechung des Röntgenbildes zurückkommen werden. Die Atmung blieb immer leicht beschleunigt, um nur prä mortal den typischen pneumonischen Charakter anzunehmen.

Das Herz zeigt weiter keine auffälligen Symptome.

Abdomen. Der Bauchumfang schwankte zwischen 48 und 52 cm, je nach Füllung der Därme. Die Leber behielt ihre anfängliche Größe, während die Milzzunahme noch eine Längenzunahme von 2 cm zeigte. Auch fiel auf, daß die beim Eintritt schon auffallend harten Organe noch härter, „steinhart“ wurden. Besonders gilt das für die Milz.

Die Lymphdrüsen zeigten ebenfalls keine Größenzunahme mehr, jedoch schien es uns auch hier, als ob sie im Laufe der Monate noch härter wurden.

Das Skelettsystem. Der Schädel blieb immer hart und die anfänglich noch 2:2 cm große Fontanelle schließt sich auf Fingerkuppengröße. Der Schädel behält seinen Umfang, er schien uns aber in seiner Schwere beträchtlich zuzunehmen, was wir mit der eventuell stark zunehmenden Lipoidlagerung in Zusammenhang bringen möchten.

Ein allgemeines Längenwachstum fand nicht statt. Im 2. Monate waren während einigen Tagen das Sternum, im 4. Monate die Unterschenkel vorübergehend druckempfindlich. Eine Weichheit der Extremitäten war nie zu konstatieren.

Die vegetativen Funktionen. Die starke Schweißbildung und der starke Speichelfluß hielten bis zum Tode an. Stuhl und Urin werden immer regelmäßig gelöst. Im Urin findet sich erst prä mortal eine verstärkte Urobilin- und Urobilinogenreaktion, bedingt durch die Bronchopneumonie. Sonst blieb immer alles völlig normal.

Körpertemperatur, sekundäre Erkrankungen und Exitus. Der Patient zeigte während des 21., 22. und 23. Monats eine völlig regelmäßige Temperaturkurve, die immer zwischen 36,5° morgens und 37,0° C abends blieb. Die Körperoberfläche zeigte eine normale Hautwärme. Im 24. und zu Anfang des 25. Monats traten dreimal während einiger Tage Temperatursteigerungen bis zu 40° C auf. Das Kind zeigte in diesen Zeiten einen hochroten Rachen, Schleim im Retropharynx und über beiden Lungen vermehrtes Knisterrasseln. Die Lungenaufnahme zeigte keine Anhaltspunkte für pneumonische Veränderungen. Wir stellten darum die Diagnose auf einfache rezidivierende Pharyngo-bronchitiden. In dieser Zeit trank das Kind deutlich schlechter. Wir können die Fieber auf das bestimmteste auf diese Sekundärinfektion zurückführen. Sie stehen in keinem direkten Zusammenhange mit der primären NIEMANN-PICKSchen Erkrankung.

Von Mitte des 25. Monats bis zum Beginn des 27. Monats blieb die Temperatur wieder unter 37° C.

Am 23. Februar trat dann wieder Fieber auf, der Rachen erwies sich als hochrot, die Lunge zeigte vermehrtes Rasseln. Nach einigen Tagen fanden sich über beiden Lungenpartien Stellen mit hauchendem Atemgeräusch und deutlich klingendem Rasseln; wir stellten auch nach der sich einstellenden stoßenden Atmung die Diagnose auf Bronchopneumonie in beiden Unterlappen. Das Kind lag immer gleich regungslos, die Atmung und der Puls waren etwas beschleunigt, der Trink- und Schluckreflex bestand weiter. Erst am 7. 3. trank das Kind nicht mehr seine gewohnte Nahrungsmenge. Es traten dünne, schleimige Stühle auf. Es erhielt die letzten 3 Tage noch etwas Eiweißmilch. CHEYNE-STOCKESche Atmung stellte sich ein und das Kind verstarb langsam, fast unmerklich, immer mehr verlöschend infolge der interkurrenten Bronchopneumonie am 10. 3. 34 morgens, im Alter von fast 27 Monaten.

Zusammenfassung des Krankheitsverlaufes.

Der schon in der Anamnese hervorgerufene geistige und motorische Zerfall entwickelt sich während der Spitalbeobachtung noch weiter:

Im 22. Monate hörte jedes Wimmern auf, ebenso wurden gar keine spontanen Bewegungen weder mit den Extremitäten noch mit den Augen ausgeführt. Die Trink- und Schluckreflexe waren schwerer auszulösen und sie waren von längerer Reaktionszeit. Weiterhin erblindete das Kind im selben Monat völlig, es trat Pupillenstarre auf Licht und Schmerz ein, auch war keine psychische Schmerzreaktion mehr auszulösen. Die gesteigerten Reflexe erloschen, während die muskuläre Hypertonie weiter bestand.

Die vegetativen Funktionen blieben allein noch gewahrt, auch die Fähigkeit zu Temperatursteigerungen und zur Bildung entzündlicher infektiöser Gewebsreaktionen.

Das Kind machte völlig den Eindruck eines Anencephalen.

Die Hauptpigmentierungen nahmen noch etwas zu, ebenfalls die Härte, besonders der Milz, aber auch der Leber und peripheren Lymphdrüsen, welche sämtlich „steinhart“ wurden.

Das Kind überstand einige grippöse Infektionen, welche von Temperatursteigerungen bis zu 40° C gefolgt waren. Es verlöschte im Alter von 27 Monaten an einer doppelseitigen Bronchopneumonie.

Die endgültige Diagnose lautet: NIEMANN-PICKSche Erkrankung mit einem akinetisch-hypertonisch-spastisch-idiotischen Symptomenkomplexe mit völliger zentraler Amaurose, zentraler Taubheit und Areflexie.

3. Der spastisch-akinetisch-amaurotisch-idiotische Symptomenkomplex mit Taubheit; die Organsysteme und die Röntgenbefunde.

A. Der spastisch-akinetisch-amaurotisch-idiotische Symptomenkomplex.

Wie wir bereits betonten, fiel bei unserem Patienten als erstes der riesige Bauch, bedingt durch die starken Vergrößerungen von Milz und Leber in die Augen. Wir möchten nun in diesem Kapitel die bei längerer Beobachtung und genauer differenzierter Untersuchung nicht weniger auffallenden und ebenso eigentümlichen Veränderungen der Motorik, des Muskeltonus, der Sinnesorgane, gewisser vegetativer Funktionen und der Psyche zusammenfassend beschreiben.

Aus der Schilderung des ganzen Krankheitsverlaufes geht hervor, daß der Säugling sich bis gegen das Ende des ersten Lebensjahres völlig normal entwickelte. Seine Motorik war eine normale: er strampelte und bewegte die Arme; ebenso zeigte die Statik ein normales Verhalten: er saß, konnte den Kopf selbständig halten; die vegetativen Funktionen verliefen dem Alter entsprechend: normale ungestörte Nahrungsaufnahme, normales Feuchtsein der Haut; weiterhin zeigten die Sinnesorgane einen dem Alter entsprechenden Stand; der Kleine lächelte, schrie, griff nach Gegenständen, erkannte Eltern und Geschwister.

Erst nach dem 12. Lebensmonate trat eine Änderung in diesen verschiedenen vegetativen und animalischen Funktionen ein. Wir möchten hier zu dieser Zeitangabe „12. Monat“ gleich eine kritische Bemerkung einflechten. Sicher müssen in dieser Zeit auffallend, gewissermaßen grobe Veränderungen im Gesamtzustande des Kindes eingetreten sein. Aber wir glauben annehmen zu dürfen, daß sicher bei genauer Untersuchung, ja selbst schon bei weniger debilen, d. h. normalen Eltern schon früher als im 12. Monate Zeichen seines schlechteren körperlichen, als auch geistigen Gedeihens gegenüber gleichaltrigen Kindern aufgefallen wären. Somit ist der auf den 12. Monat datierte Wechsel im Allgemeinzustand nur als die Zeit einer sehr starken Affizierung des Zentralnervensystems mit eben sehr starker Symptombildung und nicht als Beginn der zentralnervösen Affizierung zu betrachten.

Chronologisch bestanden nun diese auffallenden Änderungen in erster Linie in einem Ruhigerwerden, d. h. in einer Abnahme der Motilität, dann im Verlieren der statischen Funktionen, d. h. Sitzvermögens und der Fähigkeit, den Kopf zu halten; dann verlor das Kind auch sichtbar seine bereits ausgebildeten psychischen Funktionen: das Lachen, das laute Schreien, Erkennen der Angehörigen.

Dann trat dazu eine verschlechterte Nahrungsaufnahme und eine Dysphagie. Somit bot das Kind beim Eintritt in die Klinik den Anblick eines schwerst zentralnervösen, geschädigten Organismus.

Wegen der Wichtigkeit dieses ganzen zentralnervös bedingten Symptomenkomplexes für die Differentialdiagnose gegenüber ähnlichen Zuständen, das ist der GAUCHERSchen Erkrankung der Säuglinge und der TAY-SACHSSchen Idiotie, und nicht zuletzt auch darum, weil eine genaue klinische Schilderung dieses Symptomenkomplexes bei der vorliegenden

Erkrankung noch nicht gegeben worden ist, gehen wir im folgenden sehr ausführlich auf die verschiedenen Symptome ein.

Das Kind liegt in einer fast absoluten Bewegungslosigkeit im Bettchen. Diese Akinese zeigen nicht nur die Extremitäten, sondern auch die Gesichtsmuskulatur. Nur äußerst selten wird eine langsame, träge Extremitätenbewegung (1—2 pro Stunde) ausgeführt. Selbst diese Bewegungen sind in den letzten Monaten nicht mehr zu sehen.

Das Gesicht hat einen eigentümlich steifen, maskenartigen, starrgefälteten, weinerlichen, idiotischen Ausdruck. Der Mund wird dauernd offen gehalten; daraus steht eine wulstige große Zunge etwa 1 cm weit heraus. Aus den Mundwinkeln fließt dauernd etwas Speichel. Spontane Mundbewegungen sind nicht vorhanden. Nur wenn der Schoppenzapfen in den Mund gegeben wird, erfolgt meist erst nach mehrmaligen Reizbewegungen der Kieferschluß und dann erst treten nach gewisser Zeit langsame träge Saugbewegungen und auch nur seltene Schluckakte auf. So kommt es dazu, daß die Nahrung lange im Munde behalten wird oder sogar wieder mit dem Speichel aus dem Mundwinkel herausläuft. Die Zungenbewegungen sind bei der Nahrungsaufnahme ebenfalls sehr geringgradig; es tritt nicht die normale rinnenförmige Formung auf. Kaubewegungen werden überhaupt nicht ausgeführt. Es muß daher dauernd dünnflüssig ernährt werden. Öfters tritt Verschlucken auf, hier und da auch Wiederherausgabe durch die Nase. Der weiche Gaumen liegt dick und schwer auf dem Zungengrund. Der Gaumenreflex fehlt. Dieser ganze Zustand nimmt im Laufe der Monate noch zu, die Ernährung gestaltet sich aus diesen motorischen Gründen immer schwieriger, so daß wir hier und da zur Sondenfütterung greifen.

Die Masseteren sind kaum tastbar, ihr vorderer Rand ist sehr dünn und atrophisch. Fibrilläre Zuckungen sind selten einmal in der Partie der Unterlippe wahrnehmbar. Der Facialisreflex ist negativ. Die Lidspalten scheinen durch die dauernd nur halb offen gehaltenen Oberlider schlitzförmig und eng. Sie geben dem Gesicht, obschon sie horizontal verlaufen, zu den schon aufgezählten Kennzeichen noch einen mongoloiden Ausdruck hinzu. Die spontanen Bulbusbewegungen sind recht selten und gehen in den letzten Lebensmonaten völlig verloren. Glänzende Gegenstände werden anfänglich, doch allerdings nur durch Bulbusbewegungen fixiert. Dabei zeigt sich bisweilen ein leichter horizontaler Einstellungsnyctagmus.

Später sieht das Kind nichts mehr. Mit der Erblindung geht parallel ein Erlöschen der Pupillenreflexe auf Licht und Schmerz, die anfänglich in sehr träger Ausbildung vorhanden waren.

Der ophthalmologische Augenbefund (Priv.-Doz. Dr. H. K. MÜLLER, Augenklinik) ergab folgenden Befund: „In beiden Augen ist ungefähr derselbe Befund zu ersehen (s. Abb. 32). In der Macula lutea besteht eine fast kreisrunde, scharf begrenzte, zentrale Zone von $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ cm Durchmesser der Papille, die dunkelrot erscheint. Dieser rote Fleck ist von einem weißen Hof mit leicht bläulichem Farbton umgeben. Die hellste Zone dieses ebenfalls runden Hofes liegt ringförmig um den roten Fleck in geringem Abstand von diesem. Der Hof ist gegenüber dem übrigen Fundus nicht scharf begrenzt, sondern strahlt allmählich aus. Die Papille macht auf beiden Augen einen atrophischen Eindruck. Die Gefäße des Opticus scheinen, soweit es sich im umgekehrten Bilde beurteilen läßt, keine wesentlichen Veränderungen aufzuweisen. Auch an dem übrigen Augenhintergrunde sind keine krankhaften Veränderungen festzustellen. Die Pupillenreaktion ist sehr träge.“ Die histologischen Untersuchungen der Retina und des Opticus ergeben wohl Veränderungen in der Ganglienzellschicht. Das Ausmaß dieser Veränderungen kann aber die Amaurose nicht erklären, so daß der Grund der Blindheit allein in der ausgesprochen starken Erkrankung der zentralen Sehrinde gesucht werden muß. (Siehe die histopathologischen Untersuchungen der Bulbi S. 300.)

Das Kind reagiert seit Spitaleintritt nicht im geringsten auf Schall.

Der Kopf wird bei passivem Sitzen nicht gehalten. Er baumelt nach allen Seiten hin und her. Es ist keine Spur von Opisthotonus vorhanden. Die Halsmuskeln sind sehr schlaff, dünn, atrophisch.

Die Extremitätenmuskulatur zeigt während der ganzen Dauer der Beobachtung eine ausgesprochene, deutliche Hypertonie und Rigidität. Die Arme und besonders die Beine sind in den Ellenbogengelenken bzw. in den Kniekehlen deutlich schwerer biegsam als die eines Normalen. Wird der Arm erhoben, so verharrt er meist längere Zeit in dieser Stellung, um dann nur langsam wieder zurückzusinken.

Die Patellarreflexe sind deutlich gesteigert, bisweilen leichtest klonisch. Die Achillessehnenreflexe sind nicht zu erhalten. Der Cornealreflex fehlt.

Diese anfänglich gesteigerten Reflexe gehen verloren, so daß in den drei letzten Lebensmonaten eine eindeutige Areflexie besteht. Im Gegensatz dazu bleibt aber die Hyper-tonie weiter bestehen; sie nimmt eher noch etwas zu. Die Händchen zeigen hier und da jetzt auch leichte athetotische Bewegungen.

Das laute Schreien, welches anfänglich vorhanden gewesen sein soll, wurde in der Klinik nie gehört. Von Anfang an war nur ein leises Wimmern hörbar, das anfänglich besonders nachts über längere Zeit anhielt. Immer in derselben geringen Stärke und in absoluter Monotonie. In den letzten Monaten war auch das Wimmern nur selten hörbar. Tränen wurden bei diesem Wimmern und auch sonst niemals bemerkt.

Die Sensibilität scheint auf der ganzen Körperoberfläche sowohl auf Temperatur als auch auf Berührung stark herabgesetzt zu sein.

Ebenso ist die Schmerzempfindung kaum vorhanden. Es bestand also anfänglich eine Hypästhesie, die später in eine völlige Anästhesie übergeht.

Während der ganzen Dauer des Spitalaufenthaltes ist ein leichter Husten vorhanden. Es ist mehr ein Hüsteln, das, wenn auch leise, doch von deutlich hartem, klingendem, krampfhaftem Charakter ist.

Auffallend ist auch das hier und da ohne irgendwelche Dyspepsiezeichen auftretende Brechen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß folgende Störungen von seiten des Zentralnervensystems vorlagen.

1. Störungen vom pyramidalen und extrapyramidalen Typus.
2. Störungen vom Bulbär- bzw. Pseudobulbär-Paralysetypus.
3. Störungen von seiten des vegetativen Nervensystems.
4. Störungen in der Funktion der Psyche und Sinnesorgane.

Ad 1. Der in unserem Falle bestehende zentralnervös bedingte Symptomenreichtum, welcher sich auf alle Funktionen des Gehirns, d. h. die corticalen, die zentralen, die basalen, die pedunculären und bulbären verteilt, ist wohl durch die histologischen Bilder zur Genüge erklärt.

Es dürfen damit sowohl die pyramidalen (Hyperreflexie, Babinsky usw.) als auch die extrapyramidalen Störungen (allgemeine Rigidität, katatonisch-athetotische Symptome) erklärt sein.

Ad 2. Ob es sich im vorliegenden Falle um eine Bulbär- oder Pseudo-bulbärparalyse bzw. Parese gehandelt hat, können wir nicht mit aller Sicherheit entscheiden. Doch scheinen uns die leichten fibrillären Zuckungen in der Gegend der Unterlippe auf eine bulbär bedingte Parese hinzuweisen. Gewisse Symptome im Gebiete der Nervi glossopharyngeus und facialis können natürlich auch pseudobulbär, d. h. cortical bedingt sein. Es wird am ehesten eine Mischung beider Paresenformen vorliegen, finden sich doch histologische Veränderungen sowohl im Kern- als auch im Rindengebiet.

Ad 3. Auf diese weisen der starke Speichelfluß, die Unfähigkeit zur Tränensekretion, das Brechen und die übermäßig gesteigerte Schweißbildung hin.

Ad 4. Die totale Idiotie ist wohl genügend durch die histologischen Gehirnbefunde und die Amaurose, nicht durch diejenige des Opticus und der Retina, wohl aber der zentralen Sehrinde erklärt. Die Taubheit ist ebenfalls zentral bedingt anzunehmen, besonders da die Innenohrveränderungen nicht so stark sind, daß sie die Taubheit erklären könnten (s. die pathologisch-anatomische Untersuchung des Gehörorganes S. 297).

Nach diesen geschilderten Veränderungen des Zentralnervensystems und der übrigen Körperorgane dürfen wir die bei dem kleinen Bernhard B. vorliegende Erkrankung wohl als eine typische NIEMANN-PICKSche

Erkrankung in Kombination mit einer akinetisch-spastisch-amaurotischen Idiotie mit Taubheit bezeichnen.

Auf den differentialdiagnostischen Charakter dieser Idiotieform wird im 10. Kapitel eingegangen.

B. Die übrigen Organsysteme.

a) Der Magendarmkanal.

Von seiten des Magendarmkanales zeigten sich keine direkten Störungen. Das hier und da auftretende Brechen haben wir zentral bedingt erklärt. Durch zentralnervöse Ursachen oder durch Herzkreislauferscheinungen möchten wir uns auch den hier und da stark vorhandenen Meteorismus erklären, weil er durch Adrenalin sehr gut beeinflussbar war. Irgendwelche Ileuserscheinungen haben wir nie, auch nicht prä mortal bemerkt.

Der Magen zeigte eine leichte Hypacidität:

Freie HCl	4
Gesamte Acidität	18

Die Fermentproduktion, die Galle-, Pankreas- und Darmsaftsekretion scheinen nach der völlig normalen Zusammensetzung des Stuhles, der normal befundenen Fettverdauung, den periodisch stark positiven Stickstoffbilanzen und den ebenso periodisch positiven Mineralbilanzen eine normale Verdauung, Resorption und Stuhlbildung gewährleistet zu haben.

Dyspeptische Symptome traten während der ganzen Erkrankung trotz stärkster Infiltrierung des Magen-Darmtractus mit Lipoiden kaum auf. Wir glauben auch, daß dyspeptische Störungen bei richtiger Ernährung und Pflege und unter Ausschluß von Sekundärinfektion nicht zum Bilde des Niemann-Pick gehören.

b) Die Nieren.

Die Nieren zeigten in unserem Falle fast keine pathologischen Veränderungen, d. h. die sind sozusagen frei von eingelagerten Pickzellen. Dieses Verschontbleiben der Niere erklärt auch weitgehendst ihre völlig normale Funktion, was sowohl die Konzentration als auch die Verdünnung der einzelnen Urinbestandteile betrifft.

Die spezifischen Gewichte des Urins schwankten unter den verschiedensten Bedingungen von 1007 bis auf 1030. Fernerhin spricht die völlig normale Blutzusammensetzung (Rest-N und Mineralien) für normale Ausscheidungsverhältnisse der verschiedenen harnfähigen Stoffe.

Die Urinmenge war, wie unter „Wasserhaushalt“ erwähnt wird, immer sehr gering, d. h. nur 24% der eingeführten Wassermenge. Doch dafür sind extrarenale Faktoren, d. h. die übermäßig erhöhte Perspiratio insensibilis verantwortlich zu machen.

Der Urin zeigte nie, d. h. bei täglichen Untersuchungen, irgendwelche pathologischen Reaktionen oder Formelemente. Die Urinfarbe war nie von einer besonders in die Augen springenden Nuance, wie es im Falle SCHIFF (26) war.

c) Atmungs- und Pulsfrequenz, Temperatur.

Wie schon im Status erwähnt, waren die Atmung und der Puls leicht beschleunigt. Die Atmungsfrequenz betrug bei absoluter Ruhe und normaler Temperatur meist etwa 40 Atemzüge, die Pulsfrequenz war unter gleichen Verhältnissen um 100.

Wir möchten für diese Frequenzerhöhungen nicht in erster Linie periphere, mechanische, sondern zentrale Momente verantwortlich machen. Diese zentralen Momente sehen wir in histopathologischen Veränderungen des Zentralnervensystems, d. h. in Veränderungen um den 3. Ventrikel. Diese zentralen Bedingungen finden ihre Parallele in der übermäßigen Schweißbildung, die wir auch zentral bedingt, durch histo-pathologische Veränderungen hervorgerufen, ansehen.

Sicher bilden ein zweites und unterstützendes Moment der Frequenzerhöhung mechanische, periphere Zustände, wie die Anschoppung der Lunge, die Behinderung der Thoraxatmung durch die enorm vergrößerte Leber und Milz, Knickung der großen Gefäße usw. Aber diese Momente scheinen uns, wenn man die relativ hohe Frequenzsteigerung bei der absoluten akinetischen Körperruhe in Betracht zieht, nicht in erster Linie für die

Frequenzerhöhung in Betracht zu fallen. Auch zeigt das Lungengewebe histologisch noch eine sehr große Fläche funktionstüchtiger Alveolen, so daß wir in der beschleunigten Atmung nicht nur eine Dyspnoe, sondern eine eigentliche zentral bedingte Hyperpnoe sehen möchten.

Die Temperaturkurve war in den infektfreien Perioden eine völlig normale und schwankte zwischen 36,6 und 36,9° C. Bei Infekten zeigte die Temperatur ein völlig normales Fieberverhalten.

d) Der röntgenologische Befund der Lunge und des Skelettsystems.

Die stärkste pathologische Veränderung weist das Röntgenbild der Lunge auf: beide Lungenfelder (Abb. 5) zeigen eine dichteste Über-

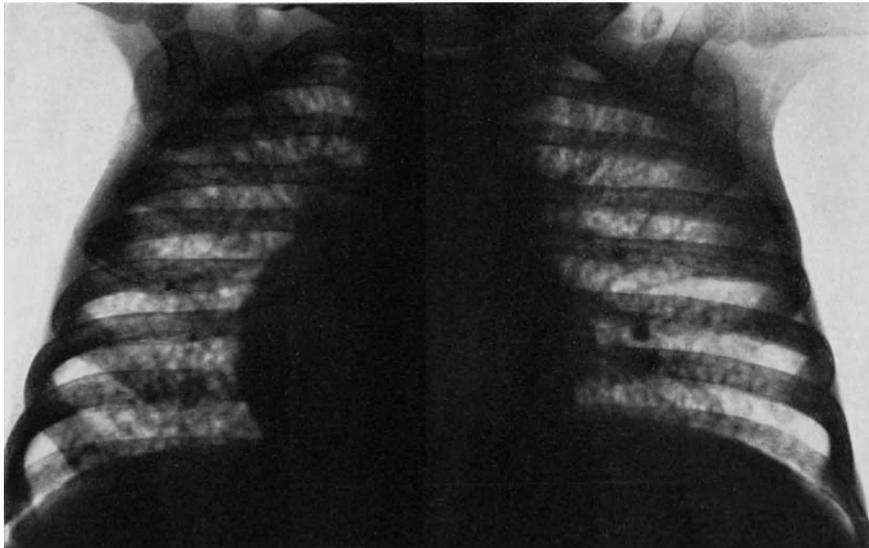


Abb. 5. Lungenbild ähnlich dem einer Miliartuberkulose oder miliaren Bronchopneumonie, hervorgerufen durch die Lipoidinlagerungen (Pick-Zellen) in die Lungensepten. Pick-Zellen-Exsudation in die Alveolen (s. auch Abb. 18 und Abb. 15 u. 16).

säung von milien- bis hanfkorngroßen, teils rundlichen, teils leicht sternförmigen, nicht sehr scharf begrenzten Schattenherden. Die Dichtigkeit der Schatten nimmt gegen den Lungenhilus zu, wo er diffus-homogen wird und sehr wahrscheinlich durch die vergrößerten Hilusdrüsen gebildet ist.

Der Röntgenbefund ähnelt ausgesprochenermaßen einer Miliartuberkulose oder miliaren Bronchopneumonie der Lungen, wie auch der mikroskopische Lungenschnitt, mit bloßem Auge betrachtet, äußerste Ähnlichkeit mit Schnitten einer Miliartuberkulose oder miliaren Bronchopneumonie des Kleinkindesalters zeigt.

Die miliaren Schattenbildungen entsprechen teils den mit Schaumzellen angeschoppten Alveolen, teils den durch Schaumzellen und Lymphocyten verdickten fibrösen Lungensepten und periadventitiellen Geweben.

Der Herzschatten ist sehr breit, wie bei einem Schwangerenherzen, wohl zur Hauptsache verursacht durch den beträchtlichen Zwerchfellhochstand, der bedingt wird durch die abnorme Vergrößerung von Milz und Leber. Es dürfte aber ein Teil der Verbreiterung nach rechts auf den tatsächlich erweiterten rechten Ventrikel fallen, was die Sektion bestätigte.

Wir nehmen auch an, daß das Knisterrasseln der infektfreien Perioden hervorgerufen war teils durch eine gewisse Stauungsbronchitis, teils durch die infiltrierende spezifische Anschoppung durch Lipoidzellen. Diese Anschoppung bedingte durch Kombination mit der vorgefundenen Bindegewebsverdickung auch das der Miliartuberkulose der Lunge gleichende verlängerte Expirium.

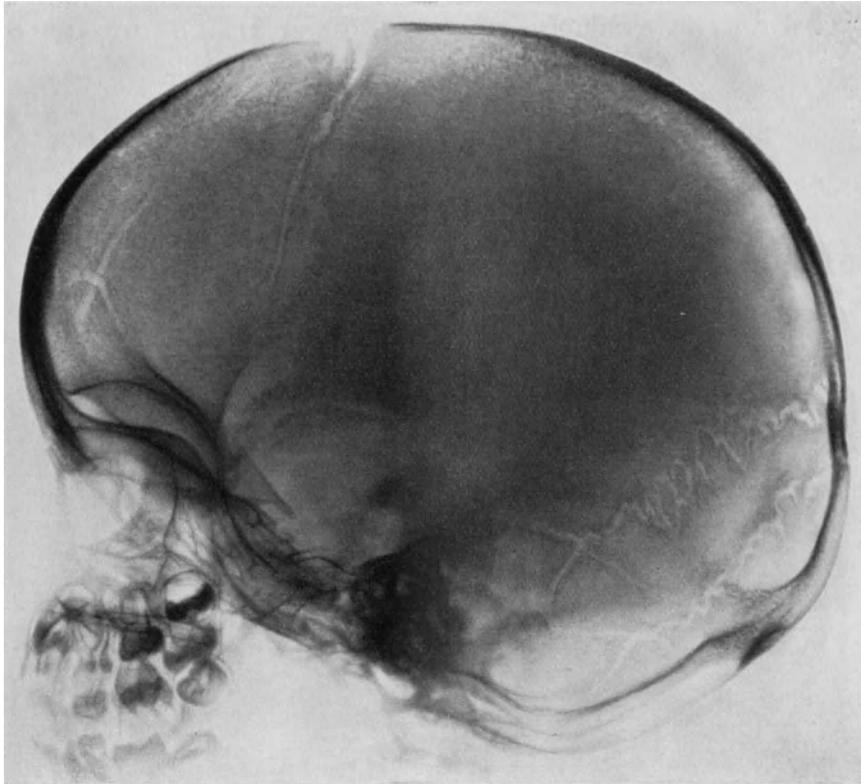


Abb. 6. Stark osteoporotischer Schädel. Normale Sella turcica, normale Zahnverhältnisse.

Verschiedene Autoren beschreiben auch in ihren Fällen Knisterrasseln, doch muß aus den Schilderungen immer auf eine grippale Bronchitis oder eine Bronchopneumonie geschlossen werden.

Soweit wir die Literatur übersehen, ist bis jetzt in keinem Falle von NIEMANN-PICKScher Erkrankung ein solch eigenartiger röntgenologischer Lungenbefund erhoben worden. Wahrscheinlich ist, wie wir annehmen müssen, dies darum der Fall, weil die Lunge nie geröntgt wurde, zeigen doch die histologischen Untersuchungen der Autoren die gleichen Befunde wie die unsrigen.

Interessanterweise decken sich sowohl unsere klinischen als auch röntgenologischen Befunde von Lunge und Herz mit dem von ROWLAND und von CHIARI beschriebenen Befunden bei der SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit. Diese beiden Autoren geben eindrucksvolle Röntgenbilder, die die gleichen Veränderungen wie die unsrigen zeigen. In diesen beiden Fällen wird man als Ursache der miliaren Verschattungen lipoidgranulomatöse (Cholesterin) Veränderungen annehmen müssen.

Interessanterweise haben die geschilderten Lungen- und Herzveränderungen weder klinisch noch röntgenologisch während der ganzen Dauer der 6monatigen Beobachtung zugenommen: das Knisterrasseln, die geringe Erhöhung der Atmungs- und Pulsfrequenz, die Schatten-

dichte der Lungenherde blieben völlig konstant. Erst die ad mortem führende Pneumonie änderte akut, aber unspezifisch das Bild.

Das Röntgenbild des Schädels (Abb. 6) zeigt eine völlig normale Konfiguration. Sella turcica nicht vergrößert, keine Knochendefekte, normale Zahnanlagen. Die große Fontanelle ist noch fingerkuppengroß geöffnet. Diese Verzögerung im Fontanellenschlusse muß wohl mit der allgemeinen Wachstumsstörung in Zusammenhang gebracht werden. Sie ist sicher nicht als ein rachitisches Symptom zu deuten, wir finden doch

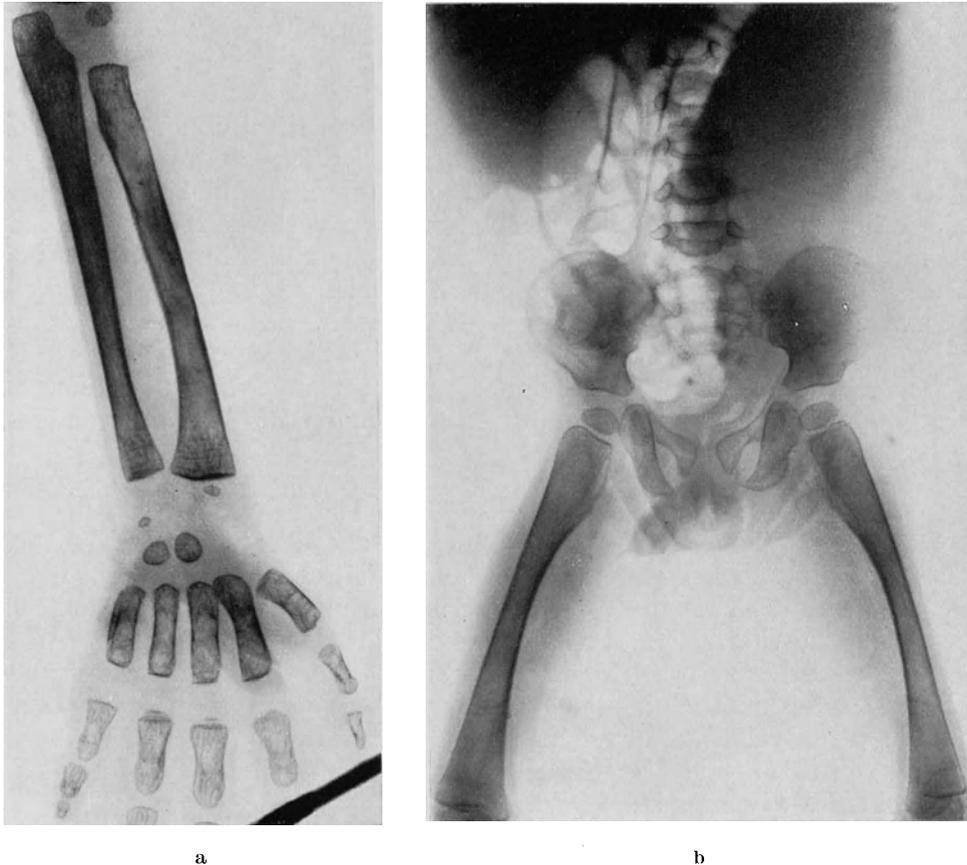


Abb. 7a u. b. Stark osteoporotische Knochen. Keine Zeichen von Rachitis. Dem Alter entsprechende Entwicklung der Knochenkerne.

weder im übrigen Skelete noch im Blute Zeichen für Rachitis und tritt doch verzögerter Fontanellenschluß auch bei den verschiedensten nicht-rachitischen, teils familiären, leichten Wachstumsstörungen auf.

Die ganze Wirbelsäule zeigt schwach ausgebildete Struktur, doch sind sämtliche Wirbelkörper von normal ausgebildeter Struktur und völlig intakt.

Das Handröntgenbild (Abb. 7a u. b) zeigt ebenfalls deutliche Osteoporose sämtlicher Knochen mit den typischen, ausgesprochenen Periostlinien. Die Knochenkernbildung ist stärker als der Norm entspricht, indem mit 18 Monaten bereits 3 Kerne vorliegen (Capitatum, Hamatum, Triquetrum). Es fehlen aber bis in den 25. Monat sämtliche Knochenkerne der distalen Epiphysen der Mittelphalangen. Ein Bild wie es häufig

bei allgemeinen Wachstumsstörungen auf Grundlage endokriner Dysfunktionen (Mongolismus, Kretin, Dystrophia adiposita genitalis usw.) gefunden wird.

Das ganze übrige Skelettsystem, das der Größe eines 6—7monatigen Säuglings entspricht, zeigt außer der deutlich ausgesprochenen Osteoporose mit den überall stark kontrastierenden scharfen Periostsäumen ein völlig normales Verhalten. Nirgends die von der Skeletform des Morbus Gaucher her bekannten Bilder wie sie PICK beschreibt, noch diejenigen von der SCHÜLLERSchen Krankheit. Ebenfalls finden sich nirgends die geringsten Zeichen einer rachitischen Erkrankung, was ja auch von vorne herein wegen der starken Wachstumsverlangsamung gar nicht anzunehmen ist.

Das Fehlen von Rachitis deckt sich mit den Mitteilungen von BLOOM und THÖNES. WASCOWITZ gibt für das Knochensystem „Zeichen von Rachitis“ an. (Ob hier aus den eben angeführten Gründen wohl Rachitis oder eher eine Verwechslung mit Osteoporose vorliegt?!)

Auch im Skelettsystem zeigt sich, wie schon für die Lunge beschrieben, keine Zunahme des pathologischen Befundes, d. h. der Osteoporose. Ebenfalls trat vom 18.—25. Monat kein Längen- und Dickenwachstum ein und nirgends eine neue Kernanlage.

Die Osteoporose ist erklärt mit den Mineralanalysen der Knochen, die ja eine deutliche Verarmung an Calcium und Phosphor ergeben (s. dort).

Zusammenfassung.

1. Der Niemann-Pickfall zeigte neben der übermäßigen Vergrößerung der Milz und Leber, dem allgemeinen Fettschwund des subcutanen Gewebes, den Lymphdrüsenvergrößerungen und der graubräunlichen Hautpigmentation eine starke geistige Retardation.

Es bestand als Zeichen der Miterkrankung des Zentralnervensystems ein spastisch-akinetisch-idiotischer Symptomenkomplex mit red spots, mit einer zentralen Amaurose und einer zentralen Taubheit. Weiterhin bestand eine zentrale Hyperhydrosis, eine beträchtliche Salivation und eine zentrale Hyperpnöe.

2. Der Magendarmkanal und die Niere funktionierten mehr oder weniger normal, ebenso das Herz und Gefäßsystem, das Knochensystem zeigte eine deutliche Osteoporose.

3. Es wird erstmals ein einer Miliartuberkulose ähnlicher Röntgenbefund der Lunge erhoben, welcher bedingt wird durch die Lipoideinlagerungen in die Lungensepten und durch die massige Exsudation von Pickzellen in die Alveolen.

4. Das morphologische Blutbild.

(M. ESSER, Basel.)

Von PICK wird erwähnt, daß man zur Differentialdiagnose zwischen GAUCHERScher und NIEMANN-PICKScher Erkrankung auch das Blutbild heranziehen könne, und zwar in dem Sinne, daß beim Morbus Gaucher eine absolute Leukopenie, während beim Niemann-Pick eine absolute Leukocytose gefunden werde. Diese Aussage PICKS gründete sich auf die Tatsache, daß in den bis zum Jahre 1925 bekannten Fällen von Niemann-

Pick immer eine Leukocytose gefunden wurde. Erst die später veröffentlichten Untersuchungen brachten auch Fälle von Niemann-Pick mit ausgesprochenen Leukopenien. Ich gebe in der Tabelle 11 eine Übersicht. Wir sehen daraus, daß das Blutbild außer bestimmten Zellveränderungen, auf die weiter unten noch eingegangen wird, keine verwertbaren Gesetzmäßigkeiten bietet. Es findet sich bald absolute Leukopenie, wie auch absolute Leukocytose.

Wenn wir die Tabelle 1 betrachten, so sehen wir, daß in unserem Falle, mit Ausnahme des letzten Blutbildes, eine Leukopenie herrscht, die im Laufe der Beobachtungszeit eine Tendenz zur Zunahme zeigt. Man kann somit nicht, wie PICK angibt, die Leukocytenmenge zur Differentialdiagnose zwischen NIEMANN-PICKScher und GAUCHERScher Krankheit heranziehen, da sowohl beim Morbus Gaucher wie auch beim Morbus Niemann-Pick Leukopenien vorkommen.

Es scheint uns wahrscheinlich, daß in frühen Krankheitsstadien eine Leukocytose, in den späteren Krankheitsstadien eine Leukopenie gefunden wird, und daß

Tabelle I. Blutbilder von B.

	Lebensmonat														
	20		21		22		23		24		25		27		
Datum	23. 8.	28. 8.	29. 8.	7. 9.	13. 9.	26. 9.	7. 10.	14. 10.	15. 10.	5. 11.	27. 11.	6. 12.	2. 1.	8. 3.	11. 3.
Hb	73	74	73	60	62	65	70	74	75	70	64	64	63	50	64
R. mill.	3,96	4,0	4,0	3,83	4,12	3,38	4,5	3,67	3,88	3,55	3,68	—	2,8	3,07	4,16
Leuko.	7000	5300	5200	3800	6800	6600	4000	5300	4260	5300	5800	4800	5400	4100	34700
Eo.	2	7	6	4	4	1	—	1	2	5	1	3	1	0	0
Baso.	—	2	1	1	—	—	—	1	3	4	0	0	1	0	1
Myelo.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Jugendl.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Stab.	3	4	3	1	3	8	1	1	1	1	3	1	1	6	12
Segm.	32	59	41	30	36	45	33	27	53	53	27	36	34	70	42
Lymph.	60	23	42	56	49	40	60	67	32	30	60	46	53	17	19
Mono.	1	3	4	6	6	3	7	3	4	2	7	8	6	2	10
R. Z.	2	2	3	2	2	2	—	0	4	5	2	6	4	5	15
Thromb.	—	140 000	160 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

R. Z. = Basophile Ret.-Zelle.

Blutstatus vom 6. 12. 33 bei Pharyngobronchitis mit 40° C.
 Blutstatus vom 8. 3. 34 bei Bronchopneumonie mit 39° C.
 Blutstatus vom 11. 3. 34 prämortale bei Pneumonie mit 40° C.

die Leukocytose der Spätstadien durch schwere Infektionen bewirkt wird. Erst dann, wenn das retikuläre Gewebe von Knochenmark, Milz und Lymphknoten weitgehend wabig degeneriert und mit Lipoiden infiltriert ist, scheint eine stärkere Anämie und Leukopenie in den Vordergrund zu treten. In unserem Falle reagierte das Blut auf kleinere Infekte (Pharyngitis, Bronchitis) weder mit einer Leukocytose noch mit einer Linksverschiebung. Erst die zum Tode führende Pneumonie bewirkte im Organismus eine Umstellung, wodurch er nochmals die Fähigkeit gewann, eine Leukocytose von 34700 zu bilden, währenddem drei Tage früher, bei schon bestehender Pneumonie, die Leukopenie weiter bestand, hingegen die Polynucleären auf Kosten der Lymphocyten vermehrt waren.

Das Kind hatte eine sekundäre Anämie, die während der Beobachtungszeit leicht progredient war (s. Tabelle 1). Neben vereinzelt Erythroblasten zeigen die roten Blutkörperchen Polychromasie, Anisocytose, Schizocytose, Poikilocytose mäßigen Grades. Es besteht auch in allen bis jetzt beschriebenen Fällen eine deutliche Neigung zu hypochromer Anämie. Interessant ist auch noch der letzte Blutstatus in bezug auf die Erythrocyten. Es wird offenbar neben dem leukopoetischen Apparat auch der erythropoetische nochmals aufgepeitscht. (Die Erhöhung der Erythrocytenwerte geht ja weit über eventuelle Eindickungsphänomene durch Wasserverlust.) Tabelle 1.

Dieselbe Tendenz zur Abnahme wie die Erythrocyten und Leukocyten zeigen auch die Thrombocyten. Auch dafür wird wohl die gleiche Ursache verantwortlich zu machen sein. Die quantitative Bestimmung der Blutplättchen nach FONIO ergibt Werte, die noch innerhalb der Norm liegen. Es finden sich hingegen in den einzelnen Blutaussstrichen häufig Riesensplättchen und als ganz vereinzelter Befund werden auch Knochenmarksriesenzellen erhoben.

In dem bei der Sektion gewonnenen Knochenmarksausstrich finden sich entsprechend der starken prämortalen Leukocytenschwemmung fast keine myeloischen Elemente mehr. Im Mikroskop beherrschen hier Kerne von Reticulumzellen das Gesichtsfeld, daneben finden sich typische retikuläre Schaumzellen, auf die weiter unten eingegangen wird.

ABT und BLOOM und BATY fanden ausgedehnte Vakuolisierung der Polynucleären, Lymphocyten und Monocyten. In Polynucleären und Monocyten sehen wir nur selten vereinzelte Vakuolen. Vakuolierte Lymphocyten finden wir nicht.

Ob der NIEMANN-PICKSchen Krankheit eine relative polynucleäre Leukocytose oder Lymphocytose zukommt, ist weder an Hand der Fälle aus der Literatur noch aus unsern eigenen Blutstaten zu entnehmen. Gibt doch die Literatur (Kasuistik siehe S. 263) schwankende Werte der Polynucleären von 28—77 % und der Lymphocyten von 19—67 % an. In unserm Falle sind die einzelnen Werte, wo jeglicher sekundäre Infekt fehlt, stark wechselnd. So schwanken die Werte der Polynucleären zwischen 28 und 63 %, die der Lymphocyten zwischen 23 und 67 %. Diese Schwankungen, bei verschiedenen Kindern mit derselben Krankheit und bei einem Kinde zu verschiedenen Zeiten, sind überraschend. Solche Verhältnisse kennt man im Verlaufe verschiedener Infektionskrankheiten. Die wechselnde Verschiebung der Polynucleären und der Lymphocytenwerte entsprechen

dann jeweils den verschiedenen Krankheitsstadien. Allerdings ist bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit kein den Blutbildern entsprechender schubweiser Verlauf beobachtet worden.

Der beim Eintritt erhobene weitere Blutstatus zeigt für die bestimmten Daten kein Abweichen von der Norm. Als Vergleich hat uns ein gleich schweres völlig gesundes Kind gedient.

	Niemann-Pick	Normalkind
Gerinnungszeit	5½ Min.	4 Min.
Retraktionszeit	etwa 1 Stunde	etwa 1 Stunde
Blutungszeit	2¼ Min. mit abnehmender Tropfengröße	2¼ Min.
Resistenz der roten Blutkörperchen { maximale	0,33 %	0,33 %
{ minimale	0,44 %	0,45 %

Die Senkung, die einmal in einer völlig infektfreien Periode ausgeführt wurde, war 5/21/65 mm in der 1., 2. und 24. Stunde nach WESTERGREEN, auch hier ein völlig normales Verhalten. Wir gehen im Kapitel über die chemische Blutzusammensetzung noch weiter auf diesen Befund ein.

Sehr interessante Ergebnisse haben die beiden Adrenalinversuche, die im 20. und 23. Monate ausgeführt wurden, ergeben. Den ersten Versuch hatten wir ausgeführt, um festzustellen, wie die Größe von Leber und Milz sich in bezug auf Adrenalin verhält, da wir in der Literatur Angaben über eine sehr starke Verkleinerung dieser Organe (bis auf die Hälfte) durch Adrenalininjektionen fanden (BAAR und STRANSKY).

Beim ersten Adrenalinversuch beobachteten wir folgendes Verhalten von Milz und Leber:

28. 8. 16⁴⁰ Subcutane Injektion von 0,001 g Adrenalin;
 16⁵⁵ setzte der Beginn der wahrnehmbaren Retraktion ein;
 17⁰⁵ ist die maximale Kontraktion der Milz erreicht, die nach den zu Beginn des Versuches aufgezeichneten Grenzen 1½ Querfinger von median nach lateral und ebenso 1½ Querfinger des unteren Milzpoles nach oben beträgt;
 19⁰⁰ hat die Milz wieder ihre ursprüngliche Größe erreicht.

Die Leber zeigte nur geringe Kontraktion.

Der 2 Monate später ausgeführte Versuch zeitigte folgendes Resultat:

Die Leber verhält sich wie im ersten Versuche, nur geringe Kontraktion.

Die Milz retrahiert sich nur von median nach lateral in der unterhalb des Nabels gelegenen Partie um ½ cm; ebenso zieht sich der untere Pol nur um ½ cm nach oben.

Die beiden Versuche zeigen also einen deutlichen Unterschied: das erste Mal eine ganz deutliche Kontraktionsfähigkeit der Milz, im zweiten Versuch eine wesentlich geringere Kontraktionsfähigkeit. Nun hat ja auch das Krankheitsbild in den ersten Monaten der Beobachtung sehr deutlich zugenommen und dabei, wie schon erwähnt, wurde die Milzkonsistenz eine noch wesentlich härtere, „steinharte“. — Wir glauben, diese Verminderung in der Kontraktionsleistung auf eine vermehrte Einlagerung von Lipoidsubstanz zurückführen zu dürfen, bzw. auf eine Verminderung des normalen pulporeichen Milzgewebes.

Die im Schrifttum erwähnte starke Kontraktion haben wir nicht gefunden. Sie ist wohl in geringem Ausmaße vorhanden, doch kann sie ja unmöglich eine so ausgesprochen starke sein in Anbetracht der starken Lipoidspeicherung und dürfte differentialdiagnostisch gegenüber anderen Spleno- und Hepatomegalien kaum in Betracht kommen.

Was nun weiterhin sehr bemerkenswert ist, zeigt uns Tabelle 2.

Wir sehen beim ersten Versuch eine deutliche Adrenalinleukocytose von 5200 auf 17200, während bei einem späteren Versuch bei fortgeschrittener Erkrankung und äußerst geringer Kontraktionsfähigkeit der Milz die Adrenalinleukocytose nur noch eine sehr geringgradige von 3500 auf 6125 ist.

Wenn wir mit NAEGELI annehmen, daß in der Adrenalinleukocytose zur Hauptsache keine Neubildung von Zellen „sondern bloße Ausschwemmung oder bloße Verschiebung aus Leber, Milz, Lymphdrüsen, Knochenmark, Ductus thoracicus usw. vorliegt“, so haben wir im Ausfall der beiden Adrenalinversuche eine Stütze mehr für die funktionelle Einschränkung durch quantitative und qualitative Verminderung der blutbildenden, bzw. blutspeichernden Organe bei zunehmend vermehrten Lipoideinlagerungen.

Der Vergleich des ersten Adrenalinversuches mit dem Ausfalle bei einem normalen, gleichgewichtigen Kinde zeigt nur die erstaunliche, beträchtlich größere Fähigkeit zur Leukocytose beim Niemann-Pick wie beim Normalen. Wir möchten darin aber nichts weiter sehen, als eine individuelle Verschiedenheit des einzelnen Organismus, zeigen doch die Untersuchungen von BAAR an einer großen Reihe von Kindern, daß die Adrenalinleukocytose bei Gesunden großen individuellen Schwankungen unterliegt.

Tabelle 2. Adrenalinversuch im 20. und 23. Monat des Niemann-Pick und eines Normalkindes.

	28. 8.		14. 10.			Vergleich	
	vor	30 Min. nach	vor	30 Min. nach	60 Min. nach	vor	30 Min. nach
	Adrenalin		Adrenalin			Adrenalin	
Hb	74	83	74	76	75	80	80
R. mill.	4,000	4,470	3,675	4,663	3,880	4,700	4,950
Leuko.	5300	17200	3500	6100	4300	7900	3400
Eo.	7	5	1	—	1	—	1
Baso.	2	—	1	1	2	—	—
My.							
Jugendl.						0,5	—
Stab.	4	4				1	—
Segm.	59	54	28	30	27	2,5	1
Ly.	23	31	67	58	60	43	9,5
Mono.	3	4	2	11	7	51	86,5
R. Z.	2	2	0	0	3	2	2

R. Z.: heißt basophile Reticulumzellen.

1. Adrenalinversuch 1 mg subcutan 20. Monat	2. Adrenalinversuch 0,6 mg subcutan 23. Monat	Adrenalinversuch bei gleichschwerem Normalkinde 1 mg subcutan
---	---	--

Das übrige leukocytäre Blutbild zeigt die Veränderungen, wie sie sich auch beim Normalen finden: eine meist vermehrte Lymphocytose, während im zweiten Versuch eine Abnahme der Lymphocyten eintritt, was wiederum beim Normalen gefunden werden kann.

Auffallend bleibt aber auch die nach der Adrenalininjektion erfolgende Erythrocytose, welche in einem Ausmaße auftritt, wie wir sie in der Regel beim normalen nicht finden (Tabelle 2).

In bei pathologischen Prozessen sonst unbekanntem Ausmaße ist das Blut bei unserem Fall von NIEMANN-PICKScher Krankheit der Spiegel der Geschehnisse, die sich im Körper abspielen. Es erscheinen im Blut die verschiedensten retikulären Elemente, die die einzelnen cellulären Krankheitsstadien demonstrieren.

1. Die basophile Reticulumzelle (Abb. 8 a, b, c, d auf Tafel I). Sie ist vorwiegend rund und hat einen Durchmesser von durchschnittlich 20μ . Sie hat einen leicht ovalen Kern von etwa $10:12 \mu$ Durchmesser. Er zeigt eine Basichromatinrandverdickung. Er hat einen zarten Bau und besteht aus einem Oxychromatinnetz, in dessen Maschen das Basichromatin punktförmig erscheint. Manchmal enthält der Kern ein bis mehrere blaue Körnchen. Er ist vorwiegend exzentrisch gelagert und stößt meistens mit einer Partie dem Zellrande an.

Das Protoplasma zeigt meistens einen kleinen Ausläufer (s. Abb. 8 c), der nur selten von größerer Ausdehnung ist. Nur ganz selten finden sich längliche Reticulumzellen mit mehreren Ausläufern, wie jene Zellform, die JAMES BATY bei einem Falle von NIEMANN-PICKScher Krankheit (s. Kasuistik S. 263) im Blute als Clasmatozyten beschrieben hat.

Das Protoplasma der basophilen Reticulumzellen zeigt eine gekörnte Struktur. Es enthält häufig einige kleine runde Vakuolen, ist stark basophil und bei May-Grünwald-Giemsafärbung kobaltblau. Sehr häufig besteht im Protoplasma eine rosa tinguierte Aufhellung an umschriebener Partie, die dem Kern anstößt. Diese Zellen sind bei der Oxydasenreaktion negativ. In unserm Falle kommen diese Zellen durchschnittlich in 2% der Gesamtleukocytenzahl vor.

Die basophile Reticulumzelle unterscheidet sich auch durch ihren zarten Kernbau und ihren Kernrand von dem groben, oft radspeichenförmigen Lymphocyten- und Plasmazellkern, und von den Monocyten auch durch das Fehlen der Basichromatinverdickungen an den Knoten des Netzes. Die basophilen Reticulumzellen unterscheiden sich auch durch ihren spezifischen Protoplasmaabau und durch dessen Färbbarkeit sowohl von den lymphatischen und myeloischen Elementen wie auch von den Endothelien.

Die Reticulumzellen wurden im Tierexperiment durch Farbstoffspeicherung ins strömende Blut ausgetrieben (ASCHOFF, KIYONNO, SIMPSON, LAMBIN). Diese Zellart ist auch von Knochenmarkspunktionen her bekannt (ROHR). Nach NAEGELI kommen Reticulumzellen fast nur in der Agone ins Blut. Hierhin gehören auch die Befunde von SCHILLING bei Sepsis lenta.

2. Die retikulären Riesenzellen (Abb. 9 a und b, 10 und 11 auf Tafel II). Von der pathologischen Anatomie her ist bekannt, daß der erste celluläre Krankheitsprozeß bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit eine Schwellung der Reticulumzellen ist. Diese geschwollenen Reticulumzellen traten in

unserm Falle ebenfalls ins Blut über. Bis jetzt ist über ihr Vorkommen im Blute noch nicht berichtet worden. Diese retikuläre Riesenzelle, wie ich diese Zellart nennen möchte, ist rund oder oval oder polyedrisch. Sie hat eine durchschnittliche Größe von $45:55 \mu$. Der Kern hat denselben zarten Bau wie die basophile Reticulumzelle. Das große Protoplasma ist

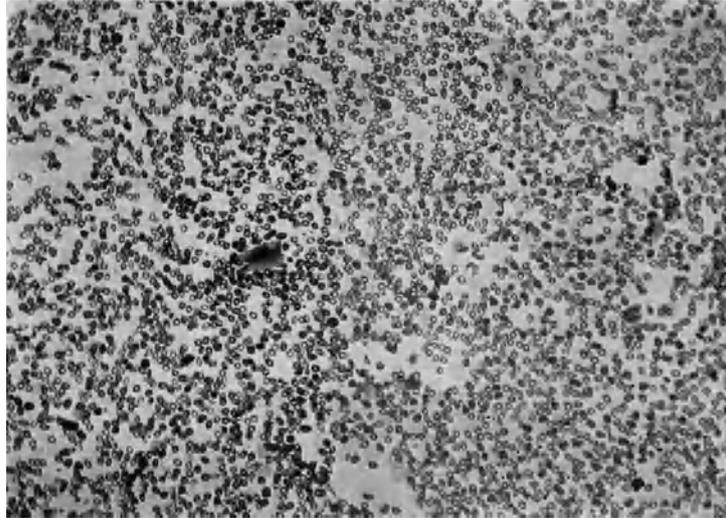


Abb. 9a. Photographische Übersichtsaufnahme (etwa 70fache Vergrößerung). Im Zentrum retikuläre Riesenzelle.

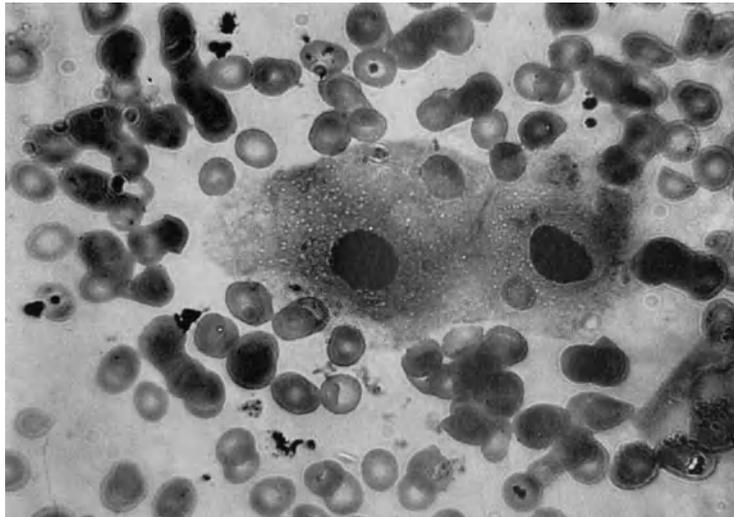


Abb. 9b. Photo, zwei retikuläre Riesenzellen noch im Verband.

meistens leicht basophil, nur selten neutrophil, bei May-Grünwald-Giemsafärbung ist es blauviolett bis rotviolett. Das Protoplasma besteht aus einer homogenen Grundsubstanz, in die meistens ein zartes Fasernetz eingelagert ist. Das Protoplasma ist häufig in eine innere und eine äußere Zone unterteilt, wobei in den letzteren das Fasernetz fehlt. Die Außenzone färbt sich bei der May-Grünwald-Giemsafärbung nur schwach. Manche Zellen zeigen bei dieser Färbung eine feinste rötliche Granulation.

Vereinzelte Riesenzellen haben ein stark basophiles, homogenes Protoplasma und einen pyknotischen Kern.

Ganz vereinzelt finden sich auch zwei Zellen, die noch miteinander im Verbands stehen (Abb. 9 b). Die Ausbreitung dieser Zellen auf den Deckgläschen ist nicht immer vollständig, so daß Fältchen im Protoplasma entstehen, die eine wolkige Verdichtung desselben vortäuschen. Die retikuläre Riesenzelle kommt in den einzelnen Blutaussstrichen, die während der 6 $\frac{1}{2}$ monatigen Beobachtungszeit angefertigt wurden, fast regelmäßig, aber nur vereinzelt vor. In einem Blutaussstrich, der 14 Stunden nach Injektion von 1 mg Adrenalin angefertigt wurde, können 13 dieser Zellen nachgewiesen werden. Bei späterer Wiederholung der Adrenalininjektion trat keine Riesenzellvermehrung im peripheren Blute auf.

Bei der gründlichen Durchmusterung der Präparate ein Jahr nach dem Tode des Kindes habe ich in etwa einem Drittel der oben beschriebenen Zellen Kokken feststellen können (s. Abb. 11). Dieser Befund wurde von Herrn Prof. Dr. R. DÖRR bestätigt.

Diese vorwiegend, aber nicht ausschließlich in den peripheren Teilen des Protoplasmas liegenden Kokken färben sich bei der May-Grünwald-Giemsafärbung tief blau. Sie sind meistens in Diploform, seltener in einzelnen Exemplaren gelagert und sind als Monokokken kugelförmig, in Diplokokkenlagerung etwas länglich. Die Kokken sind meistens einzeln oder paarweise, ganz ausnahmsweise in kleinen Haufen gelagert: im letzteren Falle sind die einzelnen Individuen sehr deutlich zu erkennen. Während die meisten befallenen Zellen mehrere Kokkenexemplare aufweisen, finden sich auch solche, die nur einen einzigen Diplokokkus aufweisen.

Da dieser Befund längere Zeit nach dem Tode des Kindes erhoben wurde, konnten weder andere Färbungen noch Kulturen oder Tierversuche angelegt werden.

Bei diesem unerwarteten bakteriologischen Befund ist vor allem hervorzuheben, daß dieser ausschließlich in den erwähnten Riesenzellen erhoben werden konnte; freiliegende Kokken konnte ich bei sorgfältigster Durchmusterung der Präparate nie finden. Neben den befallenen Zellen findet man im gleichen Blutaussstrich auch solche, die keine Kokken enthalten.

Weiter wäre hervorzuheben, daß die beschriebenen Kokken während der ganzen 6 $\frac{1}{2}$ Monate dauernden Beobachtungszeit bis zum Exitus des Patienten gefunden wurden, und zwar zu Zeiten, wo erhöhte Temperatur bestand (Bronchitis) als auch zu fieberfreien Zeiten. Auch in zwei Präparaten, die ich bei der Sektion aus dem Milz- und Aortablut herstellte, konnten die Kokken in drei der erwähnten Riesenzellen festgestellt werden.

3. Die Schaumzelle (Abb. 12 a, b, c, d, e, f auf Tafel I). Die Schaumzelle kommt in den einzelnen Blutaussstrichen regelmäßig, aber nur vereinzelt vor. Sie zeigt uns das Endstadium des zellulären Krankheitsprozesses. Auf das Vorkommen der Schaumzellen im peripheren Blute bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit hat der Amerikaner POUCHER hingewiesen. Unter der Schaumzelle versteht man eine Zelle, deren Protoplasma degeneriert ist, eine wabenartige Struktur zeigt und in deren

Maschen Lipotide eingelagert sind. In unserm Fall sind sie vorwiegend rund und sind ein-, seltener zweikernig. Der meist exzentrisch gelagerte Kern ist rund, hat einen Durchmesser von etwa 9μ und meistens 2—5 blaue Körnchen. Er ist basichromatinreicher und pyknotischer als die Kerne der oben beschriebenen retikulären Zellen. Er hat ebenfalls eine Basichromatinrandverdickung. Das Protoplasma ist basophil, bei May-Grünwald-Giemsafärbung blauviolett. Die von ihm umschlossenen Vakuolen zeigen vorwiegend runde Form. In den Maschen der Zelle sind Lipotide eingelagert, die aber mit der May-Grünwald-Giemsafärbung nicht darstellbar sind. Bei der Beschreibung der basophilen Reticulumzellen wurde erwähnt, daß sie vereinzelt Vakuolen enthalten. Es finden sich nun auch Zellen, die stärker vakuolisiert sind, aber doch noch gesunde Protoplasmapartien zeigen. Nun kann aber das Protoplasma auch dieser Zellart vollständig vakuolisiert sein. Diese Zelle wird so ebenfalls zu einer nur viel kleineren Schaumzelle, deren Kern weniger pyknotisch ist als der der großen. Die vorwiegend runde Zelle hat einen Durchmesser von 18μ . Bei der großen Schaumzelle konnten wir keine Übergangsstadien zur retikulären Riesenzelle finden, in dem Sinne wie sie eben von den basophilen Reticulumzellen zu den kleinen Schaumzellen beschrieben wurden.

Wir möchten annehmen, daß die in der Literatur beschriebenen, bei NIEMANN-PICKScher Krankheit vorkommenden, stark vakuolisierten Monocyten zum mindesten zum Teil diesen kleinen Schaumzellen retikulärer Abstammung entsprechen. Da wir nun aus Reticulumzellen von normaler Größe durch zunehmende Vakuolisierung kleine Schaumzellen entstehen sehen, können wir als Ursache der Bildung von großen und kleinen Schaumzellen zwei verschiedene pathologische Prozesse annehmen.

1. Die geschwollenen Retikulumzellen und ihr Endzustand, die großen Schaumzellen, sind durch den primären Krankheitsprozeß entstanden.

2. Von den kleinen Schaumzellen, die aus nicht geschwollenen Retikulumzellen entstanden sind, möchten wir annehmen, daß sie einen sekundären Krankheitsprozeß demonstrieren.

4. Die Kernschollen (Abb. 12f auf Tafel I). Neben den oben erwähnten eigenartigen Zellen finden sich in jedem Blutausschnitt reichlich, aber in wechselnder Menge Kernschollen, die man zuerst als sog. GUMPRECHTSche Kernschollen ansieht, also für zugrunde gegangene Lymphocyten hält. Diese Kernschollen zeigen an kleiner oder ausgehnter Partie einen Kernrand. Der Kernbau ist bald pyknotischer, bald lockerer und enthält häufig 1—5 Nukleolen, die bei May-Grünwald-Giemsafärbung stark blau sind. Von diesen beschriebenen Kernschollen aus sehen wir alle Übergänge der Auflösung bis zu den hellrosafädigen Gebilden. Wir treffen aber auch Kernschollen, deren Membranen noch nicht geplatzt, vollständig rund sind, pyknotischen Bau und Nukleolen zeigen.

Aufwärtssteigend finden wir um diese Kerne einen kleinen Vakuolenkranz. Es gibt auch Zellen mit größerem Vakuolenkranz und allen Übergängen bis zu den vollständigen Schaumzellen. Die Entstehungsart dieser Kernschollen aus den Schaumzellen zeigt die Abb. 12. In den einzelnen Blutausschnitten sind am häufigsten Kerne mit geplatzter Membran und sichtbar pyknotischem Bau und Nukleolen vertreten. Je mehr sich diese

Degenerationsgebilde den großen Schaumzellen nähern, um so seltener treten sie in den einzelnen Blutaussstrichen auf.

Von der pathologischen Anatomie her ist seit längerer Zeit bekannt, daß bei perniziöser Anämie und den verschiedensten Infektionskrankheiten Reticulumzellen in der Milz aufs stärkste Fette und Lipide speichern können und zu sog. Lipoid- oder Schaumzellen werden. Herr Dr. ROHR, Oberarzt an der medizinischen Klinik Zürich, hat mir aus unveröffentlichten Arbeiten mitgeteilt, daß er bei verschiedenen Infektionskrankheiten und auch bei Lebercirrhose in dem durch Sternalpunktion gewonnenen Knochenmarksausstrich Schaumzellen nachgewiesen habe, die denjenigen bei NIEMANN-PICKScher Krankheit sehr ähnlich sehen. Man kann daher an die Möglichkeit denken, daß nicht nur bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit die Kernschollen retikulärer Herkunft sind, sondern daß die bei den oben erwähnten Krankheiten vorkommenden „GUMPRECHTSchen Schollen“ vielleicht, zum mindesten zum Teil, Kerne von Schaumzellen sind.

Zusammenfassung.

Das Blut unseres Falles mit NIEMANN-PICKScher Krankheit zeigt im Verlaufe progrediente hypochrome Anämie, Leukopenie und Thrombopenie mäßigen Grades. Die Erythrocytenresistenz, die Gerinnungszeit, die Blutungszeit, die Retraktion des Blutkuchens erwiesen sich als normal. Es werden Untersuchungen über die Adrenalinleukocytose bei NIEMANN-PICKScher Krankheit mitgeteilt. Es wird auf das Auftreten von basophilen Reticulumzellen in etwa 2% der gesamten Leukocytenmenge hingewiesen. Erstmals wird berichtet über das Vorkommen von retikulären Riesenzellen (geschwollene Reticulumzellen). Ein Drittel dieser Zellen enthält während der ganzen Beobachtungszeit intrazelluläre Kokken, immer in gleicher Art und Lagerung, und zwar zu fieberfreien Zeiten wie auch einmal während einer Bronchitis. Es wird hingewiesen auf das Vorkommen der großen und kleinen Schaumzellen im peripheren Blute, deren Schicksal bis zu den Kernschollen verfolgt wird, die von den GUMPRECHTSchen Schollen nicht zu unterscheiden sind.

5. Das pathophysiologische Bild der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung.

Die vielen äußerst genau ausgeführten pathologisch-anatomischen Untersuchungen und die allerdings nur vereinzelt angestellten physiologisch-chemischen Bestimmungen konnten noch kein Licht auf die eigentliche Ursache der Erkrankung werfen. Die Ursache der Gesamtstoffwechseländerung blieb auch bis heute noch eine, wie sie schon GAUCHER 1872 für die nach ihm benannte Krankheit nannte, „cause encore inconnue“.

Bevor wir auf die einzelnen Theorien über die Entstehungsmöglichkeiten eingehen, wollen wir unsere eigenen Untersuchungsergebnisse, die wir in bezug auf den Gesamtstoffwechsel bei unserem Patienten anstellten, mitteilen, um dann an Hand der eigenen Resultate näher auf das pathologische Geschehen bei dieser Krankheit im 7. Kapitel einzugehen.

A. Das physiologisch-chemische Blutbild.

In der Tabelle 3 seien zusammengefaßt die Daten für die Mineralien- und Fettfraktionen gegeben, welche später bei den einzelnen Stoffwechselbetrachtungen weiter besprochen werden.

Tabelle 3.

Ges. Cholesterin	164—191 mg. %
Freies Cholesterin	94
Cholesterinester	70
Phosphatide	56 (normal um 100—120)
Ges. Fett	701 (normal um 300)
P	4,5— 4,8
Ca	10,1—10,6
Mg	3,2— 3,5
K	18,1
Na	305—310
Cl.	288—296
Rest-N	28
Harnstoff	22
Harnsäure	2,2
Senkung	5/21/75 mm Westergreen
pH	7,4 und 7,42
Alkalireserve	42 und 44 Vol.-% CO ₂ .

Zusammengefaßt kann über die Blutzusammensetzung gesagt werden: Der Gesamtcholesteringehalt ist normal, eher mit einer Tendenz zur Erniedrigung (164 mg. %).

Das Verhältnis freies Cholesterin zu Estercholesterin hat sich pathologisch zugunsten des freien Cholesterins verschoben.

Die Phosphatide sind deutlich erniedrigt.

Die gesamten Fette sind sehr stark erhöht. Das Blutplasma zeigt auch dementsprechend makroskopisch eine deutliche Lipämie.

Der Gehalt an Mineralstoffen ist ein völlig normaler.

Ebenso zeigen die Stickstofffraktionen völlig normale Werte.

Die refraktometrische Eiweißbestimmung hat ebenfalls völlig normale Werte ergeben.

Mit dem Pulfrichschen Eintauchrefraktometer erhielten wir 7,2% Eiweiß. Das Verhältnis Albumin-Globulin ergab 55 : 45 bei einem Viskositätswert von 1,68.

Die Lipasebestimmung¹ des Blutes ergab nach der Bestimmung von WARBURG Werte, die völlig denen normaler Kinder entsprachen.

Die Senkung ergab in einer fieberfreien Periode einen völlig normalen Wert (5/21/75 mm Westergreen).

B. Untersuchungen über Fett, Phosphatid- und Lipoidzusammensetzung des Blutes und der Galle; die Cholesterinbilanz und die Fettbilanz.

a) Das Blut.

Der Blutcholesterinspiegel zeigt in den bis jetzt daraufhin untersuchten Fällen teils eine normale Höhe von 180—230 mg. %, teils eine Erhöhung bis zu 650 mg. %.

¹ Ich verdanke diese Bestimmung Herrn Priv.-Doz. Dr. F. LEUTHARDT vom Physiologisch-chemischen Institut, wofür ich ihm hier meinen besten Dank aussprechen möchte.

Die genaue Bestimmung des Cholesteringehaltes des Blutes macht ja schon rein methodisch große Schwierigkeiten, indem die gewöhnlich angewandte colorimetrische Methode von AUTHENRIETH und FUNK und ihre Modifikationen Fehler bis zu $\pm 30\%$ ergibt. Leider ist nirgends bei den Befunden die Methodik erwähnt. Doch kann man in der Regel annehmen, daß in den meisten Kliniken die mit großer Fehlerquelle behaftete colorimetrische Methode angewandt wird und daß nur in einzelnen Kliniken, die sich speziell mit Cholesterinstoffwechselfragen abgeben, die allein exakte WINDAUSSche Digitoninfällungsmethode benützt wird.

Aus diesen den Bestimmungsmethoden anhaftenden Fehlern scheinen uns alle beschriebenen Erhöhungen bis zu 300—320 mg-% mehr wie fraglich. Wir selbst haben den Gesamtcholesteringehalt des Blutes dreimal colorimetrisch bestimmt mit der Vorsicht, jedesmal auch ein normales Blut mitzubestimmen, um daraus eventuell dem Resultat erhöhender oder erniedrigender Fehlerquellen habhaft zu werden:

Blutcholesterin	20. Monat	24. Monat	26. Monat
Die Zahlen in () geben gefundene	188 mg-%	191 mg-%	183 mg-%
Werte im Normalblut an	(194) „	(193) „	(178) „

Weiterhin¹ wurde das Cholesterin im 24. Monat am selben Tag in der gleichen Blutprobe wie das colorimetrisch zu 191 mg-% befundene nach der WINDAUSSchen Methode bestimmt und ergab für Vollblut:

Ges. Cholesterin	164 mg-%
Freies Cholesterin	94 „
Cholesterinester	70 „

Ferner ergaben die Gesamtfett- und Phosphatidbestimmungen die folgenden Resultate:

Gesamtfett	701 mg-%
Gesamtphosphatide	56 „

Das Blutplasma zeigte schon makroskopisch eine leicht lipämische Beschaffenheit, die durch die hohe Gesamtfettfraktion bedingt wird. Der Normalgehalt nach dieser Methode schwankt um 300 mg-%, während hier eine Erhöhung auf 700 mg-% vorliegt.

Der Blutphosphatidgehalt mit 56 mg-% ist, trotz Anreicherung sämtlicher Organe mit Phosphatiden, erniedrigt. Es zeigt hier der Phosphatidspiegel ein paralleles Verhalten zum Cholesterinspiegel, der mit 161 mg-% Gesamtcholesterin auch eher als niedrig zu bezeichnen ist, obschon die Organe einen stark erhöhten Cholesteringehalt aufweisen. Hier sei nur kurz auf den auffallenden Widerspruch zwischen niederem Cholesterin und Phosphatidblutspiegel und starker Anreicherung der Organe an diesen Stoffen hingewiesen

b) Die Cholesterinbilanz.

Die Cholesterinbilanz wurde beim Niemann-Pick-Kind und bei einem normalen, ungefähr die gleiche Milchmenge trinkenden, gleichschweren Kinde ausgeführt. Es wurde die Bilanz beim Niemann-Pick in einer 7tägigen Versuchsperiode im 20. Monate und im 22. Monat ausgeführt, ebenso wurde die Cholesterinbilanz beim normalen Kinde in 7tägiger Periode geprüft. Das Niemann-Pick-Kind wurde auf seiner gewöhnlichen Kost von 600 g Kuhmilch + 35 g Zucker und Tee belassen. Der Cholesteringehalt der Nahrung wurde in einem aliquoten Teile der 7tägigen Mischung nach dem Verfahren von HENTSCHEL (32) bestimmt. Der mit Carmin abgegrenzte Stuhl wurde über Eis gesammelt; mit dem Gesamtkot wurde eine fein verteilte Aufschwemmung hergestellt und das Cholesterin nach der Methode von WINDAUS-FEX im Ätherextrakte (90 Stunden) eines aliquoten Teiles der gut luftgetrockneten Stuhlaufschwemmung bestimmt.

Es ergaben sich folgende Resultate:

a) 1. Periode: 22. Monat	Cholesterin
Ausfuhr 410 g Frischkot	1894,20 mg
Einnahme 4100 g Kuhvollmilch + 240 g Zucker	491,86 „
Bilanz negativ um	—1402,34 mg

Das Niemann-Pick-Kind hat im 22. Monat eine tägliche negative Cholesterinbilanz von rund 200 mg.

¹ Ich verdanke die Bestimmungen dem freundlichen Entgegenkommen von Herrn Prof. H. STAUB, Vorsteher der Pharmakologischen Institutes, dem ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

b) 2. Periode 24. Monat		Cholesterin
Ausfuhr	380 g Frischkot	1032,56 mg
Einnahme	4020 g Kuhmilch + 220 g Zucker . . .	496,24 „
	Bilanz negativ um	— 536,32 mg

Das Niemann-Pick-Kind hat im 24. Monat eine tägliche negative Cholesterinbilanz von 76,61 mg.

c) Normalkind 7/12 Monate von 7300 g Gewicht.

Es wird in 4 Versuchstagen auf eine Kost von 800 g Kuhmilch + 40 g Zucker und Tee gesetzt.

		Cholesterin
Ausfuhr	660 g Frischkot	668,4 mg
Einnahme	5600 g Kuhvollmilch + 280 g Tee . . .	622,2 „
	Bilanz negativ um	— 66,2 mg

Das Normalkind hat eine tägliche negative Cholesterinbilanz von 9,4 mg, was den aus der Literatur bekannten normalen Werten entspricht.

Da nach WINDAUS bei der Natriumäthylatverseifung ein Teil des Koprosterins in das mit Digitonin nicht fällbare Pseudokoprosterin umgewandelt wird, entgeht noch ein Teil des Cholesterins im Kote der Bestimmung. Dadurch sind die erhaltenen negativen Bilanzen etwas zu niedrig, was ja allerdings für die eindeutigen, außerhalb jeder Fehlergrenze liegenden, äußerst stark negativen Bilanzen beim Niemann-Pick-Kind praktisch gar nicht in Betracht kommt.

Aus diesen stark negativen Cholesterinbilanzen geht hervor, daß eine Störung im Cholesterinstoffwechsel vorliegt, wodurch es zu einer stark vermehrten Ausscheidung von Cholesterin kommt.

c) Der Cholesteringehalt der Galle.

Die Bestimmung des Cholesteringehaltes der Galle wurde nach den äußerst genauen Angaben von O. MERKELBACH ausgeführt. Es wurden dazu 5 cm der $6\frac{1}{2}$ ccm etwas dickfließenden Leichengalle, die eine Stunde nach dem Tode entnommen wurde, verwendet und das Cholesterin gravimetrisch bestimmt.

Es ergab sich ein Cholesteringehalt von 762 mg-%.

Die entsprechenden Zahlen des Cholesteringehaltes zweier an alimentärer Intoxikation und akut toxischer Pneumonie akut verstorbenen Säuglingen im Alter von 8 und 11 Monaten ergaben für die Blasengalle:

8/12 J. alimentäre Intoxikation	128 mg-%
11/12 J. akute Pneumonie	93 „

Aus diesem hohen Cholesterin-Gallegehalt darf geschlossen werden, daß ein Teil des stark vermehrten Stuhlcholesterins aus der Galle stammt.

d) Die Fettbilanz.

Zur Untersuchung der Fettbilanz wurde Stuhl und Nahrung in aliquoten Teilen nach der Methode von KUMAGOVA-SUTO bestimmt.

Diese Bilanzbestimmung wurde ebenfalls zweimal in je 4tägigen Perioden ausgeführt. Zum Vergleich geben wir die Fettbilanz bei einem normalen 8/12jährigen Kinde wieder, die bei anderer Gelegenheit unternommen wurde.

1. Periode 21. Monat		Gesamtfett
Einfuhr	3000 g Kuhvollmilch + 140 g Zucker . . .	86,20 g
Ausfuhr	285 g Frischkost	8,96 g
	Bilanz	+77,24 g

Das Niemann-Pick-Kind zeigt eine tägliche positive Bilanz von 19,3 g Fett. Die Resorption beträgt 90% der Zufuhr.

2. Periode unmittelbar an die 1. anschließend		Gesamtfett
Einfuhr	3027 g Vollmilch + 140 g Zucker	84,75 g
Ausfuhr	216 g Frischkot	14,90 g
	Bilanz	+69,85 g

Das Niemann-Pick-Kind zeigt in der zweiten Periode eine tägliche positive Bilanz von 17,4 g Fett. Die Resorption beträgt in dieser Periode 83%.

Normalkind, 8/11 Monate, 3tägige Periode	Gesamtfett
Einfuhr 1350 g Milch mit gemischter Kost	118,40 g
Ausfuhr.	<u>12,95 g</u>
Bilanz	+105,45 g

Das Normalkind zeigt eine tägliche positive Bilanz von 35 g. Die Resorption beträgt 89% der Einfuhr. — Die Fettbilanz zeigt im Gegensatz zur Cholesterinbilanz völlig normale Verhältnisse.

Zusammenfassung.

Der Blutcholesterinspiegel ist normal, der Blutleithinspiegel leicht erniedrigt. Beide demnach auf keinen Fall erhöht.

Die Cholesterinbilanz ist sehr stark negativ.

Der Cholesteringehalt ist sehr stark erhöht.

Auf die pathogenetische Bedeutung dieser Befunde wird im Kap. 7 noch des näheren eingegangen.

C. Die Stickstoffbilanz, der Eiweißstoffwechsel, Belastungsproben.

a) Die Stickstoffbilanz wurde im gleichen Stoffwechselversuche wie die Fettbilanz ausgeführt. Das Kind lag im Stoffwechselbett, Urin und Kot wurden getrennt aufgefangen. Das Kind zeigte in der ersten, 4 Tage dauernden Periode eine geringgradige Gewichtszunahme von 6950 g auf 7000 g, während in der zweiten 4tägigen Periode eine Gewichtskonstanz bestand.

1. Periode (4 Tage)	Stickstoff
Einnahme in 3000 g Vollmilch + 140 g Zucker	12495 mg
Ausgabe in 285 g Kot.	1763,0 mg
in 1000 ccm Urin	7137,5 mg
Bilanz	<u>8900 mg</u>
	+3594 mg
2. Periode (4 Tage)	Stickstoff
Einnahme in 3027 g Vollmilch + 140 g Zucker	11720 mg
Ausgabe in 216 g Kot.	1160 mg
in 1000 ccm Urin	10562 mg
Bilanz	<u>11722 mg</u>
	—2 mg

In der ersten Periode beträgt die Stickstoffretention 27% der Einfuhr, während die Resorption aus der Nahrung 86% beträgt. In der 2. Periode ist die Retention 0 die Resorption 91,9%.

Aus dem absolut normalen Prozentsatz der Stickstoffresorption beider Perioden kann geschlossen werden, daß die Resorptionsbedingungen für die N-Aufnahme aus dem Darmkanale völlig normale Verhältnisse zeigt.

Anders ist es mit der Retention, deren Wert in der ersten Periode ein hoher, während er für die 2. Periode null ist. Es zeigt sich hier eine außergewöhnlich starke Labilität des Stickstoffansatzes, wie sie sonst kaum in der Literatur bekannt ist. Eine Parallele findet sich in der später erwähnten Labilität des Mineralstoffwechsels für Na⁰ und K⁰.

Betrachten wir das Gesamtbild beider Perioden, so ist die Resorption 88% und die Retention 13% ; daraus ist die schon erwähnte normale Resorption wiederum ersichtlich, während die Retention eine äußerst geringe ist. 13% oder 50 mg/kg Körpergewicht.

Diese geringen Retentionsmengen sind wohl für die ganze Zeit seit dem Momente des Wachstumsstillstandes bis zum Tode bei ungefähr konstanter Gewichtskurve anzunehmen. Sie sprechen dafür, daß der Organismus die Fähigkeit zum Stickstoffansatz bzw. zum Wachstum verloren hat. Trotz dieser Wachstumshemmung besitzt aber der NIEMANN-PICK-Kranke die qualitative Fähigkeit des gesunden Organismus, d. h. die Eiweißsynthese, auf was u. a. der vermehrte Cholinbedarf als Sphingomyelinablagerung hinweist.

Dies qualitativ normale Verhalten zeigen fernerhin die in einer 35tägigen, völlig fieberfreien, gewichtskonstanten Periode untersuchten täglichen Stickstofffraktionen im Urin, welche ich verglichen habe mit denjenigen eines normalen, ungefähr gleichgewichtigen, gesunden Säuglings.

Tabelle 4. Stickstofffraktionen des Urins in Prozent des Gesamturinstickstoffes (Durchschnittswerte einer 35tägigen Periode).

	Harnstoff	Harnsäure	Gesamtkreatinin	Aminosäure
Niemann-Pick .	79	2,07	4,76	4,2
Normalkind . .	76	1,203	2,98	5,45

Dabei ergaben sich für die verschiedenen Stickstofffraktionen in Prozent des Gesamtstickstoffes ausgerechnet die in der Tabelle 4 zusammengefaßten Verhältnisse.

Einen Durchschnittswert für den $\text{NH}_3\text{-N}$ -Prozent aus der 35tägigen Periode kann nicht gegeben werden, da in ihr viele Tage enthalten sind, in welchen der Kranke erbrach, wo somit das $\text{NH}_3\text{-N}$ -Prozent zur Deckung des mineralischen Kationendefizits, welches bei Milchfütterung naturgemäß das durch Brechen entstehende Anionendefizit überflügelt, stark ansteigt (Tabelle 5).

Tabelle 5.

Tage mit Brechen		Tage ohne Brechen	
pH	NH_3N %	pH	NH_3N %
8,6	16,7	7,4	3,8
8,2	7,37	8,3	3,1
8,5	9,9	7,7	3,2

Der Harnstoff-N-Gehalt zeigt eine Schwankung von 3%, was absolut innerhalb der verschiedenen individuellen Reaktionen liegt, die in der Literatur mit 69—79,8% Schwankungsbreite angegeben sind.

Der Harnsäure-N und der Gesamtkreatinin-N liegt beim Niemann-Pick sehr hoch gegenüber

dem Normalen. Es darf dies wohl bei dem Abbau des normalen Körpergewebes, d. h. besonders mit der zunehmenden Durchsetzung der parenchymatösen Organe und der Muskulatur mit Lipoiden in Korrelation gebracht werden, als Ausdruck für einen erhöhten Gewebszerfall!

Auch zeigt in dieser 35tägigen Periode das Verhältnis von Kreatin zu Kreatinin völlig normales Verhalten. Es ist bei beiden Kindern der Anteil des Kreatins am Gesamtkreatinin $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$, was beides auch wieder den Zahlen der Literatur entspricht.

Der Aminosäure-N liegt beim Niemann-Pick innerhalb der individuellen Schwankungsbreite, die nach der Literatur von 2% bis 11% schwankt.

Zusammenfassend kann danach gesagt werden, daß der Stickstoffstoffwechsel nur die Besonderheiten eines nicht wachsenden, dystrophischen Säuglingsorganismus zeigt: eine stark schwankende Stickstoffretention, die in ihrer Gesamtbilanz nur sehr schwach positiv ist. Der intermediäre Stickstoffumsatz zeigt ebenfalls, soweit er in den Urinfraktionen zur Geltung kommt, nur die bei Dystrophien bekannten Abweichungen (vermehrte Harnsäure und Gesamtkreatininausscheidung). Es ließen sich somit für die NIEMANN-PICKSche Krankheit in den bestimmten mit dem Stickstoffstoffwechsel in Beziehung stehenden Daten keine nur dieser Krankheit spezifisch zukommenden Störungen nachweisen.

b) Wir haben nun noch weiterhin Belastungsproben ausgeführt, in der Annahme, daß wir eventuell dadurch noch feinere Veränderungen des Stoffwechsels aufdecken könnten.

1. Eiweißbelastung (Tab. 11). Zur Standardkost von 600 g Milch + 30 g Zucker + etwas Grieß + 200 g Banane wurde während 3 Tagen je 25 g Larosan zugesetzt. Beim Normalkinde zeigt sich die bekannte Tatsache, daß die N-Ausscheidung im Urin nicht sofort mit der vermehrten N-Zufuhr einsetzt, sondern sich um einen Tag verzögern kann. Der Niemann-Pick zeigt ein ganz eigentümliches Verhalten. Es kommt am zweiten Tage der vermehrten N-Zufuhr nicht nur zu einer vermehrten N-Ausscheidung, sondern im Gegenteil zu einer starken Verminderung, und erst am dritten Belastungstage und am ersten und zweiten Tage der Nachperiode zeigt sich eine stark vermehrte N-Urinaus-

scheidung. Es deckt sich dieses Verhalten wiederum mit demjenigen bei Dystrophien oder Atrophien, wo ebenfalls in den paar ersten Tagen einer stärkeren N-Zufuhr keine vermehrte N-Urinausscheidung aufzutreten braucht.

Die Harnstoff-N-Fraktion zeigt beim Niemann-Pick das typische normale Verhalten, einen prozentualen Anstieg des Harnstoff-N innerhalb des Gesamt-N.

Der NH_3 -N steigt bei beiden absolut an, was der Norm entspricht. Beim Niemann-Pick steigt der NH_3 -N nicht nur absolut, sondern auch in seinem prozentualen Verhältnis zum Gesamt-N an. Diesen Vorgang deuten wir als eine relative Alkalopenie des Blutes (erniedrigte CO_2 -Kapazität) und der Gewebe (Verarmung an Kationen), d. h. die vermehrte organische (A.O.S.) und anorganische (Sulfat) Anionenausscheidung wird nicht normalerweise durch anorganische Valenzen, sondern aus den angeführten Gründen durch organische Kationen überschießend gedeckt. Die p_{H} steigt bei vermehrter Eiweißbelastung bei beiden an.

Der absolute Harnsäure-N-Wert bleibt ungefähr gleich, der prozentuale Anteil zeigt demnach eine Abnahme; ein Verhalten wie es auch in der Literatur beschrieben wird.

Die Aminosäuren steigen bei beiden absolut und prozentual an: ein normales Verhalten.

Die organischen Säuren zeigen unter der Eiweißbelastung ebenfalls ein normales Ansteigen.

2. Zuckerbelastung. Es wurden zur Standardkost während 3 Tagen je 50 g Rohrzucker hinzugegeben.

Auch der Niemann-Pick zeigt bei Kohlehydratzufuhr das normale Verhalten einer vermehrten N-Retention. Die Harnsäureausscheidung sinkt etwas ab, ebenfalls ein normaler Vorgang. Während beim Normalkinde das Gesamtkreatin auch fällt, steigt es beim Niemann-Pick leicht an, aus Gründen, die wir nicht erklären können. Die A. O. S. bleibt unverändert, ebenso die NH_4 -Säurefraktion.

3. Glykokollbelastung. Es wurden an einem Tage 10 g Glykokoll verfüttert.

Dabei zeigt der Niemann-Pick das gleiche Verhalten wie das Normalkind: ein Ansteigen der A. O. S. während 2 Tagen, das hauptsächlich verursacht ist durch ein Ansteigen der NH_4 -Säurefraktion. Sämtliche übrigen N-Fractionen bleiben gleich wie am Vortage.

4. Harnsäure. Zulage von 100 mg Harnsäure.

Bei beiden Kindern das gleiche Verhalten: leichtes Ansteigen des Gesamturin-N, was hauptsächlich durch Erhöhung des Harnstoffes bedingt ist, während keine Erhöhung der Harnsäurefraktion in den folgenden drei Tagen eintritt.

5. Kreatin. Zulage von 200 mg Kreatin.

Hier zeigen ebenfalls beide Kinder das gleiche Verhalten: während drei Tagen steigt die Ausfuhr an Gesamtkreatinin an, wobei der Kreatinprozent um etwa 150% gegenüber der Vorperiode erhöht ist, während das Kreatininprozent nur eine sehr geringgradige Erhöhung zeigt. Es scheinen also auch im Kreatinkreatininstoffwechsel beim Niemann-Pick normale Verhältnisse vorzuliegen.

6. Buttersäure. Während 3 Tagen wurde je 15 g Buttersäure der Nahrung zugesetzt. Bei beiden Kindern tritt dasselbe Verhalten ein: Am ersten Tage eine leichte Erhöhung der NH_3 - und O.S.-Ausscheidung bei gleichbleibendem p_{H} . Am zweiten und dritten Tage sind bereits wieder die Verhältnisse der Vorperiode vorhanden. Mit anderen Worten, auch der Niemann-Pick verbrennt die zugeführte Buttersäure wie ein Normalkind.

7. Zulage von Oxyisobuttersäure.

Wenn wir diese körperfremde organische Säure verabfolgten, so geschah dies hauptsächlich, um die NH_3 -Ausscheidung bei dieser starken organischen Säuerung verfolgen zu können.

Die Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse.

Das Normalkind erhielt 198 ccm Oxyisobuttersäure in n/10 HCl ausgedrückt und schied in den beiden Tagen der stark erhöhten A.O.S. 178 ccm n/10 HCl O.S. mehr als an den beiden Tagen der Vor- und Nachperiode aus. Somit blieben im Körper 20 ccm n/10 Oxyisobuttersäure zurück, von denen wir annehmen, daß sie längere Zeit retiniert wurden und erst sehr langsam im Laufe von Tagen ausgeschieden werden, oder wie das FORSCHNER und HOTTINGER annehmen, daß sie sogar verbrannt werden. Die Urin- p_{H} sinkt, die Titrationsacidität erhöht sich und die NH_3 -Ausscheidung steigt wesentlich an, die P'' und die Cl' -Ausscheidung sinkt. Es kommt somit beim normalen Kinde zu einer typischen, organischen, acidotischen Stoffwechselverschiebung im Urin.

Ferner wirkt die Zufuhr der körperfremden Substanz diuretisch.

Tabelle 6. Belastung mit Oxyisobuttersäure. Niemann-Pick.

Datum	Kost	Urinmenge	pH	Ges. N	NH ₃ -N		Harnstoff-N		Harnsäure-N		Gesamt- kreatin-N		NH ₄ - Säure-N		A.O.S.	P mg	Cl mg	Titrationsacidität
					mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%				
20.	Standardkost.	230	7,7	1990	64,2	3,2	1790	89	32	1,7	85,5	4,3	66,5	3,4	96	136	340	—
21.	Standardk. + 1,5 g Oxyisobuttersäure	200	8,6	1570	330,0	21,0	1000	63,5	14	0,9	78	4,9	192	12,2	264	130	340	—
22.	Standardkost.	250	7,5	1620	84,0	5,2	1350	83,4	32,9	2,1	80	4,95	87	5,36	104	125	290	—
23.	Standardkost.	400	7,7	1680	85,5	5,1	1350	80,4	43	2,3	80	4,7	95	5,63	105	118	453	—
Normalkind.																		
20.	Standardkost.	500	6,8	1400	82	5,86	1030	73,0	21	1,9	50	3,56	87,5	6,25	72	237,4	714	12,5
21.	Standardk. + 2,0 g Oxyisobuttersäure	670	5,8	2060	113	5,5	1250	60,6	21,1	1,08	67	3,26	206	10,0	224	239	776	70
22.	Standardkost.	540	6,6	1870	77	4,12	1630	83,0	26,6	1,37	53	2,88	126	6,75	115	193	599	42
23.	Standardkost.	630	6,8	2680	95,5	3,56	1770	66,0	29,4	1,09	58	2,97	73,4	2,74	89,5	219	594	42

Ein völlig anderes Verhalten zeigt der Niemann-Pick. Er erhielt 148 ccm Oxyisobuttersäure in n/10 HCl ausgedrückt und scheidet in 2 Tagen eine um 20 ccm n/10 HCl überschießende Menge an organischen Säuren aus. Die P''' und Cl'-Ausscheidung hält sich auf gleicher Höhe, die Urinmenge sinkt etwas und, was nun höchst eigentümlich ist, es kommt zu einer im Übermaß gesteigerten NH₃-Produktion, die eine starke Verschiebung der Urin-pH nach der alkalischen Seite bewirkt.

Wie ist diese Reaktion bei Niemann-Pick zu erklären? Wir möchten in dem starken Ansteigen der pH und der NH₃-Ausscheidung den Ausdruck einer anorganischen Alkalopenie sehen. Dem Organismus mangeln anorganische Kationen, er scheidet darum stark vermehrte Mengen von NH₃ ab. Aber nicht nur äquivalente Mengen NH₃ werden produziert, sondern eine überschießende Produktion tritt ein, um einen alkalischen Urin herzustellen. Dadurch werden die anorganischen Anionen (P''' und CO₃'') als tertiäre, bzw. sekundäre Salze an Stelle von primären oder sekundären ausgeschieden, was ermöglicht, daß die Säureäquivalente sehr rasch und vollständig ausgeschieden werden. Wir haben in der Produktion eines so stark alkalischen Urines den Ausdruck einer momentanen, äußersten Übersäuerung der Körpers zu sehen, welche der in alkalotischer Stoffwechselrichtung eingestellte Organismus mit einer überschießenden NH₃-Produktion beantwortet, da er die durch die unfreiwillige, zentrale Hyperpnoe bedingte alkalotische Stoffwechsellendenz einhalten muß.

Der normale Organismus zeigt bei einer vermehrten körperfremden organischen Säurezufuhr eine wesentlich breitere Basis von Regulationsmöglichkeiten. Er verhindert die zu starke Säuerung des Urins, bzw. die Erhöhung der Blut-pH durch leicht vermehrte NH₃- und anorganische Kationenaus-

scheidung, ferner durch eine verminderte P''' und Cl' -Ausscheidung, welche Anionen in die Gewebe abgeschoben werden, und schließlich durch eine vermehrte CO_2 -Abdunstung bis das Blut und der intermediäre Stoffwechsel wieder normale Säure-Basenverhältnisse zeigen. Dieser Regulationsmechanismus fehlt dem Niemann-Pick. Er zeigt eine Hyperventilationsalkalose und ein an Mineralien armes Gewebe. Es kann somit im Blute das bereits fixierte Verhältnis $\frac{H_2CO_3}{BHCO_3}$ nur unwesentlich verschoben werden; die Hyperventilation kann offenbar nicht noch stärker gesteigert werden, und der Gewebstoffwechsel ist infolge der Lipoideinlagerungen ebenfalls gestört. Somit sind einmal zu wenig disponible anorganische Kationen vorhanden, zweitens verhindern die stark mit Lipoid durchsetzten Gewebe eine vorübergehende Abwanderung des P''' und Cl' in die Gewebe hinein, und es müssen dadurch die organischen Anionen zwangsweise und in unverringertem Maße mit der körperfremden organischen Säure ausgeführt werden. Ein Regulationsmechanismus ist nur noch frei, die NH_3 -Produktion. Und dies stimmt ja mit allen gemachten Untersuchungen überein, die zeigen, daß der Stickstoffstoffwechsel, bzw. die NH_3 -Bildung in völlig normalen Bahnen verläuft. Die NH_3 -Bildung ist, wie schon gesagt, überschießend, was eine möglichst vollständige Entfernung sämtlicher Säureäquivalente ermöglicht, denen die normale intermediäre Regulation aus den angeführten Gründen verriegelt ist.

D. Der Kohlenhydratstoffwechsel.

Der Nüchternblutzucker wurde 7mal bestimmt und zeigte nach 10—12stündigem Hunger folgende Werte: 110, 85, 100, 75, 75, 85, 78, d. h. einen Durchschnittswert von 87 mg-%.

Dieser Durchschnittswert liegt, wie auch die Schwankungen des Nüchternblutzuckers zwischen 110 und 75 absolut innerhalb des normalen Verhaltens, wofür wir ungezählte eigene Beobachtungen zur Verfügung haben.

Es wurden nun die folgenden Belastungen und ihr 4-stündiger Verlauf verfolgt und kurvenmäßig wiedergegeben (Abb. 13).

1. 3mal 10 g Traubenzucker: kein Zucker im Urin.

Die Normalkurve zeigt einen zweigipfeligen Verlauf, wie das beim Säugling häufig der Fall ist; es zeigt sich der Staubeffekt erst nach der dritten Belastung. Auch beim Niemann-Pick zeigt die erste Hälfte der Kurve zwei Gipfel, hierauf setzt ein kurz andauernder Staubeffekt ein, und nachher schnellert der Blutzucker nochmals in die Höhe, übersteigt sogar die Glykämie der ersten Traubenzuckergabe. Die Senkung des Blutzuckers nach der zweiten Zuckergabe läßt wohl auf eine normale überschießende Insulinausscheidung schließen. Die Erklärung aber für den nur kurz andauernden Staubeffekt und den kurz darauf erfolgten dritten hyperglykämischen Anstieg ist schwer zu finden. Es bestehen zwei Möglichkeiten: die Überinsulinausschüttung ist wohl vorhanden, aber nur von sehr kurzer Dauer, so daß eben die hyperglykämische Phase rasch überwunden ist, oder aber es besteht die zweite mögliche Erklärung, die Insulinausschüttung ist völlig normal, aber das normale Leberparenchym ist so stark dezimiert, daß dadurch eine genügende Umbildung des zugeführten Zuckers innerhalb einer normalen Zeit und eine Glykogenfixation in normalem Ausmaße nicht mehr möglich ist. Wir möchten eher diesen letzten Vorgang zur Erklärung des Blutzuckeranstieges nach der dritten Zuckergabe annehmen.

2. 15 g Galaktose: kein Zucker im 24-Stundenurin. Die Niemann-Pick-Kurve deckt sich mit der Normalkurve.

3. 15 g Lävulose: kein Zucker im 24-Stundenurin. Die Niemann-Pick-Kurve deckt sich mit der Normalkurve.

4. Die Nüchternblutzuckerkurve: Spur Aceton, kein Zucker im 24-Stundenurin.

Sie zeigt bei völligem Nüchternbleiben zwischen 8 und 12 Uhr morgens eine nach 1½ Stunden einsetzende, wesentlich stärkere Senkung des Blutzuckers, dann in der dritten Stunde einen steilen Anstieg des Blutzuckers und endlich in der vierten Stunde einen zweiten, wesentlich steileren Abfall als die Normalkurve. Diese stärkere Labilität in der Nüchternblutzuckerkurve gegenüber einer normalen, dürfte wohl am ehesten in Verbindung mit der Abb. 13 (bei 3mal 10 g Traubenzucker) dafür sprechen, daß ein leichter relativer Glykogenmangel in der Leber anzunehmen ist. Der leichte Acetonbefund entspricht der Norm.

5. Einmal 15 g Traubenzucker: kein Zucker im 24-Stundenurin.

Der Niemann-Pick zeigt rascheren Abfall der Kurve, also eine größere Labilität, was wir weiter nicht erklären können.

6. Die Adrenalinkurve (0,0006 mg injiziert subcutan): kein Zucker im 24-Stundenurin.

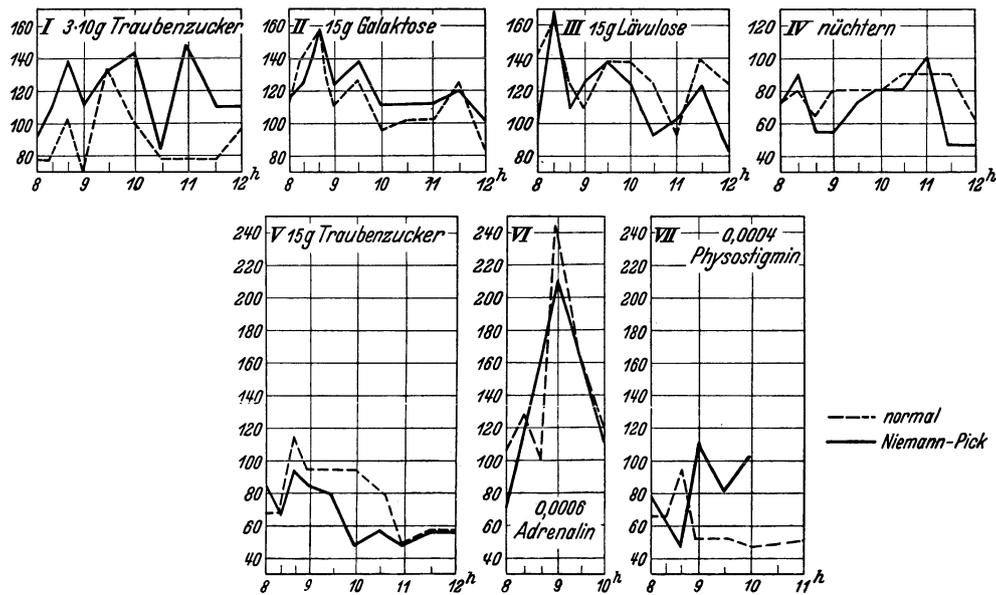


Abb. 13.

Die Steigerung der Blutzuckers ist beim Niemann-Pick gleich stark wie im Normalfalle. Aus diesem Grunde kann die oben angenommene leichte relative Glykogenarmut nur eine geringgradige sein.

7. Die Physostigminkurve (0,0004 mg injiziert subcutan) zeigt eine sehr starke Senkung und nachherige Erhöhung eigentümlicher Art.

Die rascher einsetzende Senkung bei Physostigmin und die bei Adrenalin rascher einsetzende Erhöhung als beim Normalen dürfte wohl als Zeichen einer erhöhten Labilität gedeutet werden.

Dieses fast normale Verhalten haben wir a priori keinesfalls erwartet, glaubten wir doch, daß der intermediäre Kohlehydratstoffwechsel bei der enorm starken Fett-Lipoid-einlagerung und der dadurch bedingten Reduktion des Leberparenchyms zum mindesten quantitativ, wenn nicht sogar qualitativ stark gestört sei.

Für den Kohlehydratstoffwechsel gilt dies auf jeden Fall nicht in stärkerem Ausmaße, in dem sich weder eine kaum nennenswerte quantitative, noch überhaupt eine qualitative Störung nachweisen ließ.

Trotz diesem negativen Ausfall der Untersuchungen in bezug auf den Kohlehydratstoffwechsel glauben wir doch, darauf deuten ja einige oben angewandte Untersuchungen hin, daß die Quantität des Glykogens in der Leber gegenüber derjenigen des Normalen sehr stark verringert ist, daß aber diese Verringerung, trotz einem erhöht angenommenen Grundumsatz (s. dort) durch die angestellten Untersuchungen nur in geringem Maße nachweisbar war; dies wahrscheinlich darum, weil die ganze Muskulatur stärkst atrophisch ist und darum nur ein äußerst kleiner Bruchteil ihrer normalen Funktion erfüllt. Durch diese Unterfunktion der atrophischen Muskulatur dürfte die relative Glykogenarmut der Leber verdeckt werden.

Unsere Untersuchungsergebnisse stimmen mit den Untersuchungen HAMBURGERs in seinem mit amaurotischer Idiotie kombinierten Falle überein. HAMBURGER fand normale Nüchternblutzuckerwerte von 70 bzw. 85 bis 99 mg-%. Ebenso erwiesen sich die Dextrose- und Lävulosebelastung als normal. Auch fand er weder Aceton noch Zucker im Urin, so daß HAMBURGER ebenfalls zum Schluß kommt, daß weder einer Schädigung der Glykogenese noch der Glykolyse vorliegt.

Die Nüchternblutzuckerspiegel wurden ferner noch bestimmt von KRAMER und THÖNES und ebenfalls als normal befunden. Ebenso zeigte auch die von Thönes angestellte Galaktosebelastung ein normales Verhalten. Untersuchungen anderer Autoren liegen nicht vor.

Zusammenfassend ist somit über den Kohlehydratstoffwechsel zu sagen, daß er gegenüber der Norm keine wesentliche Störung zeigt. Die bei gewissen Belastungen auftretenden, leicht vermehrten Schwankungen sind am ehesten durch eine leichte, relative Glykogenarmut der Leber, eventuell der Muskulatur zu erklären. Die absolut starke Glykogenarmut bleibt wegen der stark gestörten normalen physiologischen Muskelfunktion und der totalen Akinese verdeckt.

E. Die Mineralbilanz.

Das mineralische Blutbild zeigt sowohl im 21. wie auch im 25. Monate absolut normale Verhältnisse. Es fanden sich im:

	21. Monat	25. Monat
P	4,5 mg-%	4,8 mg-%
Ca	10,6	10,1
Mg	3,5	3,2
Na	310	305
K	18,1	—
Cl	288	296

Aus der Tabelle 7 ist zu ersehen, daß in der ersten Periode mit einer leichten Gewichtszunahme eine positive Bilanz für Na⁰, K⁰ und Cl¹ besteht. Wir dürfen diese positiven Bilanzen wohl zu einem Teile auf die geringe Wasseraufnahme (50 g) beziehen, müssen aber, da ja wesentlich mehr Äquivalente Mineral gestapelt werden als der geringen Wasseraufnahme entspricht, annehmen, daß es zur Hauptsache wohl zu einer trockenen Retention von Mineralien gekommen ist. Auffallend ist die negative Bilanz von Ca⁰⁰ und P^{'''}. Der Ca⁰⁰-Verlust muß wohl als Symptom eines Stillstandes bzw. eines leichten Abbaues der Knochensubstanz

Tabelle 7. Mineralbilanz des Niemann-Pickfalles.

Datum	Nahrung	Einnahmen					Ausgaben					Bilanz				
		Ca	Na	K	P	Cl	Ca	Na	K	P	Cl	Ca	Na	K	P	Cl
2. 11.	3000 Kuhmilch + 140 Zucker + 800 Tee und Gemüse	2618	1725	14049	1837	2220	2667	979	13262	2031	3132	-49	746	787	-194	88
3. 11.																
4. 11.																
5. 11.																
6. 11.																
7. 11.	3027 Vollmilch + 140 Zucker + 800 Tee und Gemüse	2778	2240	14010	1608	1905	2761	1236	16580	1109	1750	+17	1004	-2570	+499	+150
8. 11.																
9. 11.																
I. + II. Periode		5396	3965	28059	3445	4125	5428	2215	29842	3140	3882	-32	+1750	-1783	+305	+243

gedeutet werden, was sich ja auch mit dem histologischen und röntgenologischen Bilde der Osteoporose deckt. Die negative Phosphorbilanz wird zur Hauptsache die gleiche Ursache haben.

Die zweite Periode, die sich unmittelbar an die erste anschloß, zeigt trotz Gewichtsstillstandes eine leicht positive Bilanz für P''' . Gerade die Phosphorbilanzen dürften zur Hauptsache nicht nur durch die Vorgänge im Knochen, sondern durch Phosphorbildungen in den Phosphatiden bedingt sein. Fernerhin ist in der zweiten Periode die ausgesprochen stark positive Na^0 -Bilanz auffallend, während die K^0 -Bilanz einen stark negativen Ausschlag zeigt. Auch hier spricht die positive Cl' -Bilanz ohne Gewichtszunahme, d. h. ohne Wasserretention für eine trockene Retention.

Sehen wir uns nun den Durchschnitt der Bilanzen beider Perioden an, so zeigt sich eine deutliche, wenn auch leicht negative Bilanz für Ca^{00} . Dieser Befund dürfte sich decken mit der Aschenanalyse des Knochens, welche eine starke Verarmung ergibt, die, wie wir annehmen, durch Verdrängung des Ca^{00} -reichen Knochengewebes durch Lipoidsubstanzen zustande kommt. Die deutlich positive Phosphorbilanz ist sicher durch komplexere Vorgänge zu erklären und zur Hauptsache wohl nicht nur auf das Knochengewebe zu beziehen. Die Knochen erwiesen sich in den Organanalysen wohl P''' -arm, dafür zeigte aber die Haut einen offensichtlicheren P''' -Reichtum. Auch dürfte das reichliche Lipoidgewebe mit schuld an einer positiven Phosphorbilanz sein. Auffällig ist in der Gesamtbilanz fernerhin die stark negative Bilanz von K^0 und die stark positive Bilanz von Na^0 . Das richtige Verhältnis zeigt uns aber erst die Umrechnung der Bilanzen in Milligramm auf Milligrammäquivalente, welche für $Na^0 = + 76$, für $K^0 = - 46$ ist, also einen positiven Überschuß an 30 Milliäquivalenten Kationen, welcher in Beziehung steht zu der positiven Cl' - und P''' -Bilanz. Während des Gesamtverlaufes der Krankheit können wir aber kaum eine so dauernd stark positive Na^0 -Bilanz und besonders nicht eine dauernd so starke negative K^0 -Bilanz annehmen. Es müssen in der Untersuchungsperiode wenigstens für Na^0 und K^0 temporär bedingte spezielle Verhältnisse vorliegen. Zeigen doch die Organanalysen des Niemann-Pickfalles, verglichen mit denjenigen eines gesunden Kindes, nur in der Haut eine wesentliche Na^0 -Anreicherung, sonst in allen Organen aber eine Verarmung, besonders auch in der Muskulatur. Und umgekehrt ist der Kaliumgehalt der Haut ebenfalls wesentlich größer als derjenige des Normalfalles, und die Muskulatur zeigt nur eine sehr geringgradige Verarmung an K.

Zusammenfassung.

Es darf wohl aus der 8tägigen Mineralbilanz mit aller Vorsicht geschlossen werden, daß zu Beginn der Erkrankung, genauer gesagt, solange Wachstums- und Gewichtsanstieg vorlagen, alle Mineralbilanzen positiv waren, daß vom Augenblick des Gewichtsstillstandes an die Bilanzen für Ca^{00} dauernd leicht negativ wurden, da das Hauptdepot für Ca^{00} nicht mehr weiter wuchs, sondern eher durch Schwund des Ca -reichen Knochengewebes kleiner wurde, d. h. Ca^{00} verlor. Die Bilanzen der übrigen Mineralien werden zu verschiedenen Zeiten, abhängig von einer leichten Gewichtszunahme, d. h. Wasseransatz oder Wasserverlust, bald positive, bald negative gewesen sein, wobei wir wegen der trockenen Retention der Mineralien in der Haut und zum Teil auch in der Muskulatur und normal bleibenden Blutmineralgehaltes, trotz Gewichtsstillstand und trotz Abnahme des Mineralgehaltes in anderen Organen eine leicht positive Gesamtbilanz für unseren Niemann-Pickfall für die Zeit vom Gewichtsstillstande an bis zum erst prä mortal einsetzenden Gewichtssturze annehmen möchten.

Auffallend bleibt der starke Unterschied in der Na^0 - und K^0 -Bilanz der untersuchten Periode: starke Na^0 -Retention, stark negative K^0 -Bilanz. Ähnliche Verhältnisse liegen bei nephrotischen Prozessen vor (eigene, noch nicht veröffentlichte Untersuchungen), wo eine trockene Retention der Na^0 stattfindet bei ungehinderter, bisweilen sogar stark

überschießender K⁰-Ausschwemmung. Dies dürfte mit Besonderheiten im Wasserstoffwechsel bei NIEMANN-PICKScher Erkrankung in Zusammenhang stehen.

F. Die Organanalysen.

Die Organe wurden bei 100° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, dann aliquote Teile mit HNO₃ + H₂O₂ feucht verascht. Die Mineralbestimmungen erfolgten nach den von uns schon andern Ortes angeführten Methoden (38, 39). Die in Tabelle 8 angeführten Zahlen beziehen sich auf 100 g Trockensubstanz des Niemann-Pickfalles und eines gleichschweren, an toxischer Pneumonie akut verstorbenen Kindes.

Tabelle 8. Mineralgehalt verschiedener Organe.

	Normalkind mg	Niemann-Pick mg		Normalkind mg	Niemann-Pick mg
1. Knochen.			4. Haut.		
P	9600	3540	P	325	1035
Ca	22400	14600	Ca	158	120
K	785	132	K	338	796
Na	768	680	Na	277	510
Mg	315	31	Mg	22	7
2. Knorpel.			5. Zähne.		
P	1614	500	P	168	142,5
Ca	1630	580	Ca	620	524,0
K	1630	719	K	14	7,5
Na	2390	1855	Na	9	3,0
Mg	65	8,8	Mg	4	1,01
3. Muskulatur.			6. Leber.		
P	1075	431	P	600	520,0
Ca	142	92,4	Ca	105	58,6
K	1580	1300	K	620	480,0
Na	734	436	Na	440	370,0
Mg	59	—	Mg	Spur	0
			Cu	18,9 γ	40 γ

a) Knochen. Nach der Tabelle 8 zeigen die Knochen (Tibia und Fibula) eine starke Abnahme ihres Gehaltes an Mineralien, die man wohl in Parallele setzen muß mit den röntgenologisch erhobenen Befunden einer Osteoporose. Der Knochen war auf Schnitt scheinbar weniger hart als die Knochen des Normalfalles. Ebenso zeigten die mikroskopischen Bilder kleine zarte Knochenbälkchen, eine relativ dünnere Corticalis mit einer relativ großen Markhöhle. Die Verminderung des Calcium-, Magnesium- und Phosphorgehaltes ist zur Hauptsache der Ausdruck für eine Verarmung des Knochengewebes an diesen Substanzen, während die Abnahme von Kalium und Natrium wohl zum größten Teil auf die Verdrängung des normalen blutreichen Knochenmarkes durch ein blutarmes Lipoidmark zu erklären ist. Auffallend ist die sehr starke Abnahme des Phosphorgehaltes, was vielleicht als Ausdruck einer Änderung in der Relation Ca : PO₄ : CO₃ der Zusammensetzung der Knochensalze zu deuten ist. Wir hätten hier ähnliche Verhältnisse wie bei einer anderen infantilen Speicherungskrankheit, der Osteosklerose Albers-Schönberg, wo die Relation Ca : PO₄ : CO₃ ebenfalls verschoben wird, hier allerdings durch eine abundante Erhöhung des Calciumgehaltes. (Noch unveröffentlichter Befund.)

b) Der Knorpel zeigt ebenfalls starke Abnahme des Mineralgehaltes. Die Abnahme von Phosphor und Calcium ist hier gleichmäßig betroffen.

Auch die Muskulatur ist wesentlich mineralärmer, was wohl zur Hauptsache durch die Verdrängung der Muskelfibrillen durch Schaumzellen bedingt sein dürfte.

c) Die Haut zeigt einen auffallenden Mineralreichtum. Wir möchten ihn damit erklären, daß die Haut das am ganzen Körper durch Lipoideinlagerungen am wenigsten betroffene Gewebe ist. Die Haut vermag darum einen normalen Ansatz der Mineralien als einziges Organ des kranken Körpers noch zu gewährleisten, und der Organismus lagert nun zum Schutze des Lebens nicht nur die normale Mineralmenge ein — die Haut wird mit Mineralien überladen, als Mineraldepot benützt, durch welches die normalen Reaktionen des Stoffwechsels gewährleistet werden.

d) Auch die Zähne zeigen wie das Knochengewebe eine deutliche, wenn auch nicht sehr hochgradige Mineralverarmung. Die Zähne waren auf Schnitt auffallend weich gegenüber normalen, auch zeigten sie ja klinisch zunehmend starke Caries und Schmelzdefekte.

e) Die Leber zeigt eine beträchtliche Abnahme in ihrem Kalium- und Natriumgehalt, was am ehesten mit ihrem stark verminderten Saft- und Blutgehalte in Zusammenhang stehen dürfte. Auffallend wenig stark ist der Phosphatgehalt herabgesetzt. Dies darf wohl in Zusammenhang mit dem äußerst hohen Phosphatidgehalt des Organes gebracht werden, der nach den Analysen KLENKS 30% der Trockensubstanz beträgt.

Von GERLACH wurde in der Leber 40 γ Kupfer in 1 g Feuchtsubstanz gefunden, eine Menge, die weit über den Durchschnitt von 18,9 γ Kupfer dieses Alters steht. GERLACH deutet diese Erhöhung des Kupfergehaltes, wie diejenige bei Lebercirrhosen, als Ausscheidungsstörung, im Niemann-Pickfalle verursacht durch die Lipoideinlagerungen.

Zusammenfassend kann über die Analysen der Organe gesagt werden, daß sich die Lipoideinlagerungen in allen Organen durch eine Abnahme der Mineralstoffe auswirkt. Diese Verminderung der Mineralstoffe ist wohl in erster Linie auf die Veränderung des normalen, an Mineral und Zelleiweiß reichen Gewebes durch Mineral- und eiweißärmere Lipidsubstanzen zurückzuführen. Ein zelluläres Unvermögen zum Mineralansatz, wie dies zum Beispiel bei der Rachitis auf Grund einer allgemeinen Stoffwechselstörung der Fall ist, glauben wir ausschließen zu dürfen, zeigt doch gerade die Haut, die im Vergleich zu den anderen Organen arm ist an Lipoideinlagerungen, ein sehr gutes Retentionsvermögen. Ob wir aus diesem Verhalten der Haut auch auf ein gutes Retentionsvermögen des restierenden nicht veränderten Gewebes der übrigen Organe schließen dürfen, können wir nicht mit Sicherheit entscheiden. Wir möchten es aber mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen, und zwar aus den folgenden Gründen: die in der Leber, im Pankreas, im Knochenmark noch vorhandenen gesunden Zellen gewährleisten trotz ihrer sehr starken Massenverminderung völlig normale quantitativ-qualitative vitale Reaktionen (Blutzucker, Verdauung, Stickstoffresorption usw.). Aus der normalen Erledigung dieser Funktionen dürfen wir wohl auch mit größter Wahrscheinlichkeit auf normale Reaktion im Mineralansatz des übrigbleibenden, allerdings tagtäglich immer mehr und mehr zusammenschmelzenden gesunden Gewebes schließen. Die Haut, als am wenigsten geschädigtes Organ, ist, wie oben erwähnt, sogar zu einer kompensierenden Überfunktion fähig.

G. Der Wasserstoffwechsel.

Der in einer 8tägigen Periode untersuchte Wasserhaushalt zeigte die in Tabelle 9 zusammengefaßten Verhältnisse.

Wir verweisen in bezug auf die Wasserbestimmung im Stuhl auf unsere anderswo mitgeteilte Methodik.

Es ergibt sich daraus die interessante Tatsache, daß bei unserem Kinde die Perspiratio insensibilis genau 70% der aufgenommenen Wassermenge ausmacht, während die Ausscheidung durch Stuhl (85% Wassergehalt) und Urin bei einem als reines Wasser berechneten Ansatz von 50 g 29,5%

Wassereinnahme beträgt. Die eingenommene Flüssigkeitsmenge pro Kilogramm Körpergewicht beträgt 135 g bei etwa 84 cal/kg, normaler Temperatur und mehr oder weniger absoluter Muskelruhe.

Tabelle 9.

Flüssigkeitszufuhr	7627 ccm
Flüssigkeitsausfuhr	Urin 2000 ccm
	Stuhl 256 „
	<u>2256 „</u>
	5371 ccm
Gewichtszunahme	50 „
Perspiration insensibilis	<u>5321 ccm</u>

Nehmen wir die Zahlen, die für den normalen Säugling bei der gleichen Flüssigkeits- und Calorienzufuhr von BROCK gegeben werden: bei 140 g/kg Flüssigkeitszufuhr und etwa 90 cal/kg beträgt die Perspiratio insensibilis 36—38 %, die Ausfuhr im Harn und Kot etwa 60 %. Es liegen demnach bei unserem Kinde ziemlich genau die entgegengesetzten Verhältnisse wie beim Normalen vor.

Wir haben bei Besprechung des klinischen Befundes schon erwähnt, daß das Kind äußerst stark schwitzte und ihm darum das Hemdchen mehrmals täglich gewechselt werden mußte. Wir glauben, daß das übermäßige Schwitzen zentral bedingt war durch die bestehenden pathologischen Veränderungen des Zentralnervensystems und daß sich daraus ebenfalls der hohe prozentuale Anteil der Perspiratio insensibilis an der Gesamtflüssigkeitsausfuhr erklären läßt. Es liegen hier Verhältnisse vor, wie sie bei gewissen Fällen cerebraler Kinderlähmungen getroffen werden mit ihren zentral bedingten starken Schweißbildungen.

H. Der Grundumsatz.

Wir konnten leider in Ermangelung der geeigneten Apparatur für Säuglinge keine direkte Basalstoffwechselbestimmung vornehmen.

Wir dürfen aber wohl aus der hohen Calorienzufuhr, der für die Perioden normalen Stickstoffretention von 50 mg/kg, der normalen Fettresorption und der nur geringen Gewichtszunahme von 50 g schließen, daß der Basalstoffwechsel bei dem den ganzen Tag mehr oder weniger absolut ruhigen Kind eher erhöht, auf keinen Fall erniedrigt war.

Einen Grund mehr, und vielleicht der überzeugendste, des sicher vorliegenden erhöhten Basalstoffwechsels wird in der durch die stark erhöhte Perspiratio insensibilis stark vermehrten Wärmeabgabe zu suchen sein. Dieser Zusammenhang erhellt der Vergleich mit den Zahlen, die LEWINE, KELLY und WILSEN (zit. nach BROCK) geben, die zeigen, daß die Perspiratio insensibilis beim Säugling basal 22 g/kg, im Bette schlafend und ernährt 35 g/kg und bei natürlichem Verhalten im Bett 56 g/kg ergibt, und daß andererseits der Grundumsatz durch vermehrten Wärmeverlust durch die Haut, d. h. vermehrter Perspiratio insensibilis, entsprechend erhöht wird.

Daraus ist für unseren Fall Bernhard B. zu folgern, daß wegen der sehr bedeutenden Erhöhung der Perspiratio insensibilis von 35 g/kg auf 70 g/kg der Grundumsatz unseres Patienten auch ganz beträchtlich erhöht sein muß.

Tabelle 10. Urinverhältnisse bei Niemann-Pick und Normalkind.

Nr.	Niemann-Pick.						Normalkind.							
	p _H	NH ₃ -N %	A.O.S.	Ges.-N	P mg	Cl mg	A	p _H	NH ₃ -N %	A.O.S.	Ges.-N	P mg	Cl mg	A
1.	7,4	3,80	106	3000	192	414	0	6,8	3,7	96	2500	254	814	59
2.	7,0	2,79	100	2508	180	348	3	6,8	3,76	110	3360	319	760	42
3.	6,8	3,28	91	1706	150	420	87,5	6,8	5,55	120	1890	288	790	39
4.	7,3	2,04	76	1380	139	449	0	6,8	5,22	114	1990	300	540	27
5.	7,6	2,86	103	1320	142	332	0	6,8	6,94	80	1500	285	650	27,5
6.	7,2	3,56	120	1539	100	337	0	6,8	11,40	91	1665	284	472	27,5
7.	8,3	3,31	96	2008	171	433	0	7,5	7,55	110	2030	309	636	—
8.	7,7	3,20	139	1990	136	340	0	6,8	6,09	124	2300	357	680	9
9.	7,0	2,96	100	1875	170	478	6	6,8	5,95	112	2340	297	645	35
10.	7,2	3,92	100	1386	114	430	9	6,8	4,86	100	2800	350	875	35
11.	7,0	3,22	100	1596	183	592	8	7,3	6,55	112	2822	417	956	0
Durchschnittswerte	7,45	3,26	103 14/kg	263/kg	22,3/kg	59,4/kg	0,57/kg	6,85	6,12	108 14/kg	382/kg	52/kg	118,6	4,5/kg

Wie die Erhöhung der Perspiratio insensibilis, nehmen wir auch die Erhöhung des Grundumsatzes als zentral bedingt an, d. h. erhöht durch die zentral bedingte erhöhte Perspiratio insensibilis.

I. Die Stoffwechselrichtung. (Hierzu Tabelle 10.)

Wir haben bei der Erwähnung des NH₃-Koeffizienten schon darauf aufmerksam gemacht, daß er verständlicherweise zu Zeiten durch das Brechen des Patienten stark beeinflußt wurde. Die in der Tabelle 10 angeführten Beobachtungen und Daten stammen von Perioden, in welchen nicht erbrochen wurde, wo also die NH₃-Ausscheidung und eine p_H ungetrübte Verhältnisse bieten.

Aus der Tabelle 10 ergibt sich, daß der Niemann Pick eine dauernd alkalische Urin-p_H (der Durchschnitt über p_K berechnet!) von 7,45 aufweist, während das Normalkind bei ungefähr der gleichen Stickstoffzufuhr pro Kilogramm Körpergewicht eine p_H von 6,85 zeigt.

Die Titrationsacidität ist aus diesem Grunde beim Niemann-Pick sehr gering oder gleich 0, d. h. es ist meist kein Säureüberschuß vorhanden. Der NH₃-N-Koeffizient zeigt, mit dem Normalkinde verglichen, ebenfalls sehr niedrige Werte. (Im Durchschnitt 3,26 gegen 6,12.)

Aus diesen Daten ergibt sich wenigstens für den Urin eine alkalotische Stoffwechselrichtung.

Welches können nun die Gründe dieses alkalotischen Urinbefundes sein? Die Kost, Kuhvollmilch, läßt einen alkalotischen Urin infolge basenreicher Ernährung ausschließen. Auf dies weist ja auch schon der Vergleich mit dem Normalkinde bei ungefähr gleicher Kost hin, welches Kind eher einen leicht acidotischen Urinbefund zeigt mit hohem Gesamtsäurekoeffizienten. Eine zweite Ursache, die Spasmophilie, als Grund

einer alkalotischen Stoffwechselrichtung ist auszuschließen, da ja, wie schon erwähnt, keine Anzeichen von Rachitis vorlagen und ohne diese auch keine Spasmophilie vorkommen kann. Als drittes bleibt übrig, den Grund der Urinalkalose in der schon erwähnten Hyperpnoe zu suchen. Es sei darum im folgenden zur weiteren Klärung die Stoffwechselrichtung im Blute untersucht.

Bei einer Hyperpnoe finden wir im Blute primär eine Erniedrigung der CO_2 -Spannung. Dieses Absinken führt auch zu einer Verringerung des BHCO_3 , d. h. das kompensierte CO_2 -Defizit führt zu einer kompensatorischen Alkaliausschwemmung aus dem Blute, solange bis das Säure-Basengleichgewicht wieder einigermaßen hergestellt ist. Die Niere bekämpft nun die durch die CO_2 -Verarmung drohende intermediäre Alkalose durch Ausscheidung eines alkalischen Urins. Die Zeichen der mehr oder weniger kompensierten hyperpnoeischen Blutalkalose sind leichte Verschiebung der pH nach der alkalischen Seite und deutliche Verminderung der Alkalireserve.

Beides haben wir nun im Blute des Niemann-Pick nachweisen können. Das Blut- pH wurde an zwei verschiedenen Tagen im Nüchternblute zu 7,4 und 7,42 befunden, gemessen mit der stehenden Wasserstoffelektrode nach MICHAELIS. Die Alkalireserve betrug 42 und 44 Vol.-% CO_2 . Beide Daten sprechen für eine hyperpnoeische Blutalkalose.

Somit sind im Blute die Bedingungen für einen alkalotischen Urin erfüllt: ein kompensiertes CO_2 -Defizit, welches eine alkalotische intermediäre Stoffwechselrichtung bedingt, aus welcher zur Erhaltung des Säure-Basengleichgewichtes ein Urin von alkalotischem Charakter resultiert. Unter diesen geschilderten Verhältnissen einer alkalotischen Blut- bzw. Stoffwechselrichtung ist nun weiterhin auffallend die relativ hohe Ausscheidung organischer Säuren (14 ccm n/10 HCl pro Kilogramm; berücksichtigt ist der CO_2 -Fehler). Wir erwarten doch unter den gegebenen Bedingungen eine etwas niedrige organische Säureausscheidung. Nach der Literatur müßte bei einer Urin-N-Ausscheidung von 0,300 g pro Kilogramm Körpergewicht etwa eine Menge von 6,6 ccm 0,1 n/kg ausgeschieden werden.

Ich glaube in unserem Falle die hohe A.O.S. als eine anorganische Säureersparnis deuten zu müssen. Wenn wir die Urinphosphorzahlen des Niemann-Pick und des Normalkindes bei ungefähr gleicher Zufuhr betrachten (Tabelle 10), so zeigt sich für den Niemann-Pick eine ganz wesentlich verminderte P-Ausscheidung im Urin. Diese Verminderung des Urin-P kommt durch eine stark über die Norm vermehrte Stuhl-P-Ausscheidung zustande. Während der Phosphor beim Normalkinde zur Hauptsache durch den Urin und nur zu einem geringen Teile durch den Stuhl ausgeschieden wird, so ist beim Niemann-Pick ein völlig umgekehrtes Verhältnis: der Hauptteil des Phosphors gelangt mit den Faeces zur Ausscheidung. Diese Umkehrung des Verhältnisses Urin-P/Stuhl-P dürfte durch die stark negative Calciumbilanz, d. h. die vermehrte Ausscheidung von Ca-Phosphaten im Stuhle bedingt sein. Ferner dürfte ein geringer Teil der P''' auch mit dem Schweiß zur Ausscheidung gelangen. Nach diesen Überlegungen spricht also die relativ vermehrte Ausscheidung organischer Säuren nicht gegen die angenommene Alkalose, da sie als anorganische Säureersparnis aufzufassen ist.

Die relative Alkalopenie infolge einer relativen CO_2 -Verarmung des Plasmas bzw. der Gewebe, zeigt sich wie schon ausgeführt in dem bei der Standardkost niedrigen CO_2 -Koeffizienten, und sie zeigt sich ganz besonders deutlich in den angeführten Belastungen des Stoffwechsels mit Stoffen, die die Ausfuhr vermehrter organischer Säureäquivalente bedingen, das sind die Zufuhr von Eiweiß und einer körperfremden organischen Oxyisobuttersäure. Hier zeigt sich die relative Alkalopenie in einer über die Norm stark vermehrten Bildung von NH_3 (sowohl absolut als auch prozentual) gegenüber dem Normalkinde (Tab. 4 und 5).

Die bei der Oxyisobuttersäure auftretende Verschiebung der Urin- pH ins Alkalische (statt in das Saure) zeigt weiterhin, wie die Verhältnisse durch die zentral bedingte, durch histopathologische Veränderungen völlig fixierte Hyperpnoe und durch die Lipoidlagerungen bedingte Gewebsschädigungen kompliziert werden.

Über die Stoffwechselrichtung im Gesamtorganismus kann aus all diesen Erwägungen heraus zusammenfassend das Folgende geschlossen werden:

1. Die Hyperpnoe ist die Folge einer histopathologischen zentralen Gewebsveränderung.
2. Diese „fixierte“ Hyperpnoe bedingt eine CO_2 -Verarmung des Blutes und der Gewebe und eine relative Alkalopenie.

Tabelle II. Stickstofffraktionen bei Eiweißbelastung.
Niemann-Pick.

Kost	Urin- menge	pH	Ge- samt- N		NH ₃ -N		Harnstoff-N		Harnsäure- N		Gesamt- kreatin-N		NH ₄ -Säure- N		A. O. S. ccm n/10	P mg	Cl mg	Titra- tions- acidität
			mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%				
Standardkost	250	7,5	1570	5,1	1000	63,8	32,9	2,1	70	4,95	87	5,36	104	290				-10
"	400	7,7	1620	5,2	1350	83,5	48,6	2,3	—	—	95	5,65	105	453				-44
" + 50 g Larosan	240	8,6	1680	16,7	1350	80,4	17,5	1,7	61	6,0	63	6,16	98	358				-82
" + 50 g "	225	8,4	1020	3,8	920	90,0	20,0	1,8	72	2,58	77	2,78	107	342				-30
" + 50 g "	230	7,2	2780	2,9	2620	94,0	38,0	0,8	92	2,15	101	2,33	130	415				+10
"	230	8,5	4525	15,6	3940	87,0	35,0	1,25	82	2,92	175	6,25	130	450				
"	360	7,4	2800	3,8	2000	89,0	53,0	1,76	118	3,97	84	2,80	300	414				± 0
"			2770		2770	92,0	40,0	1,59					106					
Normalkind.																		
Standardkost	540	6,6	1870	4,12	1630	83	26,6	1,37	53	2,88	126	6,74	115	599				+42
"	630	6,8	2680	3,56	1770	66	29,4	1,09	58	2,97	73,4	2,74	89,5	594				+42
" + 50 g Larosan	600	7,4	2520	4,85	2310	92	27,6	1,09	48	1,93	126	5,0	134	702				+18
" + 50 g "	590	7,0	2700	5,2	2420	89	19,5	0,72	67	2,10	135	6,14	110	238				+33
" + 50 g "	570	6,8	4400	4,05	4070	92	35,0	0,79	73	1,06	168	3,82	204	276				+42
"	700	6,8	4400	3,56	3940	89	34,0	0,77	101	2,30	128	2,91	154	277				+59,5
"	600	6,8	2500	3,7	2270	90	29,6	1,18	80	3,20	119	4,76	96	254				+59,9
"														690				+42

3. Demzufolge wird der drohenden intermediären Alkalose durch die Ausscheidung eines stark alkalischen Urins begegnet (Tabelle 10).

4. Dieser regulativ ausgeschiedene alkalische Urin zeigt eine hohe p_{H} , einen niedrigen $\text{NH}_3\text{-N}$ -Coeffizienten und eine äußerst geringgradige Titrationsacidität.

5. Die relative Alkalopenie zeigt sich in Stoffwechselbelastungen mit zunehmender Neigung zur Säuerung (Eiweiß, körperfremde organische Säuren) in einer gegenüber dem Normalen stark vermehrten absoluten und relativen NH_3 -Ausscheidung (Tabelle 11 und 4).

6. Die relativ hohe Ausscheidung organischer Säuren (A.O.S.) im Urin wird als anorganische Säureersparnis gedeutet, da die P''' zur Hauptsache mit den Ca^{00} im Darne ausgeschieden werden (Tabelle 7).

6. Die chemische Untersuchung der Phosphatide und anderer Lipide des Gehirns, der Leber und der Milz.

Über Versuche zur näheren Charakterisierung der Inhaltssubstanz der Niemann-Pickzellen durch die chemische Untersuchung der einzelnen Organe ist schon wiederholt im Schrifttum berichtet worden. Schon zu einer Zeit als die Verschiedenheit des Krankheitsbildes von der Spleno-hepato-megalie, Typus Gaucher, noch nicht scharf erkannt war, hat SIEGMUND den überraschend hohen Phosphatidgehalt von Milz und Leber festgestellt. Dieser Befund konnte dann später vielfach bestätigt werden (BRAHN und PICK, BLOOM und KERN, CORCAN u. a., EPSTEIN und LORENZ, SOBOTKA u. a.).

Was nun die Natur dieser Phosphatide betrifft, so wurde auf Grund der eingehenderen Untersuchungen von EPSTEIN und LORENZ bisher angenommen, daß es sich im wesentlichen um solche vom Typ des Lecithins (Lecithin, Kephalin), d. h. um Glycerinphosphatide, handelt. Allerdings haben EPSTEIN und LORENZ bereits darauf hingewiesen, daß daneben auch andere, noch nicht näher charakterisierte Phosphatide vorkommen. Zu demselben Ergebnis kommen auch SOBOTKA u. a., doch sollen nach ihnen auch noch Cerebroside, und zwar Kerasin, in Milz und Leber in nicht unbeträchtlichen Mengen nachzuweisen sein.

A. Extraktionsmethode.

Im vorliegenden Fall erfolgte die Aufarbeitung der Organe in etwas anderer Weise wie es EPSTEIN (1931) als besonders zweckmäßig empfohlen hat. Dieser trocknet das fein zerhackte Organ im warmen Luftstrom und extrahiert dann das Trockenpulver nacheinander mit Äther und Alkohol. Da die Glycerinphosphatide infolge ihres Gehaltes an ungesättigten, teilweise hoch ungesättigten Fettsäuren sehr luft- bzw. sauerstoffempfindlich sind, wird das Trocknen des Organbreis im Luftstrom besser unterbleiben. Dementsprechend wurden hier die frischen, in kleine Stücke zerschnittenen Organteile in Aceton eingelegt und bis zur weiteren Aufarbeitung, die erst nach einigen Monaten erfolgte, in Aceton unter Luftausschluß aufbewahrt.

Auch bei der anschließenden Aufarbeitung wurde stets darauf geachtet, daß das Material möglichst wenig der Einwirkung des Luftsauerstoffs ausgesetzt war. Aus den Gefäßen verdrängte man die Luft durch Einleiten von Kohlendioxyd. Nach Abgießen der Aufbewahrungsflüssigkeit wurden die Organteile durch eine Fleischhackmaschine getrieben und nacheinander mit Aceton, Äther und einem Gemisch von Chloroform und Methylalkohol (1 : 3 Volumteilen) extrahiert. Der Acetonextrakt enthielt im wesentlichen Fett bzw. Cholesterin, der Ätherextrakt die Glycerin-

phosphatide und der Chloroform-Methylalkoholextrakt das Sphingomyelin. Doch ist damit noch keineswegs eine auch nur annähernde Trennung der verschiedenartigen Substanzen erzielt.

Während die beiden ersten Extraktionen im Soxhletapparat vorgenommen wurden, erfolgte die mit Chloroform-Methylalkohol so, daß das getrocknete Organpulver zunächst $\frac{1}{2}$ Stunde mit 50—70 Volumteilen des Lösungsmittels ausgekocht wurde (Fraktion a), erst im Anschluß daran wurde im Soxhletapparat weiter extrahiert (Fraktion b).

Das in die Acetonextrakte übergegangene Sphingomyelin schied sich schon während der Extraktion an den Wandungen des Extraktionskolbens ab. Nach Abgießen der Flüssigkeit wurde die Substanz zur Entfernung von etwa vorhandenen Glycerinphosphatiden in Äther suspendiert und durch Zentrifugieren wieder abgetrennt. Die Acetonlösungen wurden soweit eingengt, bis das Aceton fast vollständig entfernt war. Dann nahm man das auf der im Kolben zurückgebliebenen wäßrigen Lösung schwimmende Öl mit Äther auf, engte die vereinigten ätherischen Lösungen der Acetonextrakte stark ein und fällte den Hauptteil der darin vorhandenen Glycerinphosphatide mit Aceton aus. Aus der zur Entfernung des Äthers etwas eingengten und wieder mit Aceton verdünnten Lösung konnte dann schließlich der letzte Rest von Glycerinphosphatiden durch Fällung mit einer alkoholischen Lösung von Calciumchlorid nach SNIDER und BLOOR entfernt werden. Die Acetonlösung hinterließ nach Abdampfen des Lösungsmittels die Fett- bzw. Cholesterinfraktion, die noch durch Aufnehmen in Äther und Ausschütteln der ätherischen Lösung mit Wasser gereinigt wurde.

Das in den Ätherextrakt übergegangene Sphingomyelin schied sich beim Abkühlen der ätherischen Lösung auf 0° ab und wurde durch Zentrifugieren entfernt. Aus der stark eingengten ätherischen Lösung fällte man dann die Glycerinphosphatide mit Aceton aus. Der Rest der in Lösung verbliebenen Phosphatide und das etwa auch hier noch vorhandene Fett bzw. Cholesterin wurde wie oben gewonnen.

Der Hauptteil des Sphingomyelins fand sich im Chloroform-Methylalkoholextrakt. Die Lösung wurde im Vakuum stark eingengt und mit Aceton versetzt, wodurch die gelösten Substanzen bis auf einen zu vernachlässigenden Rest ausfielen.

B. Ergebnis.

Auf diesem Wege erhielt man 3 Fraktionen: 1. Fett- bzw. Cholesterinfraktion, 2. Glycerinphosphatide, 3. Rohsphingomyelin. Die folgende Aufstellung gibt Aufschluß über die aus den verschiedenen Organen erhaltene Ausbeute.

Eine Gegenüberstellung des für die Niemann-Pickorgane von anderer Seite festgestellten Gesamtposphatidgehalts mit den im vorliegenden Fall gefundenen Werten (Tabelle 13) und den entsprechenden Werten der „Normalorgane“ (Tabelle 14) ergibt folgendes Bild.

Wie der Vergleich zeigt, sind die im vorliegenden Fall erhaltenen Zahlen niedriger als die meisten anderen. Immerhin liegen sie aber noch merkbar über dem Durchschnitt der für die Normalorgane gefundenen Werte.

Tabelle 12.

	Ausgangsmaterial		Fett- bzw. Cholesterinfraktion		Glycerinphosphatide		Rohsphingomyelin (bzw. Protagonfraktion)	
	frisch	Trockensubstanz	g	% ¹	g	% ¹	g	% ¹
	g	g						
Milz . .	370—390	53,7 ²	3,44	0,9	4,63	1,2	12,6	3,3
Leber . .	795—815	140,8 ²	12,3	1,5	16,4	2,0	34,7	4,3
Gehirn . .	570—620	69,7 ²	9,2 ³	1,5	11,8 ³	2,0	16,4	2,8

Tabelle 13. Niemann-Pickorgane. Gehalt an Gesamtphosphatiden in Prozent der frischen Organe.

	SIEGMUND	BRAHN und PICK	BLOOM und KERN	CORCAN u. a.	EPSTEIN und LORENZ (1932)	SOBOTKA u. a. (1932)		Vorliegender Fall
						a	b	
						Milz . .	6,4	
Leber . .	6,94	—	—	12,0	9,3	8,2	3,3	6,3
Gehirn . .	—	—	—	—	5,0	4,1	—	4,8

Tabelle 14. Normalorgane. Gehalt an Gesamtphosphatiden in Prozent der frischen Organe.

	Schwankungen bei verschiedenen Tierklassen (vgl. THIERFELDER und KLENK)	Säuglinge bzw. Kinder				
		SIEGMUND	BRAHN und PICK	BLOOM und KERN	EPSTEIN und LORENZ (1932)	SOBOTKA u. a. (1930)
Leber . .	1,0—4,9	—	—	—	0,9	2,5
Gehirn . .	3,8—6,0	—	—	—	2,5	—

C. Glycerin-Phosphatide.

Da in den meisten Organen (Gehirn macht eine Ausnahme), insbesondere in der Leber und sehr wahrscheinlich auch in der Milz, normalerweise der Gehalt an Glycerinphosphatiden annähernd gleichzusetzen ist dem an Gesamtphosphatiden, so ergibt sich, daß im vorliegenden Fall der Gehalt an Glycerinphosphatiden (vgl. Tabelle 12) gegenüber den Normalwerten offensichtlich nicht erhöht ist.

¹ In % des frischen Organs.

² Nicht eingerechnet sind die in das Aufbewahrungseton übergegangenen wasserlöslichen und mit Äther nicht ausschüttelbaren Anteile.

³ Menge der noch nicht phosphatidfreien Fett- bzw. Cholesterinfraktion 10,5 g. Da sie in der Hauptsache aus Cholesterin bestand, konnte sie infolge der Schwerlöslichkeit desselben in kaltem Aceton nach dem angegebenen Verfahren nicht phosphatidfrei gemacht werden. Nach dem Phosphorgehalt der Fraktion (0,51 % P) waren darin 1,3 g Phosphatide vorhanden, die hier abgezogen und der Fraktion der Glycerinphosphatide zugeschlagen wurden.

Damit muß auch noch die Frage erörtert werden, ob in den anderen Fällen, über die im Schrifttum bereits berichtet wurde, die Angaben über eine starke Anreicherung von „Lecithin“ in den Organen experimentell genügend gestützt sind. Mit Ausnahme des von EPSTEIN und LORENZ untersuchten Falles ist diese Frage ohne weiteres zu verneinen, und auch in jenem Falle liegen die Dinge doch nicht so ganz eindeutig, wie dies auf den ersten Blick erscheint. Die von LORENZ und EPSTEIN angewendete Methode zur Trennung von ungesättigten und gesättigten Phosphatiden nach S. FRÄNKEL führt nur unter gewissen Umständen (wie bei Gehirn, vielleicht auch bei N.-P.-Milz und N.-P.-Leber) zu einem einigermaßen brauchbaren Ergebnis. Bei den meisten Organen und Geweben versagt die Methode insofern, als die Phosphatide des Alkoholextrakts sich kaum wesentlich von denen des Ätherextrakts unterscheiden (vgl. THIERFELDER und KLENK). Dies dürfte insbesondere für Normalmilz und Normalleber gelten. Außerdem werden die Ätherextrakte der N.P.-Milz und N.-P.-Leber eine gewisse Menge von gesättigten Phosphatiden, die unter Umständen recht bedeutend sein kann, enthalten. Zieht man dann weiter noch in Betracht, daß der Glycerinphosphatidgehalt der Normalorgane, wenigstens bei Milz und Leber, zweifellos innerhalb beträchtlicher Grenzen schwanken kann, so erscheint es durchaus möglich, daß auch in diesem Falle der Gehalt an Glycerinphosphatiden noch innerhalb dieser Grenzen gelegen hat. Jedenfalls aber kann von einer Anreicherung um das Vielfache des Normalwertes nicht die Rede sein.

D. Sphingomyelin.

Die nach der oben beschriebenen Methode neben den Glycerinphosphatiden erhaltene, durch ihre Ätherunlöslichkeit sich auszeichnende zweite Phosphatidfraktion (Rohsphingomyelin), die den Hauptteil der Gesamtphosphatide ausmachte, bestand, wie die nähere Untersuchung zeigte, im wesentlichen aus Sphingomyelin. Die Reindarstellung der Substanz geschah bei den Milz- und Leberpräparaten auf folgendem Wege:

Das Rohprodukt wurde in dem etwa 10fachen Volumen heißen Methylalkohols gelöst und die Lösung mit einer kleinen Menge einer konzentrierten methylalkoholischen Lösung von Cadmiumacetat versetzt, wobei eine dem Sphingomyelin beigemengte Verunreinigung ausfiel. Aus der heißfiltrierten Lösung (Heißwassertrichter) entfernte man das überschüssige Cadmium durch Einleiten von Schwefelwasserstoff. Nach Abtrennung des ausgefallenen Cadmiumsulfids (Heißwassertrichter) wurde der Methylalkohol im Vakuum abgedampft und das zurückgebliebene Sphingomyelin wiederholt aus Essigester und Pyridin umkrystallisiert. Zuweilen machte das Umkrystallisieren aus Pyridin dadurch gewisse Schwierigkeiten, daß die Substanz sich in schwer filtrierbarer Form abschied. In diesem Fall wurde sie vorher in heißem Wasser emulgiert, durch Zugabe von Aceton wieder gefällt, abgesaugt und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

Bei dem Produkt aus Gehirn führte das oben beschriebene Verfahren infolge des Vorhandenseins einer zuckerhaltigen Substanz, die in den Produkten aus Milz und Leber fehlte, nicht zum Ziel. Nach dem Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Pyridin und nach der weiteren Reinigung mittels des Cadmiumacetatverfahrens entfernte man hier die zuckerhaltige Substanz nach LEVENE dadurch, daß man sie aus einer Benzin-Alkohollösung (5 : 1) des Phosphatids durch Zugabe von Alkohol ausfällte. Der Hauptteil des Sphingomyelins blieb dabei in Lösung. Es wurde aus der im Vakuum stark eingeengten Lösung mit Aceton gefällt. Die Substanz war völlig zuckerfrei.

Die so erhaltenen Sphingomyelinpräparate waren rein weiße, gut pulverisierbare, jedoch hygroskopische Substanzen. Die Löslichkeit entspricht in jeder Beziehung der des Sphingomyelins (leicht löslich in Methylalkohol, etwas schwerer in Äthylalkohol und Pyridin, schwer löslich in Essigester und praktisch unlöslich in Aceton und Äther. Die Substanzen krystallisieren aus Pyridin in kleinen Sphärolythen, die im polarisierten Licht das wohlausgebildete schwarze Kreuz zeigen. Bei der Gipsplattenprobe nach ROSENHEIM erscheinen die beiden Quadranten, deren Diagonale der α -Achse des Gipsplättchens parallel verläuft, blau, die beiden andern gelb. Das Sphingomyelin aus Normalgehirn verhält sich bei dieser Gipsplattenprobe genau ebenso. Der Schmelzpunkt ist nicht sehr scharf. Er liegt bei den verschiedenen Präparaten zwischen 207 und 215° (Braunfärbung). Doch beginnen die Substanzen schon zwischen 100—150° zu sintern (Übergang in den flüssig-krystallinen Zustand).

Auch auf Grund der elementaren Zusammensetzung der Präparate ist ein Zweifel darüber, daß es sich in der Tat um Sphingomyelin handelt, nicht möglich.

	Lignocero-sphingomyelin	$C_{47}H_{97}N_2PO_7$			
	ber. C	67,72	H 11,72	N 3,36	P 3,73
	Nervo-sphingomyelin	$C_{47}H_{95}N_2PO_7$			
	ber. C	67,88	H 11,53	N 3,37	P 3,74
	Stearo-sphingomyelin	$C_{41}H_{85}N_2PO_7$			
	ber. C	65,71	H 11,44	N 3,74	P 4,15
	Palmito-sphingomyelin	$C_{39}H_{81}N_2PO_7$			
	ber. C	64,96	H 11,19	N 3,86	P 4,31
Milz	gef.	66,5	11,8	3,66/3,60	3,95
Leber a ¹⁾	„	66,4	11,6	3,76/3,53	3,92
	b ¹⁾	67,1	11,6	3,51/3,61	3,76/3,98
Gehirn	„	65,8	11,6	3,61	4,19/4,10

Die Substanzen sind optisch aktiv. Eine Lösung in Chloroform-Methylalkohol zeigt Rechtsdrehung.

$$\text{Milz } [\alpha]_D = + 9,26^\circ \quad \text{Leber } [\alpha]_D = + 10,15^\circ \quad \text{Gehirn } [\alpha]_D = + 7,10^\circ.$$

Die im Schrifttum für Sphingomyeline verschiedener Herkunft angegebenen Werte schwanken zwischen $[\alpha]_D = + 5^\circ$ und $+ 8^\circ$. Für ein Sphingomyelinpräparat aus Normalgehirn wurde unter denselben Bedingungen wie oben der Wert $[\alpha]_D = + 4,10^\circ$ gefunden.

Die Ausbeute an gereinigtem Sphingomyelin betrug bei der Milz 7,0 g, bei der Leber 21,9 g und bei dem Gehirn 5,3 g. Es muß aber in Betracht gezogen werden, daß eine auch nur annähernd vollständige Abtrennung von den Begleitstoffen nicht möglich ist. Die tatsächlich vorhandene Menge wird also noch um ein beträchtliches größer sein.

Über den Sphingomyelingehalt der Normalorgane ist bis jetzt noch nichts Näheres bekannt. Er muß aber nach allem, was wir wissen, bei Leber und Milz als sehr klein angenommen werden. So wurden z. B. von E. KLENK und O. v. SCHOENEBECK aus 50 kg Rindsleber nur etwa 13 g eines Phosphatides von sphingomyelinartigem Charakter erhalten. Die Menge der Glycerinphosphatide betrug dagegen etwa 1800 g. Bei der Milz hat man vielleicht mit etwas höheren Werten zu rechnen, denn

¹ Zwei verschiedene Präparate.

E. WALZ erhielt aus 45 kg Rindermilz 120 g einer Lipoidfraktion, die man mit einiger Berechtigung als Rohsphingomyelin ansprechen darf. Die Menge des daraus schließlich isolierten reinen Sphingomyelins betrug aber auch nur 6 g, also weniger als im vorliegenden Fall aus einer einzigen Niemann-Pickmilz gewonnen werden konnte. Daß in den Säuglings- bzw. Kinderorganen die Verhältnisse wesentlich anders liegen, ist sehr unwahrscheinlich. Unter normalen Verhältnissen wird der Gehalt an Sphingomyelin gegenüber dem an Glycerinphosphatiden immer sehr klein sein. Bei den Niemann-Pickorganen besteht nach den vorliegenden Befunden der Hauptteil der Gesamtphosphatide dagegen aus Sphingomyelin. Der hohe Phosphatidgehalt dieser Organe muß im wesentlichen auf die überaus große Anreicherung dieses Phosphatids zurückgeführt werden.

Beim Gehirn liegen die Dinge insofern etwas anders als hier schon das Normalorgan verhältnismäßig viel Sphingomyelin enthält. Obgleich das Niemann-Pickgehirn ebenfalls einen sehr hohen Sphingomyelin-gehalt aufweist, ist die Steigerung gegenüber den Normalwerten infolgedessen doch sehr viel geringer. Immerhin dürfte es sich schätzungsweise noch um eine Steigerung auf das 2—3fache des Normalwertes handeln.

Bisher war über das Vorkommen von Sphingomyelin unter den Phosphatiden der N.-P.-Organe noch nichts Näheres bekannt. Soweit ersichtlich hat nur E. EPSTEIN (1931) diese Frage etwas eingehender behandelt. Er schreibt darüber wie folgt: „Da als einziges ätherunlösliches Diaminophosphatid der alkohollöslichen Lipoidfraktion, dessen chemische Zusammensetzung einigermaßen aufgeklärt zu sein scheint, das ätherunlösliche Sphingomyelin in Betracht käme, haben wir den Alkoholabdunstungsrückstand der ätherunlöslichen, alkohollöslichen Fraktion mit Aceton aufgenommen und gefunden, daß nur 0,19 g, somit nur 15 % des gesamten 1,22 g in 100 g Milztrockenpulver betragenden, nur alkohollöslichen Phosphors, dem Sphingomyelin entsprechend, in Aceton unlöslich sind. Da sich aber weiterhin gezeigt hatte, daß dieser Phosphor einer Verbindung mit einem Stickstoffverhältnis von annähernd 1 : 1 entspricht, so kann auch dieser Bruchteil des alkohollöslichen Phosphors für Sphingomyelin kaum in Frage kommen, dessen Stickstoff zu Phosphor sich mengenmäßig wie 2 : 1 verhalten müßte.“ In einer späteren Arbeit (1932), die sich auf die Phosphatide der Leber und des Gehirns seines Falles bezog, ist dieser überraschende Befund nicht weiter verfolgt worden. Im vorliegenden Fall ergaben sich keine Anhaltspunkte für das Vorkommen eines derartigen acetonlöslichen und ätherunlöslichen Phosphatids.

E. Cerebroside und verwandte Substanzen.

Wie schon erwähnt, fanden SOBOTKA u. a. (1933) in der N.-P.-Milz und N.-P.-Leber nicht unbeträchtliche Mengen Kerasin. EPSTEIN und LORENZ (1930) haben ihre entsprechenden Extrakte dagegen völlig cerebrosidfrei gefunden.

Die eigenen Befunde decken sich im wesentlichen mit denen von EPSTEIN und LORENZ. Bei der Hydrolyse des Rohsphingomyelins, das die Cerebroside hätte enthalten müssen, wurde kein reduzierender Zucker abgespalten. Cerebroside konnten höchstens nur spurenweise vorhanden sein.

Auch im Niemann-Pickgehirn fanden sich auffallenderweise nur sehr geringe Mengen Cerebroside. Zwar ergab die Galaktosebestimmung nach LOENING und THIERFELDER für das Rohsphingomyelin Werte zwischen 4—6%. Demnach hätte etwa $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ des Rohsphingomyelins aus Cerebrosiden bestehen müssen. Aber bei dem Versuch, sie zu isolieren, betrug die Ausbeute nur 0,2 g oder 0,4% des mit Äther extrahierten Gehirnpulvers gegenüber einem Normalwert (Erwachsenengehirn) von 9%.

Die hohen Werte bei der Galaktosebestimmung im Rohsphingomyelin sind verursacht durch die Gegenwart einer zuckerhaltigen Substanz besonderer Art, die vielleicht den Cerebrosiden nahesteht, sich aber von diesen in wesentlichen Punkten scharf unterscheidet. Die Abtrennung des Körpers von dem Sphingomyelin, dem er beigemischt ist, geschieht, wie schon S. 246 erwähnt, dadurch, daß man das Gemisch in Benzin-Alkohol (5 : 1 Vt.) löst und ihn dann durch Zufügen von Alkohol wieder ausfällt. Der Niederschlag enthielt zunächst noch viel Sphingomyelin beigemischt. Zur Entfernung desselben wurde die Umfällung noch einmal wiederholt. Man erhielt so 1,7 g einer nahezu phosphorfreen, weißen, pulverisierbaren Substanz. Sie enthielt 18,5% Galaktose und 2,6% N. Die entsprechenden Werte für Cerebroside sind: 19,7% bzw. 1,7%. Die Substanz unterscheidet sich von den Cerebrosiden durch die Wasserlöslichkeit, durch die größere Schwerlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln, durch die starke Zersetzung unter Abscheidung von schwarzen Flocken bei der hydrolytischen Spaltung mit 10%iger Schwefelsäure und schließlich durch die Rotfärbung bei der Orcinprobe, wobei die Cerebroside eine Grünfärbung zeigen. Manche Beobachtungen sprechen dafür, daß dieselbe Substanz in allerdings sehr viel kleineren Mengen auch im Normalgehirn und in anderen Organen vorkommt.

F. Die Fettsäuren der isolierten Lipoidpräparate.

Zur näheren Orientierung sei diesem Abschnitt zunächst einiges über die Normalverhältnisse vorausgeschickt. Soweit wir heute wissen, enthalten die Glycerinphosphatide im wesentlichen immer dieselben Fettsäuren, unabhängig davon, von welchem Organ sie stammen. Es finden sich hier in erster Linie die auch in den Triglyceriden des Depotfetts vorkommenden Fettsäuren wie Palmitinsäure $C_{16}H_{32}O_2$, Stearinsäure $C_{18}H_{36}O_2$, Ölsäure $C_{18}H_{34}O_2$, Linolsäure $C_{18}H_{32}O_2$, außerdem aber als besonders charakteristische Bestandteile eine Reihe von ungesättigten, und zwar vorwiegend hochungesättigten $C_{20}\dots$ und $C_{22}\dots$ -Säuren (KLENK, 1932).

Im Gehirnsphingomyelin hat man folgende Fettsäuren nachgewiesen: Stearinsäure, Lignocerinsäure $C_{24}H_{48}O_2$ und Nervonsäure $C_{24}H_{46}O_2$ (MERZ). Das Sphingomyelin von Milz und Leber scheint dagegen eine etwas andere Zusammensetzung zu haben; denn in Präparaten aus Schweineleber wurden Palmitinsäure, Stearinsäure und Lignocerinsäure angetroffen (FRÄNKEL, BELSCHOWSKY und THANNHAUSER). Die Fettsäuren der Gehirncerebroside sind durchweg solche der $C_{24}\dots$ -Gruppe: Cerebronsäure $C_{24}H_{48}O_3$, Lignocerinsäure $C_{24}H_{48}O_2$, Nervonsäure $C_{24}H_{46}O_2$ und Oxynerbonsäure $C_{24}H_{46}O_3$ (vgl. THIERFELDER und KLENK).

Bei der Untersuchung der Präparate aus den N.-P.-Organen haben sich demgegenüber manche beachtenswerte Unterschiede ergeben. Während aus dem Sphingomyelin von N.-P.-Milz und N.-P.-Leber 4 verschiedene Fettsäuren — Palmitinsäure, Stearinsäure, Lignocerinsäure und Nervonsäure — erhalten wurden, fand sich im Sphingomyelin des N.-P.-Gehirns als einzige Fettsäure nur Stearinsäure; insbesondere fehlten die $C_{24}\dots$ -Säuren vollständig. Das Sphingomyelin der N.-P.-Milz und der N.-P.-Leber war also ein Gemisch von Palmito-, Stearo-, Lignocero- und Nervosphingomyelin, das des N.-P.-Gehirns dagegen war praktisch reines Stearosphingomyelin. Die Verschiedenheit des bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit in den verschiedenen Organen sich anreichernden Sphingomyelins darf wohl als Beweis dafür angesehen werden, daß es sich hier um ein spezifisches Stoffwechselprodukt der betreffenden Organe bzw. Zellarten handelt. Die vielfach vertretene Auffassung, daß die

lipoidspeichernden Zellen die Lipoide aus dem Blut aufnehmen, ist damit sehr unwahrscheinlich geworden.

Die im N.-P.-Gehirn an Stelle der Cerebroside angetroffene zuckerhaltige Substanz enthielt neben sehr kleinen Mengen von anderen Fettsäuren ebenfalls in der Hauptsache nur Stearinsäure. Demnach fehlen also die für das Normalgehirn so charakteristischen Lipoide mit C_{24} ...-Säuren im N.-P.-Gehirn so gut wie vollständig.

Es war nun weiter noch zu prüfen, ob der auffallenden Verschiedenheit der Sphingomyelinpräparate verschiedener Herkunft in bezug auf ihren Gehalt an C_{24} ...-Säuren nicht auch Unterschiede im Gehalt an den hochungesättigten C_{20} ...- und C_{22} ...-Säuren der Glycerinphosphatide entsprechen. Daß zwischen diesen 3 Säuregruppen gewisse Zusammenhänge bestehen müssen, ist ja ernstlich nicht zu bezweifeln (vgl. dazu KLENK, 1934). In der Tat ergab sich der allerdings noch nicht völlig gesicherte Befund, daß in den Glycerinphosphatiden des Gehirns die hochungesättigten C_{20} ...- und C_{22} ...-Säuren nicht in nennenswerten Mengen vorhanden sind, während sie in den Glycerinphosphatiden der Leber ohne Schwierigkeiten in einwandfreier Weise nachgewiesen werden konnten. Nach diesem Ergebnis wäre die angeschnittene Frage durchaus zu bejahen, wenn nicht noch mit der Möglichkeit gerechnet werden müßte, daß die in den Glycerinphosphatiden der N.-P.-Leber vorgefundenen hochungesättigten C_{20} ...- und C_{22} ...-Säuren aus der Nahrung (Milch¹) stammen. Diese werden nämlich nach SINCLAIR, soweit sie in der Nahrung vorhanden sind, vorzugsweise in die Leberphosphatide eingebaut.

Zusammenfassung.

Der hohe Phosphatidgehalt der verschiedenen Organe bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit ist im wesentlichen auf eine sehr starke Anreicherung von Sphingomyelin zurückzuführen. Der Inhalt der N.-P.-Zellen dürfte also in der Hauptsache aus Sphingomyelin bestehen, ebenso wie der von den Gaucherzellen aus Kerasin.

Aus der nahen chemischen Verwandtschaft der Cerebroside und Sphingomyeline geht hervor, daß den beiden Krankheiten sehr ähnliche Störungen des Lipidstoffwechsels zugrunde liegen müssen (s. S. 259).

Der Gehalt an Glycerinphosphatiden (Lecithin, Kephalin) entspricht im hier untersuchten Fall den Normalwerten und es erscheint noch durchaus fraglich, ob überhaupt schon Fälle bekannt geworden sind, wo er weit oberhalb der Grenzen liegt, zwischen welchen die „Normalwerte“ schwanken.

Das Sphingomyelin der N.-P.-Milz und N.-P.-Leber ist ein Gemisch von Palmito-, Stearo-, Lignocero- und Nervosphingomyelin, das aus dem N.-P.-Gehirn dagegen ist praktisch reines Stearosphingomyelin.

Cerebroside sind im N.-P.-Gehirn nur spurenweise vorhanden. An Stelle derselben findet sich darin eine andere zuckerhaltige Substanz, deren Eigenschaften genauer beschrieben werden. Eines der Spaltprodukte ist Stearinsäure.

¹ Lebertran, der die betreffenden Säuren in besonders großen Mengen enthält, hat das Kind während seines Klinikaufenthaltes nicht erhalten.

7. Die Pathogenese der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung.

Nach der Auffassung von LUDWIG PICK „müssen für den Morbus Gaucher ähnliche Zustände bestehen wie bei den inneren sekundären Xanthomatosen der Diabetiker oder wie bei der experimentellen Lipoidophagie, wo die Stoffwechselstörung ohne Zweifel das Primäre ist und die Reticuloendothelien in einer morphologisch der Gaucherzellenbildung angenäherten Form das abnorme Stoffwechselprodukt sekundär speichern. So ist auch für den Morbus Gaucher eine primäre Stoffwechselstörung vorauszusetzen und die Annahme einer primären Störung der Tätigkeit des retikulo-endothelialen Apparates, für die alle greifbaren Grundlagen fehlen, entbehrlich. Die primäre Stoffwechselstörung besteht auf konstitutioneller Grundlage. Für die Stoffwechselstörung bei Morbus Gaucher ist zunächst durchaus fraglich, ob sie wie EPSTEIN meint, eine intermediäre ist, d. h. gleich der Alkaptonurie oder Cystinurie an irgendeiner Stelle des normalen Ablaufes liegt oder ob sie eine Abbiegung nach einer völlig aus der Norm liegenden Richtung erfährt.“

Diese Auffassung der Stoffwechselstörung von Morbus Gaucher überträgt nun PICK auch auf diejenige Störung, die bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung vorliegt. „Die Gegensätzlichkeit liegt nach PICK nur in einer qualitativen oder quantitativen oder in beiden Richtungen liegenden Intensität des im Blute kreisenden stofflichen Reizes, das schnelle Tempo und die Verbreitung seiner Auswirkung, die der Einlagerung der Lipoidzellen in die Organe den ungeordneten, diffusen Charakter verleiht, die schnelle und außerordentliche Vergrößerung von Milz und Leber schon in den ersten Lebensmonaten, die ebenso schnelle Erschöpfung der physiologischen Speicherungsapparate, die vielfach außergewöhnliche Speicherungsorte bedingt und durch die Störung und Ausschaltung wichtiger Funktionen der Organe frühzeitigen Erschöpfungstod bewirkt.“

Somit vertritt PICK die Auffassung, daß es sich bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung um eine primäre Lipoidstoffwechselstörung auf konstitutioneller Basis handelt, die zu einer Überladung des Blutes mit Lipoiden führt, aus welcher sekundär eine überphysiologische Speicherung in den physiologischen Speicherungsapparaten des Organismus resultiert und es kommt bei der raschen Überladung dieser physiologischen Speichersysteme durch das Überangebot des Blutes zu einer Speicherung und Einlagerung in sämtlichen Zellen des Organismus.

Diese pathogenetische Hypothese ist aber sehr wenig befriedigend, da sie alle dem Körper innewohnenden Regulationsmechanismen, durch welche sich der normale Organismus bzw. das gesunde lebende Individuum vor Vergiftung durch Anhäufung von Stoffwechselprodukten schützt, völlig außer acht läßt. Es scheint uns nicht richtig zu sein, die sekundäre Xanthose bei Diabetes oder bei experimenteller Cholesterinverfütterung in eine reine Parallele mit den Lipoideinlagerungen bei Morbus Gaucher und Niemann-Pick zu setzen. Sehen wir doch selbst bei sehr lang andauernden nicht behandelten Diabetikern, bei denen eine ganz beträchtliche Lipämie monate-, wenn nicht sogar jahrelang bestanden hat, keine in einem auch nur vergleichbaren Maße stattfindende Einlagerung von Fett und Lipoidstoffen, weder in die Speichersysteme noch in die Parenchyme der Organe. Das gleiche gilt doch auch von

gewissen Nephrosen, die jahrelang ebenso stark erhöhten Cholesterinblutspiegel hatten wie gewisse Fälle von NIEMANN-PICK, bei denen es aber nicht zu einer auch nur vergleichbaren quantitativen Einlagerung in die Zellen gekommen ist.

Es dürften daher die Gründe für eine massige Einlagerung der Lipoide bei den in Frage stehenden Krankheiten nicht allein in einer durch die primäre Stoffwechselstörung bedingte Überladung des Blutes mit den in Frage kommenden Lipoiden gesehen werden. Diese übermäßige Überfüllung der Körperzellen weist doch ganz im Gegenteil darauf hin, daß bei diesen Krankheiten zum mindesten eine Komponente der Stoffwechselstörung in den Zellen selber sitzt, mit anderen Worten, daß bei diesen Lipoidosen offenbar eine primäre zelluläre Dysfunktion vorliegt.

Verschiedene Autoren vertreten die Ansicht, daß es sich bei diesen beiden Lipoidosen um eine zelluläre Erkrankung handeln könnte. So glaubt KRAUS, daß der Morbus Gaucher eine Systemerkrankung auf konstitutioneller Grundlage ist, die elektiv das zellige Reticulum des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates befällt und sich im Sinne einer krankhaften Funktionssteigerung äußere. Rein sachlich sind die Auffassungen von KRAUS allerdings überholt, da er in der eingelagerten Substanz Eiweißkomplexe vermutete. EPSTEIN vertritt für den Morbus Gaucher beide Auffassungen, indem er annimmt, daß einerseits eine „in der individuellen Konstitution bedingte Disposition zur Steigerung der Speicherungstendenz des histiocytären Zellsystems“ vorliege. NIEMANN glaubt für den Morbus Niemann-Pick, daß die Einlagerung der lipoiden Stoffe in die Zellen erst sekundär erfolgen könne, nachdem primär die Umwandlung derselben infolge eines Reizes (Lues, Tuberkulose?) stattgefunden hat. Auch SIEGMUND sieht das Wesen der Erkrankung in der Unfähigkeit einer geordneten Verarbeitung und Abgabe, während er die Frage eines vermehrten Angebotes offen läßt. KNOX, WAHL und SCHMEISSER halten einerseits die Überladung des Blutes mit Lipoiden als ursächlich für die Einlagerung in den Zellen, sie weisen aber auch darauf hin, daß eventuell die lipoide Infiltration der Nebenniere und der Milz als Organ des Fettstoffwechsels von wesentlicher Bedeutung sind, womit sie sich der Auffassung eines zellulären Sitzes der Stoffwechselstörung nähern. Auch SCHITTENHELM nimmt als Ursache der vermehrten Speicherung im Reticuloendothel eine primäre Zellstörung an.

Ein neues Moment in die Pathogenese der lipoidzelligen Splenohepatomegalien bringt nun SOBOTKA. Dieser Autor sieht die Stoffwechselstörung ebenfalls in einer zellulären Dysfunktion, d. h. im Fehlen der Esterasen. Die Organe des Niemann-Pick zeigen einen mehr oder weniger vollständigen Schwund an Neutralfett. Die NIEMANN-PICKSche Krankheit besteht demnach in einer Dysfunktion von Leber und Milz und den übrigen befallenen Organen. Diese Dysfunktion ist ein Unvermögen der dazu bestimmten Zellen durch Umesterung von Lecithin und Cholesterinestern Neutralfette darzustellen. Es kommt so gewissermaßen zum Abfange dieser normalen Transportformen und ihrer pathologischen Anhäufung in den Zellen. SOBOTKA ventiliert nun die Möglichkeit, ob eventuell die Esterasen in den Zellen fehlen und vergleicht die Lipoidstoffwechselstörung mit den Glykogenspeicherungskrankheiten, bei welchen

er allerdings die Annahme macht, daß die Glykogenase in der Leber fehle, während ja neuere Untersuchungen gezeigt haben, daß sie wohl vorhanden ist, aber durch irgendeinen pathologischen Prozeß das Zusammenreffen von Glykogenase und Glykogen unmöglich gemacht ist. Trotz dieser anzubringenden Verbesserung besteht die Hypothese SOBOTKAS zu Recht. So interessant diese Hypothese SOBOTKAS ist, so wenig haben wir einstweilen experimentelle Beweise für ihre Richtigkeit. Auch darf, was SOBOTKA tut, nicht aus der Verarmung des Unterhautzellgewebes an Fetten, auch auf eine Verarmung von Leber und Milz an Neutralfetten geschlossen werden.

Für die PICKSche Auffassung von der primären Stoffwechselstörung mit einem Überangebot an Lipoiden und ihrer sekundär vermehrten Einlagerung in die Zellen wurde gerade beim Morbus Niemann-Pick immer wieder der hohe Gehalt des Blutes an Cholesterinen als beweisend angeführt. Wir haben nun schon im Kapitel 5 darauf hingewiesen, daß die in der Literatur angegebenen Cholesterinwerte in einer großen Zahl der Fälle aus Gründen der angewandten, mit großer Fehlerquelle behafteten kolorimetrischen Methode mit allergrößter Vorsicht zu bewerten sind und haben auch dort schon bemerkt, daß die Lipämie in den daraufhin untersuchten Fällen nicht durch Cholesterin, sondern durch Neutralfett und Fettsäure bedingt wird.

Tabelle 15. Cholesterin, Phosphatid und Fettgehalt des Blutes.

	Cholesterin mg-%	Phosphatide mg-%	Neutralfett bzw. Fettsäuren mg-%
BLOOM	210		640
SCHIFF	310		
CORCAN und OBERLING	350		
HAMBURGER	650 bzw. 280		
KRAMER	231		
BERMANN	231	24 (normal 12—14)	560
THÖNES	230		
CHWALIWOGOWSKI	429		
GOLDSTEIN	290		143
V. BOGAART	212		
BAUMANN	164—190	56	701
SIEGMUND	keine Lipämie		

Wenn man die Cholesterinwerte der Tabelle 15 betrachtet, so ergibt sich daraus eine sehr geringgradige Erhöhung der Blutcholesterinwerte in 12 Fällen. Vergleichen wir die Differenz unseres eigenen Wertes der Digitoninmethode von 164 gegenüber dem erhaltenen kolorimetrischen Werte von 190 mg-%, so kommen wir für diese 6 Werte mit dem Durchschnitt von 213 mg-% um so mehr zum Schlusse, daß sie innerhalb der Norm liegen.

Wir können somit sagen, daß in den Fällen BLOOM, KRAMER, BERGMANN, THÖNES, v. BOGAART und BAUMANN keine Erhöhung des Cholesterinblutspiegels besteht.

Eine mäßige Erhöhung zeigen die Fälle SCHIFF, CORCAN und OBERLING, GOLDSTEIN, eine ausgesprochen starke Erhöhung die Fälle CHWALIWOGOWSKI und HAMBURGER. Dabei ist zu dem Falle HAMBURGERS zu bemerken, daß nach der Splenektomie der Blutcholesterinwert von 650 auf 280 mg-% sank.

So kann man zusammenfassend über die Blutcholesterinwerte sagen, daß sie in einem großen Teil der Fälle gar keine oder nur eine geringgradige Erhöhung zeigen und nur in vereinzelt Fällen eine wesentlichere Erhöhung stattfindet.

Schon diese eben erwähnte Tatsache dürfte ein Hinweis darauf sein, daß wir die Cholesterineinlagerungen nicht einfach durch ein Überangebot an Cholesterin im Blute erklären dürfen. Selbst wenn wir das Zeitmoment in Betracht ziehen unter der Annahme, daß es selbst bei geringgradiger Steigerung des Blutcholesterinspiegels bei langer Dauer zu dieser Cholesterinfiltrierung der Organe kommen könnte, muß nun doch das Ausbleiben solcher massiger Cholesterineinlagerungen bei anderen Krankheiten mit Blutcholesterinsteigerung auf einen anderen komplizierteren Mechanismus hinweisen.

Wir können uns nun zwei Arten von Cholesterinretentionen denken:

1. Eine Retention durch eine Ausscheidungsstörung. Diese Störung müßte sich in Bilanzversuchen, wenigstens wenn sie völlig einfacher unkomplizierter Art ist, durch ein Zurückgehen des Cholesterins bzw. des Koprosterins in den Fäces zeigen. Die beim Kinde gewöhnlich leicht negativen Bilanzen müßten sich als positiv erweisen.

2. Die Erkrankung ist durch eine intermediär-zelluläre Mehrbildung bedingt. Diese Mehrbildung wird sich in erster Linie äußern in einer stark negativen Cholesterinbilanz bzw. einer stark vermehrten Cholesterinausscheidung im Stuhle. In zweiter Linie kann sich diese Mehrbildung äußern in einer Erhöhung des Blutcholesterinspiegels. Diese sekundäre Erhöhung kann zustande kommen, falls zugleich eine Ausscheidungsstörung für Cholesterin vorliegt.

Vergleichen wir nun die von uns ausgeführten Cholesterinbilanzen mit diesen beiden Störungsmöglichkeiten im Cholesterinhaushalte. Aus unseren eindeutig sehr starken negativen Bilanzen ergibt sich, daß bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit nicht nur keine Ausscheidungsstörung vorliegt, sondern daß wir es hier offenbar mit einer ganz beträchtlichen Mehrbildung von Cholesterin zu tun haben. Diese Mehrbildung äußert sich im Niemann-Pick-Organismus nicht nur in der stark negativen Bilanz, sondern auch in dem sehr stark erhöhten Gehalt der Blasengalle an Cholesterin, welcher natürlich mit der nicht abzuschätzenden vermehrten Exkretion des Cholesterins durch den Dickdarm den Ausdruck für die intermediär-zellulär bestehende Cholesterinsynthese bildet. Solange die Ausscheidungsorgane des Cholesterins nicht gestört sind, braucht es eben trotz vermehrter Mehrbildung nicht zu einer Erhöhung des Blutcholesterinspiegels zu kommen. Anders allerdings, wenn in den Ausscheidungsorganen mit fortschreitender Erkrankung Ausscheidungsstörungen eintreten, dann wird der Blutcholesterinspiegel ansteigen. Oder es könnte auch der Fall eintreten, daß die Ausscheidungsorgane des Cholesterins nicht wesentlich gestört sind, daß aber ein so starkes intermediär-zelluläres Überangebot vorhanden ist, daß die Ausscheidungsorgane die Ausscheidung rein quantitativ nicht mehr bewältigen können, d. h. es besteht keine absolute, nur eine relative Insuffizienz.

Auf diese letztere Möglichkeit scheint uns der Fall HAMBURGER hinzuweisen, bei welchem auf die Splenektomie eine Senkung des Blutcholesterinspiegels von 650 auf 280 mg-% eintrat: es wurde eben das größte

Organ der intermediär-zellulären Cholesterinbildung entfernt. Dadurch wurde die Cholesterinzufuhr in das Blut verringert, was sich nachfolgend in einer Senkung des Blutcholesterinspiegels äußerte. Sicher hat zu dieser Senkung auch die cholesterinfreie Nahrung mit beigetragen, was ja als Ausdruck einer verminderten exogenen Zufuhr völlig verständlich ist. Aber aus all diesen angeführten Gründen werden wir den pathologischen Einlagerungsprozeß von Cholesterin bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung durch eine cholesterinfreie Kost weder verhindern, noch kaum zurückdämmen können, das letztere wenigstens solange die Ausscheidungsorgane noch normal funktionieren.

Wir kommen somit zum Schlusse, daß es sich bei der vermehrten Einlagerung von Cholesterin in die Organe beim Niemann-Pick nicht um einen sekundären Speichervorgang durch Überangebot aus dem Blute infolge einer primären Stoffwechselstörung handelt. Wir sehen aus den angeführten Gründen die primäre Cholesterinstoffwechselstörung in einer primären intermediär-zellulären Dysfunktion. Diese Dysfunktion hat ihren Sitz in jeder von der pathologischen Einlagerung ergriffenen Zelle. Ein Beweis mehr für diese intermediär-zelluläre Dysfunktion sehe ich darin, daß sich, wie KLENK zeigen konnte, im Sphingomyelin des Gehirnes praktisch nur Stearinsäure findet, während in Milz und Leber ein eindeutig anderes Sphingomyelingemisch vorkommt. Dieser Unterschied in der Zusammensetzung der Sphingomyeline läßt sich nicht durch eine Auffüllung der Organe vom Blute her erklären, sondern allein durch einen an die einzelnen Organe gebundenen Stoffwechselprozeß, d. h. also durch eine zelluläre Dysfunktion.

Der Blutcholesterinspiegel kann, falls die Ausscheidungsorgane, Galle und Dickdarm, normal funktionieren, normal oder nur leicht erhöht sein; ist dies nicht mehr der Fall, wird der Blutcholesterinspiegel stärkere Erhöhung zeigen, infolge einer relativen oder absoluten Insuffizienz der Ausscheidungsorgane.

Ein weiterer interessanter erstmals erhobener Befund in der Pathologie der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung besteht in der Verschiebung des Verhältnisses freies Cholesterin zu Cholesterinester zuungunsten des Cholesterinesters (s. S. 227). Das Gleichgewicht zwischen Cholesterin und Cholesterinester ist gestört, so daß für den Transport von größeren Cholesterinmengen nicht genügend Ester gebildet werden können. Nach THANNHAUSER ist diese Störung im Verhältnis der Cholesterinfraktionen ein ganz allgemeiner Ausdruck für manche Leberparenchymerkrankungen und soll sich auch äußern in einer Abnahme des Cholesterinesters gegenüber dem freien Cholesterin im Gesamtorganismus.

Wir möchten nun diese gefundene Verschiebung des Verhältnisses von Ester zu freiem Cholesterin zuungunsten des Ester beim Niemann-Pick als einen der Leberschädigung zukommenden allgemeinen pathologischen Vorgang deuten, der mit irgendeiner Leberparenchymschädigung in Parallele zu setzen ist und somit keine für den Morbus Niemann-Pick spezifisch pathologische Veränderung darstellt. Sehr eindrücklich belegen dies die beiden von THANNHAUSER beobachteten Fälle von essen-

tieller Xanthomatose, bei welchen im Falle der Miterkrankung der Leber das Verhältnis pathologisch, während im Falle ohne Erkrankung der Leber das Verhältnis ein physiologisches war, bei starker Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels in beiden Fällen.

Den Phosphatidstoffwechsel konnte ich leider aus methodischen Gründen nicht so bearbeiten wie es wünschenswert gewesen wäre. Die Bestimmung der Phosphatide in der Nahrung und besonders im Stuhl sind mir nicht so gelungen, daß ich sie hier anführen möchte, da die Doppel- und die Dreifachbestimmung so starke Differenzen ergaben, daß sie nicht verwertbar sind.

Der Blutphosphatidwert zeigt gegenüber der Norm eine leichte Erniedrigung, er dürfte, die Fehlerquellen der Methode eingerechnet, ungefähr normal sein.

Ich möchte das für den Cholesterinstoffwechsel Gesagte aber auch auf den Stoffwechsel der Phosphatide übertragen. Auch für die Einlagerung der großen Phosphatidmassen, d. h. in erster Linie Sphingomyelin und dann erst Lecithin, ist der pathologische Prozeß wohl genau so wie für die Cholesterineinlagerung in der Zelle zu sehen. Damit gilt auch für die Phosphatide, daß sie intermediär-zellulär vermehrt produziert werden und daß ihre Stoffwechselbilanz bei Bestehen normaler Ausscheidungsverhältnisse sowie die der Cholesterine eine stark negative sein muß.

Eine Divergenz im Cholesterin und Phosphatidstoffwechsel ist wohl theoretisch kaum anzunehmen. Es scheinen mir nur quantitative Unterschiede vorzuliegen in dem die Phosphatide in den Organen stärker angereichert sind als die Cholesterine. Auch ergibt sich aus der Tabelle 15, daß im Falle Bermann, dem einzigen, in dem die Blutphosphatide bestimmt wurden, mit der leichten Erhöhung der Blutcholesterinwerte auch eine solche der Blutphosphatide einhergeht. (Chol. 231, Phosphatide 24, bei angegebenen Normalwerten von 140—170 bzw. 12—14 nach des Autors Vergleichungsanalysen.)

Die Organe Leber und Milz zeigen nach den Untersuchungen SIEGMUNDS, BRAHN und PICKS, SOBOTKAS eine Anreicherung an Cholesterin und Lecithin in diesen Organen.

EPSTEIN und LORENZ wiesen in ihren eingehenden Untersuchungen nach, daß außerdem eine starke Anreicherung von ätherunlöslichen, aber sekundär alkohollöslichen Phosphatiden besteht.

Diese Fraktion ist nun von KLENK als Sphingomyelin differenziert worden.

Tabelle 16. Auf 100 g Trockensubstanz sind:

	Gesamt- chole- sterin	Roh- sphingo- myelin	Rein- sphingo- myelin	Lecithin Cephalin	Neutral- fett und Fettsäuren
	g	g	g	g	g
Milz, Trockengewicht 53,7 g . . .	2,4	23,4	13,05	8,56	2,5
Leber, Trockengewicht 140,8 g . .	2,75	24,7	16,7	11,9	5,95
Gehirn, Trockengewicht 69,6 g . .	—	23,5	7,6	15,1	—
Normalsäugling. Milz (EPSTEIN) .	0,91	Spuren	Spuren	1,66	4,81

Wenn sich für den Cholesterinstoffwechsel ein völlig pathologisches Verhältnis und nach den angeführten Annahmen sich auch ein gleiches für den Phosphatidstoffwechsel ergibt, so ist es interessant, daß offenbar

nach den gemachten Untersuchungen (s. S. 228) die Fettbilanz völlig normale Verhältnisse ergibt. Nun ist, und das sei ausdrücklich bemerkt, die Fettbilanz, die schon normalerweise relativ große Schwankungen zeigen kann, kein so feiner Indikator für eventuell vorliegende Stoffwechselstörungen, wie das die Bilanz der Cholesterine und Phosphatide ist, zeigt doch schon die normale Fettresorption Schwankungen zwischen 80 und 95%. Man kann somit von vornherein über die gefundene normale Bilanz nur aussagen, daß keine Resorptionsstörung der Fette im Darmkanal vorliegt. Durch die Fettbilanz erhalten wir aber noch keine Aufschlüsse über eventuell intermediär vorliegende Störungen des Fettstoffwechsels.

Auffallend sind nun bei diesem pathologischen Verhalten des Lipidstoffwechsels und dem normalen des Fettstoffwechsels die mehr oder weniger normalen Blutlipoidwerte und die stark erhöhten Blutfettwerte. Das Blut zeigte ja schon makroskopisch eine deutliche Lipämie und diese ist nun eben nach den erhobenen Blutwerten nicht auf Lipide, sondern auf die Neutralfette zurückzuführen. Hieraus kann auch wieder geschlossen werden, daß uns die in der Literatur angeführten Bemerkungen „Blut lipämisch“ keineswegs gleich auf eine Erhöhung der Lipide, sondern vielmehr auf eine Erhöhung der Neutralfette geschlossen werden darf. So zeigen ja auch die Fälle von SCHIFF und BERMANN (Tabelle 15) genau so wie unser eigener Fall eine starke Erhöhung der Neutralfette bei nur mäßiger Erhöhung der Lipide. Mit anderen Worten: die Lipämie wird meist allein durch die Neutralfette verursacht.

Wie ist nun diese Neutralfett- und Fettsäurelipämie zu deuten? Ich möchte dafür das Aufgefülltsein sämtlicher physiologischer Speichersysteme zur Hauptsache mit Lipoiden annehmen. Dadurch wird die Resorption des Blutfettes aus dem Blut und der Lymphe verlangsamt und es besteht gewissermaßen eine Dauerverdauungslipämie.

Aber nicht nur mit Lipoiden können die Organe angereichert sein, sondern auch mit Neutralfetten wie die Untersuchungen von EPSTEIN zeigen, der statt 4,81 mg-% 12,81 mg-% Neutralfett + Fettsäuren in der Milz des Niemann-Pickfalles fand. Dies weist uns schon darauf hin, daß die Ursachen der Lipämie eventuell noch wesentlich kompliziertere sind wie die oben angenommenen. In unserem Falle besteht zum mindesten keine Erhöhung des Fettgehaltes in den Organen. Es scheint demnach die Größe des Fettgehaltes der Organe eventuell mehr von äußeren Momenten, d. h. ob genügend oder ungenügende Mengen von Fett zugefügt wurden oder eventuell auch von der Dauer der Erkrankung abhängig zu sein.

Dem rein chemisch erhobenen Befunde der Anwesenheit von Neutralfett geht das färberische Verhalten der Pickzelle parallel, indem dieselbe im Gegensatze zur Gaucherzelle positive Sudanreaktion gibt, wenn auch die Färbung bisweilen nicht den reinen leuchtenden Farbton reiner Fettgemische ergibt.

Eigentümlich ist nun im Gegensatze zur Anreicherung bzw. dem Vorhandensein von Neutralfetten in Leber und Milz der völlige Fettschwund im subcutanen Fettgewebe. Man könnte hier an eine zentrale Magersucht denken, besonders in den mit Gehirnveränderungen bedingten Fällen, auf ähnlicher Grundlage, wie wir dies für die Hyperhidrosis

angenommen haben. Doch spricht gegen eine solche zentrale Störung das Vorkommen des Fettschwundes bei Fällen, die nur geringe Gehirnveränderungen und demzufolge auch keine anderen zentralen Störungen aufweisen (gut belegt durch den Fall THÖNES) oder bei den meisten GAUCHERSchen Erkrankungen. Es besteht eher die Möglichkeit, daß das exogen zugeführte Fett für den Lipoidhaushalt bei fixierter Bindung so vieler Lipoid und Fettmassen in den Organen vollständig aufgebraucht wird. Somit wäre der Fettschwund des subcutanen Zellgewebes, das physiologischerweise ja eine Depotfunktion erfüllt, nichts anderes als der Ausdruck eines relativen Fetthungers, der bedingt wird durch die primäre Fett-Lipoidstoffwechselstörung in den davon ergriffenen Geweben.

Auf das Vorliegen eines solchen relativen Fetthungers trotz Überfüllung von Leber und Milz mit Fetten und Lipoiden weisen die übrigen ausgeführten Stoffwechseluntersuchungen hin: keine Acetonkörper im Urin trotz leichter Glykogenverarmung der Leber (s. Zuckerstoffwechsel, doch wurde dort diese Tatsache noch mit anderen Möglichkeiten in Zusammenhang gebracht).

Diese Annahme muß teilweise Hypothese bleiben, allein schon aus dem Grunde, weil der physiologische Ablauf des intermediären Fett- und Lipoidstoffwechsels noch sehr wenig erforscht ist. Diese Annahme führe ich jedoch an, da sie in einem nächsten Falle von NIEMANN-PICKScher Erkrankung durch speziell auf diese Fragen gerichtete weitere Untersuchungen wird geklärt werden können.

SOBOTKA führt diesen Fettschwund des Unterhautzellgewebes auf den Mangel an Esterasen in den Zellen zurück. Dadurch ist den Zellen die Möglichkeit der Bildung von Neutralfetten aus den Triglyceriden des Lecithins und der Fettsäure des Cholesterinesters (doppelte Umesterung nach ABDERHALDEN) genommen, was nach diesem Autor der Grund des Fettschwundes bildet. Mit dieser Theorie der doppelten Umesterung sind aber, wie mir scheint, zwei Tatsachen nicht in Einklang zu bringen: 1. fehlt im Unterhautzellgewebe eine Anreicherung und Durchsetzung von Lipoidmassen und 2. können gerade in der Milz und Leber mit ihrer ungeheuren Anreicherung der Lipide nach den Analysen ERSTEINS die Neutralfette ganz im Gegenteil auch erhöht werden.

Es seien nun weiter die über die anderen Lipoidosen bekannten Stoffwechselstörungen kurz erwähnt.

Über die Stoffwechselstörung bei GAUCHER ist außer den Organanalysen nichts bekannt. Wir haben die starke Einlagerung von Cerasin, einem in normaler Leber und Milz nicht vorkommenden Glykosid, im 1. Kapitel schon erwähnt. Weiterhin wissen wir bei der GAUCHERSchen Krankheit nur noch, daß dies Kerasin ohne Neutralfette eingelagert wird, da die Fettreaktionen mit konstanter Regelmäßigkeit immer negativ ausfallen.

In pathologischer Hinsicht bestehen aber trotzdem unter diesen beiden Lipoidstoffwechselstörungen äußerst nahe verwandtschaftliche Beziehungen. Sowohl das Cerasin, als auch das Sphingomyelin stammen von den gleichen Grundsubstanzen ab. Durch die Tatsache, daß es KLENK in unserem Falle gelang, die Hauptanreicherung in den Niemann-Pickorganen als Sphingomyelin durch Elementaranalyse sicherzustellen, ist die von THANNHAUSER aufgestellte Hypothese einer vermuteten chemischen Verwandtschaft dieser beiden Krankheiten als zu Recht bestehend erwiesen. Die Grundsubstanz, sowohl des Cerasins als auch des Sphingomyelins, besteht aus Ceramiden, einer Substanz, die nach den Unter-

Im Gegensatz zum Cerasin sind die Phosphatide hydrophile Kolloide, und damit aktiv gegen die normalen Lipoiddispersionen der Zellmembranen. Sie erhöhen die Oberflächenspannung und wirken darum emulgierend. Aus diesen Eigenschaften leiten nun PICK und EPSTEIN den immer raschen tödlichen Verlauf der Niemann-Pickschen Krankheit ab. Die Phosphatidgemische sind aktiv gegenüber den Zellen und dringen darum ohne Systematisation nicht nur in die physiologischerweise aktiv speichernden Gewebe, sondern in sämtliche Organzellen ein. Es kommt durch die emulgierenden Eigenschaften der Phosphatide zur fein vakuolären-wabigen Struktur der Pickzelle, welche im Extremfalle zu der von SMETANA geschilderten „schaumigen Auflösung“, d. h. dem Zelltode führt. (Ich verweise auf die diesen Vorgang prächtig wiedergebende Reticulumzellabbildungen Tafel I, Abb. 12). Die Summation dieses Zelltodes ist der Grund des raschen Ablaufes der NIEMANN-PICKSchen Krankheit.

Die Cholesterine und Cholesterinester gehören wie das Cerasin zu den hydrophoben Kolloiden und haben nach SPRANGER und DEGKWITZ grobentmischende Eigenschaften. Daß in den Pickzellen die Prozesse, welche durch die ganz enorme Sphingomyelin- und Lecithinanreicherung zur schaumigen Auflösung führen, gegenüber den nur entmischenden, also die Phosphatidwirkung hemmenden Prozessen der Cholesterine überwiegen, ist begreiflich, sind doch die letzteren nur um das $2\frac{1}{3}$ -fache gegenüber der Norm vermehrt. Es ergibt sich aber daraus die Frage, ob diese Cholesterinvermehrung in der Pickzelle (die ja in der Gaucherzelle fehlt) nicht als ein gegen die abundante Vermehrung der Phosphatide gerichteter Abwehrvorgang des Organismus zu deuten ist.

Nach den angeführten Untersuchungen von OBERLING und WORINGER am Säuglings-Gaucher scheint diese erwähnte Differenz in der Agressivität zwischen Cerasin und Phosphatiden für den lebenden Organismus nicht in dieser starken Schematisierung zu bestehen. Sind viele Zellen bzw. große und lebenswichtige Gewebekomplexe von der Cerebrosidstoffwechselstörung ergriffen, so führt eben auch diese Störung zu einem raschen Körperverfalle. Und gerade dieses Verhalten der Säuglings-Gaucher scheint mir ein Hinweis zu sein, daß auch die Anreicherung mit Keramin in den Organen nicht als ein exogener, über das Blut und die Lymphe führender Speicherungsprozeß ist, sondern daß wir auch für den Gaucherorganismus das pathogenetische Moment in einer primären cellulären Dysfunktion sehen müssen.

Nicht einig kann ich mit der Auffassung EPSTEINS gehen, der glaubt, die beiden Stoffwechselanomalien, den vererbaren Morbus Gaucher und den schwer degenerativen, häufig zu Idiotie durch Einlagerung in das Gehirn führenden Morbus Niemann-Pick nicht auf die gleiche Stufe stellen zu können. Gerade die klinische Herausarbeitung des Säuglings-Gaucher durch die beiden französischen Autoren und neuerdings durch MEYER zeigt ja gerade, daß es bei der GAUCHERSchen Krankheit auch zu schweren Gehirnschädigungen mit Idiotie kommen kann und damit ist auf jeden Fall die strenge klinische Differenz zwischen diesen beiden Krankheitsbildern neben der histologisch lokalisateurischen ebenfalls aufgehoben. Bestehen bleibt allerdings noch eine klinische Differenz, daß der Niemann-Pick immer, während der Gaucher nur in manchen Fällen zum Frühtode im Säuglingsalter oder Kleinkindesalter führt.

Man kann somit aber trotzdem mit PICK aussagen, daß der Morbus Gaucher und der Morbus Niemann-Pick zwei klinisch und histopathologisch-chemisch streng zu trennende Krankheitsbilder sind, wobei wir das Akzent ganz besonders auf das histo-pathologisch-chemische Moment legen müssen.

Für diese strenge Trennung der beiden Krankheitsbilder in histologischer und chemischer Beziehung gebührt das große Verdienst in allererster Linie L. PICK und E. EPSTEIN. Und es ist aus all diesen angeführten Gründen und Beweisen allen Verwässerungsversuchen, d. h. der Annahme von Zwischen- oder Mischformen des Gaucher und Niemann-Pick, wie es in den unklar gebliebenen Fällen von DIENST-HAMPERL und ABRIKOSOFF vorgekommen ist, entgegenzutreten. Daß diesen Autoren die genaue Trennung nicht gelang, liegt allein nur im methodischen. Nur letzte Beherrschung sowohl der histologischen als auch der chemischen Methoden ermöglicht die Herausarbeitung unzweideutiger Ergebnisse.

Als letztes sei noch die Stoffwechselstörung der essentiellen Xanthomatosen besprochen. Hier konnten EPSTEIN und LORENZ zeigen, daß in den Einlagerungsmassen besonders Cholesterin, dann auch das Neutralfett und Fettsäuren und auch das Lecithin in geringstem Ausmaße vermehrt sind. Bei dieser Krankheit findet sich in der Regel eine äußerst starke Erhöhung des Cholesterinblutspiegels, wie die Untersuchungen von SCHÖNHEIMER und THANNHAUSER zeigen. Diese beiden Autoren konnten des weiteren nachweisen, daß bei den untersuchten Xanthomatosen für die Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute

eine Ausscheidungsstörung verantwortlich zu machen ist, indem in den Fäces kaum wägbar Mengen von Koprosterin gefunden wurden. Der Cholesterinblutspiegel ist außerdem durch exogene Momente stark beeinflussbar, sank er doch im Falle SCHÖNHEIMERS in einer 50tägigen cholesterinfreien, vegetarischen Diät von 852 mg-% auf 300 mg-%, wobei es überdies zu keiner vermehrten Ausscheidung des Cholesterins im Kote kam. SCHÖNHEIMER zieht daraus den Schluß, daß diese 20 g Cholesterin, die aus dem Blut verschwanden, im Organismus abgebaut würden, während THANNHAUSER vorsichtiger schließend sagt, daß diese Cholesterinmengen aus dem Blute in den Körper verschwunden sind. BÜRGER, der eine große Erfahrung in der Klinik der essentiellen Xanthomatosen hat, glaubt, die Ursache der verschiedenen essentiellen Xanthomatosen nicht auf den einheitlichen Generalnenner der Ausscheidungsstörung bringen zu dürfen. Vorurteilslos ausgedrückt nimmt BÜRGER an, daß es sich bei den essentiellen Xanthomatosen um eine Dysregulation des intermediären Lipoidstoffwechsels handelt, welche Auffassung er allerdings durch seine nicht unangegriffen gebliebenen Belastungsversuche stützt.

Ein klinischer Unterschied zwischen dem Morbus Niemann-Pick und den von THANNHAUSER und SCHÖNHEIMER beschriebenen Xanthomatosen scheint insofern zu bestehen, daß bei diesen beiden Xanthomatosen eine klinisch nachgewiesene Ausscheidungsstörung für die Cholesterine vorliegt. Ob wir diesen Befund verallgemeinernd auf alle primären Xanthomatosen übertragen dürfen, werden erst weitere Bilanzuntersuchungen zu beweisen haben. Es könnte in diesen beiden Fällen ja auch der für den Niemann-Pick mit starker Cholesterinblutspiegelerhöhung angenommene Spezialfall einer zufälligen, dem Krankheitsbilde nur sekundär zukommenden Ausscheidungsstörung vorliegen. Fernerhin spricht gegen eine Störung der Ausscheidung allein die Lokalisation der Einlagerung in alle Gewebesysteme und Keimblätter in den allerverschiedensten Ausmaßen. Auch bei den Xanthomatosen scheint eine celluläre Komponente im Spiele zu sein, auf was ja fernerhin die Synonyma Lipoidgicht und Uratgicht hinzuweisen scheinen.

Nach diesen Ausführungen hat die NIEMANN-PICKSche Krankheit nahe Beziehungen sowohl zum Morbus Gaucher als auch zu den Xanthomatosen. Zu den Xanthomatosen besteht die Beziehung in der gemeinsamen Störung des Cholesterinstoffwechsels, wobei allerdings bei den letzteren die pathologischen Einlagerungen zur Hauptsache nur Cholesterine bilden, während beim Niemann-Pick ja nicht die Cholesterin-anreicherung der Organe das Überwiegende ist. Und zum Morbus Gaucher besteht eben insofern eine Beziehung, als die Grundsubstanz sowohl der Cerebroside als auch der Phosphatide in den Keramiden die gleiche ist; das eine Mal bedingt die Störung ein Cerebrosid, das andere Mal eine Phosphatidanreicherung. Dabei müssen wir uns für alle drei Störungen im Lipoidstoffwechsel, sowohl der pathologischen Cerebrosid- als auch der Phosphatid- und der Cholesterineinlagerung völlig bewußt bleiben, daß wir das ursächliche pathogenetische Moment für diese Stoffwechselanomalien noch absolut nicht kennen.

Wir können, da wir den normalen Lipoid-Fettstoffwechsel noch zu wenig kennen, nicht aussagen, ob die Cholesterin-Phosphatid-Cerebrosidproduktion in den Zellen normale intermediäre Vorgänge darstellen, bei welchen durch irgendein pathologisches Moment der weitere Abbau oder Umbau der eventuellen intermediären Produkte nicht eintritt oder aber, ob wir einen in einer völlig anderen Richtung laufenden pathologischen Vorgang vor uns haben.

Manche Hinweise bestehen für den Niemann-Pick allerdings, die auf die erstere Annahme hindeuten. Wir wissen, daß der Organismus physiologischerweise Lipide zu synthetisieren vermag. Und ich möchte darum aus diesem physiologischen Verhalten schließen, daß im Niemann-Pickorganismus nicht eine pathologische, völlig unphysiologische Stoffwechselrichtung vorliegt, sondern ich möchte eher zur Annahme neigen, daß die

schon physiologischerweise sich intermediär abspielenden Prozesse auf irgendeine noch unbekannt Art und Weise gestört sind und es so zu der pathologischen Einlagerung von Lipoiden kommt. Auf diesen Vorgang weist hin, daß auch im normalen Organismus in Leber und Milz geringe Mengen von Phosphatiden und Cholesterin gefunden werden.

Diese Verhältnisse gelten nicht für den Morbus Gaucher, weil die Cerebroside nach den ausgeführten Analysen in Milz und Leber völlig fehlen. Es muß somit für diese Krankheit ein wesentlich anderes pathogenetisches Verhalten angenommen werden, das sich vielleicht deckt mit der Annahme einer Abbiegung des Stoffwechsels in völlig pathologischer Richtung.

So eng verwandt diese Lipoidosen auf den ersten Blick auch zu sein scheinen, so verschieden wird ihr Bild bei eingehender klinischer, histologischer und chemischer Untersuchung.

Zusammenfassung.

Die Lipoidstoffwechseluntersuchungen haben ergeben, daß die Einlagerung der Lipide in die gesamten Körperzellen auf einer primären intermediär-zellulären Dysfunktion der Gewebe beruht. Die Phosphatideinlagerung beruht somit nicht auf einer Speicherung aus dem Blute, sondern einer Störung, die am allerwahrscheinlichsten in der dissimilatorischen Phase des Phosphatidstoffwechsels zellgebunden stattfindet.

Die in gewissen Fällen von Niemann-Pick gefundene Erhöhung des Lecithin- und Cholesterinblutspiegels ist rein sekundärer Natur, bedingt durch Ausscheidungsstörungen oder durch Überangebot aus sämtlichen erkrankten Körperzellen oder aber durch beide Vorgänge zusammen. Sicher steht aber fest, daß die Einlagerung der Lipide in die Körpergewebe nicht im Sinne PICKS auf einer überphysiologischen Speicherung durch ein Überangebot vom Blute aus zustande kommen.

Da die Leber bei Niemann-Pick in ausgedehntem Maße miterkrankt ist, findet sich auch hier die von THANNHAUSER bei andern Lebererkrankungen gefundene Verschiebung des Verhältnisses freies Cholesterin zu Cholesterinester zugunsten des freien Cholesterins.

Die Grundsubstanz sowohl des Morbus Gaucher als auch der NIEMANN-PICKSchen Krankheit bildet das Keramid, an welches beim Gaucher Galaktose angelagert wird, woraus die Gauchersubstanz Cerasin resultiert, während beim Niemann-Pick an das Keramid Cholin angelagert wird, wodurch das Hauptlipoid Sphingomyelin resultiert. Daneben finden sich bei Niemann-Pick noch Lecithin und Cholesterin als Einlagerungen in die Pickzelle.

Die gefundene starke Lipämie wird mangels einer besseren Erklärung einstweilen als Dauerverdauungslipämie gedeutet, welche durch Überfüllung der physiologischen Speicherungsapparate für die exogenen Fette bedingt wird.

Die übrigen aufgedeckten pathologischen Stoffwechseländerungen beim Niemann-Pick (Stickstoff-, Zucker-, Mineralstoffwechsel) fasse ich, wie im 5. Kapitel ausführlich angeführt ist, als sekundär infolge der primären Lipoidstoffwechselstörung auf. Auch die alkalotische Stoffwechselrichtung ist sekundär durch die centrogene Hyperpnoe infolge der primären Lipoideinlagerungen in das Gehirn bedingt.

8. Die Kasuistik der in der Literatur beschriebenen Fälle.

Seit im Jahre 1914 NIEMANN den ersten Fall der NIEMANN-PICKSchen Krankheit, als „ein unbekanntes Krankheitsbild“ beschrieben hat und LUDWIG PICK in meisterhafter Weise dieses noch unbekanntes Krankheitsbild durch die von ihm histologisch untersuchten Fälle klargestellt und besonders von der GAUCHERSchen Krankheit abgetrennt hat, sind uns aus der Literatur, unseren Fall eingerechnet, 27 Fälle bekannt geworden. Dabei rechnen wir nicht dazu den Fall von DIENST-HAMPERL, weil diese beiden Autoren selber nicht völlig ins klare gekommen sind, ob eine GAUCHERSche Krankheit oder eine NIEMANN-PICKSche Krankheit vorlag. Es wurden die Originalarbeiten sämtlicher Fälle durchgesehen mit Ausnahme des Falles CHWALIWOGOWSKI.

Kasuistik sämtlicher Fälle von NIEMANN-PICKScher Krankheit bis Ende 1934.

1. *Autor:* NIEMANN [Jb. Kinderheilk. 79, 1 (1914)]; *Angeblicher Beginn des Leidens:* 2/12; *Alter bei Tod:* 18/12; *Geschlecht:* ♀; *Rasse:* semitisch; *Familiär:* 0; *Diagnose durch:* Autopsie; *Andere Systemerkrankungen:* Kind an den Typ der Mongoloiden erinnernd; *Augenbefund:* ?; *Todesursache:* Unter zunehmenden Stauungserscheinungen und unter Auftreten von Durchfällen; *Hämatologischer Befund:* ?; *Blutchemischer Befund:* ?; *Gewicht Milz:* sehr groß; *Gewicht Leber:* kolossal vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen:* Lymphdrüsen leicht vergrößert; *Haut:* gelb; *Bemerkungen:* WaR +, Nebennieren sehr groß, sehr apathisch, Fehlen aller statischen Funktionen.

2. *Autor:* KNOX, WAHL u. SCHMEISSER [Bull. Hopkins Hosp. 26, 60 (1915)]; *Angeblicher Beginn des Leidens:* ?; *Alter bei Tod:* 11/12; *Geschlecht:* ♀; *Rasse:* semitisch; *Familiär:* Schwester von Fall 3; *Diagnose durch:* Autopsie; *Andere Systemerkrankungen:* 0; *Augenbefund:* Nicht untersucht; *Todesursache:* Erschöpfung; *Hämatologischer Befund:* E 5200000, 4800000, L 10400, 25400, Hb 90, 60, Poli 42, 58, Mono 3,2, 5, Ly 41, 36, Myeloc 1, 1; *Blutchemischer Befund:* ?; *Gewicht Milz:* 86 g; *Gewicht Leber:* 415 g; *Äußere Lymphdrüsen:* Leistenlymphknoten erheblich vergrößert; *Haut:* gelb; *Bemerkungen:* Nebenniere sehr groß. Follikulärer Darmkatarrh, interstitielle Pneumonie, Nervensystem ?

3. *Autor:* KNOX, WAHL u. SCHMEISSER [Bull. Hopkins Hosp. 26, 60 (1915)]; *Angeblicher Beginn des Leidens:* 5/12; *Alter bei Tod:* 16/12; *Geschlecht:* ♀; *Rasse:* semitisch; *Familiär:* Schwester von Fall 2; *Diagnose durch:* Biopsie der Lymphdrüse; *Andere Systemerkrankungen:* Amaurotische Idiotie, Tay-Sachs; *Augenbefund:* Nystagmus, breiter roter Fleck in jeder Macula; *Todesursache:* Nach Radiumapplikation an Erschöpfung; *Hämatologischer Befund:* Hb 65, E 3240000, 4608000, L 23000, 6480, Poli 77, 64, Eo 1, Myeloc 3; *Blutchemischer Befund:* ?; *Gewicht Milz:* 100 g; *Gewicht Leber:* 420 g; *Äußere Lymphdrüsen:* Cervical-inguinal-axillar vergrößert; *Haut:* gelb; *Bemerkungen:* Follikulärer Darmkatarrh, die letzten 2 Monate amaurotisch.

4. *Autor:* SIEGMUND (Verh. dtsh. path. Ges. 1921 47); *Angeblicher Beginn des Leidens:* ?; *Alter bei Tod:* 9/12; *Geschlecht:* ♀; *Rasse:* nicht semitisch; *Familiär:* Eine Schwester gleichfalls im ersten Lebensjahr mit Milz- und Leberschwellung gestorben; *Diagnose durch:* Autopsie; *Andere Systemerkrankungen:* 0; *Augenbefund:* ?; *Todesursache:* Interkurrente Pneumonie; *Hämatologischer Befund:* ?; *Blutchemischer Befund:* Keine Lipämie sichtbar; *Gewicht Milz:* 310 g; *Gewicht Leber:* vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen:* ?; *Haut:* gelb; *Bemerkungen:* —.

5. *Autor:* WILLIAM BLOOM [Amer. J. Path. 1, 595 (1925)]; *Angeblicher Beginn des Leidens:* Geburt; *Alter bei Tod:* 16/12; *Geschlecht:* ♀; *Rasse:* semitisch; *Familiär:* 0; *Diagnose durch:* Autopsie; *Andere Systemerkrankungen:* 0; *Augenbefund:* ?; *Todesursache:* Interkurrente Pneumonie; *Hämatologischer Befund:* Hb 70, 90, E 4860000, 4900000, L 19650, 36000 (Pertussis), Poli 28, 55, Ly 54, 34, Mono 8, 10, Eo 1, 2, Baso 2, 2; *Blutchemischer Befund:* ?; *Gewicht Milz:* 190 g; *Gewicht Leber:* 580 g; *Äußere Lymphdrüsen:* Cervicallymphdrüsen vergrößert; *Haut:* ?; *Bemerkungen:* Nebenniere vergrößert, in allen Organen Schaumzellen, Lunge vereinzelt Rhonchi. P —, Wa.R. —.

6. *Autor:* WILLIAM BLOOM [Amer. J. Path. 1, 595 (1925)]; *Angeblicher Beginn des Leidens:* angeboren; *Alter bei Tod:* 21/12; *Geschlecht:* ♀; *Rasse:* semitisch; *Familiär:* 0; *Diagnose durch:* Milzpunktion; *Andere Systemerkrankungen:* Perodaktylie an der linken Hand, Kyphose im unteren Thorakalteil, mongoloider Typus; *Augenbefund:* Pupillen reagieren nicht auf Licht; *Todesursache:* Erschöpfung; *Hämatologischer Befund:* Hb 45, E 4200000, 3560000, L 23400, Ly 47, 32, Mono 8, Myeloc 3, Resistenz normal, Blutungs-

zeit normal; *Blutchemischer Befund*: Cholesterin 210, Fettsäuren 640; *Gewicht Milz*: 268 g; *Gewicht Leber*: vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: Cervicale vergrößert; *Haut*: blaß; *Bemerkungen*: Splenektomie, 2. Monat ausgesprochene Besserung. Nur Milz und Leber untersucht, Nervensystem normal (?).

7. *Autor*: WILLIAM BLOOM [Amer. J. Path. 1, 575 (1925)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: ?; *Alter bei Tod*: 7/12; *Geschlecht*: ♂; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Autopsie; *Andere Systemerkrankungen*: 0; *Augenbefund*: ?; *Todesursache*: Pneumokokkenmeningitis; *Hämatologischer Befund*: Hb 65, E 3960000, L 29200; *Blutchemischer Befund*: ?; *Gewicht Milz*: 62 g; *Gewicht Leber*: normale Größe; *Äußere Lymphdrüsen*: nirgends vergrößert; *Haut*: blaß; *Bemerkungen*: Zeigt normale Entwicklung, die Lipoid-einlagerungen noch nicht stark ausgesprochen.

8. *Autor*: F. HENSCHEN [Acta med. scand. (Stockh.), 16. Aug. 1925, Suppl., 593]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: ?; *Alter bei Tod*: ?; *Geschlecht*: ?; *Rasse*: ?; *Familiär*: ?; *Diagnose durch*: Autopsie; *Andere Systemerkrankungen*: 0; *Augenbefund*: ?; *Todesursache*: Erschöpfung, Purpura; *Hämatologischer Befund*: Vakuolenbildung in den weißen Blutkörperchen; *Blutchemischer Befund*: ?; *Gewicht Milz*: 73 g; *Gewicht Leber*: 230 g; *Äußere Lymphdrüsen*: leicht vergrößert; *Haut*: gelb-braun; *Bemerkungen*: Starke Pädathrophie, Anämie, starke Purpura. Nebennieren stark vergrößert, NIEMANN-PICK-Zellen in allen Organen.

9. *Autor*: SCHIFF [Jb. Kinderheilk. 112, 1 (1926)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 3/12; *Alter bei Tod*: 17/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Milzpunktion; *Andere Systemerkrankungen*: 0; *Augenbefund*: ?; *Todesursache*: ?; *Hämatologischer Befund*: E 4600000, L 10700, Poli 31, Ly 49, Stab 14, Mono 2, Eo 1, Thromboc. 200000, keine Anämie, Blutungs- und Gerinnungszeit normal, normale Resistenz; *Blutchemischer Befund*: Cholesterin 310, Serum lipämisch, Refraktion 6,7% Eiweiß; *Gewicht Milz*: stark vergrößert; *Gewicht Leber*: stark vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: nicht vergrößert; *Haut*: gelb; *Bemerkungen*: Nervensystem normal, Urin gelbbraun, sonst o. B. Wa.R. —, P —, auf 0,5 1^o/₁₀₀ Adrenalininjektion, keine Kontraktion von Leber und Milz.

10. *Autor*: CORCAN u. OBERLINGER [Rev. franç. Pédiatr. 3, 789 (1927)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 6/12; *Alter bei Tod*: 7/12; *Geschlecht*: ♂; *Rasse*: nicht semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Lymphdrüsen; *Andere Systemerkrankungen*: Amaurotische Idiotie; *Augenbefund*: Amaurotisch? Kind angeblich blind. Pupillen reagieren; *Todesursache*: Pneumonischer Infekt, Temperatur 40°; *Hämatologischer Befund*: Hb 85, E 5400000, L 14500, Poli 53, Ly 41,5, Baso 0,5, Eo 0,5, Mono 3,5, Thromboc. 394000, Senkung 18 mm; *Blutchemischer Befund*: Cholesterin 350, Index refrakt. 5,6% (normal), Viscosimeter 3,6, p_H Plasma 7,36, CO₂ 47 Vol.-%; *Gewicht Milz*: 72 g; *Gewicht Leber*: 425 g; *Äußere Lymphdrüsen*: vergrößert; *Haut*: blaß; *Bemerkungen*: Reflexe normal. Lacht und spielt nicht, gelegentlich Pharyngitiden und Pneumonien. Nebennieren vergrößert. In allen Organen Schaumzellen. P —, Wa. R. —.

11. *Autor*: HAMBURGER [Jb. Kinderheilk. 116, 41 (1928)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 1/12; *Alter bei Tod*: 15/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: Schwester 6/12 gestorben an Milz- und Leberschwellung; *Diagnose durch*: Milzpunktion; *Andere Systemerkrankungen*: Amaurotische Idiotie, Tay-Sachs; *Augenbefund*: red spots in beiden Augen, Nystagmus, Lichtstarre; *Todesursache*: Splenektomie, Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: Hb 93, E 5150000, L 16800, keine Anämie; *Blutchemischer Befund*: Cholesterin 650, nach Splenektomie 280, Blutzucker 70—99, Bilirubin normal, ebenso Lävulose und Galaktosebelastung; *Gewicht Milz*: 198 g; *Gewicht Leber*: vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: vergrößert; *Haut*: gelb; *Bemerkungen*: Achillessehnen-Patellarreflexe negativ. Völlige Regungslosigkeit, Stumpfheit, kein spontanes Schlucken, Sondenernährung. Kopf wird im Sitzen nicht gehalten, Wa.R. —, P —, Schaumzellen in allen Organen.

12. *Autor*: KRAMER [Med.-chir. North Amer. 11, 905 (1928)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 4/12; *Alter bei Tod*: 14/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Splenektomie; *Andere Systemerkrankungen*: Amaurotische Idiotie, Tay-Sachs; *Augenbefund*: red spots in beiden Augen, Nystagmus, Amaurose; *Todesursache*: Splenektomie, Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: Hb 68, 62, E 2810000, 2720000, L 5800, 5400, 12600, L Pneumonie, Poli 46, 53, 68, Eo 0, 0, 0, Baso 0, 0, 2, Ly 54, 47, 30, Thromboc. 192000, 220000, —, Resistenz normal; *Blutchemischer Befund*: Cholesterin 231, Blutzucker 114, Refraktion normal; *Gewicht Milz*: 480 g; *Gewicht Leber*: vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: ?; *Haut*: ?; *Bemerkungen*: Allgemeine Osteoporose der Knochen, in der Milz Schaumzellen, sonst keine Organe untersucht. Wa.R. —, P —, Urin: Bilirubin —, konnte mit 14/12 nicht sitzen.

13. *Autor*: BERMANN [Amer. J. Dis. Childr. **36**, 102 (1928)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 2/12; *Alter bei Tod*: 15/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: Das vorgängige Kind hatte sehr großes Abdomen, gestorben 11/12; *Diagnose durch*: Milzpunktion; *Andere Systemerkrankungen*: Mongolenflecke; *Augenbefund*: Nystagmus; *Todesursache*: Splenektomie, Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: Hb 50, E 2820000, L 13200; Poli 58, Mono 7, Baso 1, Ly 33; *Blutchemischer Befund*: Phosphatid 24, Cholesterol 231, Totalfett-säuren 560, Normal: 12—14, 140—170, 290—420; *Gewicht Milz*: 123 g; *Gewicht Leber*: 583 g; *Äußere Lymphdrüsen*: ?; *Haut*: grau; *Bemerkungen*: Subcutanes Gewebe fehlt, Nebennieren sehr groß, Lunge o. B., Zunge steht häufig aus dem Mund. Wa.R. —, P —.

14. *Autor*: ABT u. BLOOM [J. amer. med. Assoc. **90**, 2076 (1928)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 6/12; *Alter bei Tod*: 10/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Splenektomie; *Andere Systemerkrankungen*: Amaurotische Idiotie? Mongoloid; *Augenbefund*: Sieht angeblich nicht; *Todesursache*: Splenektomie, Pneumonie? *Hämatologischer Befund*: Hb 70, E 4300000, L 14500, Poli 55, Ly 44, Mono 3, Eo 0, Baso 1; *Resistenz* normal, *Blutungszeit* und *Retraktion* normal; *Blutchemischer Befund*: ?; *Gewicht Milz*: 135 g; *Gewicht Leber*: vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: Cervicallymphdrüsen vergrößert; *Haut*: blaß; *Bemerkungen*: Normale Entwicklung bis 6/12, dann wurde Zunge groß, konnte Kopf nicht mehr heben, nicht sitzen, geistig wie ein 3/12 altes Kind, keine Hyperakusis, sieht angeblich nicht, hatte immer Pharyngitis. Untersucht: Milz, Leber, Mesenterialdrüsen, darin viel Schaumzellen. Wa. R. —.

15. *Autor*: v. MEYENBURG (Diss. Zürich, Path.-Anat. Univ.-Inst. 1930); *Angeblicher Beginn des Leidens*: 6/12; *Alter bei Tod*: 12/12; *Geschlecht*: ♂; *Rasse*: nicht semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Autopsie; *Andere Systemerkrankungen*: 0; *Augenbefund*: ?; *Todesursache*: Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: 0; *Blutchemischer Befund*: 0; *Gewicht Milz*: 80 g; *Gewicht Leber*: vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: vergrößert; *Haut*: gelbgrau; *Bemerkungen*: Kind konnte nie sitzen, hob den Kopf nie, kannte angeblich Eltern, lächelte selten, Urin o. B.

16. *Autor*: SCHMITZ u. THÖNES [Mschr. Kinderheilk. **43**, 341 (1929)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 20/12 (großer Bauch); *Alter bei Tod*: 21/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: nicht semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Splenektomie; *Andere Systemerkrankungen*: 0; *Augenbefund*: ?; *Todesursache*: Splenektomie, Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: Hb 62, E 3400000, L 3000; Ly 67, Stab 15, Monoc 3, Poli 13, Baso 1, Gerinnungszeit normal (3 min.); *Blutchemischer Befund*: Cholesterin 230, Blutzucker 110, 20 g Galaktose, keine Zuckerausscheidung; *Gewicht Milz*: 480 g; *Gewicht Leber*: 1750 g; *Äußere Lymphdrüsen*: vergrößert bis Bohnengröße; *Haut*: blaß; *Bemerkungen*: Unterhautzellgewebe fettarm, Gehirn: keine Abweichungen gegen die Norm. Wiederholte Nasen-Rachenaffektionen. Fettfreie Kost ändert den Zustand nicht. Wa.R. —, P —.

17. *Autor*: CHWALIOWGOWSKI u. SCHUSTEROWNA [Polska Gaz. lek. **2**, 590 (1929)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 3/12; *Alter bei Tod*: 18/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Autopsie; *Andere Systemerkrankungen*: ?; *Augenbefund*: ?; *Todesursache*: ?; *Hämatologischer Befund*: ?; *Blutchemischer Befund*: Cholesterin 429; *Gewicht Milz*: vergrößert; *Gewicht Leber*: vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: ?; *Haut*: grau-braun; *Bemerkungen*: Schaumzellen in allen Organen, Milzpunktion fiel negativ aus. Wa.R. —, P —.

18. *Autor*: H. SMETANA [Virchows Arch. **274**, 679 (1930)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 3/12; *Alter bei Tod*: 20/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Autopsie; *Andere Systemerkrankungen*: Amaurotische Idiotie?; *Augenbefund*: Ophthalmoskopischer Befund normal; *Todesursache*: ?; *Hämatologischer Befund*: Hb 84, E 4750000, L 16000; *Blutchemischer Befund*: ?; *Gewicht Milz*: 220 g; *Gewicht Leber*: 1140 g; *Äußere Lymphdrüsen*: ?; *Haut*: blaß; *Bemerkungen*: Nebenniere sehr groß. Kann Kopf nicht halten. Gegenstände werden nicht fixiert, Sehnenreflexe abgeschwächt. Von Pick wird am. I. angenommen, da der histologische Gehirnbefund für Tay-Sachs spricht. Schaumzellen in allen Organen.

19. *Autor*: BATY JAMES [Amer. J. Dis. Childr. **39**, 573 (1930)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 4/12; *Alter bei Tod*: 10/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Autopsie; *Andere Systemerkrankungen*: 0; *Augenbefund*: Augenfundus o. B.; *Todesursache*: Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: L 12000—15000, starke Vakuolisierung der Ly, Poli, Plasmacyten, Oxydase negativ; *Blutchemischer Befund*: ?; *Gewicht Milz*: 82 g; *Gewicht Leber*: 477 g; *Äußere Lymphdrüsen*: vergrößert; *Haut*: blaß; *Bemerkungen*: Unterhautzellgewebe sehr gering, Osteoporose, Schaumzellen in allen Organen. Wa.R. —, P —. Kein genauer klinischer Status gegeben.

20. *Autor*: HASSIN [Arch. of Neur. **24**, 61 (1930)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: ?; *Alter bei Tod*: ?; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: —; *Andere Systemerkrankungen*: Tay-Sachs; *Augenbefund*: red spots beidseits; *Todesursache*: —; *Hämatologischer Befund*: —; *Blutchemischer Befund*: —; *Gewicht Milz*: —; *Gewicht Leber*: —; *Äußere Lymphdrüsen*: —; *Haut*: —; *Bemerkungen*: —.

21. *Autor*: GOLDSTEIN u. WEXLER [Arch. of Ophthalm. **5**, 704 (1931)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 10/12 (Klinikeintritt); *Alter bei Tod*: 15/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Klinisch; *Andere Systemerkrankungen*: Amaurotische Idiotie, Tay-Sachs; *Augenbefund*: in beiden Augen red spots; *Todesursache*: Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: Hb 46, E 3410000, L 18000, Poli 62; *Blutchemischer Befund*: Cholesterin 290, Totalblutfett 143, Phosphor 3, Calcium 12,2; *Gewicht Milz*: vergrößert; *Gewicht Leber*: vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: vergrößert; *Haut*: ?; *Bemerkungen*: Kein genauer klinischer Status. Autopsie zeigte Schaumzellen in allen Organen.

22. *Autor*: BE. WASCOWITZ [Amer. J. Dis. Childr. **42**, 356 (1931)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 7/12 (Klinikeintritt); *Alter bei Tod*: 12/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Milzpunktion; *Andere Systemerkrankungen*: Amaurotische Idiotie, Tay-Sachs; *Augenbefund*: Ophthalmoskopischer Befund weitgehend dem bei Tay-Sachs gleichend; *Todesursache*: Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: Hb 52, E 3410000, L 18000, Poli 61, Eo 2, Baso 0,5, Myeloc 1, Ly 30, Mono 4, Thromboc. 70000, Ly vakuolisiert bis 75%; *Blutchemischer Befund*: —; *Gewicht Milz*: 180 g; *Gewicht Leber*: 500 g; *Äußere Lymphdrüsen*: Cervicaldrüsen vergrößert; *Haut*: blaß-grau; *Bemerkungen*: Wa.R. —. Zeigte trotz Augenbefund keine Amaurose und geistige Retardation. Mit 6/12 sitzen, welche Fähigkeit wieder verlorenging, apathisch keine Hyperakusis, keine Spastizität, viel Brechen, rezidivierende Naso-Pharyngitiden, Fieber. Schaumzellen in allen Organen, auch in Darmschleimhaut und Knochenmark. Nebenniere normale Größe, im Gehirn Veränderungen von N.P. und T.S.

23. *Autor*: S. J. WINTER [Amer. J. Dis. Childr. **43**, 1150 (1932)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: ?; *Alter bei Tod*: 15/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: nicht semitisch; *Familiär*: Schwester gestorben 8/12, Milzpunktion: Gaucherzellen (?); *Diagnose durch*: Splenektomie; *Andere Systemerkrankungen*: 0; *Augenbefund*: ?; *Todesursache*: Splenektomie, Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: Hb 35, E 2000000, L 4000, Poli 56, Ly 50, Mono 4, Thromboc. 150000; *Blutchemischer Befund*: ?; *Gewicht Milz*: 550 g; *Gewicht Leber*: vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: vergrößert; *Haut*: ?; *Bemerkungen*: Konnte nie sitzen. Schaumzellen in allen Organen. Hatte Lungentuberkulose. Wa.R. —, P —.

24. *Autor*: CH. FISCHER [Arch. of Pediatr. **49**, 574 (1932)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: ?; *Alter bei Tod*: 7/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Klinisch; *Andere Systemerkrankungen*: Amaurotische Idiotie; *Augenbefund*: red spots in beiden Augen; *Todesursache*: Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: im Blut vakuolisierte Lymphocyten, 11% Myeloc.; *Blutchemischer Befund*: ?; *Gewicht Milz*: vergrößert; *Gewicht Leber*: vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: ?; *Haut*: ?; *Bemerkungen*: —.

25. *Autor*: C. POUNDERS [J. Pediatr. **2**, 216 (1933)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 9/12 (Klinikeintritt); *Alter bei Tod*: 11/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: nicht semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Klinisch; *Andere Systemerkrankungen*: Amaurotische Idiotie, Tay-Sachs; *Augenbefund*: Nervus opticus atrophisch, Andeutung von red spots beidseits; *Todesursache*: Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: Hb 39, E 1490000, L 4600, Poli 42, Ly 40, Mono 16, Resistenz normal; *Blutchemischer Befund*: Phosphor 4,64, Ca 14,5; *Gewicht Milz*: stark vergrößert; *Gewicht Leber*: stark vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: ?; *Haut*: ?; *Bemerkungen*: Saß mit 6 Mon. Dann wurde Sitzfähigkeit wieder verloren. Wenig beweglich, Ödem an den Beinen, amaurotisch, Pupillen reagieren träge auf Licht. Über beiden Lungen Rasseln, keine Autopsie. Wa.R. —.

26. *Autor*: LUDO VAN BOGAERT [Bull. Acad. Médecine Belg. **14**, 323 (1935)]; *Angeblicher Beginn des Leidens*: 7/12; *Alter bei Tod*: 17/12; *Geschlecht*: ♀; *Rasse*: semitisch; *Familiär*: Eine Schwester reiner Tay-Sachs; *Diagnose durch*: Probelaaparotomie der Milz negativ, Autopsie von Milz und Leber; *Andere Systemerkrankungen*: 0; *Augenbefund*: Augenhintergrund o.B., sieht; *Todesursache*: ?; *Hämatologischer Befund*: Hb 60, E 2810000, L 17400, Poli 60, Ly 28, Eo 3,2, Baso 0,6, Myeloc 2,2, Mono 6; *Blutchemischer Befund*: Cholesterin 212, Blutzucker 108, Ca 10; *Gewicht Milz*: stark vergrößert; *Gewicht Leber*: stark vergrößert; *Äußere Lymphdrüsen*: sämtlich vergrößert; *Haut*: —; *Bemerkungen*: Mit 8/12 kann das Kind nicht sitzen, sehr mager, gesteigerte Reflexe, Hypertonie, chorea-atetotische Bewegungen, völlige Apathie. Sieht und hört. Diarrhöen.

27. *Autor*: BAUMANN (s. auch Klin. Wschr. **14**, 1743 (1935), Schweiz. med. Wschr. **66**, 8 (1936)); *Angeblicher Beginn des Leidens*: 10/12; *Alter bei Tod*: 27/12; *Geschlecht*: ♂; *Rasse*: nicht semitisch; *Familiär*: 0; *Diagnose durch*: Klinisch; *Andere Systemerkrankungen*: Spastisch, akinetisch, amaurotisch, idiotischer Symptomenkomplex mit Taubheit; *Augenbefund*: red spots in beiden Augen, Amaurose, Atrophia nervi optici beidseits; *Todesursache*: Pneumonie; *Hämatologischer Befund*: s. ausführliche Tabelle im Kap. 4 dieser Arbeit; *Blutchemischer Befund*: Gesamtfett 701, Gesamtcholesterin 164—190; Phosphatide 56, P 4,5, Ca 10,6, Mg 3,5, CO₂-Kapazität 48, Eiweißbild, Rest-N usw. normal, Blutzucker um 80 mg-%; *Gewicht Milz*: 430 g; *Gewicht Leber*: 855 g; *Äußere Lymphdrüsen*: Cervical-axillar-inguinal vergrößert; *Haut*: blaß-grau-bräunlich; *Bemerkungen*: Konnte bis 14/12 sitzen, verlor dann Sitzfähigkeit, ebenso Kopfhaltung. Völlige Akinesie, Hypertonie, Fehlen der Patellar- und Achillessehnenreflexe, Amaurose, Taubheit, starkes Schwitzen, subcutanes Fettgewebe verschwunden. Wa.R. —, P —.

Bemerkungen zur vorstehenden Kasuistik.

a) Geschlecht. Aus der Zusammenstellung ergibt sich als eine völlig gesicherte Tatsache, daß das weibliche Geschlecht ganz wesentlich vor dem männlichen für die NIEMANN-PICKSche Krankheit prädisponiert ist. Das Verhältnis von weiblich zu männlich ist 22 : 4.

b) Rasse. Eine weitere Prädisposition scheint in der jüdischen Rasse zu liegen, ist doch das Verhältnis von semitisch zu nichtsemitisch 19 : 7. In unserem eigenen Falle konnten wir keine semitische Blutsverwandtschaft aufdecken. Wenn schon die Namen BLOCH und ADAM im Stammbaume vorkommen, so deuten diese Namen nicht auf eine jüdische Abstammung hin. Es sind dies rein schweizerische, nichtjüdische Familiennamen, wie uns verschiedene erfahrene Archivare versicherten.

c) Familiarität. Die einzigen anatomisch sichergestellten Fälle eines familiären Auftretens von Niemann-Pick sind diejenigen von KNOX, WAHL, SCHMEISSER. Hier sind zwei Schwestern von derselben Krankheit befallen, wobei die eine noch eine Kombination mit amaurotischer Idiotie zeigte.

Ein allerdings nicht völlig gesichertes familiäres Auftreten zeigen noch 3 weitere Fälle, wo die Familienanamnese verzeichnet, daß Geschwister mit großer Milz und Leberschwellungen gestorben seien. So im Falle SIEGMUND I Schwester mit 6/12 gestorben, im Falle HAMBURGER I Schwester mit 6/12 gestorben, und im Falle BERMAN ein 10/12 Jahre altes vorgängiges Geschwister mit großem Bauch gestorben.

Interessant ist in dieser Beziehung der Fall WINTER, wo bei der Punktion der Milz der Schwester des Niemann-Pickfalles Gaucherzellen gefunden wurden. Leider geht aus der Originalarbeit nicht eindeutig die histologische Methode hervor, so daß wir diesen äußerst interessanten Fall nicht als eindeutig gesichert ansehen möchten. In unserem eigenen Falle konnte trotz genauer Untersuchung eines großen Teiles der Familie keine auf eine NIEMANN-PICKSche Krankheit weisende Zweiterkrankung nachgewiesen werden (s. Familienanamnese).

d) Die Kombination mit anderen Konstitutionsanomalien. Schon in der Publikation von NIEMANN wird angegeben, daß das Kind von mongoloidem Aussehen war. Dieselbe Bemerkung finden wir im Falle ABT und BLOOM. Unser eigener Fall hatte ebenfalls einen deutlich mongoloiden Gesichtsausdruck. Doch glauben wir in diesem mongoloiden Habitus keinen wirklichen Mongolismus sehen zu dürfen, sondern wir nehmen an, daß der mongoloide Gesichtsausdruck rein symptomatisch, aber nicht kausal zu werten ist. Die herausstehende Zunge ist bei Niemann-Pick bedingt durch bulbäre oder pseudo-bulbäre Momente, die schlitzförmigen Augenspalten durch Fettschwund und gewisse Innervationsstörungen. So möchten wir nicht annehmen, wie das die beiden angeführten Autoren und auch PICK selber tun, daß hier zwei Konstitutionsanomalien vorliegen. Nach unserer Auffassung gehört eben der mongoloide Ausdruck rein symptomatisch zur NIEMANN-PICKSchen Erkrankung.

Weitere konstitutionelle Aberrationen weisen die Fälle BLOOM mit Perodaktylie und angeborener Kyphose und der Fall BERMAN mit Mongolenflecken auf.

Unser eigener Fall war frei von irgendwelchen konstitutionellen Erkrankungen.

e) Die Kombination der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung mit TAY-SACHScher Idiotie. Auf die prinzipielle Diskussion, ob die NIEMANN-PICKSche Krankheit und die TAY-SACHSsche Idiotie dieselbe Stoffwechselkrankheit, nur mit verschiedener Lokalisation, darstellen oder ob wir in ihnen prinzipiell zwei völlig verschiedene abiotrophische Erkrankungen zu sehen haben, soll später eingegangen werden. Hier sei allein eine Kasuistik

derjenigen Fälle gegeben, die klinisch die red spots in der Macula lutea verzeichneten und demzufolge als Kombinationsform bezeichnet werden. Den ersten Fall der Kombinationsform veröffentlichten KNOX, WAHL und SCHMEISSER. Doch erst der Fall HAMBURGER-PICK-BIELSCHOWSKY hat das Allgemeininteresse dieser Kombination auf sich gelenkt, da HAMBURGER in der Kombination mehr als ein zufälliges Zusammentreffen erblickt.

Seit dieser Publikation haben sich die Fälle der Kombinationsform gemehrt. Es können nun auf 27 Fälle 8 Fälle mit klinisch sichergestellten red spots im Augenhintergrunde angeführt werden.

Zu diesen 8 Fällen mit eindeutigen red spots kommen 3 Fälle (CORCAN und OBERLINGER, ABT und BLOOM, SMETANA hinzu, wo ausdrücklich Blindheit verzeichnet ist, der Augenfundus aber ohne pathologischen Befund bleibt.

So kämen wir, ohne Vorurteil ausgedrückt, zu einem Verhältnis von Niemann-Pick zu Niemann-Pick + Amaurose von 27 : 11.

f) Beginn der Erkrankung. Genaue Angaben über den Beginn der Erkrankung sind aus leichtverständlichen Gründen nicht zu erhalten. So sind im Grunde allein die Beobachtungen interessant, die den Beginn schon bei der Geburt, wie der Fall BLOOM, oder schon mit 1/12, wie der Fall HAMBURGER, feststellen können. Alle Beobachtungen, die den Beginn erst in spätere Monate verlegen, sind sehr zweifelhaft, da die Veränderungen von Leber und Milz wahrscheinlich erst in einem schon sehr vorgerückten Stadium wahrgenommen werden. Das sind die Beobachtungsfehler der Eltern, denen man tagtäglich in den anamnestischen Erhebungen begegnet.

Die Fälle BLOOM und HAMBURGER zeigen, daß die Erkrankung gleich zu Beginn des extrauterinen Lebens beginnen kann, der Fall BLOOM wirft ganz speziell die Frage auf, ob die Krankheit sich nicht eventuell schon intrauterin entwickelt. Diese Möglichkeit besteht voll und ganz — auf jeden Fall sind keine stichhaltigen Gründe anzuführen, die einen intrauterinen Beginn ausschließen könnten. Wir können doch zu dieser Stoffwechselerkrankung des frühen Säuglingsalters andere desselben Alters in Beziehung setzen, von denen wir sicher wissen, daß sie schon intrauterin bestehen. Das ist unter anderem die Osteopsathyrose und andererseits die allgemeine Osteosklerose Albers-Schönberg, von der die fetale Entstehung röntgenologisch bewiesen ist. (Eigener noch unveröffentlichter Fall.)

g) Das Durchschnittsalter der 27 Fälle, bei welchem der Tod erfolgte, ist 14 Monate, wobei die kürzeste Lebensdauer 7 Monate und die längste, in unserem Falle, 27 Monate betragen.

Das durchschnittliche Lebensalter wird durch die Splenektomie ganz eindeutig herabgedrückt, indem in 6 von 7 Fällen die Splenektomie, bzw. die postoperative Pneumonie die unmittelbare Todesursache war. Nur im Falle BLOOM tritt auf die Splenektomie eine leichte, während 2 Monaten andauernde Besserung ein.

h) Diagnose. Die Diagnose wurde 3mal rein klinisch gestellt (wozu unser Fall gehört), 3mal durch Biopsie einer Lymphdrüse, 5mal durch Milzpunktion, 4mal durch Splenektomie und 11mal durch die Autopsie. Hierzu ist zu bemerken, daß die Milzpunktion 2mal versagt hat, indem sich im Punktat keine Schaumzellen fanden, während die autopsisch oder sekundär durch Splenektomie gewonnenen Milzen eindeutig die typische PICKSche Schaumzelle aufweisen.

i) Krankheitszeichen. In allen Fällen wird bemerkt, daß der in die Augen springende übermäßig große Bauch, der meist in einem grotesken Gegensatz zu den überdünnen Beinchen steht, als erstes Zeichen auffällt. Auch damit ist ja angedeutet, daß der „Beginn“ der Erkrankung eben meist erst in eine wesentlich spätere Zeit, eben dahingelegt wird, wo das Abdomen meist schon einen übermäßigen Umfang zeigt.

Das große Abdomen wird von einer großen, sehr harten Milz und Leber ausgefüllt. Wir verweisen in bezug auf die Konsistenz und das übrige Verhalten auf die Ausführungen im Status, da sich unsere Beobachtungen mit denjenigen der anderen Autoren völlig decken. In vereinzelten Fällen wurden auch Ödeme des Hand- und Fußrückens beobachtet, die wohl als Folge der Atrophie zu deuten sind.

Bemerkenswert ist weiterhin die Tatsache, daß die Milz im Verhältnis zu ihrer normalen Größe viel stärker wächst als die Leber.

Das Durchschnittsgewicht der Milz für das Todesalter von 14 Monaten beträgt 209 g, während das Durchschnittsanormalgewicht für dieses Alter nach der Tabelle RÖSSLES 30,2 g beträgt. Die Milz ist also rund 7mal schwerer als der Norm entspricht. Das Durchschnittsgewicht der Niemann-Pickleber ist 693,1 g, während das Normalgewicht für das Alter von 14 Monaten rund 340 g beträgt. Es ergibt sich somit für das Lebergewicht nur eine durchschnittliche Verdoppelung gegenüber derjenigen des Normalen.

k) Der übrige Verlauf der Erkrankung entspricht dem Verlaufe bei unserem eigenen Patienten. Wir verweisen darum auf die Schilderung der Anamnese und des ganzen klinischen Verlaufes, weil sich darin geradezu klassisch die ganze Entwicklung des Morbus Niemann-Pick zeigt. Und wir haben diesen ganzen klinischen Status in extenso gegeben, da bis anhin in keinem Falle sämtliche Beobachtungen in der wünschenswerten Ausführlichkeit gemacht worden sind.

Die Todesursache wird mehrmals in reiner Erschöpfung gesehen, meist ist der Grund eine Pharyngobronchitis febrilis oder eine Bronchopneumonie, einmal kommt es zu einer letal endigenden eitrigen Meningitis. Vielfach werden Enterocolitiden angeführt, die wir als sekundär und nicht der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung zugehörig ansehen möchten.

Auch unser Fall zeigte bei den rezidivierenden Pharyngitiden Neigung zur Dyspepsie, die mehrmals mit zweckentsprechender Heilnahrung sofort wieder gebessert werden konnte. So scheint uns die möglichst lange Erhaltung des Lebens ins zweite bis dritte Jahr hinein durch günstige pflegerische Maßnahmen ermöglicht zu werden. Erst dann ist der Organismus soweit geschädigt, daß er trotz bester Pflege wegen seiner stark geschwächten Widerstandskraft banalen sekundären Infekten unterliegt.

l) Die Haut. In 12 Fällen wird ein auffallendes grau-blaß-braunes Hautkolorit angegeben, welches besonders intensiv an den dem Licht ausgesetzten Körperpartien auftritt. Dieses dem Patienten etwas eigentümlich Gelbfahles gebendes Kolorit ist eine außer bei der GAUCHERSchen Krankheit sonst nirgends auftretende Hautfarbe und dürfte auf eine eventuelle Hämachromatose der Haut zurückzuführen sein.

m) Die äußeren Lymphdrüsen. Sie sind in 17 Fällen als vergrößert angegeben. Bisweilen sind nur die Cervical- oder nur die Inguinaldrüsen bis bohnen- oder haselnußgroß, meist finden sich aber, wie auch in unserem Falle, sämtliche äußeren Lymphdrüsen durch Einlagerung von Lipoidsubstanz vergrößert. Die Drüsenschwellungen sind sehr hart, fest abgegrenzt, gegen Haut und Muskulatur völlig frei beweglich. Sie sind absolut nicht druckempfindlich. Die Biopsie hat in allen daraufhin untersuchten Fällen ein positives Resultat, d. h. reichlich PICKSche Schaumzellen ergeben.

n) Die Beziehung von Tuberkulose und Lues zur NIEMANN-PICKSchen Krankheit. Es ist nicht uninteressant auf die Beziehung dieser verschiedenen Krankheitsbilder zueinander hinzuweisen, da in mehreren der angeführten Fällen die NIEMANN-PICKSche Krankheit nicht erkannt und klinisch als eine Lues angesprochen wurde. Erst der völlige Mißerfolg einer antiluetischen Behandlung ließen dann Zweifel an der Luesdiagnose aufkommen.

In 14 Fällen wurde auf Lues untersucht und die WASSERMANNsche Reaktion wurde 13mal negativ befunden. Im Falle NIEMANN war die WaR. positiv und es wurde daraufhin eine antiluetische Kur eingeleitet, die ohne irgendwelche Wirkung auf das Krankheitsbild blieb. NIEMANN erblickt darum in der positiven WaR. vielmehr einen in der Methodik liegenden unspezifischen Fehlausschlag (durch die Lipämie bedingt?). In keinem einzigen Falle wurden außerdem histologische Zeichen für Lues gefunden.

In 15 Fällen wurden Tuberkulinproben angestellt, die immer einen negativen Ausschlag zeigten. Im Falle WINTER war der Pirquet negativ, es bestand eine Lungentuberkulose; die negative Pirquetreaktion ist ja bei der allgemeinen Abzehrung nicht verwunderlich. Auch in den übrigen Fällen gaben die Sektionen keine Anhaltspunkte für Tuberkulose.

Es gilt demzufolge, daß zwischen der NIEMANN-PICKSchen Krankheit und Tuberkulose und Lues keine Beziehung besteht. Treffen diese Krankheiten im selben Organismus zusammen, so liegt das völlig innerhalb des Zufalls.

9. Die Histopathologie der NIEMANN-PICKSchen Krankheit.

A. Der Sektionsbefund und die histologische Untersuchung sämtlicher Organe mit Ausnahme des Zentralnervensystems.

Die Sektion, die 1 Stunde nach dem Tod ausgeführt wurde (S. N. 223/34, Obduzent Prof. W. GERLACH) ergab:

Leiche eines 70 cm langen Knaben, dessen Körper nicht totenstarr, noch warm ist. Der Schädelumfang beträgt 45 cm. Der Thorax ist breit, der Bauch ist gleichfalls breit und groß. Der Nabel ist etwas vorgewölbt. Durch die dünnen Bauchdecken fühlt man auf der linken Seite die Milz bis zum kleinen Becken herunter, die Leber ist rechts unter Nabelhöhe. Die Stirne ist etwas steil, die Nasenwurzel breit. Die Pupillen sind weit,

gleichweit. Im Oberkiefer fehlen die Schneidezähne. Auf der Unterfläche flächenhafte Totenflecke. After etwas kotverschmiert. Das Fettpolster ist völlig geschwunden. In der Bauchhöhle wenig klare Flüssigkeit. Die Leber reicht handbreit unter den Rippenbogen, sie scheint hellgelb gefärbt. Die Milz reicht bis in das kleine Becken hinein und drückt auf den Blasenscheitel. Zwischen Milz und Leber liegen die Dünndarmschlingen. Der absteigende Dickdarm ist durch die Milz zusammengedrückt. Der Wurmfortsatz schlank, frei. Das Mesenterium so gut wie ganz fettfrei, ebenso das Netz, das nur Spuren von Fettgewebe enthält. Das Zwerchfell steht rechts im 4., links im 5. Interkostalraum. Die Rippenknorpel schneiden sich leicht. Die Lungen sind mäßig gut zurückgesunken. Die vorderen Lungenteile sind gebläht, berühren sich fast in der Mittellinie. Die Thymusdrüse ist hochgradig atrophisch, ganz dünn und von gelber Farbe. Auf dem Herzbeutel etwas gallertig umgewandeltes Fett. Im Zwerchfell finden sich ganz unregelmäßig verteilte eigenartige gelbe erhabene tumorförmige, xanthomartig erscheinende Herde.

Das Herz ist nach rechts etwas verbreitert, das Blut flüssig. Das Epikard ist glatt, spiegelnd und glänzend. Die Klappen des rechten Herzens sind ganz zart, weiß, durchsichtig. In der Pulmonalis eben beginnende Gerinnselbildung. Die Mitralis ist ganz weiß und fleckenlos, ebenso die Aortenklappen, die ganz unverändert sind. Die Kranzgefäße sind völlig zart, frei von jeder Fleckung. Aortenbogen und Brustaaorta gleichfalls unverändert.

Halsorgane: die Tonsillen sind klein, im Rachen etwas Schleim. Die Farbe der Tonsillen ist gelblich, in der Rechten in einer Bucht ein Pfropf. Der lymphatische Apparat des hinteren Zungengrundes ist ebenfalls deutlich etwas gelb gefärbt. Die Speiseröhrenschleimhaut ist ganz glatt und weiß. Im Sinus piriformis ist die Schleimhaut unregelmäßig erhaben, zeigt eigentümlich fleckige gelbliche Beete. In der Luftröhre etwas bräunlicher Schleim. Die Luftröhrenschleimhaut im übrigen glatt und weiß. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert. Die paraaortalen Lymphknoten der rechten Seite sind geschwollen, gerötet, in der Kapsel feine Blutungen. Im Bereich der Bifurkation findet sich eine Gruppe von Lymphknoten, die vergrößert und deutlich gelb sind. Auf der rechten Seite sind die Hiluslymphknoten noch eher etwas rötlich gefärbt, aber mit einem Stich ins Gelbe. Auf der linken Seite sind sie ausgesprochen gelb.

Die Lungen sind groß, in der Konsistenz auffallend derb, die Felderung an der Lungenoberfläche ist so gut wie ganz verschwunden, sie erscheinen merkwürdig glatt und von einer ausgesprochen gelben Farbe. Die Konsistenz der linken Lunge ist etwas teigig, elastisch. Auf Schnitt sind die Lungen ganz unregelmäßig gelb gesprenkelt. Die rechte Lunge zeigt im Bereich des Mittel- und Oberlappens leicht getrübte Pleura mit feinen fibrinösen Belägen und eine deutliche Rötung, im Bereich dieser Rötung findet sich ein unregelmäßig verdichteter luftleerer Herd, der ebenfalls noch leicht gelb gesprenkelt ist.

Die Milz ist um das vielfache vergrößert, außerdem außerordentlich schwer, die Kapsel ist unregelmäßig verdickt, der untere Rand gekerbt (Gewicht 430 g). Die Konsistenz ist fest, auf Schnitt ist die Farbe sehr eigenartig, die hilusnahen Teile zeigen ein eigentümlich schmutziges Hellgraurot, mit einem Stich ins Gelbe, während die peripheren Teile etwas dunkler graurot sind.

Die Leber ist im ganzen vergrößert, zeigt das Bild einer ausgesprochenen Fettleber von intensiv gelber Farbe, auf der Schnittfläche fest, blutarm, ganz gleichmäßig gelb (Gewicht 855 g).

Die Lymphknoten unterhalb des Zwerchfells, an der kleinen Kurvatur und die portalen Lymphknoten sind durchwegs vergrößert und ausgesprochen gelb gefärbt. Auch die peripankreatischen Lymphknoten zeigen diese Veränderung in ganz besonders hohem Maß. Vor allem die Lymphknoten am oberen Rand des Pankreas sind mächtig vergrößert und intensiv gelb gefärbt.

In der Gallenblase stark fadenziehende, hellglasig schleimige Galle in reichlicher Menge, Gallenblasenschleimhaut zart, sehr hell, eher weiß, ohne Einlagerungen.

Die Nebennieren sind auf Schnitt intensiv gelb gefärbt, das Gelb ist aber ein etwas helleres, transparenteres als sonst das Gelb der Nebennierenrinde. Das Mark ist etwas spärlich, die Rinde leicht hypertrophisch. Die paraaortalen Lymphknoten sind mächtig vergrößert und intensiv gelb.

Die Nieren sind groß, dabei aber flach, auf der Schnittfläche sehr blaß. Rinde und Markkegel kaum etwas gelblich, die Kapseln sind gut abziehbar, die Zeichnung im ganzen deutlich. Die rechte Niere ist etwas blutreicher, im übrigen ist der Befund an beiden Nieren und Nebennieren völlig der gleiche.

Die Harnblase ist leer, die Schleimhaut ganz bleich. Die Prostata nicht vergrößert, Mastdarmschleimhaut blaß. Hoden im Hodensack, klein, etwas gelblich. Die Leistenlymphknoten sind ebenfalls etwas vergrößert, der Magen ist leer, enthält nur etwas galligen Schleim. In der Gegend des Magenfundus liegt eine kleine Nebenmilz. Der Wurmfortsatz ist schlank, die Lymphknoten des Mesenteriums sind nicht sehr groß, aber ebenfalls etwas gelblich. Die Follikel des Darmes treten nicht sonderlich deutlich hervor. Der Dünndarm ist kollabiert, im oberen Dünndarm flüssiger Inhalt. Im unteren Jejunum ein paar Schleimhautblutungen. Das Ileum ist ganz bleich. Die PEYERSchen Platten sind deutlich gelb, sie sind aber nicht nennenswert vergrößert. Das Pankreas ist grauweiß. Der Schädel sägt sich mäßig hart, die große Fontanelle ist in etwa Fingernagelgröße noch offen, die Innenfläche der Dura ist glatt und weiß. Das ausgelaufene Blut gerinnt sehr schnell. (Hirnsektion vgl. S. 286.)

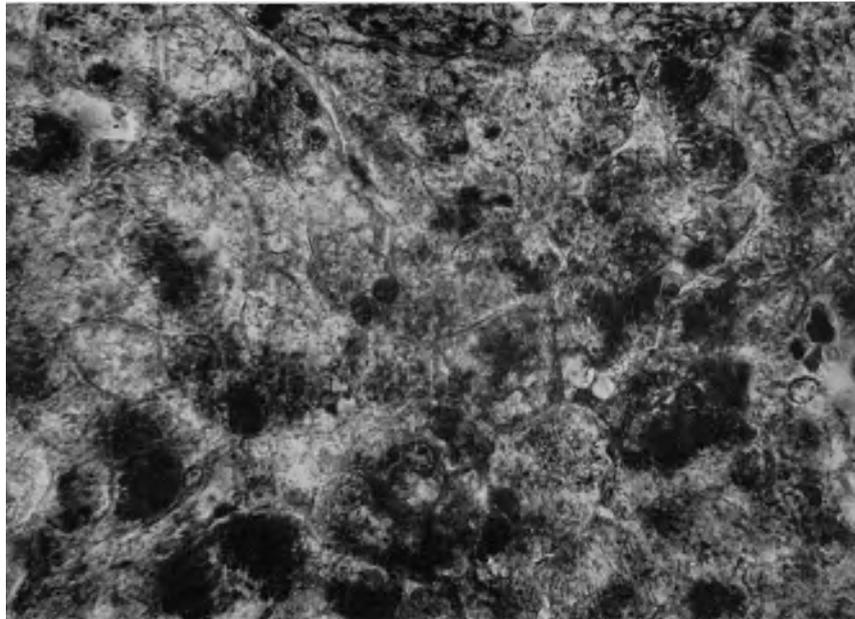


Abb. 14. Leber (SMITH-DIETRICH-Reaktion). Schwärzung der Zelleinschlüsse. Grobe Pigmentschollen neben feinen Pigmentablagerungen in fast sämtlichen Parenchymzellen. Starke Ablagerung besonders um Gefäße.

Unmittelbar nach der Sektion wurde sofort Gewebsmaterial zur chemischen Untersuchung in fein zerschnittenem Zustand in Aceton eingelegt. Außerdem wurden von sämtlichen Organen Gewebsstücke entnommen und in Bouin, Susa, Helly und Neutralformol sowie in 100 % Alkohol fixiert.

Das Gehirn wurde teils in 96 % Alkohol, zum Teil in Neutralformol und kleine Stücke in Bouin fixiert.

Hergestellte Färbungen: Sudan III, Scharlach R (meist Diazetinmethode), Smith-Dietrichreaktion, Eisenhämatoxylin, Markscheidenfärbung. Kernfärbung mit Hämatoxylin, Hämalaun-Eosin, Gallocyanin. Bindegewebsfärbung: Trichrom Masson, Azan, Pikroblauschwarz, van Gieson, zum Teil Bielschowsky. Silberimprägnation. Elasticafärbung, Eisenreaktion.

Die histologische Untersuchung der verschiedenen Organe ergab:

Die Leber zeigt überall ein starkes Vorherrschen an Schaumzellen. Bei der Scharlachreaktion lassen sich im Leberparenchym, fleckweise sehr stark gehäuft, feine hellbräunliche Einlagerungen nachweisen. Bei der Smith-Dietrichreaktion finden sich neben groben schwarzen Schollenbildungen feine staubförmige Niederschläge fast in sämtlichen Zellen eingelagert (Abb. 14).

Die KUPFFERSchen Sternzellen und Endothelien sind in Pickzellen umgewandelt, dabei sind hier die Veränderungen derartig, daß sich kaum mehr an einer Stelle unveränderte Zellen nachweisen lassen. Die Schaumzellen entwickeln sich jedoch auch aus andern Elementen, insbesondere auch aus den Adventitiazellen und aus dem Leberparenchym. Auch die Zellen der GLISSONSchen Gerüstteile sind in Wucherung und Umbau begriffen. Bei der MASSONSchen Trichromfärbung läßt sich die Umwandlung der Epithelien zu den Schaumzellen deutlich Schritt für Schritt verfolgen. Die ursprünglich dunkelrot gefärbte Zelle zeigt langsam eine Ablassung und gleichzeitig eine Vakuolisierung des Protoplasmas. Auch im Zellkern treten feinste Vakuolenbildungen auf, dabei läßt sich verfolgen, wie in den stärker aufgeblähten Zellen der Zellkern in die Peripherie verlagert wird. In den großen Schaumzellen sind vorwiegend zwei bis drei Zellkerne vorhanden. Es scheinen im ganzen die peripheren Teile eines Leberläppchens noch besser erhalten als die zentralen Abschnitte. Stellenweise sind die Leberzellbalken atrophisch, zeigen aber auch hier starke degenerative Umwandlungen. Eine sehr deutliche Unterscheidung jedoch zwischen der Schädigung der zentralen und der peripheren Abschnitte ist nicht überall durchzuführen. Am besten läßt sich noch bei der Markscheidenreaktion zeigen, daß die peripheren Abschnitte eines Läppchens weniger Einlagerungen aufweisen wie die zentralen Zellen. Die Leberepithelien in Umgebung einzelner Gallengänge sind vollständig in Schaumzellen umgeändert.

Bei der Ableitung der Pickzellen in der Leber stößt man auf große Schwierigkeiten, besonders in einem Fall wie hier, bei dem diese Umwandlung schon dermaßen weit fortgeschritten ist.

Es läßt sich in der Leber das Reticulum und das Endothel wegen der ganz innigen Verbindung funktionell nicht völlig unterscheiden. Die besonders schwierigen histologischen Verhältnisse gerade in der Leber haben einzelne Fragen, die zur Abklärung nötig wären, wie z. B. den Aufbau der Pfortadercapillaren, noch nicht völlig eindeutig klargelegt. Es ist noch unbestimmt, ob z. B. die Wand der eben erwähnten Capillaren zum Teil nach Art eines Netzes offen ist und ob durch die Poren das strömende Blut direkt an die Reticulumzellen gelange. Da es schon am gesunden Organ nicht möglich ist, mit den gewöhnlichen Methoden die Endothelien und das Reticulum abzugrenzen, so ist die Unterscheidung in einem derartig schwer veränderten Organ nicht durchführbar.

Aus der Untersuchung der Leber geht jedoch hervor, daß die sehr wichtige Funktion der Speicherung und Umwandlung für den intermediären Stoffwechsel nicht nur im reticulären Gewebe der Leber selbst, in den Sternzellen und den daraus abgeleiteten Capillarendothelien vor sich geht. Sie hat hier schon auf andere Zellgruppen übergegriffen. Beim Vergleich mit anderen Beobachtungen von NIEMANN-PICKScher Erkrankung (PICK, BLOOM, OBERLING) scheint es, daß die sehr schwere Umwandlung in diesem Fall erst im Laufe eines längeren Krankseins entstanden ist.

In den Präparaten finden sich außerdem Schaumzellen reichlich in Capillaren und in größeren Lebergefäßen dem strömenden Blut beigemischt. Einzelne feine Capillaren sind von den großen wabigen Zellen auf größere Strecken hin ausgekleidet. Gefäße, besonders solche kleineren Kalibers, die in ihrem Verlauf in der Intima nicht einzelne solcher Zellen aufweisen würden, sind nicht zu finden. Bei der Darstellung der Gitterfasern nach RIO HORTEGA II zeigt sich eine feine Vermehrung dieser Fasern. Bei Bindegewebsfärbung fällt das starke Vorherrschen an Bindegewebsfasern, besonders zwischen den Azini auf. Die Leberkapsel ist verbreitert, durch das Vorherrschen an Bindegewebsfasern werden größere und kleinere Pseudolobuli gebildet. Besonders auch an den Stellen starker Bindegewebsneubildung und in den breiten periportalen Bezirken sind diese Schaumzellen stellenweise recht häufig neben entzündlichen Infiltraten (Abb. 15 auf Tafel III).

Auffallend stark ist eine cirrhoseartige Verdickung der Leberkapsel, die jedoch nicht an sämtlichen Stellen der Leber gleichmäßig vorhanden ist. Eine derartige starke cirrhotische Veränderung des Lebergewebes wie in der Beobachtung RÖSSLE-JENNY liegt nicht überall vor, obwohl auch in diesem Fall stellenweise eine deutliche Sklerosierung und auch Entzündung des Lebergewebes aufzufinden ist. Gallengangswucherungen fehlen. In der Beobachtung von RÖSSLE bestand eine hypertrophische Cirrhose. Es handelte sich um einen homologen Prozeß in Milz und Leber, auffallend waren in der Beobachtung die erhaltenen Gallengänge bei schlaffer vergrößerter, stark grün gefärbter Leber mit körniger Oberfläche. Infolge der zugrundegehenden Leberepithelien wurde eine Störung der Gallenausscheidung und auch der Blutzirkulation angenommen. In der Beobachtung PICKS (20 Monate altes Mädchen) war die Leberoberfläche körnig, histologisch kam es zur Bildung von Pseudolobuli mit starker Bindegewebsdurchsetzung. KNOX, WAHL und SCHMEISSER

bezeichnen ihren Leberbefund als fleckförmig fibrös, auch in der Besprechung ihres Falles wird eine leicht cirrhotische vergrößerte Leber mit Granulationen angegeben (CORCAN-OBERLING-DIENST).

NIEMANN hat früher das Organ mit der Leber bei Phosphorvergiftung verglichen. Es kommen alle möglichen Varianten vor, sowohl in Größe als auch in Konsistenz und Farbe. Als besonders charakteristisch ist die Bezeichnung „glaserkittartig“ für die Beschaffenheit des Lebergewebes angegeben. Dabei ist mit diesem Ausdruck mehr die Beschaffenheit des Farbtones als diejenige der Konsistenz ausgedrückt. In unserem Fall war die Leber außerordentlich stark gelb gefärbt.

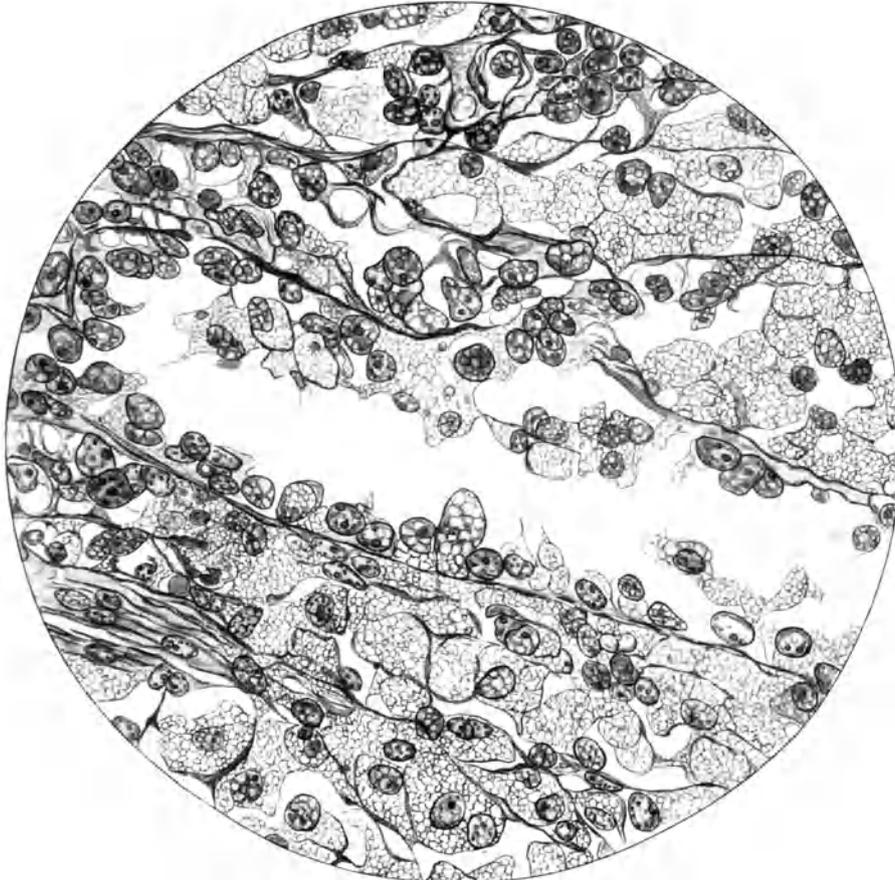


Abb. 16. Milz (Hämatoxylin-WEIGERT). Schwerste Umwandlung der Reticulumzellen durch Schaumzellen. Vereinzelte Capillaren mit Umwandlung der Endothelien, großer Sinus mit verschiedenen Stadien der Umwandlung der Endothelien zu PICK-Zellen, teilweise Ablösung derselben.

Die Gallenblase zeigt teilweise noch ordentlich erhaltenes Epithel. An vielen Stellen sind die Epithelzellen groß, etwas blasig umgewandelt, wobei verschiedene Grade der Umänderung vorhanden sind. In den einzelnen Krypten und Buchten sind Schaumzellen dicht beisammen gelagert. In der Muscularis und der Subserosa kommen ebenfalls diese Zellen vor. Bei einer Scharlachreaktion fallen die in diesem Organ deutlich gehäuft, sich bräunlich färbenden Zellen auf.

Die Milz zeigt eine sehr schwere Veränderung in ihrem ganzen Aufbau. Die Schaumzellen, in diffuser Ausbreitung, überwiegen derartig stark, daß nur noch wenig Reste der Pulpa nachzuweisen sind. Die Entstehung der Schaumzellen aus den Reticulumelementen ist zum Teil deutlich erkennbar. Die Wabenzellen sind etwas weniger groß wie diejenigen in den Lungenalveolen, sie sind dabei meist einkernig, selten zwei- und dreikernig. Der Kern ist öfters in Randstellung. Die Kerne zeigen Vakuolisierung, teilweise sind sie geschrumpft, pyknotisch.

Die MALPIGHISCHEN Lymphknötchen sind nur spärlich nachzuweisen und überall undeutlich abgegrenzt. Sie setzen sich nur aus wenig lymphatischen Zellen zusammen.

In den kleinen Keimzentren sind überall Schaumzellen deutlich gehäuft. Bei der Scharlachfärbung zeigt das ganze Präparat einen gleichmäßig bräunlichen Farbton. Bei der Smith-Dietrichreaktion finden sich grobe Schollen sehr reichlich abgelagert, besonders um die Gefäße herum, außerdem kommt es zur Einlagerung von feinen schwärzlichen Massen. Die Eisenreaktion ergibt in der Milz eine ganz feine Hämosiderinablagerung in Umgebung einzelner Lymphfollikel, die übrigen Organe erweisen sich sämtlich als hämosiderinfrei. In den Schaumzellen selbst ist nirgends eine Hämosiderinreaktion zu erhalten.

In den histologischen Schnitten fallen die weiten Sinus auf, in denen sich sehr viele große Wabenzellen finden. Ganz zweifellos zeigen auch die Sinusendothelien eine Umwandlung in Schaumzellen, die sich dann von der Wand lösen und in die Sinus verlagert werden. Unveränderte Sinusendothelien sind nicht aufzufinden (Abb. 16). Überall ist eine mehr oder weniger starke Zellveränderung meist in Form einer Vergrößerung und Vakuolisierung mit Kernschrumpfung und Verlagerungen zu erkennen. Ein Teil der sich in den Sinus vorfindenden Zellen scheint jedoch bei der starken Häufung an diesen Elementen eingeschwemmt zu sein.

Es liegen deutliche Unterschiede bei den verschiedenen Beobachtungen der Milz bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung vor. PICK macht wie auch CORCAN, OBERLING und DIENST darauf aufmerksam, daß die Sinusendothelien an der degenerativen Veränderung unbeteiligt seien. Es sind jedoch auch hier Angaben vorhanden, daß in den Sinus selbst Schaumzellen vorkommen. Nur in der Arbeit von KNOX, WAHL und SCHEISSER werden Veränderungen an den Sinusendothelien angeführt, jedoch nicht so stark, wie in der eigenen Beobachtung.

Der Erkrankungsprozeß bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit ist in erster Linie durch eine Zellveränderung der retikulären Elemente ausgezeichnet. In unserem Fall sind bei schwerster Veränderung dieser Zellen auch schon ausgesprochene Umänderungen in Wabenzellen von den Sinusendothelien aus zu verfolgen. Es scheint, daß besonders die Fälle mit längerer Krankheitsdauer zu den Epithelveränderungen und Umwandlungen führen. Sichere Umwandlungen der Pulpazellen sind nicht bestimmt nachzuweisen. In einzelnen Präparaten findet sich eine leichte Hämosiderose, jedoch sind die Schaumzellen frei von Blutpigment.

Die verschiedenen getrennt untersuchten Lymphknoten zeigen eine auffallende Differenz in der Stärke der degenerativen Veränderungen. Es scheint dabei, daß die Schwere des Erkrankungsprozesses der Größe des Lymphknotens nicht parallel geht.

Das allgemeine grobe Gerüst der einzelnen Lymphknoten ist noch erhalten. In einzelnen Lymphdrüsen ist jedoch die feinere Struktur nur mehr ganz undeutlich zu erkennen. Bei der Smith-Dietrichreaktion findet sich in einzelnen Lymphdrüsengruppen eine sehr starke Reaktion, so daß das ganze Gewebe dunkelschwarz bestäubt erscheint. Bei der Scharlachfärbung sind große und kleinere Gebiete vorhanden, die sich matt bräunlich anfärben. Insbesondere zeigen die Randsinus der Lymphknoten die stärksten Farbreaktionen, es finden sich hier ausgesprochen viel PICKSche Zellen im Bereich der stark ausweiteten Lymphsinus.

Die Wabenzellen sind selten mehr als dreikernig und weisen oft eine unregelmäßige Form auf. Das Protoplasma ist gleichmäßig schaumig verändert. In dem lymphadenoiden Gewebe kommen in den äußeren Abschnitten einer Drüse eher reichlicher Schaumzellen vor als im Zentrum. Gehäuft sind sie überall in den Keimzentren der lymphatischen Follikel. Einzelne Follikel sind kernarm und ganz undeutlich abgegrenzt, dabei überwiegen an diesen Stellen die Schaumzellen deutlich über die lymphatischen Elemente. Es läßt sich in den noch besser erhaltenen Lymphknoten die Entstehung von Wabenzellen aus den Reticulumzellen verfolgen in verschiedenen Übergangsformen. Wie auch in der Milz zeigen die Sinusendothelien eine starke Umwandlung besonders in den schon weitgehend erkrankten Knoten. Es finden sich bei starker Anfüllung der Sinus mit solchen Zellen in der Wand an den Endothelien Umänderungen, die als Vorstufen zu Pickzellen aufzufassen sind. Sie werden größer und zeigen parallel mit der Vergrößerung auch ein Auftreten von Vakuolen, mit leichter Verklumpung des Kernes und gleichzeitiger Verlagerung desselben an die Peripherie. Auch die Kapsel der Lymphknoten ist stellenweise von einzelnen großen wabigen Zellen durchsetzt, dabei ist das Gewebe hier bindegewebsreich, und auch die Umgebung der Lymphknoten ist von Bindegewebsfasern stärker durchsetzt. In einzelnen Knoten sind besonders im Zentrum leicht vermehrte bindegewebige Durchwachsungen aufzufinden, das Gewebe ist hier arm an lymphatischen Elementen. Zwischen den neugebildeten Bindegewebsfasern eingelagert sind Schaumzellen vorhanden. Besonders die kleineren Knötchen, die durch eine festere Beschaffenheit auffallen, sind reicher

an bindegewebiger Durchwachsung. Vergleicht man verschiedene Lymphdrüsengruppen miteinander, so zeigen sich ganz deutliche Unterschiede. Die Hiluslymphdrüsen weisen eine starke Durchsetzung mit Schaumzellen, besonders in den Randsinus auf, teilweise sind auch Sinusendothelien zu großen wabigen Zellen umgewandelt. Im Zentrum einzelner lymphatischer Knötchen finden sich vereinzelte Pickzellen, lymphatische Struktur ist noch ordentlich gut erhalten. Teilweise findet sich eine Häufung an Plasmazellen und eosinophilen Leukocyten. In den Randsinus sind außer Schaumzellen reichlich lymphatische Zellen eingelagert, bei Markscheidenfärbung sind viel schwarze Schollen zu finden, bei einer Scharlachreaktion sind besonders die peripheren Abschnitte mit gelbbraunlichen Farbniederschlägen durchsetzt. Die Bifurkationslymphdrüsen sind sehr schwer verändert, so daß auf große Strecken hin kein lymphatisches Gewebe sondern nur noch Schaumzellen zu erkennen sind. Einzelne kleine Follikel sind noch vorhanden, doch sind auch hier besonders in den Zentren viel Pickzellen eingelagert. Die epigastrischen Lymphknoten sind mäßig stark mit Schaumzellen durchsetzt, das lymphatische Gewebe ist in mittlerer Ausbildung zu erkennen. Dabei sind diese Lymphknotengruppen hochgradig vergrößert. Bei der Smith-Dietrichreaktion sind reichlich schwarze Schollen vorhanden, teilweise finden sich auch reichlich schwärzliche Einlagerungen in den Endothelzellen, die noch nicht eine völlige Umwandlung zu Schaumzellen aufweisen. Die mesenterialen Lymphdrüsen sind groß, das lymphatische Gewebe gut erhalten. Schaumzellen sind in den Sinus deutlich gehäuft. Eine Reticulumwucherung ist überall nachzuweisen, mit deutlicher Entwicklung von Wabenzellen aus den Reticulumelementen. Unveränderte Sinusendothelien, die bei der Smith-Dietrichreaktion keine Schwärzung und keine scholligen Einlagerungen erkennen ließen, lassen sich nicht mehr finden. Auffallend ist jedoch, daß in diesen Lymphdrüsengruppen noch viele lymphatische Zellen vorhanden sind und die ganze Zeichnung ordentlich gut zu erkennen ist. Die retroperitonealen Lymphknoten lassen bei der Scharlachreaktion überall in den Randsinus große, wabige, sich leicht bräunlich anfärbende Zellen sehen. Es ist hier die lymphatische Struktur noch relativ gut erhalten. Der Hilus zeigt eine stärkere bindegewebige Durchwachsung. Zwischen solchen Bindegewebszügen finden sich Pickzellen ziemlich häufig. Bei der Markscheidenreaktion können auch da in den Sinusendothelien schwarze Einlagerungen, besonders in den großen, etwas geblähten Zellen, gefunden werden. Besonders deutlich sind die frei im Hilus zwischen den Bindegewebsfasern liegenden Elemente geschwärzt. Die PEYERSchen Plaques sind ebenfalls schwer verändert und zeigen in den Randteilen fast nur noch Schaumzellen, im Zentrum ist die Follikelstruktur noch erkennbar, die Zeichnung des lymphatischen Gewebes ist jedoch nirgends mehr deutlich erhalten. An diesen Stellen kann man die Schaumzellen nicht nur auf das lymphatische Gewebe des Darmes beschränkt finden, sondern sie finden sich ausgesprochen gehäuft auch in der Muskulatur und in der Mucosa.

Auffallend sind die Unterschiede in der Erkrankung der verschiedenen Lymphdrüsengruppen. Neben einzelnen Knoten, wie den Hilus, Paratrachealen Lymphknoten, Bifurkationsdrüsen, die schwer verändert erscheinen, kommen wiederum Lymphdrüsen vor, die keine dermaßen starke Umänderung aufweisen (mesenteriale, periportale und retroperitoneale Lymphdrüsen). Hier ist überall die lymphatische Struktur noch ordentlich gut erhalten. Die einzelnen Follikel sind scharf begrenzt, mit zellreichen Keimzentren. Eine Mittelstellung in der Stärke des Erkrankungsprozesses zeigen die lymphatischen Apparate des Darmes.

Die Tonsille ist nicht sehr groß, sie gehört zu den mittelschwer veränderten lymphatischen Geweben. Schaumzellen sind überall reichlich vorhanden, so daß die lymphatische Struktur nicht sehr deutlich mehr erkennbar ist. Größere Lager von Schaumzellen sind in den Keimzentren vorhanden und auch häufig unterhalb des Plattenepithels. In einzelnen Cysten und Buchten des Drüsengewebes finden sich neben vereinzelten Rundzellen Schaumzellen, die hier auffallend groß erscheinen. Unter der Schleimhaut der Mundhöhle sind überall vereinzelte Schaumzellen zu finden.

Die Lunge gehört ebenfalls zu den sehr schwer veränderten Organen. Die Alveolen sind stellenweise fast vollständig mit großen Schaumzellen angefüllt und bedingen die eigenartige netzförmige Zeichnung des Lungengewebes. Die Zellen erscheinen hier zum Teil bedeutend größer wie in den andern Organen (Abb. 17) und sind häufig auch mehr als dreikernig. An keiner Stelle sind im Lungengewebe von Schaumzellen freie Bläschen noch vorhanden. Es sind fleckweise die Pickzellen in dem Lungengewebe und vor allem in dem Zwischengewebe so dicht eingelagert, daß die Lungenstruktur kaum mehr zu erkennen ist. Einzelne der Zellen stehen mit der Alveolarwand unmittelbar in Verbindung.

Daneben sind unveränderte Alveolarepithelien und solche Zellen zu finden, die feinste Einschlüsse zeigen und leicht aufgetrieben erscheinen. Durch die starke Umwandlung des Gewebes in der Umgebung der Capillaren und durch die gleichzeitige starke Anfüllung der Capillaren mit Schaumzellen kommt es zu einer ganz erheblichen Verbreiterung der Alveolarepten. In einzelnen Capillargefäßen scheinen die Schaumzellen derartig groß, daß sie das ganze Gefäßlumen verlegen. In der Pleura, die verdickt ist, läßt sich gleichfalls eine Infiltration mit Schaumzellen erkennen neben entzündlichen Infiltraten und Fibrinabscheidungen.

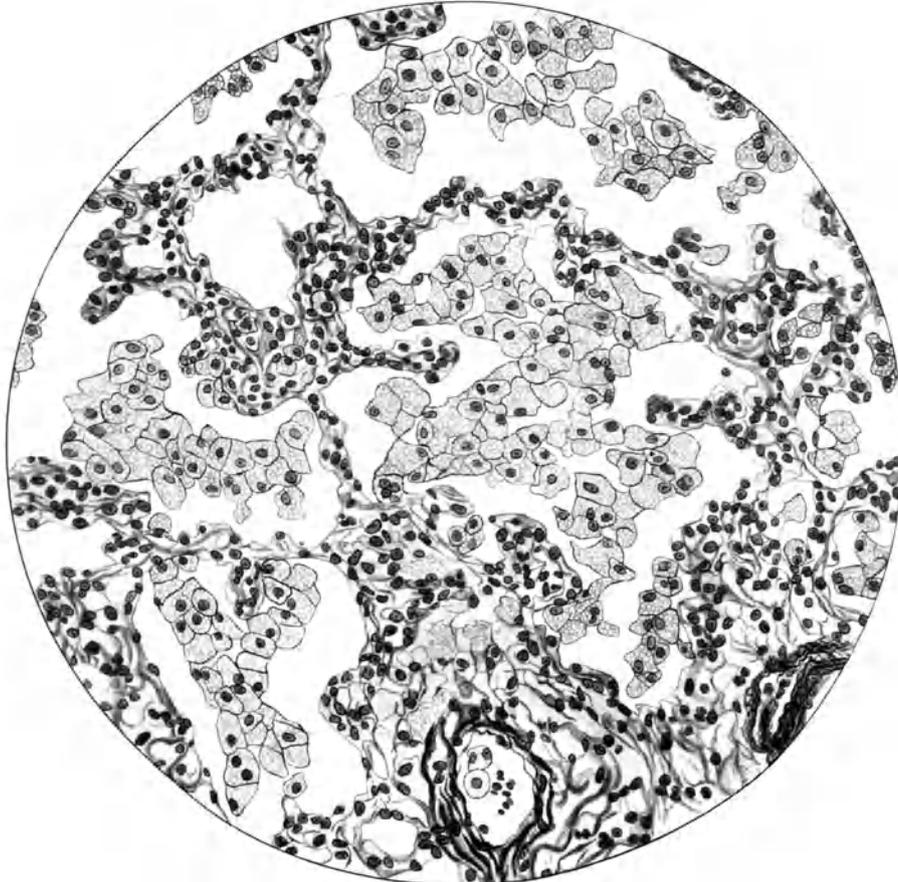


Abb. 17. Lunge (Azan). Lungenalveolen von Schaumzellen mehr oder weniger stark angefüllt, Verbreiterung der Alveolarepten, vereinzelte Schaumzellen in Capillaren.

Bei der Scharlachreaktion zeigt das Lungengewebe in eigenartig grobkörniger Form eine völlig gleichmäßige Braunfärbung, dazwischen lassen sich vereinzelte, gleichfalls sich schwach braun anfärbende Zellen finden. Das Präparat erscheint wie von einzelnen größeren Knötchen und Säumen diffus durchsetzt (Abb. 18). Diesen sog. Knötchen entsprechen im histologischen Präparat diejenigen Partien, die eine völlige Ausfüllung der Alveolen mit Schaumzellen aufweisen. Bei der Smith-Dietrichreaktion kann eine starke Anfüllung des ganzen Lungengewebes mit schwarzen Tropfen und Granula sowie auch mit schwarzen groben Schollen nachgewiesen werden. Es ist jedoch hier wiederum auffallend, wie in einzelnen Alveolengruppen diese Zellen viel stärker gehäuft sind, so daß das Lungengewebe bei Lupenbetrachtung fein- und grobfleckig schwarzgefärbt erscheint. In dem pleuralen Bindegewebe sind deutliche schwarze Farbreaktionen zu erhalten.

Im Bereich eines pneumonisch infiltrierten Herdes finden sich in den Lungenalveolen reichlich Eiterzellen und rote Blutkörperchen sowie Fibrin. Es finden sich jedoch auch außer diesen Zellen noch Wabenzellen, die hier eine etwas monströse Form zeigen und merkernig sind. Zeichen einer Phagocytose fehlen.

In den Bronchien ist eine starke zellige Reaktion mit Leukocyten und Lymphocyten mit Schleimbildung vorhanden, bei nicht sehr starker Durchmischung mit Pickzellen.

In dem stark entzündlich infiltrierten Gewebe in Umgebung der Bronchien sind diese Zellen etwas zahlreicher. Subpleural zeigt das Lungengewebe fleckweise ein starkes Emphysem, es finden sich in den weiten Lungenbläschen jedoch nicht stärker gehäufte wabige Zellen. Dem Schleim der Bronchien beigemischt sind überall Schaumzellen, auch vereinzelt in den Lungenarterien und Venen dem strömenden Blut beigemischt.

Die Trachea läßt wiederum ein gut erhaltenes Epithel erkennen, das teilweise von Schaumzellen durchsetzt wird, es zeigt sich hier sehr deutlich, wie vor allem unter der Schleimhaut große Lager dieser Schaumzellen vorhanden sind, dabei lassen sich auch solche Elemente zwischen den Schleimhautepithelien auffinden. In dem Gewebe zwischen einzelnen Schleimdrüsenläppchen kommen ebenfalls Schaumzellen vor. Eine stärkere Häufung derselben findet sich im lymphatischen Gewebe und auch in den feinen Capillaren. Im Knorpel der Trachea sind Wabenzellen nicht zu finden. Es zeigt sich hingegen die der

Smith-Dietrichreaktion hier eine feine schwarze staubförmige Einlagerung. Einzelne größere Nervenäste, die sich in Hilusnähe der Lunge finden, zeigen Pickische Zellen im Perineurium und vor allem in dem lockeren, die Nerven umgebenden Gewebe eingelagert.

Im Knochenmark ganz verschiedener Knochen (Clavicula, Wirbel, Tibia, Femur, Sternum, Fußwurzel) zeigen sich reichliche Einlagerungen dieser großen Zellen, die sich zwischen den Markzellen und den relativ spärlichen Fettzellen nachweisen lassen (Abb. 19).

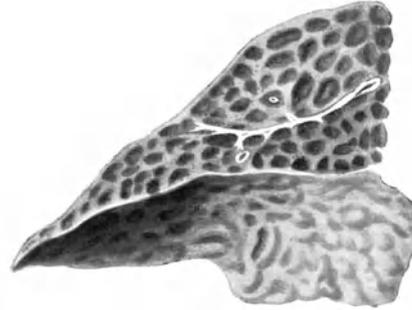


Abb. 18. Lunge. Eigenartige Lungenfelderung durch starke Häufung an Schaumzellen, Bildung vorwiegend feiner netzförmiger Stränge und Balken, schon an der Pleura deutlich erkennbar.

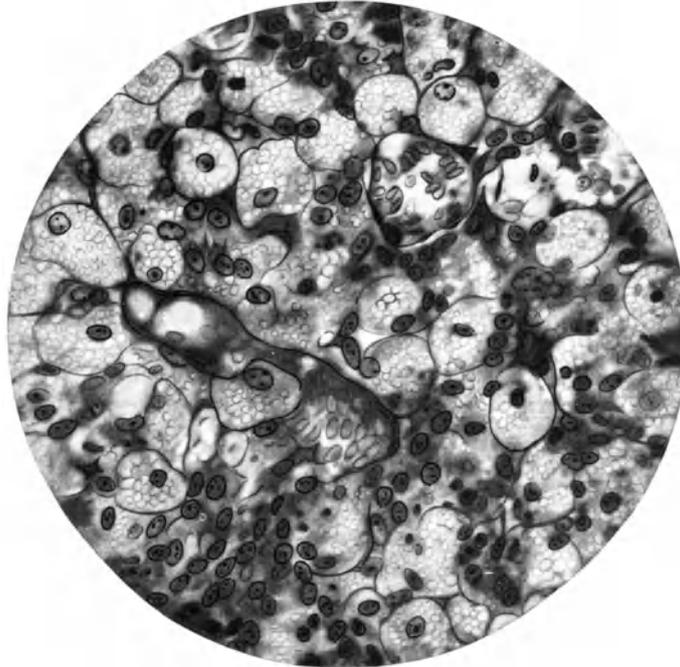


Abb. 19. Knochenmark (Hämatoxylin-Eosin). Starkes Vorherrschen an Schaumzellen über die Markelemente. Veränderung der Reticulumzellen.

Es ist auch da der Übergang von den Reticulumzellen in die Schaumzellen sehr deutlich. In einzelnen Knochen, besonders in den langen Röhrenknochen, ist ein Vorherrschen und Überwiegen dieser Schaumzellen vorhanden. Besonders stark vertreten sind die Pickzellen unter der Corticalis in der Diaphyse, weniger stark im Gebiet der Verknöcherungszone. Die Capillaren des Knochenmarks sind an keiner Stelle verändert, sie zeigen überall zarte Endothelien, es können hier im strömenden Blut nirgends Pickzellen aufgefunden werden.

Die Niere zeigt bei der Smith-Dietrich- und der Markscheidenreaktion auffallend wenig schwarze größere Schollen in den histologischen Präparaten, verglichen mit denen der übrigen Organe. Zum Teil finden sich in den Epithelien der Harnkanälchen, besonders der Hauptstücke, und in den Epithelien der BOWMANSchen Kapsel, teils auch in den Glomerulusschlingen, feine schwarze Bestäubungen. Vereinzelt grobe schwarze Schollen sind in den Glomeruli vorhanden. Bei genauer Kontrolle der Capillarschlingen der einzelnen Glomeruli können hier nicht wie in andern Organen gewissermaßen in Entstehung begriffene Schaumzellen nachgewiesen werden. Die Endothelien sind kaum vergrößert und unter sich gleichmäßig, ohne Kernatypien und auch völlig ohne Schwellungen und Vakuolierungen. Bei genauer Betrachtung zeigen sich vereinzelt Schaumzellen, die in den Capillarschlingen der Glomeruli liegen und gewissermaßen eingekeilt erscheinen und dadurch eine etwas längliche Form annehmen. Eine größere Zahl von Glomeruli ist vollständig frei von PICKSchen Zellen. Da sich hier nirgends Epithelveränderungen sowohl der Kapselepithelien als auch der Capillarendothelien vorfinden, und da sich in der Niere degenerative Veränderungen am Zellapparat nicht nachweisen lassen, so kann daraus die Annahme gezogen werden, daß es sich bei diesen Zellelementen in den Glomerul um auf dem Blutwege eingeschwemmte und steckengebliebene Zellen handelt. In einem größeren Nierenarterienast sind, dem strömenden Blut beigemischt, vereinzelt Schaumzellen vorhanden. Viel reichlicher können PICKSche Schaumzellen unter der Nierenbeckenschleimhaut in großen Zellagern nachgewiesen werden. Teilweise sind auch die Nierenbeckenschleimhaut aufgelagert einzelne Schaumzellen in Schleimmassen eingelagert.

Die Speiseröhre zeigt ein gut erhaltenes Epithel mit geringer Desquamation. In der Tunica propria sind vereinzelt Schaumzellen eingelagert. Sie finden sich nirgends wesentlich gehäuft, nur leicht vermehrt in den Schleimdrüsen, besonders im untern Drittel der Speiseröhre.

Der Magen läßt eine stärkere Häufung an Schaumzellen erkennen. Zum Unterschied der Speiseröhre sind bei der Smith-Dietrichreaktion bedeutend mehr schwarze Einlagerungen überall in den Zellen vorhanden. Sie lassen sich besonders in den unteren Schleimhautschichten nachweisen. Bei der Scharlachfärbung sind in der Mucosa und in der Submucosa überall große, sich matt bräunlich anfärbende Zellen aufzufinden. Die Schaumzellen liegen zwischen den Schleimhautepithelien, besonders in den tieferen Schleimhautschichten. Größere Zellager sind auch in der Submucosa vorhanden. In der Muscularis zeigen sich keine schaumig umgeänderte Zellen. Bei der Markscheidenreaktion ist hier auch nur eine äußerst geringe, feine Bestäubung mit schwärzlichen Massen zu finden. Auffallend spärlich sind Schaumzellen um die Capillaren herum und auch im strömenden Blut, in den Gefäßnetzen der Submucosa, vorhanden. In den verschiedenen Präparaten sind jedoch um die Nervenplexus große Schaumzellennester zu erkennen. Dabei lassen sich mehr Zellen finden um den groben AUERBACHschen Plexus als in dem engmaschigen submucösen Plexus. Zwischen den Zellen der Pylorusdrüsen sind wenige Pickzellen zu finden.

Duodenum zeigt wiederum wie der Magen sehr reichlich Schaumzellen zwischen den Epithelzellen in der Mucosa. Feine Schwärzungen zeigen bei der Smith-Dietrichreaktion in dieser Höhe auch die Muskelfasern, und deutliche Reaktionen sind in den BRUNNERSchen Drüsen zu erhalten. Es finden sich an dieser Stelle zwischen den Drüsenschläuchen überall wabige Zellen (Abb. 20). Schwer ist die degenerative Veränderung und die Anfüllung mit Schaumzellen in den intramuralen Nervenplexus.

Im Jejunum sind die Schaumzellen ebenfalls deutlich gehäuft zu finden, zum Teil in der Submucosa, zum Teil auch in der Mucosa, besonders in den tieferen Schleimhautschichten. Die intramuralen Nervenplexus sind sehr stark verändert und lassen in ihrer Umgebung reichliche Schaumzellen finden. Ebenfalls lassen die Ganglienzellen in dem Plexus myentericus Aufblähungen erkennen. Sie zeigen bei der Scharlachreaktion eine leichte bräunliche Farbe. Das lymphatische Gewebe ist sehr stark umgeändert und sehr reich an Schaumzellen, besonders sind diese Zellen auch in den Keimzentren nicht selten.

Im Jejunum können im Gebiet der Muscularis und vor allem auch in dem der Serosa anhaftenden Fettgewebe sehr reichlich Schaumzellen nachgewiesen werden.

Das Ileum zeigt in der Submucosa wiederum reichliche Ansammlungen von Schaumzellen, die zum Teil auch in der Mucosa sehr stark gehäuft zwischen den Krypten liegen. Sie finden sich auch in der Muskulatur, besonders in der Umgebung der Nervenplexus, spärlicher auch in der Serosa. Im Gebiet eines PEYERSchen Plaques ist um den ganzen lymphatischen Bezirk herum ein großer Mantel solcher Zellen vorhanden, die sich auch in Keimzentren der Follikel noch finden. Durch die Darmepithelien hindurch können auch

einzelne austretende Schaumzellen nachgewiesen werden. Bei der Smith-Dietrichfärbung zeigen sich diese schwarzgekörnnten Zellen in sämtlichen Schichten sehr reichlich, auch die Darmepithelien sind stellenweise in feiner Art mit diesen schwarzen Massen durchsetzt.

Der lymphatische Apparat des Processus vermiformis ist stark mit Schaumzellen durchsetzt, diese Elemente sind auch sehr stark in der Mucosa gehäuft und scheinen teilweise zwischen den Epithelzellen ins Darmlumen durchzutreten. In der Serosa sind nur wenige Wabenzellen zu finden, auch nur vereinzelt im Mesenteriolum.

Der Dickdarm zeigt ebenfalls zahlreiche im Zottenstroma eingelagerte Schaumzellen bei starker Schleimproduktion der Schleimhaut.

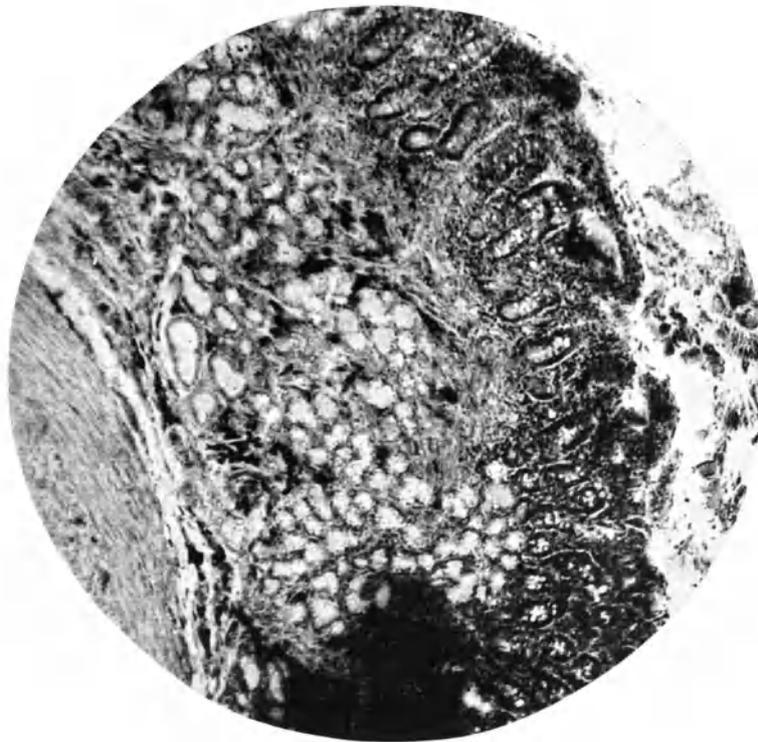


Abb. 20. Duodenum (Scharlachreaktion). Lipoidophagen in der Mucosa und zwischen den Lappchen der BRUNNERSchen Drüsen, großer Herd um einen einzelnen Lymphfollikel.

Im Colon sind zwischen den beiden Muskelschichten Schaumzellen aufzufinden. Die Smith-Dietrichreaktion läßt eine stärkere Reaktion als im Dünndarm erkennen. Überall kommt es zur Ablagerung von schwarzen Massen, wobei solche besonders in tieferen Schleimhautschichten hervortreten.

Sämtliche der zahlreichen Nervenflechte in der Wand des Dickdarms sind von diesen Schaumzellen durchsetzt, deutlicher sind die Veränderungen im Plexus myentericus gegenüber dem submucösen Plexus, jedoch ist die Differenz nicht dermaßen deutlich wie im Dünndarm. Die Ganglienzellen erscheinen groß, blasig, verändert. Bei der Scharlachfärbung zeigen sie einen matt bräunlichen Farbton.

Der Herzmuskel weist eine deutliche Querstreifung auf, er zeigt zwischen den Muskelfasern, auch in Umgebung der Gefäße, vereinzelte PICKSche Zellen. Am Perikard kommen solche vereinzelte Elemente ebenfalls aufgelagert vor. In den Capillaren zeigen sich selten diese mit Sudan sich hellbräunlich anfärbenden Massen, jedoch findet sich zum Teil eine starke Häufung dieser Zellen in Umgebung der Capillaren. Bei der Smith-Dietrichreaktion finden sich im Verlauf der Capillaren überall feine, sehr deutliche, schwarze Niederschlagsbildungen, in den Muskelfasern selbst jedoch nicht. In dem kollagenen Bindegewebe am Klappenansatz (Aorta) sind vereinzelte Schaumzellen zu erkennen. Das Capillarblut läßt überall vereinzelte Pickzellen erkennen. Im Verlauf der Nervenbündel des Plexus cardiacus sind überall große Schaumzellen vorhanden, besonders auch zwischen den Nervenfasern eingelagert.

Die quergestreifte Skelettmuskulatur zeigt in dem interstitiellen Bindegewebe vereinzelte Schaumzellen, die besonders im Verlauf der Nerven eine auffallende Häufung zeigen. Die Querstreifung ist fast überall erkennbar.

In der Muskulatur des Zwerchfells sind wenig PICKSche Zellen, besonders um die Gefäße herum, auffindbar. In den bindegewebigen Schichten auf beiden Seiten des Diaphragma sind Schaumzellen selten, zum Unterschied von Peritoneum und ganz besonders der Pleura, in der große Lager von Schaumzellen vorhanden sind. Diese geben eine deutliche Reaktion mit Scharlach. Bei der Smith-Dietrichreaktion sind in den serösen Häuten sehr starke schwarze Farbreaktionen zu erhalten.

Zähne. In der Pulpahöhle kommen zentral umschriebene Nekrosen und feine Abscedierungen vor, es sind auch darin Schaumzellen vorhanden. Im Bereich von Blutcapillaren und einzelnen Nervenbündeln in der Zahnpulpa sind Schaumzellen zu erkennen. Odontoblastenschicht unregelmäßig und schmal. Zement- und Dentinschichten scheinen unverändert, in dem Gebiet des Periodontiums ganz selten eine Schaumzelle erkennbar.

Knorpel- und Knochengewebe erscheinen unverändert, relativ gute Verkalkung des Knochens. Knochenbälkchen schmal, ebenfalls Corticalis gering entwickelt. Knorpelknochengrenze scharf, etwas breit, blutreich, mit deutlich nachweisbaren vereinzelt großen Schaumzellen.

Bei der Smith-Dietrichreaktion lassen sich in der Zunge reichlich schwarze Einlagerungen im Papillenstroma finden, weniger im bindegewebigen muskulären Stroma. Die Muskulatur erscheint überall fein fleckig, schwärzlich gestippt. Die Gefäße sind gleichfalls von einzelnen groben schwärzlichen Schollen umgeben. Schaumzellen sind besonders in dem Papillenstroma vorhanden, vereinzelt auch zwischen den Muskelfasern. Eine deutliche Häufung zeigt sich um die Nervenfasern, wo teilweise eine Entstehung (?) aus den SCHWANNschen Zellen nachzuweisen ist. Um die Zungengefäße sind teilweise stark aufgetriebene und wabig veränderte Zellen gehäuft. Das Epithel der Zunge ist stellenweise nekrotisch, es kommen hier leicht entzündliche Infiltrate vor, dabei sind im Bereich dieser kleinen Nekroseherde Schaumzellen in großen Haufen beisammen abgelagert. Eine Verhornung des Zungenepithels ist nur äußerst gering. Das Epithel ist fast überall stark atrophisch.

Zwischen den Läppchen der Speicheldrüsen kommen die Schaumzellen gehäuft vor. Die Epithelien geben bei einer Markscheidenfärbung nur eine geringe Reaktion, sie sind nur äußerst fein schwärzlich gestippt.

Prostata. Das fibromuskuläre Gewebe ist an ganz wenigen Stellen von einzelnen großen Schaumzellen durchsetzt, diese finden sich vorwiegend in den Nervenplexus, in der Umgebung der Urethra. Es sind hier die Schaumzellen in den Nerven viel spärlicher als in den Nervenscheiden an andern Stellen vorhanden, besonders verglichen mit den Nervenplexus des Darmes. Das Epithel im Gebiet der Drüsengänge ist überall gut erhalten und zeigt bei der Smith-Dietrichreaktion nur eine äußerst spärliche Bestäubung mit schwarzen staubförmigen Massen.

Samenblasen noch ganz unentwickelt, Epithel zart, dieses zeigt bei der Smith-Dietrichreaktion feine schwärzliche Einschlüsse. Schaumzellen sind nur in der Tunica propria vereinzelt zu erkennen.

Hoden noch völlig unentwickelt, zeigen ganz vereinzelt in das Zwischengewebe eingestreut sich mit Sudan matt braunrötlich färbende große wabige Zellen. Kanälchenepithelien zart, in den Capillaren keine Schaumzellen nachzuweisen. Bei der Smith-Dietrichreaktion läßt vor allem das Hodenzwischengewebe feine Niederschlagsbildungen erkennen, wenige Ablagerungen zeigt auch die Albuginea und in starkem Maße der Nebenhoden.

Die Harnblase zeigt nur ganz vereinzelt Schaumzellen, die in dem fibrösen Gewebe der Wand frei zerstreut sind. In der Umgebung der Harnblase kommen größere Gruppen dieser Zellen vor. Teilweise sind zwischen den Epithelien der Blase einzelne Zellen eingestreut, die anscheinend durch das Blasenepithel durchtreten. Die sich mit Hämalaun stark anfärbenden Zellen liegen der Blasen-schleimhaut auf und finden sich im Blaseninnern nicht sehr selten.

Die Nebenniere zeigt, daß ganz überwiegend das Marklager von Schaumzellen dicht durchsetzt wird. Zum Unterschied von der Rinde ist der Prozeß hier viel stärker ausgebildet. Insbesondere erweist sich bei der Scharlachfärbung das Mark gleichmäßig braunrötlich gegenüber der Rinde, in der teilweise Lipide mit typisch leuchtend gelber Farbe neben wenig bräunlichen Zellen eingelagert sind. Es finden sich in einzelnen Präparaten auch kleine Inseln von Rindengewebe, die ins Mark verlagert sind und die ebenfalls

die leuchtende Farbe der Neutralfette ergeben. Bei der Smith-Dietrichreaktion und bei der Markscheidenreaktion sind besonders im Mark große schwarze Schollen dicht beisammen abgelagert. In der Rinde sind vorwiegend feine staubartige Niederschläge zu finden. Nur in der Zona glomerulosa sind die schwarzen Farbniederschläge gegenüber der Zona fascicularis und reticularis stärker gehäuft.

Bei spezieller Bindegewebsfärbung erscheint die Nebenniere teilweise sehr bindegewebsreich. Im Mark sind die Markzellen mit ihrer feinkörnigen Struktur zwischen den Schaumzellen nur ganz vereinzelt noch erkennbar. Öfters lassen sie Kernveränderungen, Pyknosen und Mitosen erkennen und öfters auch Vakuolisierung. Überall sind die großen Schaumzellen mit den 2—3 in die Peripherie verlagerten Kernen deutlich erkennbar. Im Capillarblut der Nebennieren sind nicht häufig Pickzellen aufzufinden, jedoch kommen um die einzelnen Gefäße herum feine aus Schaumzellen aufgebaute Zellreihen vor.

In einzelnen Nervenfasern in Umgebung der Nebenniere sind in den Nervenscheiden Schaumzellen zu finden. Auch zwischen den Nervenfasern sind aus SCHWANNschen Zellen entstandene (?) vereinzelt Schaumzellen vorhanden. Stärker häufen sich diese großen wabigen Zellen um die Ganglien, mit zum Teil deutlicher ballonförmiger Umänderung der Ganglienzellen. Derartig gleichmäßig und diffus wie die Ganglienzellen im Gehirn sind jedoch diese Ganglienzellen nicht umgewandelt.

Die Schilddrüse zeigt einen ganz geringen Kolloidgehalt ohne Resorptionserscheinungen am Kolloid. Die Schilddrüsenbläschen sind von einem kubischen Epithel ausgekleidet. Zwischen den einzelnen Follikeln und Läppchen eingelagert finden sich in dem Bindegewebe vereinzelt große Schaumzellen und wenige Rundzellen. Besonders um die Capillaren herum sind Pickzellen vorhanden und auch im strömenden Blut in geringer Anzahl. Die Capillaren erscheinen im übrigen auffallend wenig verändert. Bei der Smith-Dietrichreaktion sind in den Epithelien nur sehr wenige schwarze Tropfen vorhanden, das Kolloid ist völlig blaß, frei von Einschlüssen.

Der Thymus ist ein Organ mit starker Veränderung. Der lobäre Bau ist schlecht mehr kenntlich. In der Marksubstanz nur ganz wenige HASSALSche Körperchen vorhanden, die relativ groß erscheinen und meistens im Zentrum nur wenig verhornt sind. In der Rindensubstanz treten die Schaumzellen noch viel deutlicher hervor wie im Mark, besonders auch ist im Verlauf der reichlichen Blutgefäße eine Häufung solcher Zellen nachzuweisen. Bei Sudanfärbung kommt eine deutliche, ziemlich diffuse Braunfärbung vor. Bei der Markscheidenreaktion ist das ganze Präparat sehr stark mit feinen und groben schwarzen Niederschlägen durchsetzt.

In der Hypophyse sind keine Wabenzellen nachzuweisen. Vereinzelt Elemente finden sich im strömenden Blut und ganz vereinzelt in der Kapsel der Neurohypophyse. Die Gliazellen sind stark vergrößert und deutlich blasig verändert. Im Mittellappen sind große mit Kolloid gefüllte Cysten vorhanden, bei der Smith-Dietrichreaktion sind im Gebiet der Neurohypophyse reichlich schwarze Einlagerungen in den Nervenzellen vorhanden. Auch in den Epithelien der Adenohypophyse sind feine schwarze staubförmige Niederschläge erkennbar. Deutlich zeichnen sich wiederum die Capillaren ab, deren zum Teil vergrößerte Endothelien starke Farbreaktionen zeigen. Das Kolloid des Mittellappens zeigt gar keine schwarzen Einschlüsse.

Pankreas zeigt in dem bindegewebigen Zwischengewebe einzelne große Schaumzellen. Pankreasepithelien sind nirgends stärker verändert, auch die LANGERHANSschen Inseln scheinen völlig intakt. Bei Sudanfärbung können teilweise zwischen den Epithelzellen eingelagert rotbräunlich gefärbte, große, runde bis ovale Zellen nachgewiesen werden. Auch in den Capillaren sind diese Elemente an einzelnen Stellen zu finden. Bei der Smith-Dietrichreaktion zeigen die Epithelien teils eine feine schwarze Körnung. Besonders zeigen hier die Capillarendothelien eine deutliche Schwärzung ohne Aufblähung oder Desquamation.

Die Gefäße, Aorta und Pulmonalis, zeigen nur ganz vereinzelt zwischen den Bindegewebsfasern und in der Intima eingelagerte Schaumzellen, zum Unterschied einzelner Capillargebiete die starke Umänderungen aufweisen. In der Adventitia finden sich jedoch größere Lager dieser Elemente. In der Vena cava sind sie viel zahlreicher vorhanden wie in der Aorta, sie häufen sich hier vor allem in dem etwas lockeren, das Gefäß umgebenden Gewebe.

Nervengewebe. Häufig sind Wabenzellen auch in den Nervenscheiden vorhanden, besonders im Perineurium, zum Teil zwischen den Nervenfasern eingelagert. Bei Smith-Dietrichreaktion sind überall zwischen den elastischen Fasern der großen Gefäße schwarze Körner vorhanden. Bei der Scharlachreaktion läßt sich keine deutliche Färbung der

Wabenzellen erhalten. Elastische Fasern sind gut erhalten. In den großen Nervenästen am Hals (Vagus, Phrenicus) zeigen sich in den Nervenscheiden Schaumzellen nicht sehr stark gehäuft. Bei der Smith-Dietrichreaktion kommt es zu feiner Schwarzfärbung in Form einzelner feiner eingelagerter Niederschläge. Auch in dem Gewebe der Halsmuskeln zeigen einzelne Nerven teilweise in ihrem Verlauf eine Häufung an Schaumzellen.

Die Haut ist das Organ, in dem Schaumzellen nicht aufzufinden waren, auch nicht in den Capillarnetzen der Subcutis im strömenden Blut. Die Epidermis ist völlig intakt, die Subcutis ist zart, teilweise erscheint das Gewebe stark ödematös gequollen, ohne entzündliche Infiltrationen. Capillaren und Hautnerven erscheinen auffallend zart.

Ähnliche Zellen, die in großer Menge auftreten können und ein derartig schaumiges Protoplasma aufweisen, sind bei diabetischer Lipämie zu finden. Es sind diese Zellen dabei vorwiegend in der Milz in großer Anzahl vorhanden, wodurch die Pulpa durch die über 60μ großen Elemente fast völlig ersetzt wird. Ebenfalls finden sich solche Zellen in den Lymphdrüsen. Bei dieser zuerst von SCHULZE als lipoidzellige Hyperplasie bezeichneten Erkrankung beteiligen sich die Reticulumzellen und Sinusendothelien. Daß jedoch diese wabig umgeänderten Zellen, die sich bei der diabetischen Lipämie finden, den Gaucher- und Niemann-Pickzellen nicht gleichzusetzen sind, hat PICK schon lange gezeigt. Einmal handelt es sich um einen ganz andern chemischen Stoff, daneben sind auch andere Zellveränderungen vorhanden, gleichfalls ist die Lokalisation und Ausbreitung keine entsprechende. PICK bezeichnet diese Form als Sonderfall des diabetischen bzw. dyskrasischen Xanthelasma.

Bei der Verfütterung von Cholesterin (ANITSCHKOW, VERSÉ) kommen ebenfalls ähnliche Veränderungen vor, es beteiligen sich an der Speicherung sowohl Reticulumzellen als auch Endothelien. Zwischen der lipoidzelligen Hyperplasie, der GAUCHERSchen und NIEMANN-PICKSchen Krankheit bestehen viele Unterschiede, nicht nur in der Zellstruktur, sondern auch in der Reaktion bei den verschiedenen Farbstoffen.

Zwischen der GAUCHERSchen Krankheit und der von ihr durch PICK 1922 abgegrenzten NIEMANN-PICKSchen Krankheit liegen sowohl in morphologischer Hinsicht als auch in ihrem färberischen Verhalten deutliche Unterschiede vor.

Die Gaucherzellen färben sich bei Mallory intensiv blau an, bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung nur sehr schwach blaugrau. Außerdem ist die Gaucherzelle oft vielkernig gegenüber der NIEMANN-PICKSchen, die selten mehr als 3 oder 4 Kerne aufweist. Nach den Berechnungen von PICK selbst bestehen auch gewisse Unterschiede in der Zellgröße. Er gibt für den mittleren Wert im frischen Milzpunktat als Durchmesser einer Gaucherzelle 84μ , für Niemann-Pick 40μ an. In den Schnittpräparaten schwanken die Werte zwischen $20-80 \mu$ bei der ersten und zwischen $20-60 \mu$ bei der zweiten Krankheit.

In unserem Fall fanden sich die größten Zellen, meist in einer Größenordnung um 50μ herum, in der Lunge. In den übrigen Organen waren die mittleren Werte meist um $35-40 \mu$.

Die histo-chemischen Methoden ergeben deutliche Variationen zwischen den beiden Erkrankungen. Es zeigt die Niemann-Pickzelle die mehrmals angeführte wichtige Reaktion mit Scharlach-R. oder Sudan III, bei der GAUCHERSchen Krankheit sind beide Methoden negativ.

Eine Osmierung ist nur in einigen wenigen Fällen bei Niemann-Pick positiv (vgl. Himuntersuchung), jedoch sind die verschiedenen an-

gewandten Methoden mit der Eisenhämatoxylinreaktion außerordentlich charakteristisch. Die Smith-Dietrichreaktion ist besonders bei Niemann-Pick sehr typisch und führt zu ähnlichen Bildern wie die ebenfalls öfters angewandten Markscheidenfärbungen nach WEIGERT, SPIELMEYER usw. Es zeigen die Einschlüsse jeweils eine tiefschwarze bis blauschwarze Tönung. Bei der gewöhnlichen reinen Hämalanfärbung sind die Pickzellen öfters schon als dunkelblaue, leicht gekörnte Elemente darzustellen. Unterschiede sind ebenfalls vorhanden in dem Vorliegen von Pigmentstoffen. Bei der GAUCHERSchen Erkrankung sind oft eisenhaltige Pigmentmassen zu finden, zum Teil in der Zelle selbst. Bei Niemann-Pick wird jedoch angegeben, daß die Hämosiderinreaktion negativ ist. Die Turnbullblaureaktion war in unserem Fall in der Milz an ganz wenigen Stellen positiv, jedoch war nirgends Pigment in den Wabenzellen selbst abgelagert.

Bei Morbus Gaucher zeigt das frisch untersuchte Punktat der Milz eine gleichmäßig homogene Zelle, die in frischem Zustand manchmal einen matthyalinen Glanz aufweist. In den Schnittpräparaten zeigen die Zellen öfters ein helles, von zarten Fäden durchzogenes schaumiges Protoplasma, die verhältnismäßig kleinen Kerne liegen meistens exzentrisch.

Die frisch untersuchte Niemann-Pickzelle läßt deutlich im Innern matte, wenig aufleuchtende Tropfen erkennen. In den Schnittpräparaten findet sich die mehrmals beschriebene typische Zelle mit schaumiger wabiger Struktur des Zytoplasma. Die Entstehungsweise der Gaucherzelle ist nicht völlig sichergestellt, es sind darüber verschiedene Meinungen vertreten worden. Die ursprüngliche Ansicht, besonders diejenige ihres ersten Beschreibers, lautet, daß die Gaucherzellen sich aus den Epithelien entwickeln. Diese Annahme hat heute kaum mehr Gültigkeit. Sie werden allgemein von Bindegewebszellen abgeleitet, wobei, wie auch bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit, die Entstehung aus Reticulumzellen und so auch aus Endothelien noch nicht allgemein sicher angenommen wird. PICK vertritt die Meinung, daß sich die Gaucherzelle aus retikulären Elementen ableiten lasse. In der Milz fand er auch eine Beteiligung der Adventitiazellen. Die Entstehung aus den Endothelien der Milz- und Lymphdrüsensinus, aus den Lymphgefäßen, Knochenmarks- und Lebercapillaren hält er für unbewiesen. EPSTEIN nimmt jedoch eine Entstehung auch aus Sinusendothelien als sicher an, eine Annahme, die von LUBARSCH abgesprochen wird. Die Verhältnisse der auch bei Säuglingen vorkommenden GAUCHERSchen Krankheit sind besonders kompliziert. Es kann dabei zwischen Niemann-Pick und Gaucher nach einigen Autoren überhaupt nicht scharf unterschieden werden. Die Differenzierungen sind hier noch besonders ungenau. In der Beobachtung OBERLING-CORCAN-DIENST macht der letztgenannte Autor auf die Verwandtschaft der beiden Krankheiten aufmerksam, die er als lipoidzellige Splenomegalie bezeichnet und die in zwei Formen auftreten könne.

Durch seine Untersuchungen hat EPSTEIN versucht, diese verschiedenen Krankheitsbilder zu einer großen, besonderen, dritten Gruppe zusammenzufassen und sie neben die Erkrankungen des myeloischen und lymphatischen Apparates zu stellen. Er hat dafür die Bezeichnung Histiocytomatosen (H) geprägt, und dabei eine Speicherungshistiocytomatose (lipoidzellige Hyperplasie bei Diabetes, Gaucher, Niemann-Pick),

von einer entzündlichen Histiocytomatose (Lymphogranulomatosen, lymphatische Veränderungen bei Typhus) und einer hyperplastischen Histiocytomatose (aleukämische Reticulose) und eine dysplastische Histiocytomatose (Sarkomatose) unterschieden.

Es finden sich jedoch in diesem Schema von EPSTEIN derartig verschiedene Krankheiten, die kaum zusammengehören und die sämtlich irgendeine Zellreaktion des außerordentlich großen histiocytären Apparates bedingen, ohne daß sich dabei der Begriff einer Histiocytomatose völlig rechtfertigen ließe.

Auch zwischen der GAUCHERSchen Krankheit des Kindesalters und des Erwachsenen bestehen gewisse Differenzen, wie auch zwischen der infantilen, juvenilen und der Spätform der NIEMANN-PICKSchen Krankheit und der TAY-SACHSSchen Idiotie (OBERLING-WOHRINGER, HAMPERL). In einer Beobachtung von HAMPERL fanden sich bei einem 3 Jahre alten Mädchen in der Leber reichlich Gaucherzellen, diese waren fast ausschließlich im Zentrum der Azini vorhanden. Die Gaucherzellen schoben sich zwischen die Capillarlichtung und die Leberzellen ein und engten teilweise die Pfortadercapillaren, teilweise die Leberbälkchen ein. Aus dem Verhalten, daß die Gaucherzellen von der Gefäßlichtung durch eine feine Endothelwand getrennt waren, zieht er den Schluß, daß die Gaucherzellen aus den Pericyten (Adventitiazellen) abzuleiten seien und nicht von den Endothelien oder den KUPFFERSchen Sternzellen. Unterschiede bei den kindlichen Gaucherfällen bestehen auch darin, daß, im Gegensatz zu den Erkrankungen bei Erwachsenen, die Tonsillen, Nebennieren, Lungen, Darm, Thymus miterkranken. Aus den chemischen Untersuchungen ist HAMPERL zum Schluß gekommen, daß in seinem Fall möglicherweise eine besondere Erkrankung, ein Bindeglied zwischen Niemann-Pick und Gaucher vorliege.

Zusammenfassend läßt sich über GAUCHER- und NIEMANN-PICKSche Krankheit sagen, daß bei der ersten Krankheit Knochenmark, Milz, Leber, Lymphknoten befallen sind (bei Weglassung der kindlichen Gaucherfälle), bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung jedoch ist der ganze Organismus erkrankt, der gesamte Blutgefäß-Endothelapparat, die Stromazellen und zum Teil auch die Organparenchyme.

Schon bei dem enger umschriebenen Begriff der reticuloendothelialen Erkrankung stößt man auf große Schwierigkeiten. Die zum Teil recht komplizierten Verhältnisse des Reticuloendothelsystems haben gezeigt, daß zwischen der Speicherungsfähigkeit und der biochemischen Funktion streng unterschieden werden muß. Es wird angenommen, daß nicht nur in den KUPFFERSchen Zellen, in den Capillarendothelien der Leber, sondern auch in den Endothelzellen der Nebenniere und teilweise auch in mesodermalen Zellen, in den Adventitiazellen der Gefäße die Fähigkeit zukommt, neben Farbstoffen und endogenen Pigmenten auch Fettstoffe zu speichern und eventuell selbst zu bilden. Man muß nun die eine Funktion, diejenige der Speicherung, bestimmt trennen von derjenigen einer Bildung.

Es läßt sich keineswegs der Schluß ziehen, daß alle diejenigen Zellen, die in den verschiedensten Organen eine phagocytäre Eigenschaft aufweisen, wie außer den schon erwähnten Elementen auch die Reticulumzellen des Thymus und des Pankreas und auch die Nervenzellen, eine biochemische Funktion haben, die möglicherweise der Speicherung

parallel geht. Bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit haben wir nun eine Schädigung dieses Systemes im weitesten Sinn. Es sind dabei in erster Linie die reticulären Elemente der Leber und der Milz geschädigt, aber außerdem auch viele Parenchymzellen, Muskelzellen, insbesondere die des Herzens, Nierenepithelien, Ganglien- und Gliazellen, SCHWANNsche Scheidenzellen, Knorpel-, Thymus- und Nebennierenelemente. Der Tod wird bei der Krankheit als ein Erschöpfungstod aufgefaßt infolge der Ausschaltung der wichtigsten Organfunktionen.

Zur Klärung der Frage der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung hat BLOOMs wichtige Beobachtung beigetragen. Er bezeichnet die Krankheit als eine essentielle Lipoidhistiocytosis. Er konnte im ganzen 4 Fälle zusammenstellen und dabei bei denjenigen, die noch nicht sehr weit fortgeschritten waren, Unterschiede finden in der Entwicklung von Schaumzellen. Er konnte zeigen, daß zuerst die KUPFFERSchen Sternzellen sich vergrößern und vakuolisieren, später die Capillarendothelien und die Leberzellen. Dabei werden zuerst diejenigen Parenchymzellen befallen, die in Umgebung der Gallencapillaren liegen. Im Anfangsstadium waren die Leberzellen weniger stark und diffus verändert wie die KUPFFERSchen Sternzellen.

In drei Fällen von amaurotischer Idiotie konnte ZIERL eine Kombination mit Ostitis fibrosa nachweisen. Eine Erklärung des Zusammenhanges der beiden Krankheiten war durch die histologische Untersuchung nicht möglich.

HERZENBERG hat eine besondere Form einer NIEMANN-PICKSchen Erkrankung beschrieben, die sie analog zu der ossuären Form von Gaucher, die PICK angegeben hat, als ossuäre Form einer NIEMANN-PICKSchen Krankheit auffaßte. Es fanden sich starke Skeletveränderungen bei nur unwesentlichen Veränderungen an den inneren Parenchymen. Von LUBARSCH und von PICK wurde jedoch die Diagnose einer NIEMANN-PICKSchen Erkrankung nicht anerkannt. Sie glaubten, daß eine besondere Systemerkrankung vorliege, die in erster Linie das Skeletsystem ergreife und eine eigenartige Störung des Fett- und Lipoidstoffwechsels aufweise. Möglicherweise gehört dieses Krankheitsbild in die Gruppe der Myelome.

Zusammenfassung.

Es handelt sich um einen Fall schwerer NIEMANN-PICKScher Erkrankung.

Die Milzpulpa ist durch Schaumzellen weitgehend ersetzt, die Sinusendothelien zeigen deutliche Umwandlung in Schaumzellen, sie sind teilweise von solchen Zellen angefüllt.

Die Leber zeigt eine hochgradige Umwandlung nicht nur der Capillarendothelien, sondern auch des Leberparenchyms selbst. Es kommt zur Bildung einer hypertrophischen Cirrhose mit entzündlichen Infiltraten ohne Gallengangswucherungen. Die Lymphknoten zeigen eine wechselnde Veränderung. Die Vergrößerung der Lymphknoten geht mit der schaumzelligen Umwandlung nicht parallel. Einzelne Lymphknotengruppen sind stark umgeändert, mit kaum mehr erhaltener lymphatischer Struktur. Auch aus den Sinusendothelien ist eine Entstehung von Schaumzellen zu verfolgen. Der lymphatische Apparat des Darmes ist gleichfalls stark

verändert. Die Lunge zeigt schwere Umänderung, die Alveolen sind mit Schaumzellen angefüllt und außerdem die Alveolarsepten durch Schaumzellen verbreitert. Sie finden sich in diesen Organen reichlich im strömenden Blut. Makroskopisch erscheint das Lungengewebe fleckig gefeldert infolge umschriebenen stärkeren Häufungen an Pickzellen.

Das Nebennierenmark ist durch Schaumzellen weitgehend ersetzt, es finden sich nur wenig Schaumzellen in der Rinde.

Der Thymus zeigt schwerste Umwandlungen zu Schaumzellen.

Das Knochenmark zeigt überall eine Umwandlung der Reticulumzellen zu Wabenzellen, sie sind hauptsächlich unter der Corticalis in der Diaphyse zu finden, weniger an den Wachstumszentren. Die Nerven und Nervenplexus zeigen wahrscheinlich aus SCHWANNschen Zellen hervorgegangene Schaumzellen, wobei stark und wenig befallene Nervenplexus unterschieden werden können.

Die Niere läßt nur außerordentlich wenige in die Glomerulusschlingen eingeschwemmte Pickzellen finden bei vollkommen erhaltenem, unverändertem Parenchym.

Die Haut ist das einzige Organ, das als vollkommen intakt zu bezeichnen ist.

Die Einschlüsse in den Zellen färben sich mit Scharlach und Sudan, ebenfalls mit Smith-Dietrich und den Eisenhämatoxylinmethoden. Sie ergaben dabei die gleiche Reaktion, wie sie die Einschlüsse der Glia- und Ganglienzellen des Zentralnervensystems aufweisen.

Es handelt sich nicht um eine rein ubiquitäre Erkrankung. Einzelne Organsysteme sind sehr schwer, andere wenig befallen. In anderen Beschreibungen von NIEMANN-PICKScher Erkrankung findet sich teilweise ein gegenteiliges Verhalten in der Stärke der degenerativen Veränderungen der verschiedenen Organe. So läßt sich zum Unterschied der andern Beobachtungen in diesem Fall kaum eine Nierenveränderung nachweisen bei sehr schwerer Umwandlung der Leber.

B. Die histopathologische Untersuchung des Zentralnervensystems.

Makroskopischer Befund am Gehirn. Das Gehirn ist richtig konfiguriert, es erscheint im ganzen verkleinert, wobei besonders die Atrophie des Kleinhirns gegenüber dem Großhirn stark auffällt. Die Windungen sind überall schmal und vor allem in der Konsistenz sehr stark vermehrt. Das Kleinhirn fühlt sich außerordentlich stark sklerotisch an, ungefähr so wie ein längere Zeit in Formol fixiertes Gehirn. Die Windungen sind für das Alter nicht nur schmal, sondern auch auffallend fest, und besonders an den polaren Teilen ungewöhnlich verschmälert.

Derartige Verschmälerungen fanden sich auch in der Beobachtung von OSTERTAG, der echte Pachygyrie und Mikrogyrie nachweisen konnte. Meistens wird ein starkes Klaffen der SYLVischen Furche oder der Großhirnwindungen angegeben.

Die Hirnhäute sind sehr flüssigkeitsreich und etwas rötlich durchsetzt, besonders an der Konvexität. Das Gehirn schneidet sich sehr schwer, die Hirnkammern sind weit. Das Ependym ist überall glatt und zart.

KUFS konnte Ependymgranulationen in einem Falle nachweisen.

Die Plexus chorioidei sind intensiv gelb gefärbt. Das Hirngewicht beträgt 820 g.

Im allgemeinen wird der makroskopische Befund als verändert angegeben. Besonders oft kommt es zu einer Verkleinerung der ganzen Hirnsubstanz. Sehr instruktiv sind die Angaben von BIELSCHOWSKY, der bei 3 Geschwistern, die im Alter von $7\frac{1}{2}$ —8 Jahren starben, Hirngewichte von 760, 670 und 685 g fand. Bei der Bestimmung von WESTPHAL bei einem 16jährigen Mädchen fand sich ein Wert von 750 g. Als niedrigstes Gewicht ist der Wert von BRODMANN aufzufassen, der bei einem 12jährigen Kinde 430 g fand.

Seltener sind die Angaben über Gewichtszunahmen bei der amaurotischen Idiotie. So fand OSTERTAG einen Wert von 1300 und SAVINI-CASTANO den außerordentlich hohen Wert von 1690 g bei einem 2 Jahre 7 Monate alten Kind.

Bei dem eigenen Fall konnte man makroskopisch die stärkere Atrophie des Kleinhirns im Verhältnis zum Großhirn gut nachweisen. Außer dieser Verkleinerung kam es auch gleichzeitig zu einer starken Konsistenzzunahme. Der Bau der Hemisphären sowohl im Groß- wie im Kleinhirn ist ein völlig symmetrischer. Die Farbe der Hirnkerne ist blaß, die Rinde ist nur wenig grau gefärbt ohne makroskopisch erkennbaren gelben Farbton.

In einzelnen Fällen wird die Pons und die Medulla oblongata als besonders verkleinerte Hirnschnitte angegeben.

Wie die Angaben über die Größe des Gehirns, so sind auch die Angaben über seine Konsistenz stark verschieden. Es finden sich Angaben über Vermehrung wie Verminderung der Konsistenz. Dabei wird teilweise unterschieden zwischen einer Konsistenzänderung im Rinden- wie im Markgebiet. Eine besondere Erweichung findet sich bei BIELSCHOWSKY angegeben, in dem in seiner Beobachtung das ganze Marklager in eine zähflüssige, gallertig-schleimige Masse umgewandelt war. Konsistenzvermehrungen sind jedoch viel häufiger angegeben. Nicht selten wurde beobachtet, daß die Hirnkammern ausgedehnt sind, öfters auch wurden Schrumpfungen bestimmter Stammganglienkerne angegeben.

Die eigentliche Pyramidenform der Ganglienzellen geht verloren und es kommt auch zum Verlust der Tigroidschollen. Der Ganglienzellkern ist meistens in den Spitzenfortsatz verlagert und sehr oft entrundet,

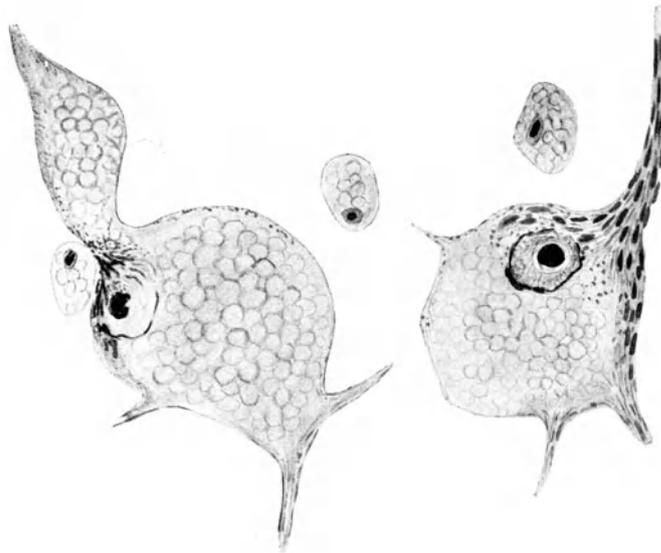


Abb. 21. Toluidinblau. Gehirnrinde. Zwei Ganglienzellen aus der Hirnrinde mit ballonförmiger Auftreibung des Zelleibes, rechts partiell erkrankte Ganglienzelle mit zum Teil erhaltenem Kern und Tigroidschollen. Links stärker veränderte Zelle, Tigroidschollen aufgelöst. Kern in Zerfall begriffen, starke Vakuolisierung auch des Zellfortsatzes. Vakuolisierung von Gliazellen.

Allgemeine histologische Befunde bei der familiären amaurotischen Idiotie. Die amaurotische Idiotie gehört zu einer der wenigen Gehirnerkrankheiten, deren Diagnose aus dem histologischen Bild mit Bestimmtheit eindeutig gestellt werden kann. Es handelt sich um eine außerordentlich charakteristische Veränderung der Ganglienzelle, die entweder sich nur auf den Zelleib oder auch auf die Zellausläufer ausbreitet. Diese Erkrankung besteht in einer ballonförmigen Aufblähung und ist ubiquitär. Sie betrifft auch die Ganglienzellen der Retina, in unserem Fall daneben besonders auch die Ganglienzellen der Spinalganglien.

Die eigentliche Pyramidenform der Ganglienzellen geht verloren und es kommt auch zum Verlust der Tigroidschollen. Der Ganglienzellkern ist meistens in den Spitzenfortsatz verlagert und sehr oft entrundet,

zum Teil unregelmäßig zackig (Abb. 21). Bei diesem zum Teil ubiquitären Erkrankungsprozeß lassen sich aber immer Stellen stärkerer und Stellen schwächerer Veränderungen auseinanderhalten.

Sehr auffallend ist besonders in unserem Fall die außerordentlich schwere Veränderung des Kleinhirns, derartig, daß kaum mehr Purkinjezellen aufzufinden sind. Es sind nur hier und da in einzelnen Präparaten noch die leeren Körbe dieser Zellen zu erkennen. In den histologisch untersuchten Fällen von TAY-SACHSScher Idiotie sind die Purkinjezellen

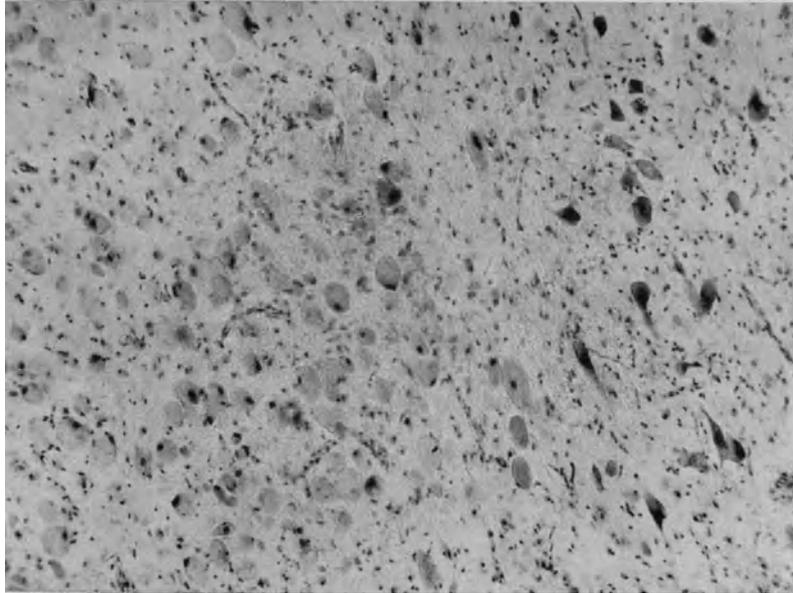


Abb. 22. Corpus quadrigeminum (Toluidinblau). Umschriebene sehr starke Zellblähung eines Kernes neben noch relativ unveränderten Ganglienzellen.

als häufig und sehr schwer verändert beschrieben worden. Eine gleichfalls starke Verschiedenheit zeigt sich in dem Ausbreitungsprozeß der Erkrankung in einzelnen Kerngebieten in der Medulla und im Mittelhirn. Insbesondere in der Medulla finden sich aufs Schwerste veränderte Kerne, in denen die einzelnen Ganglienzellen sehr stark aufgetrieben sind, daneben finden sich wiederum Kerngruppen, die sich topographisch deutlich abgrenzen und die den Erkrankungsprozeß nicht in dieser schweren Form aufweisen. Im Nucleus caudatus sind gleichfalls einzelne Zellen sehr schwer befallen, andere wiederum nur leicht oder zeigen sogar fast keine Zellveränderungen. Eine gleichfalls sehr deutliche Differenzierung im Grad der degenerativen Erkrankung der Ganglienzellen zeigen einzelne Kerngruppen in den hinteren Kniehöckern (Abb. 22).

Zur Herstellung der Zelleinschlüsse werden verschiedene Färbemethoden angewandt, die aber in ihrer Reaktion außerordentlich inkonstant sind. Besonders wichtig ist die Fettreaktion sowohl mit Sudan als auch mit Scharlach. Dabei zeigt sich, daß bei dieser Reaktion in den wabigen Ganglienzellen keine Neutralfette eingelagert sind. Sowohl mit der Scharlach- als auch mit der Sudanfärbung färben sich diese Einschlüsse verschiedenartig an, meistens mit einem hellgelblichen bis rötlichen Farbton. In einzelnen Fällen kommt es zu einem mattröten

ziegelfarbenen Ton. Schon im Nisslbild können diese Stoffe, die in den Zellen eingeschlossen sind, durch eine verschiedenartige, zum Teil blaßgrünliche oder hellbläuliche bis blaßgelbliche Tönung erkannt werden. In den Gliazellen sind gleichfalls solche Stoffe abgelagert, teilweise kommen aber in diesen letztgenannten Zellen hell leuchtend rot gefärbte Einschlüsse vor, die eine typische Neutralfettreaktion zeigen. Dasselbe läßt sich auch an den Endothelzellen der Gefäße nachweisen. Die verschiedene Intensität und Farbnuance bei der Scharlach- und Sudanreaktion wird teilweise auf eine Abspaltung von Neutralfett aus den Phosphatiden und auf eine teilweise Veresterung des Cholesterins zurückgeführt.

Aus diesem färberischen Verhalten kann man annehmen, daß es nicht echte Lipide sind, die in den Ganglienzellen eingelagert werden. Erst auf dem Abtransport auf dem Wege zum Gefäßapparat kommt eine Umwandlung in echte Neutralfette vor.

Bei der HEIDENHAINSchen Eisenhämatoxylinfärbung erweisen sich die Einschlüsse bald rauchgrau, bald dunkelblau schollig. Daneben sind auch Fälle angegeben, wo diese Reaktion völlig fehlt. Eine bestimmte Unterscheidung zwischen der juvenilen und infantilen Form der familiären amaurotischen Idiotie ist bei dieser Reaktion nicht möglich. Bei der Markscheidenfärbung nach SPIELMEYER kommt es in einzelnen Fällen zu einer intensiven Schwarz- bzw. Schwarzblaufärbung der Einschlüsse, ganz besonders zeigt das die infantile Form. Im Gegensatz zur Scharlachreaktion und Sudan-III-Reaktion geben besonders die Frühfälle eine deutliche Reaktion bei der Eisenhämatoxylinlackmethode, die Spätformen meist nur eine sehr unvollständige.

Diese Hämatoxylinfärbbarkeit ist auch in den Schaumzellen der erkrankten Organe in gleicher Weise vorhanden und entspricht so den Einlagerungen in den Gehirnzellen.

Von der Marchireaktion wird angegeben, daß sie in der juvenilen Form deutlich eine positive Reaktion gäbe, selten eine negative, hingegen bei der infantilen Form fast immer negativ sei.

BJÖVALL fand, daß bei der j. a. I. auch die Makrogliazellen eine starke Einlagerung von Lipoiden zeigen. Zum Teil waren in seinen Untersuchungen diese Zellen noch stärker verändert wie die Ganglienzellen. In Parallele zu dieser Störung an den Ganglienzellen müssen auch die Veränderungen an den Makrogliazellen im Sinn einer selbständigen Stoffwechselstörung aufgefaßt werden.

Besonders wichtig ist die nach SCHAFFER modifizierte WEIGERT-KULSCHITZKYSche Methode. Verschiedene Autoren messen dieser Reaktion besonders für die infantile Form eine ganz besondere Bedeutung zu. Aus diesen Farbreaktionen hat SCHAFFER den Schluß gezogen, daß es sich hier um Stoffe handle, die zu dem Lecithin in naher Verbindung stehen müssen. Aus verschiedenen Reaktionen hat er eine fuchsinophile, hemilecitinoide und eine lecithinoide Phase unterschieden. Diese 3 Stufen zusammen gehören zu der myelinoiden Phase, die der lipoiden Phase vorausgehen soll. Auch BIELSCHOWSKY glaubt auf Grund dieser Reaktion an eine Verwandtschaft der eingelagerten Stoffe zu denen der Lecithinen.

GRINKER konnte bei seinen beiden Fällen (13 und 17 Monate alte Mädchen) zeigen, daß zuerst Lipide zwischen den normalen Nisslschollen eingelagert werden. Erst nach und nach kommt es zum Schwund der Tigroidschollen. Es bleibt ein netzförmiges Reticulum bestehen, das sich später ebenfalls auflöst. Gleichzeitig sind auch die intracellulären Neurofibrillen geschwunden.

Spezielle Hirnuntersuchung. Nisslbild. Die Großhirnrinde zeigt die allgemeine sehr starke Zellerkrankung in Form der ballonförmigen Zellblähung und der fast völligen Auflösung der Nisslschollen. Die Zellen selbst färben sich überall sehr blaß an, zum Teil ergeben sie auch den schon beschriebenen blaßgrünlichen Farbton. Das Protoplasma

scheint oft feinwabig verändert, bei starker Vergrößerung erkennt man feinste staubförmige Einschlüsse in einzelnen Zellen. Der Zellkern ist stark exzentrisch verlagert, meistens liegt er in der Gegend des Spitzenfortsatzes (Abb. 23). Die verschiedenen Rindengebiete des Großhirns zeigen sämtlich in allen Präparaten sehr deutlich den Erkrankungsprozeß. Doch läßt sich in der Schwere der Erkrankung eine gewisse Bevorzugung einzelner Gehirnabschnitte nachweisen. Es sind die Veränderungen in der Frontalis geringer wie in der Centralis ant. und post. Ganz besonders ist der Erkrankungsprozeß in schwerer Form vorhanden in der Calcarina. In der Frontalis sind noch einzelne Zellelemente vorhanden, die an dem Blähungsprozeß nicht dermaßen stark beteiligt scheinen. Einzelne Zellen in den tieferen Schichten sind dunkel gefärbt, etwas geschrumpft, ohne daß sich

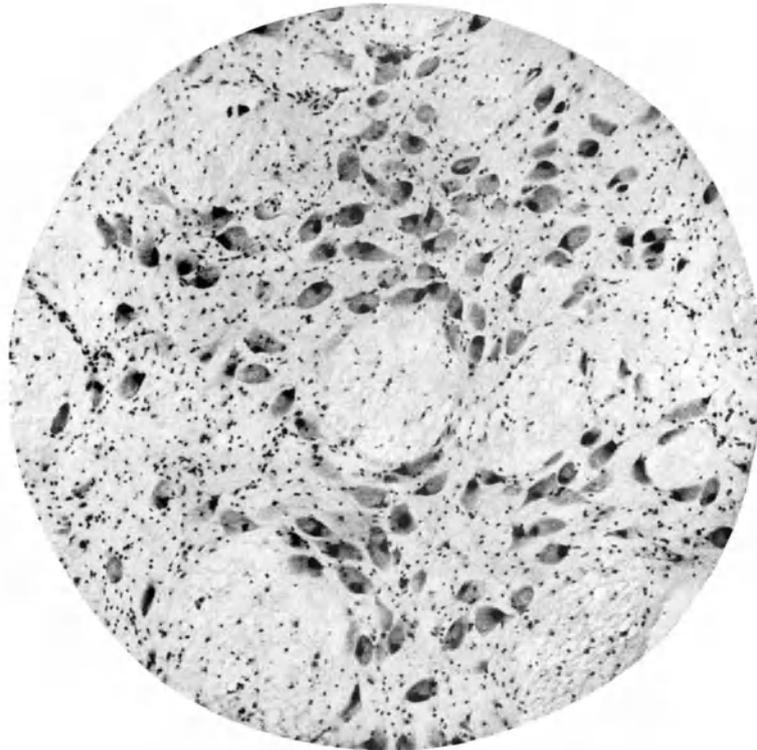


Abb. 23. Ganglienzellen bei familiär-amaurotischer Idiotie (Toluidinblau). Ballonförmige Auftreibung fast aller Zellen, einzelne Elemente noch besser erhalten. Teilweise Verlagerung der Tigroidschollen in den Spitzenfortsatz.

dabei der Zellkern oder die Tigroidschollen deutlich abzeichnen würden. Die Veränderungen werden nach der Occipitalrinde zu stärker und es kommt besonders auch in der Area striata zu starker Störung der Rindenarchitektur. Es sind hier Lichtungsbezirke in der III. und auch deutlich in der IV. vorhanden. In diesem Gebiet ist die Kernform weitgehend verändert, manchmal länglich oder vieleckig und erscheint öfters eigenartig angenagt. Einzelne Kerne sind sehr blaß und mit feinen staubförmigen Einschlüssen durchsetzt. Ein Kernkörperchen ist in den meisten Zellen nicht zu finden.

Zum Unterschied von Frontalis und Centralis sind in der Occipitalis die Zellfortsätze sehr stark verändert, es kommt hier oft zu einer schwereren Aufblähung der Dendriten und auch zur Auflösung derselben mit feiner wabiger Umänderung des Protoplasmas.

Überall in der Cortex des Großhirns zeigt sich, auch schon in der Frontalis, daß die Windungskuppen stärker befallen sind als die Täler, besonders an den am wenigsten veränderten Hirnstellen sind noch einzelne Täler relativ gut erhalten. Das Ammonshorn zeigt vereinzelt Zellausfälle im Gebiet des Endblattes bei gleichfalls starker Blähung der Zellen, besonders im Gebiet der Fascia dentata.

Eine sehr schwere Veränderung zeigt vor allem das Kleinhirn. Die Purkinjezellen sind nur ganz außerordentlich selten noch zu finden. In der ganzen Kleinhirnrinde sind große Lichtungsbezirke vorhanden. Als Ausdruck dieser Zelluntergänge lassen sich in der Kleinhirnrinde teilweise Strauchwerkbildungen finden, gleichfalls fällt eine sehr starke

Vermehrung der BERGMANNschen Zellen auf. Große Lichtungsherde finden sich vorwiegend in der Körnerschicht. Sämtliche Zellen des Nucleus dentatus sind an dem Blähungsprozeß stark beteiligt. Ausgesprochen deutliche ballonförmige Auftreibungen zeigen die Ganglienzellen des Gyrus hippocampi und der Subst. nigra. In dieser Zellschicht sind auch deutliche Zellausfälle schon vorhanden und es finden sich hier in dieser Zone feine Gliahäufchen. Wie in der Cortex des Gehirns, so zeigen auch die motorischen Vorderhornzellen in den oberen Rückenmarksabschnitten diese Veränderungen.

WENDEROWIC, SOKOLANSKY und KLOSSOWSKY fanden bei einem 3jährigen Kind, das vor 2 $\frac{1}{2}$ Jahren erkrankte und stark verblödet war, in der Hirnrinde neben den blasig umgeänderten Nervenzellen Detritus und frei im Gewebeliegende Zellen. Überall im Gehirn waren reichliche Körnchenzellen vorhanden, besonders im Globus pallidus. Im Kleinhirn fanden sich Degeneration der Markfasern und Körnerzellerfall.

Scharlach- und Sudanfärbungen. In den verschiedenen Rindenabschnitten zeigen die Einlagerungen in den Ganglienzellen, ebenso die Einlagerungen in den Gliazellen eine außerordentlich blasse ziegelrote Farbe, die sich von den Fettkörnchenzellen und den Lipoiden in den Gefäßwandzellen sehr stark unterscheidet (Abb. 24 auf Tafel III). Der mesodermale Gefäßraum ist mit helleuchtend orangegefärbten Neutralfetten angefüllt.

Die Angaben über das färberische Verhalten der Gliazellen lauten verschieden. In der Regel finden sich bei der juvenilen Form die gleichen Einlagerungen wie in den Ganglienzellen, sie färben sich mattrotlich. Bei der infantilen Form sind in den Gliazellen helleuchtend rotgefärbte Einlagerungen vorhanden, wie in den Gefäßwandzellen (BIELSCHOWSKY, MOTT). Es ist das jedoch keine absolut gültige Regel.

Derartige rote, stark aufleuchtende Einschlüsse wie in den Gefäßwandzellen finden sich zum Teil auch in den Mikroglia- und Oligodendragliazellen. Im Marklager sind Fettkörnchenzellen recht zahlreich zu finden, wobei es um die Gefäße herum, besonders um die subcorticalen Äste zu einer beträchtlichen Lipoidspeicherung kommt. Im Ammons-horn ist eine starke Fettablagerung vorhanden neben der blaßziegelroten Färbung der Zelleinschlüsse in den Ganglienzellen, besonders derjenigen der dorsalen Randabschnitte. Die Calcarina, besonders in den tieferen Zonen und im Mark läßt reichlich Fettkörnchenzellen erkennen, besonders auch um die Gefäße herum ist im Mark, viel Neutralfett abgelagert. Die Stammganglienkerne zeigen nicht eine gleichmäßige Verteilung dieser sich mit Sudan schwach anfärbenden Einschlüsse und auch nicht der Neutralfette. Das Pallidum ist ziemlich fettfrei. Der Thalamus zeigt jedoch eine bedeutend stärkere Fettablagerung, die wiederum in diesem Kern besonders die lateralen Gebiete ergreift bei geringerer Verfettung der medialen und besonders der zentralen. Gegen die innere Kapsel

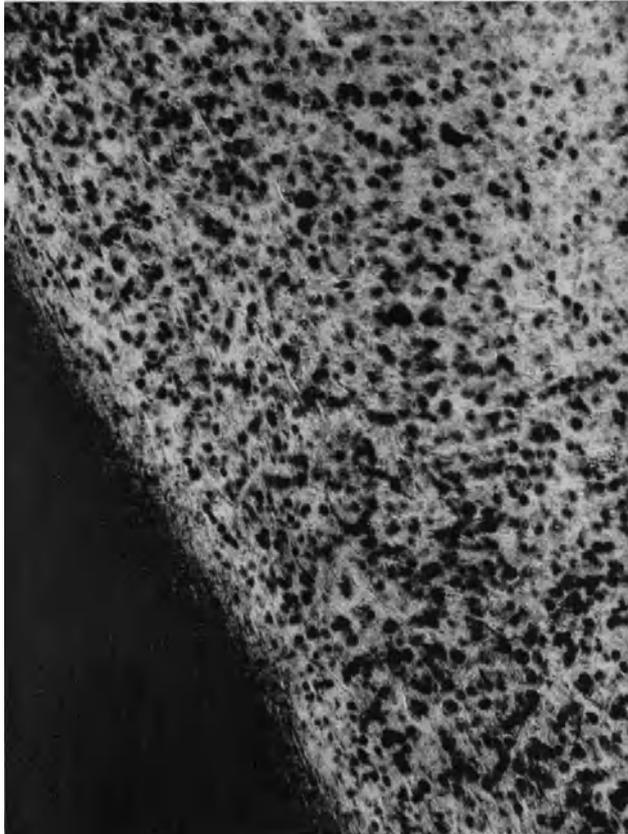


Abb. 25. Calcarina (SPIELMEYER-Markscheidenfärbung). Sehr starke Häufung an schwarzen Niederschlägen in der ganzen Rinde.

zu ist die Verfettung wiederum stark zunehmend. In der inneren Kapsel selbst kommen viel Fettkörnchenzellen vor, die sämtlich eine starke Neutralfettreaktion zeigen. Im Hirnstamm sind diese blaßrötlichen und auch die Fettkörnchenzellen mit den Neutralfetteinschlüssen reichlich vorhanden. Sie erscheinen stärker gehäuft im Gebiet der Pyramidenstränge und der Subst. reticularis. In den tieferen Ponsabschnitten lassen sich teilweise in der Gegend der Oliva superior und des Fascialiskernes starke Häufungen von Fettkörnchenzellen finden.

Markscheidenpräparate. Man erhält damit sehr instructive Bilder, indem sich überall im Gehirn diese schwarzen Schollen auf einem blaßgelblichen Grund gut abzeichnen und sich dadurch besser unterscheiden als bei den Sudanpräparaten. In einzelnen besonders

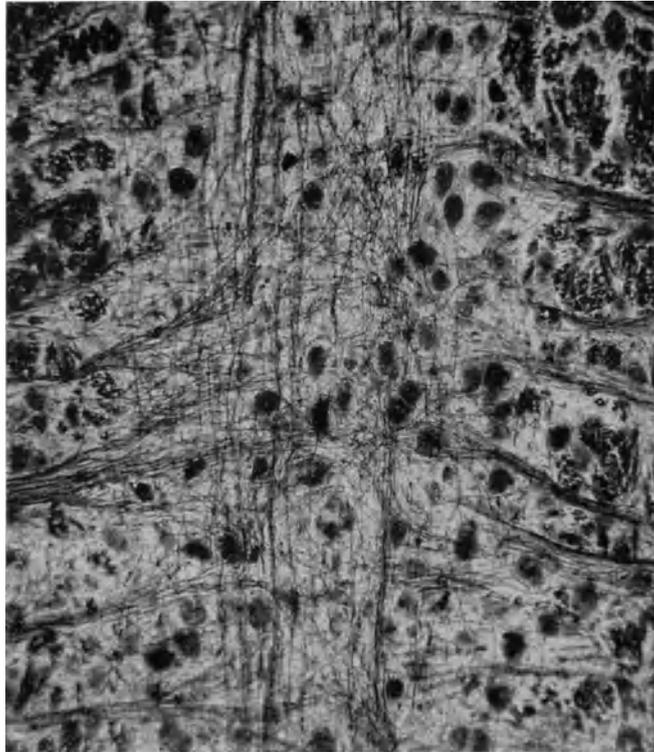


Abb. 26. Pons (Höhe des vorderen Drittels der Olive, Raphe, Markscheidenfärbung). Grobe schwarze Pigmentablagerungen zwischen den Markfasern reichlich eingestreut.

dünnen Schnittpräparaten sieht man, wie diese scholligen schwarzen Massen in den Ganglienzellen selbst eingelagert sind. Diese schon bei der Fettreaktion besprochenen örtlichen Unterschiede sind wiederum deutlich. In der Frontalis sind weniger derartige Niederschläge wie in der Centralis oder gar in der Calcarina vorhanden (Abb. 25). Ganz stark gehäuft finden sich diese Ablagerungen, was auch den übrigen Veränderungen entspricht, im Kleinhirn und in der Brücke und besonders um den 3. Ventrikel herum. In der Brücke ist eine stärkere Häufung in der Haube und besonders um die Olivenkerne herum zu erkennen (Abb. 26).

Im Markfaserbild finden sich keine größeren Ausfallsherde. Feine Ausfälle sind in den Hintersträngen vorhanden, zum Teil auch im Kleinhirnmark und im Gebiet des Ammonshornes. An Stellen, wo solche Ausfälle nachzuweisen sind, zeigen die Gliafärbungen zur Darstellung der faserbildenden Glia nach HOLZER eine starke Gliose. Im Marklager des Großhirns sind nirgends Faserausfälle aufzufinden. Bei der infantilen Form der amaurotischen Idiotie kommt es teilweise zum Verlust des Myelins (SPIELMEYER).

Faserbildende Glia. In den Holzerpräparaten kann im Kleinhirn eine ganz ungewöhnlich starke Gliose aufgefunden werden. Es kommt zu einer Wucherung der BERGMANNschen Fasern. In diesem Gliafilz der Kleinhirncortex ist die Tangentialfaserung ebenfalls recht deutlich (Abb. 27). Die Ammonshornformation zeigt der Schwere des

Erkrankungsprozesses entsprechend ebenfalls eine deutliche Gliose, besonders im Endblatt. Auch subependymal ist ein deutlicher Saum von Faser-Glia vorhanden. Die Olive und der Nucleus dentatus sind von einem starken Saum von faserbildender Glia umschlossen, insbesondere sind die Formationen um die äußeren Ganglienzellen herumgelagert. Wahrscheinlich ist die starke Faser-Gliose besonders im Kleinhirn als eine Ersatzwucherung aufzufassen und nur zum kleineren Teil als eine Verstärkung des mechanischen Stützapparates. Sie ist im Großhirn in der Rinde bedeutend schwächer, besonders wieder an den Stellen, die vom Erkrankungsprozeß teilweise verschont sind.

Fibrillenbild. Bei der Darstellung der fibrillären Struktur der Zellen kann an den geblähten Ganglienzellen nachgewiesen werden, wie die Fibrillen aus dem Zellinnern an

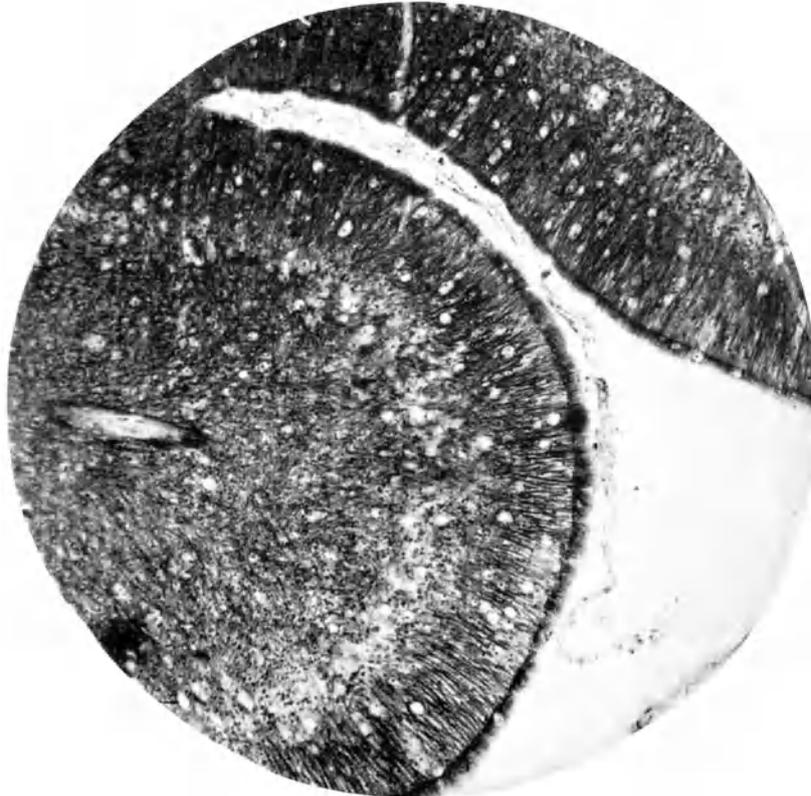


Abb. 27. Kleinhirn (HOLZER-Färbung). Starke Gliose, Vermehrung der BERGMANN'schen Fasern, Fasern mit deutlicher Tangentialfaserung.

die Peripherie gedrängt worden sind und hier nur undeutlich sich erhalten haben. Das intracelluläre Fibrillenwerk ist meist in feinen, staubförmigen Bestandteilen noch zu erkennen. Die Konturen der Zelle selbst sind dabei oft noch sehr scharf gezeichnet und gut erkennbar. Es läßt sich aus den verschiedenen Präparaten sagen, daß die Fibrillen nicht zerstört worden sind, sondern nur an die Peripherie gedrängt wurden. Daß das intracelluläre Fibrillennetz jedoch teilweise geschädigt worden ist, läßt sich aus den feinen staubförmigen Massen in dem Zellinnern annehmen. Diese gleichen örtlichen Differenzen, wie sie das Nisslpräparat aufgewiesen hat, kann man auch in den Fibrillenpräparaten erkennen. Diejenigen Hirnabschnitte und Kerne, die einen nicht sehr ausgesprochenen Blähungsprozeß der Ganglienzellen haben, lassen auch einen noch relativ intakten Fibrillenapparat auffinden. Besonders stark gestört ist die ganze Fibrillenstruktur wiederum in der Calcarina, wo einzelne der Zellen eine ganz feine Verzweigung der Dendriten erkennen lassen, so daß man die Annahme machen muß, daß es sich hier um neugebildete Dendriten handle. Das Kleinhirn ist wiederum als ganz hochgradig verändert zu bezeichnen. Purkinjezellen sind nicht mehr erkennbar, nur ganz vereinzelt stößt man auf eine schwer veränderte Zelle. Dabei kann man zeigen, wie die Dendriten monströs geschwollen sind, in den geblähten Partien fehlen die Fibrillen vollständig. Hier und da sind noch einzelne leere Körbe der Purkinjezellen vorhanden, und es lassen sich die von der Tiefe her

aufsteigenden Moosfasern darstellen. Recht deutlich ist jeweils auch die Parallelfaserung in der Molekularschicht.

Diese beschriebenen Fibrillenveränderungen sind über das ganze Nervensystem ausgebreitet und gehen der Zellblähung, wie sie das Nisslbild gibt, parallel. Es wird angegeben, daß die Achsenzylinder an dem Blähungsprozeß nicht beteiligt sind und im großen und ganzen in ihrer Struktur gut erhalten zu sein scheinen. Selten in der Rinde, mehr an den Achsenzylindern der Purkinjezellen, kommen Auftreibungen vor, bald in kugelig oder in sog. bandartiger Form. Diese Auftreibungen sind als Axonkugeln, die sich färberisch anders verhalten, bekannt. Die reaktive Auftreibung im Sinne einer Regeneration bzw. Degeneration kann man bei vielen Kleinhirnerkrankungen finden. SCHAFFER hat jedoch angenommen, daß diese sog. Axonaufreibung zum Bild der amaurotischen Idiotie gehöre. Von anderen Autoren (OSTERTAG u. a.) ist sie jedoch schon bei progressiver Paralyse und auch bei multipler Sklerose nachgewiesen worden.

Plexus chorioideus zeigt eine sehr schwere Veränderung. Sämtliche Zellen des Plexus sind gleichmäßig in Schaumzellen umgewandelt. Dabei ist das gefäßreiche Epithel, in dem reichlich Zellen eingelagert sind, stark verbreitert und erscheint plump. Die Ependymzellen sind weniger stark verändert, nirgends derartig stark aufgetrieben und mit einem schaumigen Protoplasma versehen. Bei den Markscheidenfärbungen sind jedoch in diesen Zellen sehr viel feine schwärzliche Einschlüsse zu finden. Am Boden des Seitenventrikels und in der Rautengrube sind häufig feine Ependymknötchen vorhanden.

Häute des Gehirns. Zum Unterschied vom Gehirn zeigt das mesodermale Gewebe nur wenig Veränderungen. Die Meningen sind überall fibrös verdickt, um die Gefäße herum sind vereinzelte Zellinfiltrate von Rundzellen aufzufinden. Diese lymphozytäre Entzündung ist als nicht sehr ausgesprochene sog. symptomatische Entzündung nach SPIELMEYER aufzufassen und findet sich auch sonst bei Erkrankungen, die mit starkem Gewebszerfall einhergehen, z. B. öfters in Umgebung von Erweichungsherden. In den Meningen sind Schaumzellen vorhanden, sie finden sich im Groß- und Kleinhirn gleichmäßig verteilt und sind nirgends reichlich.

Lokale Unterschiede des Erkrankungsprozesses. Außerordentlich auffällig und wichtig scheint die örtliche Verschiedenheit der Krankheitsausbreitung. Es läßt sich das nicht nur beschränkt auf das Zentralnervensystem feststellen, sondern findet sich auch an den übrigen Organen. Bei dem Vergleich der verschiedenen Fälle von schaumzelliger Splenohepatomegalie finden sich diese Differenzen ebenfalls sehr auffallend. Es liegen Beobachtungen vor, wo z. B. eine schwache und solche, wo eine starke Beteiligung der Lymphknoten bestand, Fälle mit starker Leber- und Fälle ohne Lebervergrößerung usw.

Aus den histologischen Präparaten des Zentralnervensystems des eigenen Falles muß man ohne weiteres das Kleinhirn als den am stärksten veränderten Hirnabschnitt auffassen. Schon makroskopisch war die stärkere Atrophie gegenüber dem Großhirn und die deutliche Verhärtung — Gliose — auffallend.

Mikroskopisch handelt es sich um einen schweren Erkrankungsprozeß der Kleinhirnrinde. Fast sämtliche PURKINJESche Ganglienzellen sind zugrunde gegangen, so daß man in den Fibrillenpräparaten nur noch teilweise einzelne leere Körbe in der Schicht dieser Zellen auffinden kann. Die BERGMANNschen Zellen sind stark vermehrt, die faserbildende Glia außerordentlich stark entwickelt bei gleichzeitiger starker Lichtung der Körnerschicht.

Dieses stärkere Befallensein des Kleinhirns kann als beinahe gesetzmäßig aufgefaßt werden. In fast sämtlichen Beobachtungen von a. I. kann hier ein schwerer Krankheitsprozeß aufgefunden werden. BIELSCHOWSKY macht darauf aufmerksam, daß nach seinen Beobachtungen die Krankheit sich hier zuerst lokalisiere, insbesondere in der Körnerschicht, jedoch ist diese Ansicht nicht unbestritten geblieben. Daß jedoch auch da gewisse Differenzierungen vorkommen, geht aus der Untersuchung von TSCHERNYSCHOFF hervor. Er konnte ausgesprochen degenerative Veränderungen finden in der für die amaurotische

Idiotie typischen Art im ganzen Großhirn, eigenartigerweise erwies sich jedoch das Kleinhirn als vollständig intakt; ähnlich wie in der früheren Angabe von WALTER.

In den Frühfällen scheinen die PURKINJESchen Zellen noch besser erhalten. Die schweren Fibrillenveränderungen und die Zelllichtungen mit schließlichem völligem Schwund gehören zum Bild der Spätfälle. SCHOB und früher BIELSCHOWSKY haben sich mit den Kleinhirnveränderungen besonders abgegeben und gerade in dem Verhalten der Purkinjezellen hat BIELSCHOWSKY einen Unterschied gesehen zwischen der amaurotischen Idiotie und anderen Formen der Kleinhirnatrophie, insbesondere der heredo cerebellaren Ataxie.

Gemeinsam ist für beide Krankheiten die Lichtung in der Molekularschicht und der Schwund der Körnerschicht. Während nun bei der cerebellaren Ataxie die Purkinjezellen geschwunden sind, bleiben sie bei der a. I. noch ziemlich lange erhalten und zeigen die bekannten Bilder der Blähung und der Fibrillendegeneration. In den geblähten Zellen sind die verlagerten Fibrillennetze anfänglich gut erhalten. Dann kommt es zur typischen monströsen Dendritenschwellung, zum Teil auch zu den in den Achsenzylindern eingelagerten sog. Axonkugeln. In Fällen, die erst spät zum Tode führen (wie in unserer Beobachtung), gehen jedoch auch die Purkinjezellen zugrunde. BIELSCHOWSKY hat einen für die amaurotische Idiotie typischen cerebello-petalen Typus aufgestellt zum Unterschied von dem cerebello-fugalen Typus, wie er bei der Kleinhirnatrophie, bei der Heredoataxie vorkommt. Diese Differenzierungsmöglichkeiten gelten aber bestimmt allgemein nur für Frühfälle zu Recht.

Überwiegend nur graduelle Verschiedenheiten lassen sich zwischen der infantilen amaurotischen Idiotie und der juvenilen amaurotischen Idiotie aufstellen. Was die Retinaveränderungen anbelangt, so wird angegeben, daß bei der infantilen Form die Ganglienzellschicht besonders degeneriert gefunden werde. In dieser Schicht gehen die Zellelemente reichlich zugrunde und schon zu Beginn des Leidens. Gleichzeitig stellt sich eine deutliche Opticusatrophie ein. Zum Unterschied von der infantilen Form finden sich die Angaben, daß bei dem letztgenannten Typ der juvenilen amaurotischen Idiotie die äußeren Netzhautschichten (Stäbchen und Zapfen) besonders verändert seien.

Zellausfälle in der Cortex des Großhirns sind mehrmals angegeben, teilweise finden sie sich in sehr schwerer Form, so daß die ganze Rindenarchitektonik zerstört ist. Einen Status spongiosus fanden GLOBUS, BIELSCHOWSKY bei der inf. a. I. Im allgemeinen wird auch vermerkt, daß bei der juvenilen Form der Prozeß in der Rinde stärker betont ist wie in den Gehirnkernen. Gleichzeitig seien die großen Zellen in der Rinde zum Unterschied gegenüber der infantilen Form besser erhalten wie die kleinen Ganglienzellen. In der Beobachtung BÖHMIG-SCHOB konnte der letztere Autor ein starkes Befallensein der Substantia nigra bei einem Patienten nachweisen, der ein parkinsonähnliches Krankheitsbild geboten hatte. Auf das starke Ergriffensein des extrapyramidalen Systems machen WESTPHAL-SIOLI und SJÖVALL aufmerksam.

SCHERER konnte in 10 Fällen von amaurotischer Idiotie viermal deutliche Ammonshornveränderung finden. Gemeinsam war bei allen 4 Fällen, daß der dorsale Randabschnitt Ausfälle aufwies, in zwei Fällen war die Fascia dentata mitbetroffen. Auch in den Fällen, in denen keine Zellausfälle vorhanden waren, waren Zelldegenerationen am ausgesprochensten im Endblatt und in den dorsalen Randabschnitten, dann in der Fascia dentata und im Subiculum. Gerade diejenigen Abschnitte der Ammonshornformation erwiesen sich als besonders vulnerabel bei der amaurotischen Idiotie, die schon normalerweise sich durch eine lipophile Beschaffenheit der Ganglienzellen kennzeichnen.

Es scheint, daß die f. a. I. in Schweden nicht so selten vorkommt. SJÖGREN hat eine große Zahl von solchen Idiotiefällen untersuchen können, die zum Teil von SJÖVALL histologisch kontrolliert wurden. Er fand eine auffallende Gleichförmigkeit, welche er auf eine Familienzusammengehörigkeit bezieht. Seine Fälle zeigen neben der Amaurose zunehmende Demenz, epileptische Anfälle und hochgradige extrapyramidale Symptome.

Eine sehr interessante Angabe macht A. MEYER, der eine Spätform der familiären amaurotischen Idiotie untersuchen konnte und dabei einen ausgesprochen extrapyramidalen Symptomenkomplex fand.

Der Beginn der Erkrankung fiel in das 18. Lebensjahr, der Tod trat mit 26 Jahren ein. Während der ganzen Krankheit bestanden extrapyramidale motorische Erscheinungen und ein Tremor, der an eine Pseudosklerose erinnerte.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden ergab die Sektion eine Thalamusatrophie mit gleichzeitiger starker Zellveränderung in diesem Gebiet. Die Cortex war viel besser erhalten. Auch der Grad der Ammonshornveränderung war von dem der Rindenerkrankung verschieden.

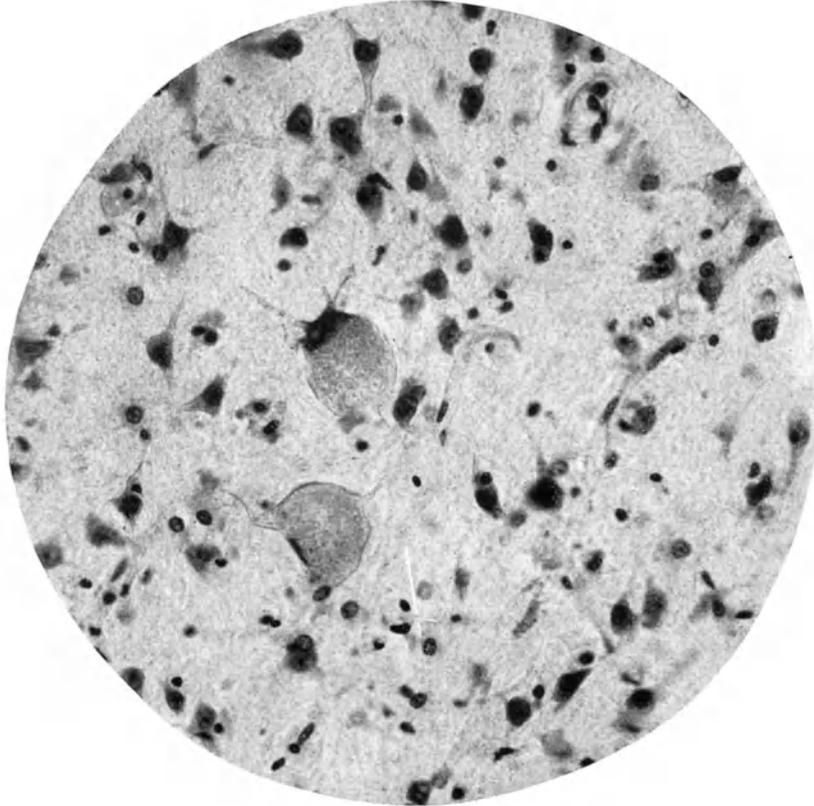


Abb. 28. Corpus striatum (NISSL-Bild). Starke Aufblähung der großen Ganglienzellen bei nur geringen degenerativen Veränderungen der kleinen Ganglienzellen.

Auch in diesem Fall, wo die auffallende Stammganglienerkrankung vorliegt, läßt sich die wechselnde Beteiligung einzelner Hirnabschnitte sehr gut zeigen. Es handelt sich, wie schon erwähnt, somit nicht um eine rein ubiquitäre Erkrankung des Gehirns.

Bei der eigenen Untersuchung läßt sich ein lokaler Faktor in der degenerativen Erkrankung der Ganglienzellen ebenfalls nachweisen, einmal in der schon besprochenen sehr schweren Veränderung des Kleinhirns. Daneben bestehen auch in der Rinde des Großhirns Differenzierungen, in dem die Frontalis weniger befallen erscheint als die Parietalis oder gar die Calcarina. Am deutlichsten sind jeweils die Veränderungen in den Windungskuppen. In einzelnen Kernen finden sich an Stelle von zugrunde gegangenen Ganglienzellen kleine Gliazellhaufen. Im Striatum sind die kleinen Ganglienzellen noch viel besser erhalten und zeigen nur eine unbedeutende Zellblähung, ohne wesentliche Einlagerungen, während die großen Striatumzellen schon sehr stark geschwunden sind und aus-

gesprochene fibrilläre Veränderungen erkennen lassen (Abb. 28). Das Ammonshorn ist ebenfalls als eines der stark degenerativ veränderten Gebiete zu betrachten.

Sehr wichtige Erklärungen und Aufschlüsse über das Wesen der f. a. I. geben uns BOGAERT, SWEETS und BAUWERS. Sie konnten zeigen, daß die Anfälle von Tonussteigerungen, die tonischen Hals- und Labyrinthreflexe zu dem Enthirnungssymptom gehören. Die von der Haut auslösbaren Reflexe führen zu diffusen oder iterativen Reaktionen, daneben kommt es zu rhythmischen automatischen Bewegungen, die an gewisse fetale Bewegungen erinnern. Durch die ausgelösten Reaktionen kommt es zu primitiven Reifautomatismen. Aus dem Verhalten der Palmar- und Plantarreflexe, die umgekehrt gerichtet sind, kann man nach MINKOWSKI auf eine fetale Reaktion schließen, da man während dieser Periode ebenfalls ein umgekehrtes Verhalten dieser Reflexe findet.

Zusammenfassung.

Die Untersuchung des Gehirns ergibt die typischen Veränderungen einer infantilen amaurotischen Idiotie.

Die Ganglienzellen weisen eine starke Zellblähung und Auflösung der Tigroidschollen auf. Außerdem kommt es zu schweren Fibrillenveränderungen mit Schwund des intrazellulären Fibrillennetzes. Die Ganglienzellen und die Gliazellen zeigen bei der Scharlach- und Sudanreaktion einen matt ziegelroten Farbton, der sich stark unterscheidet von den helleuchtend gelbroten Einschlüssen in den Fettkörnchenzellen und den Gefäßendothelien. Bei Markscheidenfärbungen ergeben diese Einschlüsse eine ausgesprochen schwarze, sehr deutliche Reaktion.

Das gleiche färberische Verhalten zeigen auch die Schaumzellen in den übrigen Organen des Körpers.

Sämtliche Gehirnstellen zeigen diesen degenerativen Zellprozeß. Es lassen sich aber leicht- und schwerveränderte Bezirke unterscheiden. Die Frontalis ist weniger befallen wie die Calcarina. Einzelne Hirnkerne sind noch gut erhalten.

Das Kleinhirn ist der schwerstveränderte Bezirk des ganzen Zentralnervensystems. Es findet sich hier eine starke Gliose mit Wucherung der BERGMANNschen Fasern. Fast sämtliche Purkinjezellen sind geschwunden.

Anhang a) Die Histopathologie des Ohres bei NIEMANN-PICKScher Krankheit.

(E. OPPIKOFER, Basel.)

Die Felsenbeine des an NIEMANN-PICKScher Krankheit verstorbenen Kindes wurden der Basler otolaryngologischen Universitätsklinik (Vorsteher Prof. OPPIKOFER) zur histologischen Untersuchung überwiesen, in üblicher Art in Celloidin eingebettet, in Vertikalschnitte zerlegt und mit Hämatoxylineosin gefärbt. Nach den ärztlichen Beobachtungen im Kinderspital Basel war das Kind taub oder zum mindesten hochgradigst schwerhörig, d. h. Händeklatschen, Pfeifen, Zusammenschlagen von Pfannendeckeln usw. löste nie irgendwelche Reaktion von seiten des Kindes aus, welche als Ausdruck einer Hörfunktion hätte gewertet werden können. Die Aufgabe der histologischen Untersuchung der Felsenbeine bestand also in erster Linie darin, diese Taubheit örtlich festzulegen.

Bevor wir unsere Befunde darstellen, seien kurz die beiden einzigen Arbeiten erwähnt, welche sich mit den histologischen Veränderungen des Felsenbeins bei Lipoidosen befassen. BRUNNER untersuchte die Felsenbeine einer 51jährigen Frau, welche an GAUCHERScher

Krankheit starb. Er fand Gaucherzellen in den Markräumen des Felsenbeines, nicht aber an anderen Stellen des Gehörorgans. DRUSS untersuchte die Felsenbeine eines 10 Monat-alten, an NIEMANN-PICKScher Krankheit verstorbenen Mädchens und fand NIEMANN-PICKSche Zellen in der Schleimhaut des Mittelohres, im eitrigen Exsudat der Paukenhöhle, im Knochenmark und im Nervus acusticus.

In unserem Falle war der Befund folgender: Die Veränderungen sind auf beiden Seiten ziemlich genau dieselben. Im Gebiete des äußeren Ohres finden wir N.-P.-Z. (= NIEMANN-PICKSche Zellen) vereinzelt oder in kleinen Gruppen in der Haut des äußeren Gehörgangs, sowie vereinzelt auch unter der Epidermis des Trommelfells. Am mittleren Ohr

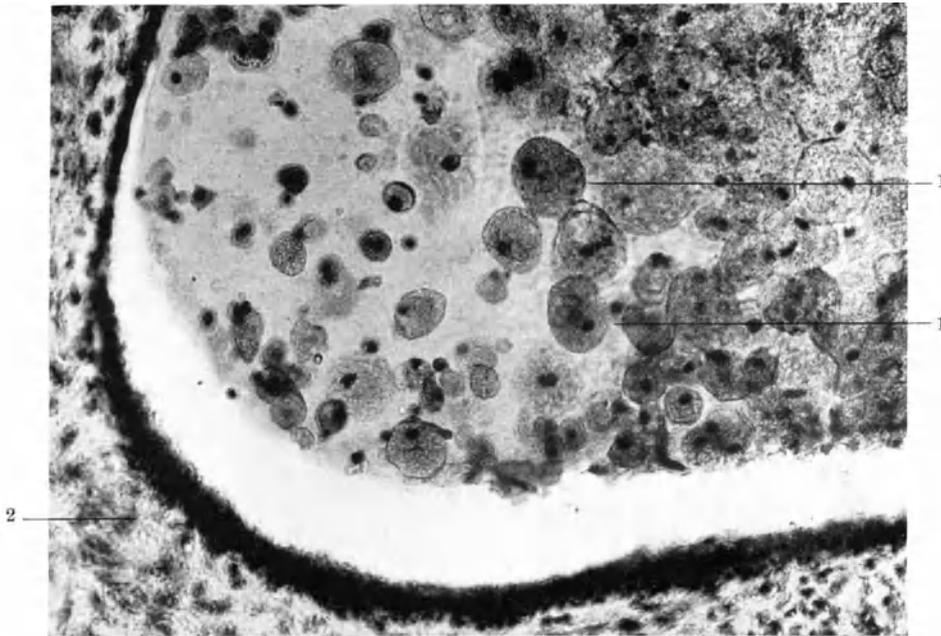


Abb. 29. NIEMANN-PICKSche Zellen im Exsudat einer Bucht des Epitympanums. 1 NIEMANN-PICKSche Zellen. 2 Wandung des Epitympanums.

erheben wir den Befund einer klinisch nicht in Erscheinung getretenen Otitis media acuta non perforativa. Die Schleimhaut ist verdickt, das Epithel ist an den meisten Stellen gut erhalten, das subepitheliale Bindegewebe ist stark mit Rundzellen infiltriert und enthält zudem ziemlich zahlreiche, stellenweise in kleinen Gruppen zusammenliegende N.-P.-Z. Der Inhalt der Paukenhöhle besteht aus einem rein eitrigem Exsudat, dem spärlich N.-P.-Z. zugemischt sind. In einzelnen Buchten, beispielsweise in der Nische des runden Fensters oder in Buchten des Epitympanums, finden sich N.-P.-Z. im Exsudat zahlreicher (Abb. 29). Die Gehörknöchelchen sind gut erhalten. Das in den spärlichen Markräumen liegende Mark ist dicht durchsetzt mit N.-P.-Z. Auch die Tubenwand enthält zahlreiche N.-P.-Z. Inneres Ohr: Das knöcherne Labyrinth ist vollkommen normal. In den der Labyrinthkapsel anliegenden Markräumen findet sich ein stark pathologisch verändertes, d. h. mit N.-P.-Z. reich durchsetztes und an Blutzellen armes Mark. Fettzellen finden sich hier nur ganz vereinzelt. Das häutige Labyrinth ist gut erhalten, frei von entzündlichen Erscheinungen. Insbesondere sind auch die Nervenend-

stellen (Organon Corti, Macula sacculi, Macula utriculi, Cristae ampullares) gut erhalten und nur in mäßigem Grade postmortal verändert. Wir finden N.-P.-Z. im cochlearen Abschnitt des häutigen Labyrinths nur spärlich, vereinzelt im Ligamentum spirale, vereinzelt in der Wand von Scala vestibuli und tympani, ganz vereinzelt innerhalb der Lamina spiralis ossea, ferner vereinzelt im Perineurium des Ganglion spirale, ziemlich zahlreich zwischen den Bündeln des N. cochlearis im Grunde des inneren Gehörganges, ganz vereinzelt im Stamm des N. acusticus, welcher im übrigen keine pathologischen Veränderungen zeigt. Im vestibulären Abschnitt des häutigen Labyrinths finden sich N.-P.-Z.

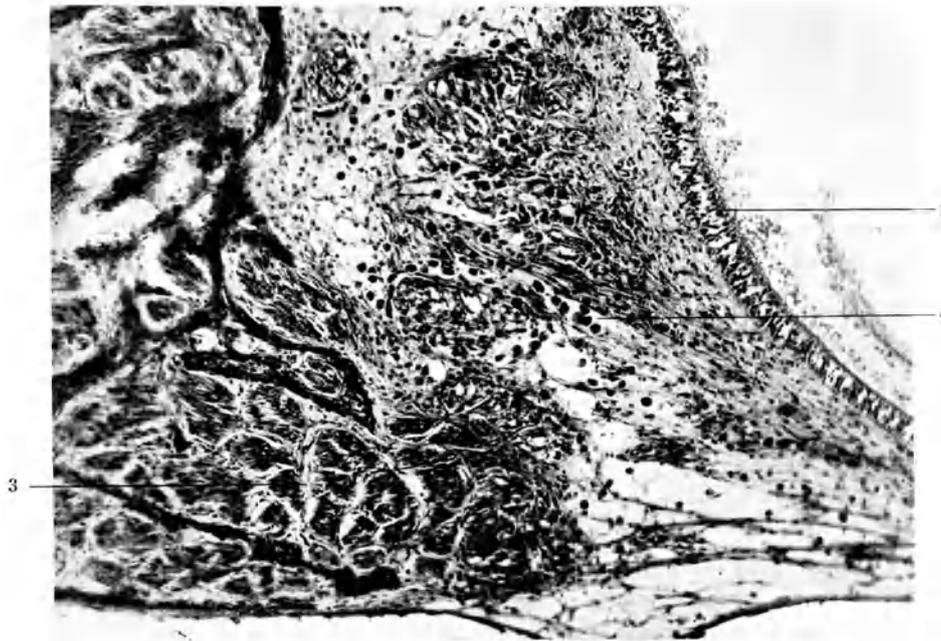


Abb. 30. NIEMANN-PICKSche Zellen in der Macula utriculi.
1 Macula utriculi. 2 NIEMANN-PICKSche Zellen. 3 N. utricularis.

ziemlich zahlreich in der bindegewebigen Grundlage der Macula sacculi und utriculi, sowie im Peri- und Endoneurium des N. ampullaris posterior, während die übrigen Äste des N. vestibularis nahezu frei von Lipoidzellen sind (Abb. 30). Die Ganglienzellen innerhalb des Ganglion spirale und vestibulare sind nur geringgradig verändert, in einzelnen Zellen ist das Protoplasma feinvakuolig degeneriert oder etwas ungleichmäßig in der Färbung, der Zellkern oft unscharf gezeichnet. Der durch das Felsenbein verlaufende N. facialis enthält N.-P.-Z. in sehr ungleicher Verteilung, indem sich N.-P.-Z. bis zum Ganglion geniculi nur wenig zahlreich finden, während der absteigende Teil des N. facialis mit N.-P.-Z. dicht durchsetzt ist. Im Ganglion geniculi finden wir geringgradige Zelldegeneration, ähnlich wie im Ganglion spirale und vestibulare, sowie N.-P.-Z. in größeren Gruppen. Außerhalb des eigentlichen Gehörorgans stellten wir N.-P.-Z. fest: Vereinzelt im N. petrosus superficialis major und minor, in größeren Gruppen im Ganglion Gasseri (Abb. 31), ziemlich zahlreich in Ganglien und Nerven innerhalb des Foramen jugulare, ganz vereinzelt auch im

Blute der A. carotis interna. Der letztere Befund stimmt überein mit dem schon klinisch am Blutausrich erhobenen Befund.

Zusammenfassung. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei GAUCHERScher Krankheit und in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von DRUSS treten bei NIEMANN-PICKScher Krankheit die Lipoidzellen nicht nur innerhalb des Knochenmarks auf, sondern auch an zahlreichen andern Stellen des äußeren, mittleren und inneren Ohres.



Abb. 31. Gruppe von NIEMANN-PICKSchen Zellen im Ganglion Gasseri.
1 NIEMANN-PICKSche Zellen. 2 degenerierte Ganglienzellen.

Dabei ist die Infiltration mit Lipoidzellen so typisch, daß ein einziger Felsenbeinschnitt genügt, um die Diagnose auf NIEMANN-PICKSche Krankheit zu stellen.

Die klinisch festgestellte Taubheit ist nun durch obige Befunde noch nicht erklärt. Die Veränderungen am Innenohr und insbesondere an den Nervenendstellen desselben sind dafür zu geringgradig. Wir müssen also eine Taubheit zentralen Ursprungs annehmen, was denn auch durch die pathologisch-anatomische Untersuchung des Gehirns vollauf bestätigt wird.

Anhang b) Histopathologie der Augenhintergrundsveränderungen bei NIEMANN-PICKScher Lipoidose.

(F. RINTELEN, Basel.)

Die Tatsache, daß in 7 der bisher beschriebenen 26 Fälle von NIEMANN-PICKScher Lipoidose im ophthalmoskopischen Bilde der sonst für die amaurotische Idiotie als pathognomonisch angesehene grüngraue prominente Macularing um die kirschröte Fovea gefunden wurde, hat zweifellos die Autoren, die wie BIELSCHOWSKY, PICK, SCHOB und SPIELMEYER beiden Erkrankungen eine einheitliche intermediäre Lipoidstoffwechselstörung zugrunde legen, in ihrer Ansicht wesentlich bestärkt. Der Franzose OBERLING hat sich ihnen angeschlossen: er hält die infantile amaurotische Idiotie für die nervöse Lokalisation der NIEMANN-PICKSchen Lipoidose. KUFs geht soweit, die reinen Fälle von

Heredodegeneration des Neuroepithels ohne zentrale Symptome, wie die Retinitis pigmentosa als selbständige Phänotypen im Rahmen der erbbiologischen Einheit, „lipid-zellige Splenohepatomegalie + amaurotische Idiotie“ zu erklären. Im Gegensatz zu diesen Forschern steht bekanntlich SCHAFFER auf dem Standpunkt, daß zwei völlig differente Krankheitsbilder vorliegen, die sich gelegentlich infolge genotypischer Verwandtschaft kombinieren können. Derartige „Kombinationsfälle“ sind seiner Ansicht nach jene Phosphatidlipoidosen, die mit amaurotischer Idiotie und entsprechendem Augenhintergrundsbefund einhergehen. Auch SCHAFFER sieht also die charakteristische Maculaveränderung für eine dem Tay-Sachs zugehörige und für ihn pathognomonische Veränderung an.

Es ist bemerkenswert, daß P. E. WEBER über Fälle berichtet, wo bei infantiler Form der amaurotischen Idiotie der typische Fundusbefund vermißt wurde. Andererseits liegen Beobachtungen von WOLFSON, MÜLLER, ISHIKAWA, GORDON, BATTEN, BIELSCHOWSKY und ROGALSKI vor (zit. nach JUNIUS), die auch bei juvenilen Formen den charakteristischen Maculabefund erheben konnten, und ARVID LINDAU will bei einer GAUCHERSchen Lipoidose den grünen Ring mit dem zentralen kirschroten Fleck in der Macula gesehen haben.

EPSTEIN hat 1934 erstmals die Vermutung ausgesprochen, daß der typische Augenspiegelbefund beim Tay-Sachs auf andere Ursachen zurückgeführt werden müsse, als der beim Niemann-Pick gelegentlich vorkommende analoge Symptomkomplex am Fundus. Allerdings sind die Vorstellungen, die sich EPSTEIN über die verschiedene Genese der Fundusveränderungen bei beiden Krankheiten macht, zweifellos nicht richtig; wir werden später auf seine Ansicht zurückkommen.

Histologische Untersuchungen über die Fundusveränderungen bei amaurotischer Idiotie vom Typus Tay-Sachs stammen vorwiegend aus der Zeit um die Jahrhundertwende, während in neuerer Zeit darüber sozusagen nichts publiziert worden ist. Die erste anatomische Untersuchung des Auges nahm T. R. COLLINS vor (1892), der über 4 von KINGDON und RUSSEL beobachtete Fälle berichtete. Seine Befunde liegen nur in kurzen Referaten vor, aus denen hervorgeht, daß neben einer Opticusatrophie eine wesentliche Verdickung der äußeren Molekularschicht in der Umgebung der Macula bestanden habe, die als ödematöse Durchtränkung gedeutet wurde. HOLDEN untersuchte einen von HIRSCH beschriebenen Fall; er fand schwere Ganglienzelldegeneration ohne zahlenmäßige Verminderung dieser Elemente, außerdem Opticusatrophie. MOHR sah neben dem Sehnervenschwund ein Ödem der Maculagegend mit starker Verbreiterung der HENLESchen Faserschicht. PARSONS berichtet über außerordentliche Verminderung der Zahl der Ganglienzellen und ebenfalls über hochgradige Opticusatrophie. Eine sehr eingehende Schilderung bringt SCHUSTER 1909. An Stäbchen und Zapfen fanden sich lediglich Leichenveränderungen, die Schicht der äußeren Körner zeigte keine krankhaften Erscheinungen. Dagegen bestand eine starke Lockerung der inneren retikulären Schicht, ebenso wiesen innere Körnerschicht und die Ganglienzellen schwere Veränderungen auf. Die Ganglienzellen waren zum großen Teil überhaupt völlig geschwunden, die wenigen noch vorhandenen zeigten Volumzunahme, randständig gelegene Kerne, Nisslschollen ließen sich nicht mehr nachweisen. Die Innennetze waren unter Vakuolenbildung zerfallen. Die Nervenfaserschicht zeigte äußerste Verschmälerung, der Opticus weitgehende Atrophie. „Die Ganglienzellen“, meint SCHUSTER, „der Gehirnteil der Retina, nehmen an dem ubiquitären Erkrankungsprozeß der Ganglienzellen des Zentralnervensystems teil und zeigen auch qualitativ dessen typische Ausbildung“ (Abb. 32).

Für das Zustandekommen des ophthalmoskopischen Befundes glaubt er das in der Umgebung der Macula befindliche Ödem anschuldigen zu müssen, während HOLDEN seiner Zeit die Ansicht ausgesprochen hatte, die erkrankten Ganglienzellen, die in der Peripherie der Macula besonders dicht stehen, würden die Trübung erzeugen. SHUMWAY und BUCHANAN fanden bei einem Kinde, das übrigens ein Alter von 29½ Monaten erreichte, analoge Veränderungen. Ebenso VERHOEFF, der jedoch kein Retinaödem nachweisen konnte. In GRAEFE-SAEMISCHS Handbuch bespricht LEBER die Literatur bis zum Jahre 1913 und fügt eine eigene Beobachtung bei, auch er stellte starke Lockerung der äußeren Körnerschicht, Ganglienzelldegeneration und eine vollkommene Opticusatrophie bis hinauf zum Tractus opticus fest. LEBER befaßt sich sodann mit der Frage der Pathogenese des grauen Macularinges. Er hält es für ausgeschlossen, daß die Veränderung von einem Ödem, einer transitorischen Veränderung herrühren könne, und meint es müsse sich um eine Veränderung solcher Elemente handeln, die in der Macula gehäuft vorkommen, in der Foveola jedoch fehlen. Das könnten nur die Ganglienzellen sein, die ihre normale

Transparenz eingebüßt hätten. Eine fettige Degeneration der Ganglienzellen würde seiner Ansicht nach die Trübung erklären. Fettfärbungen sind jedoch bisher von keinem Untersucher ausgeführt worden.

Aus neuerer Zeit stammen die Publikationen von GRINKER und SCYMANSKI. GRINKERS Arbeit war mir nur im Referat zugänglich. Soweit daraus ersichtlich, wurden die bisherigen Untersuchungsergebnisse bestätigt; auf die Genese der Fundusveränderungen wird nicht eingegangen. SCYMANSKI fand starke ödematöse Lockerung sämtlicher Netzhautschichten in der Umgebung der Macula neben Atrophie von Nervenfaserschicht und Opticus. Die Ganglienzellen wiesen neben den Kernpyknosen starke hydropische Degeneration des

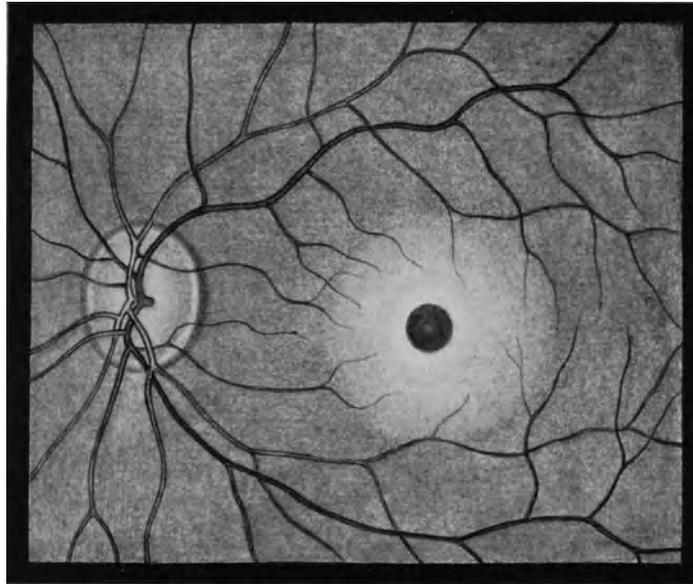


Abb. 32. Rechtes Auge: graugrüner prominierender Ring. Zentraler kirschroter Fleck.

Protoplasmas auf. Der Zerfall des Sinnesepithels und die Auflösung des Pigmentepithels beweisen schwere kadaveröse Veränderungen, so daß die Resultate nur beschränkt brauchbar sind.

Bei NIEMANN-PICKScher Krankheit mit gleichzeitig auftretender Netzhautveränderung, wie sie sonst für die infantile amaurotische Idiotie typisch ist, wurde bis jetzt ein einziges Mal eine histologische Untersuchung der Bulbi vorgenommen. Die Arbeit stammt von den beiden Amerikanern GOLDSTEIN und WEXLER aus dem Jahre 1931. Klinisch handelte es sich um eine typische Lipoidose mit gleichzeitiger amaurotischer Idiotie und positivem Maculabefund. Ein 2 Stunden nach dem Tode enukleierter, in Bouin fixierter Bulbus konnte histologisch untersucht werden. Den beiden Autoren standen lediglich Paraffinschnitte zur Verfügung. Es wurde eine schwere Degeneration der Ganglienzellen festgestellt, ähnlich der bis jetzt bei amaurotischer Idiotie beschriebenen. Außerdem eine starke wabige Erweiterung der inneren Zwischenkörnerschicht. Die Frage, ob diese Erweiterung durch Ödem zustande gekommen ist, wird offen gelassen. Sowohl in der Ganglienzell- wie in der inneren Körnerschicht konnten vermehrte Gliazellen nachgewiesen werden. Das Sinnesepithel war vollkommen intakt. Der Opticus zeigte beginnenden Schwund der Markscheiden, daneben eine granuläre Degeneration der Nervenzellen und Vermehrung der Gliazellen. Das begleitende Bindegewebe enthielt schaumig veränderte Zellen. Nach Ansicht der Verfasser handelt es sich dabei um Lipoidinfiltration (Fettfärbungen wurden nicht gemacht). Ähnliche Ablagerungen fanden sich auch in den Glia- und Nervenfasern des Opticus. Durch diese Veränderungen erklärt sich die ophthalmoskopisch nachgewiesene, bei TAY-SACHSScher amaurotischer Idiotie niemals beschriebene gelbliche Papillenverfärbung, die ophthalmoskopisch bei dem 10 Monate alten jüdischen weiblichen Säugling festgestellt wurde.

Auch in der Chorioidea und in der Episklera, besonders in der Umgebung kleinerer Gefäße wurden stark vakuolisierte, zum Teil pigmenthaltige Zellen nachgewiesen. Da

nur Paraffinschnitte gemacht wurden, bei denen es bekanntlich zu starken Schrumpfungsercheinungen und artefizieller Lückenbildung im Gewebe kommt, halten die von den Verfassern beschriebenen Strukturveränderungen der Retina einer strengen Kritik nicht stand.

Eigene Untersuchungen.

Die Bulbi des Kindes wurden 3 Stunden nach dem Tode enukleiert, ein Auge in Formol, das andere in ZENKERScher Flüssigkeit fixiert. Der eine Bulbus wurde in Gelatine, der andere in Celloidin eingebettet. Die Gelatineeinbettung ermöglichte Fettfärbungen mit Scharlachrot und Sudan III. Außerdem wurden Färbungen mit Hämalaun-Eosin, Hämatoxylin, van Gieson, Weigerts Eisenhämatoxylin zur Markscheidendarstellung vorgenommen, ferner Achsenzylinderfärbungen nach SCHMAUS-CHILESOTTI und Kresylviolett- sowie Toluidinblaufärbungen der Ganglienzellen. Um die Strukturverhältnisse zu schonen, wurde von einer Alkoholfixierung abgesehen, allerdings mit dem Nachteil, daß die Ganglienzellfärbung keine schönen Resultate ergab und auch die Gliafärbung nach HOLZER nicht anging.

Im Bereich der Cornea konnten keine krankhaften Veränderungen nachgewiesen werden. Im subconjunctivalen Gewebe finden sich vereinzelte Bindegewebszellen, die in der Umgebung des Kernes mit Sudan feingefärbte Körnelung erkennen lassen. Derartige Zellen liegen gehäuft in der Umgebung kleinerer Gefäße. Das Irispigmentepithel enthält auffallend große Zellen mit geringem Pigmentgehalt, zum Teil mit vakuoliger Auftreibung; Fett läßt sich in diesen Zellen nicht nachweisen. Die Veränderung erinnert an die bei Diabetes mellitus auftretende hydropische Degeneration des Pigmentepithels infolge Glykogeninfiltration. Derartige Zellen finden sich auch im Bereiche der Ciliarzotten. Sklera und Chorioidea weisen keinen krankhaften Befund auf; Zellen mit Lipoidinfiltration können nicht nachgewiesen werden. Die wesentlichen Veränderungen spielen sich in den Ganglienzellen ab: diese zeigen stark aufgetriebenes Protoplasma, der kleine pyknotische Kern liegt peripher, die Fortsätze der Zellen sind auffallend plump, Nisslkörner nicht nachweisbar. Mit Sudan und Scharlachrotfärbung lassen sich im Protoplasma der Ganglienzellen feine, stark lichtbrechende, gelblich rote Granula erkennen.

Während in der Peripherie die Netzhautschichten außer den Ganglienzellen völlig normale Struktur zeigen, finden sich in der Umgebung der Macula sehr ausgesprochene Veränderungen. In der inneren Körnerschicht sind große Lückenbildungen nachweisbar. Diese Schicht grenzt sich nicht scharf gegen die innere Reticularschicht ab, die ebenfalls auffallend viel Gewebslücken aufweist. Neben den bipolaren Zellen mit lockerem Kernchromatingerüst finden sich auffallend viele dunkle Gliazellkerne. Die Ganglienzellen sind an Zahl durchaus nicht vermindert, sie zeigen dieselbe feinkörnige Lipoidinfiltration wie in der Peripherie. Die Protoplasmaschwellung ist jedoch wesentlich geringer. Auch in der Ganglienzellschicht läßt sich eine beträchtliche Vermehrung der Gliazellen nachweisen. Da und dort finden sich in der inneren Körnerschicht große Zellen mit nur schwachgefärbtem Kern, in deren Protoplasma feingekörntes, fettpositives Material liegt, offenbar fettspeichernde Hortegazellen. Im Opticus läßt sich eine geringgradige Bindegewebsvermehrung, mit Hilfe der WEIGERTSchen Markscheidenfärbung an einzelnen Stellen eine beginnende Degeneration der Markscheiden nachweisen, besonders im retina-nahen Teile des Opticus. Das Neuroepithel ist noch tadellos erhalten. Es gelingt leicht, Zapfen und Stäbchen voneinander zu unterscheiden.

Ebenso zeigt die äußere Körnerschicht keinerlei krankhafte Veränderungen. Die Nervenfaserschicht ist nicht verschmälert und frei von Ödem. Die Achsenzylinderfärbung zeigt guterhaltene Neuriten. Insgesamt findet sich in der Umgebung der Foveola, die frei von jeglicher krankhafter Veränderung ist, eine ausgesprochene Verdickung der macularen Retina, die sich ora- und papillenwärts rasch abflacht. Diese Verdickung ist im wesentlichen auf die Verbreiterung der Ganglienzell- und inneren reticularen Schicht zurückzuführen. Sie ist bedingt durch die starke ödematöse Lockerung, die Schwellung der in normaler Zahl vorhandenen Ganglienzellen und die gewucherten Gliaelemente, die zum Teil auch die innere Reticularschicht durchsetzen und so die Grenzen zwischen Ganglienzellschicht und innerer Zwischenkörnerschicht verwischen. Das Pigmentepithel ist von normaler Beschaffenheit (Abb. 33).

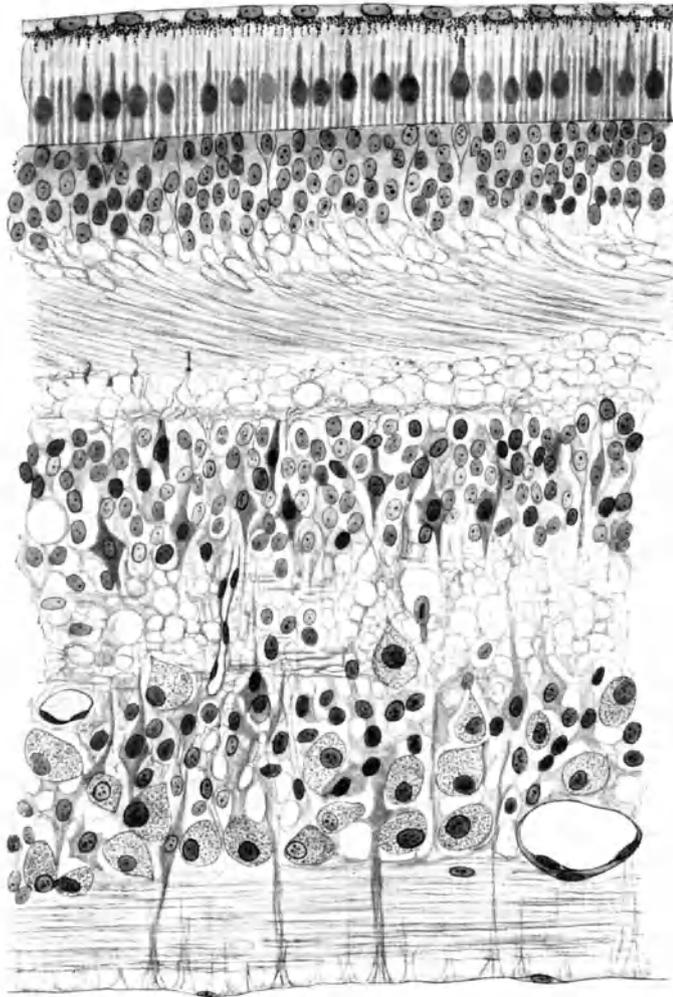


Abb. 33. Retina in Makulanähe.

Zusammenfassend finden wir also als wesentlichste Veränderung eine ausgesprochene Degeneration der Ganglienzellen: feinste Fett- oder fettähnliche Granula im angeschwollenen Protoplasma, Kernpyknosen und Verlust der Nisslsubstanz, ohne daß es zu einer Verminderung der Zahl der Ganglienzellen gekommen wäre. Eine nennenswerte Atrophie von Nervenfaserschicht und Opticus besteht nicht. In der Umgebung der intakten Foveola im Bereiche der inneren Netzhautschichten findet sich eine deutliche Vermehrung der Gliaelemente, die zum Teil Fettspeicherung erkennen lassen. Dazu eine starke ödematöse Lockerung der inneren Körner- und inneren reticularen Schicht. Die äußeren Lagen der Netzhaut sind intakt. Im subconjunctivalen Gewebe können vereinzelt, durch Sudan III gefärbte Granula in aufgequollenen Bindegewebszellen, besonders in der Umgebung von Gefäßen, nachgewiesen werden. Sonst

Zusammenfassend finden wir also als wesentlichste Veränderung eine ausgesprochene Degeneration der Ganglienzellen: feinste Fett- oder fettähnliche Granula im angeschwollenen Protoplasma, Kernpyknosen und Verlust der Nisslsubstanz, ohne daß es zu einer Verminderung der Zahl der Ganglienzellen gekommen wäre. Eine nennenswerte Atrophie von Nervenfaserschicht und Opticus besteht nicht. In der Umgebung der intakten Foveola im Bereiche der inneren Netzhautschichten findet sich eine deutliche Vermehrung der Gliaelemente, die zum Teil Fettspeicherung erkennen lassen. Dazu eine starke ödematöse Lockerung der inneren Körner- und inneren reticularen Schicht. Die äußeren Lagen der Netzhaut sind intakt. Im subconjunctivalen Gewebe können vereinzelt, durch Sudan III gefärbte Granula in aufgequollenen Bindegewebszellen, besonders in der Umgebung von Gefäßen, nachgewiesen werden. Sonst

wurde keinerlei Lipoidinfiltration der Augengewebe gefunden. Das Irispigmentepithel zeigt eine hydropische Degeneration, wie sie sonst nur beim Diabetes mellitus beobachtet wird. Die Veränderungen sind an beiden Augen gleich.

Epikrise.

Wie kommt der grüngraue Ring und der kirschrote Fleck im ophthalmoskopischen Bilde zustande?

Zur Hauptsache scheinen es mir drei Veränderungen zu sein, die zu einer verminderten Transparenz der Netzhaut in der Umgebung der Fovea centralis geführt haben. In erster Linie ist die ödematöse Durchtränkung der inneren Körnerschicht und inneren reticulären Schicht anzuschuldigen. Sie bedingt auch im wesentlichen die deutliche Verdickung und Vorwölbung der Netzhaut an dieser Stelle. Das Ödem ist auf diese zentralen Bezirke beschränkt, weil hier die Zellen, an denen sich die regressiven Veränderungen abspielen, normalerweise gehäuft sind und daher auch bei der Zelldegeneration freiwerdende und auf die Umgebung toxisch wirkende und zu Ödem führende Zellsubstanzen in vermehrtem Maße auftreten werden. Diese Wirkung ist von Dauer und deswegen das Ödem eine entsprechend langanhaltende Veränderung. Infolge der mangelhaften Blutversorgung der Macula werden zudem die Resorptionsverhältnisse hier besonders schlecht sein. Eine Tatsache, die wir ja auch sonst zur Erklärung der erhöhten Vulnerabilität der Netzhautmitte heranziehen müssen. In zweiter Linie kommt die Lipoidinfiltration der in der Maculagegend besonders dichtstehenden Ganglienzellen in Betracht. Durch die Reflexion des Lichtes an den feinen Fettgranula wird die schlechte Durchsicht durch die Netzhaut verstärkt. Drittens endlich dürfte auch die Vermehrung der Gliazellen für die verminderte Transparenz eine gewisse Rolle spielen.

Daß der kirschrote Fleck inmitten des grauen Ringes einfach die normale Fovea ist, die durch Kontrast besonders intensiv rot erscheint, brauchte kaum erwähnt zu werden, wenn nicht EPSTEIN über das Zustandekommen dieses red spot sehr merkwürdige Vorstellungen geäußert hätte. EPSTEIN meint: „Während bei der reinen Form von Tay-Sachs der große, weiße Fleck in der Maculagegend mit dem kirschroten Fleck an der Stelle der Fovea, nach TAY dadurch zustande kommt, daß die Retina an dieser Stelle infolge der maximalen Blähung und des degenerativen Schwundes der Elemente der Ganglienzellschicht lichtdurchlässig wird und so die gesunde Netzhaut rot durchleuchten läßt, kommt es bei dem Hamburger PICKSchen Fall von Niemann-Pick durch die schaumige Auflösung der in dem Phosphatidverfettungsprozeß zugrunde gegangenen Ganglienzellen zur Transparenz der Netzhaut, derzufolge man in derselben Weise wie bei infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus Tay-Sachs gleichsam durch eine Lücke das blutreiche und daher rotaufleuchtende Gewebe durchsieht.“ Eine Widerlegung dieser Behauptungen dürfte sich erübrigen.

Die Fundusveränderungen im vorliegenden Falle bieten doch entschieden ein anderes Bild, als wir es bei einer amaurotischen Idiotie vom Typus Tay-Sachs mit einer Erkrankungsdauer von 27 Monaten erwarten müßten. Die Ganglienzellen sind zwar geschädigt, aber noch in normaler Zahl vorhanden. Es fehlt die descendierende Degeneration der Neuriten und damit die Verschmälerung der Nervenfaserschicht und die Opticusatrophie, wie sie beim Tay-Sachs immer gefunden wird. Die Amaurose, die bei dem Kinde zweifellos bestand, ist sicher nicht peripher, sondern zentral bedingt. Das zeigen die schweren Veränderungen im Bereiche

der Sehrinde. Die Veränderungen der Retina scheinen gegen die Annahme zu sprechen, daß es sich hier um einen sog. Kombinationsfall handelt. Die Retinaschädigungen sind Folge der bei vielen Niemann-Pickfällen auftretenden Lipoiddegeneration der Ganglienzellen. In Fällen von phosphatidiger Lipoidose, wo die Maculaveränderungen nicht nachgewiesen werden konnten, sind die Kinder wahrscheinlich gestorben, bevor die Ganglienzelldegeneration einsetzte. Diese steht zum mindesten quantitativ weit hinter jenen regressiven Veränderungen zurück, die wir beim Tay-Sachs zu sehen gewohnt sind. Der red spot ist in unserem Falle wohl nicht Zeichen eines gleichzeitig bestehenden Tay-Sachs, sondern eine symptomatische und nicht pathognomonische Veränderung, die auch bei Formen von Niemann-Pick auftreten kann, die mit Beteiligung des Zentralnervensystems einhergehen. Die Maculaveränderung ist nicht spezifisch für eine bestimmte Erkrankung, sondern wird immer dann auftreten, wenn es zu nekrobiotischen Veränderungen an den Ganglienzellen kommt, die zu einer starken Verfettung des Zellinhaltes führen.

Es muß natürlich ausdrücklich betont werden, daß die Frage, ob NIEMANN-PICKS Lipoidose und TAY-SACHS' amaurotische Idiotie unigenetische oder differente und voneinander unabhängige Krankheiten sind, letzten Endes nur durch die chemische Analyse und vermehrte Einsicht in den noch sehr problematischen Lipoidstoffwechsel definitiv gelöst werden kann.

10. Die Beziehungen zwischen NIEMANN-PICKScher Krankheit und TAY-SACHSscher Idiotie.

A. Vom histopathologischen Standpunkt.

Anfänglich schien es, daß die familiäre amaurotische Idiotie nur auf das kindliche Gehirn beschränkt sei als sog. TAY-SACHSsche Form. (Forme infantile: WARREN-TAY-SACHS.) Es haben aber später H. VOGT und vor allem SPIELMEYER einen juvenilen Typ beschrieben. (Forme juvenile, type Spielmeier-Vogt.) In letzter Zeit ist dann durch KUFES noch eine sog. Spätform aufgefunden worden.

Typisch für die f. a. I. ist das Ganglienzellbild, das sich durch die Schwellung und Verunstaltung der Zelle selbst und durch eine schaumige Veränderung des Protoplasmas auszeichnet, infolge Aufnahme eines besonderen Stoffes. Von MOTT wurde dieses in die Ganglienzellen eingelagerte Produkt als Nucleoprotein gedeutet. Andere haben aus den noch zu besprechenden Farbreaktionen auf Fett und Lipoidgemische geschlossen. Das Wesen der Erkrankung ist in einer Einlagerung lipoider Stoffe und einer Degeneration der Ganglienzellen zu suchen, bei bestehender konstitutioneller Stoffwechselstörung. Diese Ansicht wurde vor allem von SACHS, ALZHEIMER, BIELSCHOWSKY, SCHOB, MARI- NESCO, MOTT und KUFES vertreten.

Der Ansicht, die insbesondere SPIELMEYER seit seinen ersten Arbeiten über diese Krankheit vertreten hat, trat die Lehre von SCHAFFER entgegen, der das Wesen dieser Erkrankung in einer primären Zellerkrankung sehen wollte. Er erblickte in der sog. primären Schwellung des Hyaloplasmas das Krankheitsgeschehen der familiären amaurotischen Idiotie. Nach seiner Meinung handelt es sich um eine Zellerkrankung, bei der zuerst das strukturlose Cytoplasma aufquillt, d. h. es tritt eine primäre Ganglienzellaufblähung ein infolge Schwellung durch Wasseraufnahme in das Hyaloplasma. Erst nachträglich dann lagern sich nach SCHAFFER die Lipoide und prälipoiden Stoffe in die geschädigte Zelle ein. Dieser Autor sieht nun in der von ihm vertretenen primären Ganglienzellblähung eine isolierte heredodegenerative Erkrankung des Nervensystems. SJÖVALL hat gezeigt, daß dieses Pigment nicht in eine vorerst geblähte Zelle eingelagert, sondern gleich wie das Alterspigment zu den gleichen Stellen des Zelleibes abgelagert wird. Auch in anderer Beziehung verhält sich dieses Pigment wie bei den senilen Degenerationen. Im Pallidum und im Thalamus zeigt es eine grobkörnige Beschaffenheit.

Durch die Entdeckung, daß eine Kombination bestehen kann zwischen NIEMANN-PICKScher Krankheit und TAY-SACHSER Idiotie, ist man in der Erkenntnis der Pathogenese bedeutend weiter gekommen. Es hat sich zwischen den beiden Schulen von SCHAFFER und SPIELMEYER auf die Entdeckung des zweiten Kombinationsfalles hin (1928) wiederum ein heftiger Meinungsstreit entwickelt.

Die erste Angabe über eine Kombination stammt von KNOX-WAHL und SCHMEISSER. Später haben HAMBURGER und BIELSCHOWSKY zusammen eine derartige Beobachtung ebenfalls mitgeteilt. BIELSCHOWSKY hat bei dieser Angabe zeigen können, daß die hier wichtige Hämatoxylin-Lackmethode in gleicher Reaktion sowohl in den Schaumzellen der verschiedenen Organe wie auch in den Ganglienzellen des Gehirns nachzuweisen ist. HAMBURGER hat bei der Beurteilung seines Falles diese Kombination der Idiotie mit der Splenohepatomegalie nicht nur als Kuriosität aufgefaßt, sondern er hat einen Zusammenhang dieses heredo-familiären Krankheitsbildes angenommen. Im gleichen Jahr haben CORCAN, OBERLING und DIENST die histologischen Befunde eines von ihnen beobachteten Kombinationsfalles mitgeteilt, bei dem OBERLING die für die a. I. typischen Hirnveränderungen nachweisen konnte. Es sind später noch mehrere Beobachtungen von Kombinationen mitgeteilt worden von EPSTEIN und LICHTENSTEIN, GLOBUS, SOBOTKA, HASSIN, SMETANA und KILCHHERR.

BIELSCHOWSKY und SPIELMEYER haben nun aus diesen Kombinationsformen ein umschriebenes, einheitliches Krankheitsbild angenommen und haben aus der Ausbreitung geschlossen, daß, wenn diese schaumigen Zellen mit den beschriebenen Farbreaktionen sich nur im Gehirn finden, dann eine sog. TAY-SACHSSche Krankheit vorliegen müsse, d. h. gewissermaßen eine auf das Gehirn beschränkte Form der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung. Als reiner Niemann-Pick wurde diese Krankheit beschrieben, in der sich die Schaumzellen nur in den Parenchymenten des Organismus vorfinden unter Verschonung des Zentralnervensystems. Es decken sich die pathogenetischen Anschauungen von PICK einerseits und BIELSCHOWSKY, SPIELMEYER andererseits, indem beide für den reinen Niemann-Pick als auch für den reinen Tay-Sachs eine primäre intermediäre Stoffwechselstörung annehmen. Sie glauben, daß das Blut mit den im Übermaß angebotenen Fett- und Lipidstoffen diese Produkte an die Organzellen abgebe.

In der Ausbreitung der Lipoidablagerung besteht ein Unterschied zwischen dem Zentralnervensystem und den Körperorganen. In erster Linie kommt es zur degenerativen Umänderung — wie PICK zuerst angegeben hat — in den Sinusendothelien, Reticulumzellen und anderen mesenchymalen Elementen. Erst später werden dann die Parenchymzellen ebenfalls umgeändert. Im Zentralnervensystem sind jedoch zuerst die Parenchymzellen, d. h. die Ganglienzellen, die geschädigten Elemente. Es läßt sich das in gleicher Weise nachweisen, ob es sich nun um einen Kombinationsfall handelt oder um einen reinen Fall TAY-SACHSScher Idiotie. Nicht ohne weiteres einleuchtend ist jedoch die ursprüngliche Meinung PICKS, der in bezug auf den schnellen Verlauf der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung angab, daß eine große Neigung der Organzellen, Phosphatide zu speichern, vorherrsche, bei einem gleichzeitigen Überangebot dieses Stoffes. Diese Auffassung scheint mir nicht gut annehmbar, da sich dabei die örtlichen Differenzen nicht recht erklären ließen, ebenfalls nicht das Zustandekommen einer nur auf das Zentralnervensystem beschränkten Erkrankung.

Zur Erklärung der Phosphatidablagerung sind alle möglichen Theorien aufgestellt worden. BIELSCHOWSKY nimmt eine innersekretorische Störung an. Auf Grund der histologischen und histochemischen Erscheinungen glaubt MARINESCO, daß durch einen Verlust der Oxydasen sich die Mitochondrien und die Granula in Lipoide umändern. Da diese Einlagerungen dem Abnutzungspigment der Zelle ähnlich sind, so ließ sich auch von einigen Autoren die Stoffwechselstörung als ein Senium praecox auffassen, besonders SJÖVALL hat den Schluß gezogen, daß es sich bei der familiären amaurotischen Idiotie um einen Vorgang handle, der der senilen Umwandlung weitgehend entspreche.

Im Gegensatz dazu steht die Auffassung einer verschiedenen Genese der TAY-SACHSchen und der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung. Von den Autoren, die diese letztere

Ansicht vertreten, wird angenommen, daß in den Kombinationsformen von NIEMANN-PICK und TAY-SACHS ein Zusammentreffen von zwei genotypisch differenten heredofamiliären Affektionen vorliege.

SCHAFFER behauptet, daß der Zellprozeß in einer primären Schwellung des Hyaloplasmas bestände und daß diese Erkrankung nur auf das Ektoderm beschränkt sei. Die Schaumzellen, die lipoide Bestäubung der Hirnhäute und der Gefäßwände sind Erscheinungen, die nicht mehr zum Bild des reinen Tay-Sachs gehören. Er zählt diese Erscheinungen zu den mesodermalen Momenten, die einen Niemann-Pick des Zentralnervensystems bedingen. STRAUSS hat sich ebenfalls, wie SCHAFFER, für eine uneinheitliche Genese der beiden Krankheiten eingesetzt.

Was die hereditäre Natur eines Leidens anbelangt, so hat SPIELMEYER in seiner Besprechung der Systemerkrankungen sehr deutlich hervorgehoben, daß es unmöglich ist, aus dem anatomischen Charakter der Veränderungen einen bestimmten Schluß zu ziehen.

Wir vermögen in der pathologischen Anatomie nicht, aus einem histologischen Befund heraus die Erbllichkeit eines Leidens zu beweisen. Die schon erwähnten elektiven Degenerationen bei Vergiftungen (SCHEIDEGGER) und anderen toxischen Schädlichkeiten infektiöser Natur lassen keinen Unterschied zwischen hereditären und exogenen Krankheitsformen erkennen. Infektiös-toxische Schädigungen können ebenfalls solche Systeme ergreifen, die SCHAFFER für die systematische Heredodegeneration aufgestellt hat durch seine Keimblatt-, Segment- und Systemwahl.

Die WILSONSche Krankheit als ausgesprochener Typus eines familiären Leidens ergreift Ektoderm und Mesoderm in ganz bestimmter Form. Die familiäre amaurotische Idiotie ist eine Lipidose vom Typus der NIEMANN-PICKSchen Krankheit, bei der auch keine Segment-, System- und Keimblattwahl nachzuweisen ist.

In der teilweise sehr lebhaften Diskussion der Zusammenhänge von Tay-Sachs und Niemann-Pick, besonders auch in der Entgegnung auf KUFS' Arbeiten hat SCHAFFER die Angaben teilweise bezweifelt, wobei es sich um Kombinationsfälle von NIEMANN-PICK und TAY-SACHS gehandelt hat. KUFS hat für 33,3% der Niemann-Pickfälle eine Kombination mit Tay-Sachs ermittelt. SCHAFFER ist in seiner Berechnung nur auf 22% gekommen. Es sind dabei für ihn nur zwei sichere Fälle einer Verkuppelung übrig geblieben.

Die Angabe von SMETANA, der bei seiner Beobachtung eine Kombination angenommen hat, ist von SCHAFFER abgelehnt worden, da die charakteristische Maculaveränderung fehlte. Er glaubt, daß es keinen Fall von f. a. I. geben soll, der nicht alles einschließt, auch die Maculaveränderung.

Daß nun wegen dieses einzigen kleinen Gehirnabschnittes die Diagnose nicht zu Recht bestehen soll, scheint etwas fraglich. Auch in unserer eigenen Beobachtung sehen wir beträchtliche Unterschiede in der Ausbreitung des degenerativen Prozesses an den Ganglienzellen. Es fällt auf, daß ein großer Unterschied besteht in der Veränderung der Frontalis gegenüber der Occipitalis. In mehreren Fällen von amaurotischer Idiotie sind gewisse Abschnitte des Zentralnervensystems in geringerem Maße beteiligt oder es können einzelne Bezirke vom Erkrankungsprozeß überhaupt verschont sein. Sicher liegt nicht eine völlige Ubiquität der Erkrankung vor. Auf den Fall SMETANA angewendet heißt das, daß die Maculagegend vielleicht eine dieser relativ am Prozeß noch wenig beteiligten Stellen ist. Daß aber auch da an der Retina degenerative Prozesse sich abgespielt haben müssen, geht aus der Angabe SMETANAS hervor, der bemerkt hat, daß bei dem Kind die Sehschärfe abgenommen habe. Die Veränderungen der Ganglienzellen in der Netzhaut brauchen nicht immer so ausgesprochen zu sein, daß der rote Fleck in der Macula in

Erscheinung tritt. Es sind bei dem Fall SMETANA jedoch die histologischen Angaben typisch für das Vorliegen einer f. a. I.

Den zweiten Kombinationsfall von CORCAN, OBERLING und DIENST faßt SCHAFFER ebenfalls nicht im Sinne einer sicheren Kombination auf. Die Untersuchungen OBERLINGS sprechen jedoch dafür, daß in diesem Fall eine TAY-SACHSSche Idiotie vorgelegen hat. Mit einigen weniger bekannten Beobachtungen, auf die SCHAFFER in seiner Erwiderung nicht eingeht — Fall SOBOTKA, GLOBUS, HASSIN, HÜBSCHMANN-BÖHME¹ —, sind mindestens 7 Fälle von einer Verkopplung der TAY-SACHSSchen Idiotie und der NIEMANN-PICKSchen Krankheit anzunehmen, mitgerechnet die Fälle von HAMBURGER-BIELSCHOWSKY und KNOX, WAHL, SCHMEISSER.

„Es läßt sich dabei für die Kombinationsfälle folgendes Schema aufstellen.“

„Infantile amaurotische Idiotie und NIEMANN-PICKSche Erkrankung:

KNOX-WAHL-SCHMEISSER, HAMBURGER-BIELSCHOWSKY, CORCAN-OBERLING-DIENST SOBOTKA, GLOBUS, HASSIN, HÜBSCHMANN-BÖHME.

„Juvenile amaurotische Idiotie und NIEMANN-PICKSche Erkrankung“:

SCHOB, SJÖVALL (21 Fälle), MARINESCO.

„Spätformen der amaurotischen Idiotie und NIEMANN-PICKSche Erkrankung“:

KUFS.

Es läßt sich bei diesen Verkopplungsfällen der f. a. I. die ektodermale Keimblattelektivität nicht aufrecht halten, da die Lipoidose in verschiedenen Keimblättern entweder gemeinschaftlich oder auch isoliert zu finden ist. Bei dem Niemann-Pick ist gleichfalls keine Keimblattelektivität nachzuweisen, da die Lipoidspeicherungen nicht nur am Mesenchym sondern auch am Entoderm und Ektoderm vorkommen.

Auch in der eigenen Beobachtung konnte nachgewiesen werden, daß die Hirnveränderungen nicht nur auf das Ektoderm beschränkt waren, und daß die degenerativ umgeänderten Zellen im Gehirn wie auch in den verschiedenen Organen des Körpers sich bei der jeweils angewendeten Farbreaktion gleich verhielten.

E. SJÖVALL, der in Lund (Schweden) in einem Heim für Erblindete eine ganz ungewöhnlich große Zahl von 21 Fällen juveniler a. I. bei Angehörigen der nordischen Rasse untersuchen konnte, fand neben einigen interessanten histologischen Zellveränderungen am Gehirn, auf die im vorigen Kapitel eingegangen wurde, eine ganz auffallende Übereinstimmung und Reinheit seiner histologischen Befunde. Die Veränderungen gehören teilweise in das Gebiet der senilatrophen Erkrankung, für die er eine einfache erbliche Stoffwechselkrankheit annimmt. Diese Stoffwechselstörung ist wahrscheinlich derjenigen bei der infantilen amaurotischen Idiotie und derjenigen bei NIEMANN-PICKScher Erkrankung ganz nahe verwandt bzw. identisch.

Die juvenile amaurotische Idiotie, die in Schweden nicht dermaßen selten vorkommt, folgt in einem hohen Grad von Wahrscheinlichkeit einem rezessiven und monohybriden Erblichtigkeitsgang. Die als Heterozygoten wahrscheinlich gemachten Ahnen zeigen eine deutliche Tendenz zur Anhäufung in mehreren begrenzten Herden in verschiedenen Teilen Schwedens. Die belastungsstatistischen Untersuchungen in bezug auf das Vorkommen der Schizophrenie, Oligophrenie und Epilepsie unter den Geschwistern der Probandeneltern haben eine auffallend hohe Erkrankungswahrscheinlichkeit ergeben.

Bei den systematischen Untersuchungen SJÖVALLS der Organe in diesen Fällen ließ sich immer eine Ablagerung dieser lipoiden Stoffe in dem reticuloendothelialen System der Milz und in den verschiedenen Lymphdrüsen finden, teilweise in einer stärkeren, teilweise in einer schwächeren Form. Besonders bemerkenswert ist dabei die Beobachtung eines

¹ Anmerkung zit. SPIELMEYER.

Falles, bei dem es sich um einen Bolustod gehandelt hat und wo man diese Veränderung schon überall fand, ohne daß die Krankheit in ihr letztes kachektisches Stadium übergegangen war. Solche Beobachtungen an einem derartig großen Material stützen die Auffassung, daß es sich hier um eine allgemeine Lipoidstoffwechselstörung handelt, die eine besondere Affinität zu den Ganglienzellen aufweist.

Neuere Untersuchungen von SCHOB, der eine j. a. I. bei einem nichtsemitischen Knaben von 12 Jahren untersuchte, ergaben, daß neben der amaurotischen Idiotie auch eine Erkrankung des lymphatisch-hämatopoetischen Systems vorlag. Leider wurden in diesem Fall nur Milz und Lymphdrüsen untersucht. Es fanden sich in diesen Organen dabei sichere Schaumzellen, die eine starke Fettreaktion ergaben, jedoch eine negative Lecithinreaktion aufwiesen. Auch in der Beobachtung der Spätform der f. a. I. konnte KUFS an mehreren Organen ausgesprochene Veränderungen in der Fettspeicherung finden, die durch eine Störung des Lipoidstoffwechsels erklärt werden konnte. Besonders die Bindegewebs- und Endothelzellen der Blut- und Lymphgefäße waren mit Lipoiden angefüllt. In der Milz war die Speicherung nur gering, die Leber war allgemein stark verfettet. In seinem Falle gelang es KUFS eine sehr interessante Vererbungsfolge aufzustellen. Er konnte nachweisen, daß bei dominanter Vererbung in der einen Generation (Vater und Vaters Schwester) die Erkrankung durch einen ganz umschriebenen Degenerationsprozeß im Auge (Retinitis pigmentosa) dargestellt wird. In der nächsten Generation (Abkömmling des kranken Vaters) erkrankten von vier Kindern zwei an der Spätform der amaurotischen Idiotie, wobei der eine außerdem die angeführte schwere Störung des Lipoidstoffwechsels zeigte. KUFS deutet dieses Vorliegen zweier verschiedener Erbkrankheiten (Retinitis pigmentosa und f. a. I.) als zwei Phänotypen bei identischem Genotypus. Es wird nicht eine Fehlanlage im Nervensystem, sondern eine Anomalie des Stoffwechsels vererbt. Er überträgt nun diese Meinung auf die Lipoidstoffwechselstörung bei Niemann-Pick und Tay-Sachs, wobei sich für die beiden Krankheiten ein identischer Genotypus (Stoffwechselstörung) bei zwei verschiedenen Phänotypen (Lokalisation) ergibt.

Durch diese erbbiologischen und anatomischen Studien über die späteste Form der f. a. I. und durch KUFS' Hinweis auf die Stoffwechselanomalien, die diesen beiden Leiden wahrscheinlich zugrunde liegen, gewinnt die Annahme einer gemeinsamen Grundlage für beide Krankheiten an Wert.

Die Untersuchungen einer spätinfantilen a. I. von MARINESCO ergaben neben den typischen Gehirnveränderungen eine starke Verfettung der inneren Organe, dabei fanden sich überall Nester von Schaumzellen u. a. in der Adenohypophyse, Milzpulpa, Nebenniere usw.

In dem Fall, der von BÖHMIG und SCHOB angegeben wurde, konnte der letztere Autor die Schaumzellen überall auffinden neben dem Hirnbild, das für eine typische j. a. I. sprach.

NISSL-VON MAYENDORF möchte die Beobachtung bei einem Kind, das mit 9 Monaten erkrankt an fortschreitender Hypotonie und an progressiver Demenz, nicht sitzen und nicht sprechen lernt und im Alter von 4 Jahren stirbt, als Zwischenform der juvenilen und infantilen Form auffassen. Außerdem soll in diesem Fall der Begriff der Idiotie durch denjenigen der Demenz ersetzt werden. Eigenartig ist dabei das hohe Alter von 4 Jahren. Eine familiäre Belastung war nicht vorhanden. Die Ganglienzellblähung fand sich in ausgesprochenem Maße. Leider fehlen dabei wichtige Untersuchungen, wie z. B. die der Retina.

Werden die verschiedenen Kombinationsfälle miteinander verglichen, so ergeben sich tatsächlich Unterschiede und auch Erscheinungen, die nicht zum Bild des typischen Niemann-Pick oder Tay-Sachs gehören. Einmal sind die färberischen Reaktionen oft stark wechselnd. So kann man deutlich Differenzen finden zwischen der infantilen und der juvenilen Form der a. I., bei der Scharlach- und Sudanreaktion. Die Gliazellen enthalten oft Lipide, sich mattrot anfärbende Substanzen, wie die Ganglienzellen bei der juvenilen Form, etwas, das bei der infantilen Form in der Regel nicht nachzuweisen ist. In unserer Beobachtung der infantilen amaurotischen Idiotie waren jedoch die Gliazellen mit den

gleichen Produkten beladen wie die Ganglienzellen und zeigten bei den verschiedenen Farbreaktionen die völlig gleiche Tönung wie die Ganglienzellen auch (Abb. 24). Es läßt sich aus den verschiedenen Stoffen, die in den Ganglien- und in den Gliazellen eingelagert sind, d. h. aus der Farbdifferenz dieser beiden Zellen, nicht ohne weiteres die infantile und die juvenile Form der amaurotischen Idiotie abgrenzen. Es liegt dabei bestimmt nicht eine Differenzierung der Erkrankungsart und der Zelldegeneration vor, sondern man muß eher annehmen, daß diese Differenz in dem Befallensein der Glia durch ein zeitliches Moment, eine verschieden schnelle Umwandlung der Neutralfette bedingt ist. Auf die sehr wichtige Funktion der Glia bei den verschiedenen heredo-degenerativen Erkrankungen des Zentralnervensystems wird später noch eingegangen. Möglicherweise wandeln sich die prälipoiden Substanzen in den Ganglienzellen bei der infantilen Form rascher in Neutralfette um als bei der juvenilen Form. Diese Annahme wird durch die Untersuchungen von der familiären diffusen Marksklerose (SCHOLZ) wahrscheinlich gemacht. Es wäre aber auch möglich, daß die prälipoiden Stoffe, die sich bei der juvenilen und der infantilen Form finden, eine andere chemische Zusammensetzung haben. Diese letztere Annahme würde die verschiedenen Farbreaktionen besonders bei der Fettdarstellung erklären. In dem Spätfall Kufs kam es zur gewöhnlichen Fettreaktion in den degenerierten Zellen. Außer der gewöhnlichen Scharlachreaktion, die für diese Erkrankung sehr wichtig ist, und bei der die infantilen und juvenilen Typen in Intensität und Farbnuance teilweise zu unterscheiden sind, gibt auch die Marchireaktion wechselnde Resultate. Bei der juvenilen Form ist meistens eine deutlich positive Reaktion vorhanden zum Unterschied von der infantilen Form, bei der diese Reaktion fast immer negativ ausfällt. Es ist daraus auch nicht ohne weiteres der Schluß zu ziehen, daß eine andere Erkrankung, sondern nur daß eine andere chemische Zusammensetzung vorliegt. Auch die verschiedensten Farbabstufungen bei der Eisenhämatoxylin-Lackmethode, von einem Blaußgrau zu einem Dunkelblau und Schwarz, sprechen in diesem Sinn.

Vergleichspräparate des eigenen Falles mit verschiedenen anderen Fällen von amaurotischer Idiotie haben gezeigt, daß bei der a. I. der Farbton nie ein völlig gleicher ist. Trotz peinlich genauer Technik kann bei dem einen Fall die Schaumzelle und die Ganglienzelle z. B. einen blaßgelblichen oder dann einen matt ziegelroten Farbton annehmen. Diese lipoiden bzw. prälipoiden Substanzen zeigen vielleicht eine verschiedene chemische Zusammensetzung und sind wahrscheinlich auch nicht zu jeder Zeit der Erkrankung gleich. So wichtig diese öfters angeführten Farbreaktionen für die Beurteilungen auch sind, so läßt sich aus der Verschiedenheit einer Scharlach- bzw. Lecithinreaktion kein Urteil über die einzelnen Erkrankungsformen abgeben. Es ist jedoch wichtig und konnte auch in unserer Untersuchung ganz einwandfrei festgestellt werden, daß der jeweilige Farbton, der sich in einem bestimmten Fall findet, im Gehirn und in den übrigen Organen der gleiche ist. Die Farbe, die die Ganglienzellen in unserem Fall angenommen haben — blaßrotbraun —, entspricht genau dem Ton, den die Schaumzellen aufweisen, die in den Lungenalveolen liegen oder in der Milz usw. Jedoch weist erst die fertige Schaumzelle diesen Ton auf. In den histologischen

Präparaten des eigenen Falles war die Leber außerordentlich schwer im Sinn einer sog. Glaserkittleber verändert. Dabei ließ sich hier die Entstehung der Schaumzellen nicht nur aus dem Reticuloendothelsystem, sondern auch direkt aus dem Epithel verfolgen. Es zeigen die Scharlachreaktionspräparate, daß erst die vollausgebildete Schaumzelle den oben angegebenen Farbton annimmt.

So interessant diese Reaktionen auch sind, ausschlaggebend für die Beurteilung der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung und der Tay-Sachs-Idiotie bleibt die Struktur und Form der Zelle, das, was wir im Gehirn im Nisslbild und an den Parenchymzellen durch eine reine Eisenhämatoxylinfärbung erhalten. Die histopathologischen Unterschiede, wie sie z. B. in den Fällen von MARINESCO und KUFES bestehen, sind nicht Variationen in der degenerativen Erkrankung der Zelle, sondern Variationen der verschiedenen Farbreaktionen und der Ausbreitung. Das Bild der besprochenen Krankheit ist oft derartig wechselnd, daß PICK behauptet hat, jede Familie und jeder Fall habe seine eigene Note.

Wie die chemische Zusammensetzung der prälipoiden Substanzen, so ist die Art der Ausbreitung ganz unklar, was übrigens für die GAUCHERsche Krankheit ebenfalls zutrifft, auch bei dieser kommen ganz verschiedene Variationen vor, Organe, die einmal schwer, das andere Mal kaum erkrankt sind, und Gehirnerne, die oft ganz vom Erkrankungsprozeß verschont erscheinen, in andern Fällen jedoch zu den meist degenerativ veränderten Abschnitten gehören.

Es fehlen bei den Fällen, die zur Klärung der Zusammenhänge von TAY-SACHSScher und NIEMANN-PICKScher Krankheit beitragen könnten, die so wichtigen chemischen Organanalysen, ebenfalls sind keine Fraktionsbestimmungen vorhanden, und die Analysen der Blutfette und Lipoiden sind nicht angegeben. Diese Bestimmungen könnten eine weitere Aufklärung ergeben für solche histologisch und färberisch nicht mehr weiter differenzierbare Erscheinungen.

Die ursprüngliche Ansicht von PICK lautet, daß die schaumzellige Spleno-Hepatomegalie so schnell ablaufe, weil eine große Neigung der Organzellen, Phosphatide zu speichern, vorliege und somit alle Organe außer Funktion gesetzt würden.

Man muß dabei annehmen, daß in den schwer erkennbaren Fällen einer isolierten Erkrankung des Gehirns mit Freibleiben der übrigen Organe (reine TAY-SACHSSche Idiotie) die Gehirnzellen auf ein Überangebot von Phosphatiden besonders stark reagieren, ohne daß dabei die übrigen Organe schon geschädigt würden.

Reine TAY-SACHSSche Fälle sind von der SCHAFFERSchen Schule angegeben, im ganzen aber sehr selten (3 Fälle von SANTHA). Unter diesen 3 Fällen ist der erste zum mindesten zweifelhaft, da hier nur eine Gehirnsektion stattgefunden hat. Bei den zwei übrigen Fällen ist der Organbefund nicht absolut eindeutig. Interessant scheint mir immer noch der Befund von SJÖGREN, der bei wohl dem größten Material von amaurotischer Idiotie (21 Fälle) bei systematischer Untersuchung immer in den inneren Organen Veränderungen von Zellformen gefunden hat, wie man sie bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit nachweisen kann.

In den Beobachtungen OBERLING und WORINGER und LINDAU ließen die Ganglienzellen die gleichen Veränderungen erkennen wie bei der f. a. I. Eine Kombination von Morbus Gaucher, der in der Regel erst später aufzutreten pflegt, mit a. I. konnte LINDAU nachweisen. Im Gegensatz zum Niemann-Pick, bei dem überwiegend das Reticuloendothelsystem ergriffen ist, findet sich bei dem Morbus Gaucher eine Speicherung im lymphatisch-hämatopoetischen Apparat.

Nach LINDAU muß das gleiche pathogenetische Prinzip bei diesen verschiedenen Krankheiten vorliegen.

Die verschiedene Ausbreitungsart des reinen Tay-Sachs und Niemann-Pick sowie der Kombinationsfälle ist jedoch nicht nur als eine einfache Speicherung von Lipoiden in den Organen bzw. den Gehirnzellen zu erklären. Es wird im übrigen der Ausdruck „Speicherung“ sicher immer viel zu weit gefaßt und ist gerade in der pathologischen Anatomie ein Begriff, den man nicht leicht fassen kann und vor dem besonders LUBARSCH oft gewarnt hat. Für das besprochene Krankheitsbild ist der lokale Faktor von ganz fundamentaler Bedeutung. Dieser lokale Faktor, der uns in der Histopathologie des Zentralnervensystems immer wieder beschäftigt, wurde von SPIELMEYER und anderen eingehend untersucht und zum Teil unter dem Begriff der Systemvulnerabilität zusammengefaßt. Es ist das einer der Faktoren, den wir bei Hirnveränderungen z. B. CO-Intoxikation (Pallidum) und bei der WILSONSchen Krankheit (extrapyramidales System) immer wieder finden.

Gerade bei der WILSONSchen Krankheit lassen sich die Verhältnisse besonders gut studieren. Die Schädigung trifft hier die Leber in Form einer besonderen Cirrhoseart und das Gehirn in ganz bestimmten Abschnitten in Form von Zellausfällen usw. Wir können heute annehmen, daß sowohl die Leberschädigung als auch die Gehirnerkrankung beide die Folgen einer besonderen wahrscheinlich intestinalen Noxe sind. Eine kongenitale Schädigung sowohl der Leber auf der einen Seite als auch des Gehirns auf der andern Seite besteht nicht.

In dem Spätfall von KURS kann diese Systemvulnerabilität besonders eindrucklich dargestellt werden. In der einen Generation war sie auf das Sinnesepithel der Augen beschränkt, in der andern Generation durch die Spätform der f. a. I. bei intaktem Verhalten des Sinnesepithels ausgedrückt.

Als grundlegend können wir bei der f. a. I. nicht eine Fehlbildung des Zentralnervensystems annehmen, sondern eine Fehlbildung des Stoffwechsels.

Sehr interessante histopathologische und chemische Vergleiche lassen sich anstellen durch die Untersuchungen von SCHOLZ über die nach ihm benannte familiäre diffuse Marksklerose. Die Lipoide, die hier beim Zerfall der Markscheiden auftreten, können nicht abgebaut werden, es bleibt der Abbau auf der Stufe des scharlachfärbenden Neutralfettes stehen, so, wie wir es bei der juvenilen Gruppe der f. a. I. finden. SCHOLZ hat eine Störung der Gliazellfunktion als wahrscheinlich betrachtet. Diese Störung in der Verarbeitung der Lipoide ergab sich auch in der Beobachtung von SCHOLZ und BOGAERT, bei der ein Versagen des Abbaues vorlag und auch eine Störung in der Abräumung durch eine fehlende Bildung von Fettkörnchenzellen.

Es war keine Neigung zur Umsetzung in Scharlachlipoide erkennbar, noch eine Abräumung der Zerfallsmassen.

Eine Proliferation fehlte sowohl bei der Oligodendroglia als auch bei der Makroglia, eine Erscheinung, die bei den familiären Fällen fast regelmäßig vorkommt. Es läßt sich in diesen Fällen eine Dystrophia axonalis generalis annehmen.

Bei der sehr eingehenden Untersuchung von 19 Fällen von f. a. I. aus dem Blindeninstitut von Lund haben SJÖVALL und ERICSSON überall ziemlich die gleichen Veränderungen gefunden. Sie sahen regelmäßig im Neostriatum, auch in der Klein- und Großhirnrinde, in besonders starkem Maße um die Fascia dentata, eine Umänderung der Makroglia mit Lipoideinlagerungen. Die Vermehrung der faserbildenden Glia, die Markscheidenatrophie und die Ganglienzelldegenerationen sind die gleichen wie im Senium. Später hat SJÖVALL seine Beobachtungen an einer Untersuchungsserie von 21 Fällen zusammengefaßt. Klinisch wiesen diese Patienten epileptische Anfälle auf, Demenz und extrapyramidale Symptome. Histologisch fanden sich die erwähnten Lipoidablagerungen in Ganglienzellen, in Makrogliazellen der Rinde und des Striatum. Er schließt aus diesen Befunden, daß es sich nicht um eine sekundäre Speicherung der Glia handelt, sondern um eine selbständige Stoffwechselstörung, die erblich sei.

SJÖVALL kommt zu der Schlußfolgerung, daß das Zentralnervensystem sich bei der f. a. I. im Sinne einer senilen Umwandlung verändere. Durch die lange dauernde Stoffwechselstörung lipoider Natur kommt ein Senium praecox zustande.

Zu ganz ähnlichen Schlüssen kommt GRINKER bei der Untersuchung zweier Fälle von a. I. Es handelte sich um 2 Mädchen von 13 und 17 Monaten. Bei beiden bestanden Windungsanomalien der Hirnrinde. Die Lipoide, die in den Ganglienzellen eingelagert waren, stellten Gemische von Cholesterin, Phosphatid und Cerebrosiden dar. Er weist damit auf die Ähnlichkeit mit dem lipochromen Alterspigment hin, wie das SPIELMEYER früher gezeigt hat.

Er kommt bei der Untersuchung dieser beiden Fälle zu dem Schluß, daß es sich bei der a. I. um ein vorzeitiges Altern handle an einem Gehirn mit kongenitalen Defekten.

BIELSCHOWSKY erblickt in einer innersekretorischen Störung die Ursache der Phosphatidablagerung. MARINESCO glaubt, daß infolge eines Verlustes an Oxydasen eine Umwandlung der fuchsinophoben Granula und der Mitochondrien in Lipoid vorliege.

OSTERTAG führt in ähnlichem Sinne die Stoffwechselstörungen der Gánglienzellen, die der f. a. I. zugrunde liegen, auf den Ausfall trophischer Funktionen der Glia zurück.

BOGAERT schließt auf einen degenerativen Prozeß. Der Inhalt der Zellen im Retikuloendothelsystem und in den Ganglienzellen ist eine Mischung, die sich überall gleich anfärbt. BOGAERT nimmt an, es handle sich um eine Mischung von Phosphatiden, Neutralfetten und einer kleinen Menge anderer Substanzen.

Sehr wichtig sind zur Frage der Stoffwechselstörungen die Angaben von KUFs, der einmal bei einem Patienten trotz reichlicher Nahrungsaufnahme starke Abmagerung und einen starken Gewichtssturz innerhalb von zwei Jahren feststellen konnte. Bei dem von HAMBURGER mitgeteilten Fall kam es ebenfalls zu starker Abmagerung mit fast völliger Entleerung des subcutanen Fettdepots. Bei der Spätform von KUFs traten Stoffwechselstörungen im gesamten Organismus erst nach dem vollendeten 39. Lebensjahr ein, nach jahrzehntelangem normalem psychischem Verlauf. Sie führte dann aber in der Zeit von 2 Jahren zu starkem Marasmus und zum Tode. In diesem Fall waren die charakteristischen Schaumzellen in den Lymphdrüsen zu finden. Bei einem der Geschwister konnte das Leiden bis 5 Jahre vor dem Tode, d. h. dem 36. Jahre, nicht diagnostiziert werden.

Das reichliche Auftreten von Pickzellen ist für die jugendlichen Fälle charakteristisch. Aber auch in den Spätfällen von KUFs war das Retikuloendothelsystem an einer Speicherung beteiligt, so fanden sich in den KUPFFERSchen Sternzellen und in dem Gefäßendothel reichlich gespeicherte Lipoide.

Bei der Verschiedenartigkeit der klinischen Erscheinungen, des Augenspiegelbefundes und bei der ganz verschiedenen Auswertung der wechselnden histologischen und histochemischen Befunde nimmt JUNIUS an, daß eine „primäre Störung des Lipoidstoffwechsels in elektiv oder auch in Systemen erkrankenden Ganglienzellen des Gehirns, vor allem des Kleinhirns, des Rückenmarks, auch des sympathischen Systems und der Retina des Auges“ vorliege, möglicherweise kombiniert mit einer „primären Störung der trophischen Tätigkeit der Glia“.

Die NIEMANN-PICKSche Krankheit und der Morbus Gaucher der Säuglinge scheinen eine starke innere Verwandtheit zu besitzen, ohne wesensgleich zu sein.

Was den Retinabefund anbetrifft, so kommen auch da deutliche Variationen vor. Es konnte SCHLESINGER bei den typischen Veränderungen, die zum Bilde der f. a. I. gehören, eine beidseitige Opticusatrophie nachweisen, ohne daß Veränderungen in der Maculagegend vorlagen.

Bei der SPIELMEYER-VOGTSchen Form kommt es nicht zu einem red spot, jedoch geht das Sehvermögen zugrunde infolge einer der Retinitis pigmentosa ähnlichen Erkrankung.

In neuerer Zeit ließ sich diese Retinaveränderung auch nachweisen bei einer besonderen Krankheit, die nicht absolut zu dem Bilde der f. a. I. paßt.

Es hat RITTER versucht, das LAURENCE-BIEDLSche Syndrom von dem Formenkreis der f. a. I. abzugrenzen. Bei seinen 3 Individuen, die anfänglich ein gleiches Bild boten und auch die gleiche Vorgeschichte hatten, waren 2, die zusammengehörten und dem Typ der juvenilen a. I. entsprachen. Der dritte Fall unterschied sich jedoch im Verlaufe der Erkrankung dadurch, daß er einmal nicht progredient war, außerdem bestand eine Fallsucht, eine deutliche, wahrscheinlich angeborene, Veränderung des Türkensattels und eine Polydaktylie. Dieser Fall wird von RITTER als LAURENCE-BIEDLSche Erkrankung aufgefaßt und von der f. a. I. abgetrennt.

RITTER hat das LAURENCE-BIEDLSche Syndrom als einen wahrscheinlich krankhaften, kongenitalen Zustand oder als eine Mißbildung aufgefaßt, bei denen zu den schon erwähnten Anomalien andere Mißbildungen einzeln oder gehäuft noch dazu kommen können.

Das psychische Verhalten bei der f. a. I. spricht mehr für eine organische Demenz, bei dem LAURENCE-BIEDLSchen Syndrom spricht es eher für angeborenen Schwachsinn.

GIANNINI teilt eine ähnliche Beobachtung mit bei einem 13 $\frac{1}{2}$ -jährigen Mädchen. Es fanden sich Störungen, die für die Jugendform der amaurotischen Idiotie sprachen mit deutlichen Retinaveränderungen, gleichzeitig bestand eine puriglanduläre endokrine Störung mit einem adiposogenitalen Typus. Die Sella turcica war deutlich verändert. Auch da bestand das LAURENCE-BIEDLSche Syndrom. Er zählt diesen Fall trotzdem auch noch zum Bild der f. a. I. und faßt diese heredodegenerativen Formen als phänotypische Äußerungen einer zusammengehörigen Krankheitseinheit auf.

Interessante Angaben über das Verhalten der optischen Komponente bei a. I. machen BERTRAND und BOGAERT. Besonders können sie unter den 7 Beobachtungen wichtige Mitteilungen über den Erbgang machen. Von diesen Fällen wiesen drei typische Retinaveränderungen auf. Die beiden Autoren nehmen an, daß die Netzhautveränderungen ziemlich selbständig auftreten oder sich auch mit der nervösen Komponente zusammenfinden oder ganz fehlen können. Die 7 Fälle beziehen sich auf 4 genealogisch eingehend untersuchte Familien. In 6 Fällen waren beide Eltern Israeliten, in einem Fall nur ein Elternteil. Dabei bestand in diesen Familien eine überdurchschnittliche Belastung mit Geisteskrankheiten und endokrinen Störungen.

Es ist nicht abzuspochen, daß in der klinischen Beschreibung gewisse Differenzen bestehen zwischen der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung und der TAY-SACHSSchen Idiotie. Daneben kommen auch deutliche Unterschiede in der Schwere und in der Art der Retinaerkrankung vor. Über einzelne Säuglinge wird die Angabe gemacht, daß außer deutlicher Abmagerung auch eine verschieden starke geistige Störung vorlag, in einzelnen Fällen sogar eine Idiotie.

Die Angaben bei den Fällen infantiler a. I. über das Sehvermögen der Säuglinge sind verschieden. Liegen keine ophthalmologisch erfaßten Retinaveränderungen vor, so ist es kaum möglich, genaue Angaben zu machen über das Sehvermögen. Vergleicht man die Reaktionen und verschiedenen Greifautomatismen, die als Ausdruck des Enthirnungssyndroms auftreten, so ist es gut verständlich, daß kaum eine Bestimmung des Visus möglich wird. Daß auch die Maculaveränderung ganz fehlen kann, ist ohne weiteres verständlich, wenn man sich den Ausbreitungsvorgang der Erkrankung klar macht. Weder die TAY-SACHSSche Idiotie noch die NIEMANN-PICKSche Erkrankung sind ja rein ubiquitär, es lassen sich hier die allerverschiedensten Typen nebeneinander halten. Ein lokaler Faktor ist auch da ungemein wichtig, ohne allerdings über die verschiedene Auswahl etwas aussagen zu können. In sehr typischer Weise läßt sich das an den Kleinhirnveränderungen nachweisen. Allgemein wird die Kleinhirnrinde als eines der schwerst geschädigten Hirnabschnitte bei der TAY-SACHSSchen Idiotie aufgefaßt.

Ähnlich wie WALTER konnte TSCHERNYSCHJEFF jedoch zeigen, daß bei schwerer Veränderung sämtlicher Ganglienzellen in der Großhirnrinde das Kleinhirn vollständig unverändert erhalten war. Besonders kann auch die optische Komponente fehlen, vor allem bei den nicht infantilen Fällen, so daß man schon den Begriff der „Amaurose“ in der Krankheitsbezeichnung streichen wollte.

Nicht nur beim Vergleichen verschiedener Fälle miteinander finden sich Differenzen, sondern es kommt auch zu ungleich starker Erkrankung der verschiedenen Rindenfelder im eigenen Fall. In den basalen Ganglien lassen sich einzelne Kerngruppen finden, die als unverändert zu bezeichnen sind, neben solchen mit starker Zelldegeneration und reichlichen

Einschlüssen. Im eigenen Fall ist das Kleinhirn sehr schwer verändert, derart, daß auf große Strecken hin keine Purkinjezellen mehr vorhanden sind bei stärkster Gliose.

Die schon erwähnte Angabe von PICK, daß jeder Fall seine besondere Variante zeigt, besteht zu Recht. In der eigenen Beobachtung kommt, was den Morbus Niemann-Pick anbelangt, die besonders schwere Reaktion und Umänderung des Lebergewebes vor bei völlig intaktem Verhalten des Nierenparenchyms. Für die TAY-SACHSSche Idiotie läßt sich die eben erwähnte ungleichförmige Erkrankung der verschiedenen Rindfelder des Gehirnes anführen und die teilweise intakten Kerngruppen neben den schwer veränderten Kerngebieten. Außerdem finden sich die schon erwähnten Varianten, sie sprechen aber in keiner Weise gegen die Annahme einer einheitlichen Stoffwechselstörung.

Die Stoffwechselerkrankungen im allgemeinen zeigen in pathologisch-anatomischer Hinsicht starke Variationen in der Schwere und Ausbreitung der Organveränderungen. Auch da finden sich vom Krankheitsprozeß verschonte Gebiete. Nicht einmal für Infektionskrankheiten oder für Tumoren lassen sich Schemata aufstellen, die für irgendeine Krankheit allgemeine Gültigkeit hätten.

Bei der versuchten Unterscheidung der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung und der TAY-SACHSSchen Idiotie muß man sich über die außerordentliche Seltenheit reiner Fälle von Tay-Sachs klar werden. Daß das Gehirn allein erkrankt, ist teilweise überhaupt in Frage gestellt worden. Auch die Fälle von SANTHA wirken nicht überzeugend. Konnte doch einer der besten Kenner dieser Idiotie unter seinen 21 Beobachtungen keinen reinen Fall finden.

Es scheint mir auch die rein vom chemischen Gesichtspunkt ausgeführte Untersuchung über die Wesensgleichheit oder Verschiedenheit dieser Krankheitsbilder nicht völlig beweisend.

EPSTEIN hat 1934 mit chemischen, nicht ganz überzeugenden Methoden an formalinfixiertem Gehirn die Frage der Gleichheit der beiden Krankheiten zu lösen gesucht. Es hat sich dabei um Material gehandelt, das verschieden lange Zeit im Formalin gelegen hatte, so daß man aus den Werten keinen bestimmten Schluß ziehen kann.

EPSTEIN kommt nun aber aus seinen Untersuchungen zu ganz bestimmten Folgerungen. Nach ihm ist die reine infantile amaurotische Idiotie eine primäre Degeneration der Ganglienzellen, die NIEMANN-PICKSche Erkrankung jedoch eine degenerative Lipidstoffwechselstörung, dabei glaubt er, daß die beiden Krankheiten miteinander nichts zu tun haben. Die Hirnlipide lösen sich teilweise in 10% Formalinlösung in Spaltprodukte auf. Es muß also auch noch die Formalinlösung mituntersucht werden bei der chemischen Analyse. Er findet dabei, daß bei einem Gehirn von NIEMANN-PICKScher Krankheit eine starke Anreicherung von ätherlöslichem Phosphatidphosphor vorliege. Auf Lecithinkephalin umgerechnet von 17,2 auf 30,6 bei der reinen amaurotischen Idiotie, also eine Steigerung von 80%. Er nimmt nun an, daß die TAY-SACHSSche Idiotie und die NIEMANN-PICKSche Erkrankung verschieden seien. Gleichfalls geht er auf die Veränderungen am Augenhintergrund ein und behauptet ebenfalls, daß sie eine verschiedene Ursache hätten. Nach der Erklärung von WAREN-TAY kommt bei der reinen Form der

i. a. Idiotie vom Typus TAY-SACHS der große weiße Fleck in der Gegend der Macula lutea mit dem roten Flecken der Gegend der Fovea centralis dadurch zustande, daß die Retina an dieser Stelle infolge der maximalen Blähung und des gleichzeitigen Schwundes der Ganglienzellen lichtdurchlässig wird. Dadurch leuchtet die Netzhaut durch. Bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung und besonders bei den Kombinationen mit TAY-SACHS kommt durch eine schaumige Auflösung infolge des allgemeinen Degenerationsprozesses der Ganglienzellen eine Transparenz der Netzhaut vor. Durch diese ziemlich komplizierte Erklärungsweise kommt nun EPSTEIN zum Schluß, daß der Augenspiegelbefund bei der i. a. I. andere Ursachen habe wie der analoge Symptomenkomplex bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung.

BRAUNMÜHLL ist ebenfalls auf die ganze SCHAFFERSche Lehre von der Hyaloplasmatheorie eingegangen. Besonders aus seinen kolloidchemischen Untersuchungen gibt er an, daß Quellung und Fällung des Plasma, nicht wie SCHAFFER annimmt, primär, sondern sekundär sei. In der Erwiderung hat nun SCHAFFER teilweise seine ursprünglichen Angaben von der Keimblattelektivität zurückgenommen, er beruft sich hingegen gerade in seinen letzten Arbeiten auf diese chemischen Untersuchungen von EPSTEIN und sieht darin einen Beweis, daß die beiden Krankheiten miteinander nichts zu tun hätten.

Gleich wie bei der Ausbreitung der TAY-SACHSSchen Idiotie und der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung Variationen vorkommen, so zeigen auch die Zelleinschlüsse jeweils einen verschiedenen Farbton. Einmal sind verschiedene Farbtöne mit der Scharlach- oder Sudanreaktion zu erhalten bei der infantilen oder juvenilen oder der Spätform der amaurotischen Idiotie.

Es scheint mir jedoch sehr wichtig, daß derjenige Farbton, der bei einem bestimmten Fall vorhanden ist, immer wieder in allen Organen des gleich vorbehandelten Materials auftritt. Er läßt sich sowohl finden in den Schaumzellen der verschiedenen Körperorgane wie auch in den Gehirnzellen. Aus dieser wichtigen Erscheinung läßt sich der Schluß ziehen, daß die Erkrankung des Zentralnervensystems und diejenige der verschiedenen Körperorgane auf eine gleiche Ursache zurückzuführen sind, und daß der eingelagerte Stoff der gleiche ist. Die Verschiedenheit in der Ausbreitung bei der Splenohepatomegalie vom Typus Gaucher und der Splenohepatomegalie vom Typ Niemann-Pick spricht nicht gegen die Annahme, daß es sich auch bei der amaurotischen Idiotie um eine Lipoidstoffwechselstörung des Gesamtorganismus handelt. Bei der erstgenannten Erkrankung wird mehr das lymphatisch-hämopoetische System geschädigt, bei dem Komplex TAY-SACHSScher Idiotie und Niemann-Pick ist das Zentralnervensystem in der Regel das am stärksten und wahrscheinlich auch das am frühesten geschädigte Gebiet.

Man faßt deshalb am besten diese verschiedenen Erkrankungsarten mit den schon mehrmals erwähnten Varianten in bezug auf Ausheilung und Reaktion als teilweise abhängige Erscheinungsformen einer bestimmten nosologischen Einheit auf.

Die SCHAFFERSche Annahme einer elektiven Erkrankung des Ektoderms trifft auch für unseren Fall, wo verschiedene Keimblätter geschädigt sind, nicht zu. Gleichfalls läßt sich in unserer Untersuchung eine

Keimblattschwäche, die sich in makroskopisch erkennbaren Degenerationszeichen finden ließe, nicht nachweisen. Die auffallende Kleinhirnatrophie in unserem Fall ist keine angeborene Anomalie, sondern man muß dieselbe auf Grund der Gliapräparate als eine Erscheinung auffassen, die erst im Verlauf der Erkrankung aufgetreten ist. Sämtliche stark verkleinerten und gleichfalls stark umgeänderten Bezirke des Zentralnervensystems weisen eine schwere Gliafibrose auf. Es geht also die Atrophie der Schwere der Erkrankung parallel. Bei der Annahme SCHAFFERs wäre übrigens die teilweise beobachtete Gewichtsvermehrung des Gehirns oder einzelner Hirnabschnitte gleichfalls schwer erklärbar. Die zum Teil von OSTERTAG gefundenen und von ihm näher beschriebenen makroskopisch auffallenden Gehirnanomalien möchte dieser Autor nicht im Sinn einer vorhandenen, sondern als Ausdruck einer erworbenen Schädigung auffassen. Daß am Zentralnervensystem die Glia eine besondere Störung — wie auch bei anderen heredodegenerativen Erkrankungen — aufweist, geht besonders aus den Untersuchungen von SCHOLZ hervor.

SCHAFFER hält jedoch immer noch daran fest, daß das Wesen der Zellerkrankung bei der f. a. I. auf einer primären Schwellung des Hyaloplasmas beruhe. Dieselbe macht mit der Keimblattsystem- und Segmentwahl zusammen das Substrat der heredodegenerativen Erkrankung aus. Alle organischen heredodegenerativen Krankheiten — also nicht nur die f. a. I. — sollen diese ektodermale Keimblattelektivität haben.

Dagegen sprechen jedoch sehr die Veränderungen bei der tuberösen Sklerose, die eine ganz ausgesprochene mesodermale Komponente hat.

Gegen die Annahme, daß es sich bei TAY-SACHSScher Idiotie und NIEMANN-PICKScher Erkrankung um zwei verschiedene Leiden handelt, spricht unter anderem auch eine mathematische Überlegung. Die Wahrscheinlichkeit, daß sich zwei derartig seltene Krankheiten miteinander kombinieren können, liegt stark unter dem von SCHAFFER selbst angegebenen und zugleich stark unterschätzten Wert von 22%.

Bei dem Morbus Gaucher fanden OBERLING und LINDAU bei der Untersuchung des Zentralnervensystems die gleichen Veränderungen, wie man sie bei der f. a. I. nachweisen kann. Diese Tatsache läßt uns ebenfalls annehmen, daß bei dieser Form der Splenohepatomegalie es sich ebenfalls um eine Stoffwechselstörung handelt, bei der es im Zentralnervensystem zur Ablagerung von Cerasin, eines zu den Cerebrosiden (EPSTEIN-LIEB) gehörigen Stoffes, kommt. Es muß auch hier der gleiche Faktor ausschlaggebend sein, so daß man annehmen kann, daß die TAY-SACHSSche Idiotie und die NIEMANN-PICKSche Erkrankung bzw. die GAUCHERSche Krankheit die gleiche Wurzel habe, eben eine Stoffwechselstörung.

Vom rein histopathologischen Standpunkte aus läßt sich somit zusammenfassend sagen.

Bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung und der TAY-SACHSSchen Idiotie kommt es zur Ablagerung von hochmolekularen Lipoidstoffen. Dieselben werden nicht abgebaut und bleiben liegen, vorwiegend in den Mesenchymzellen der Körperorgane, in den Ganglien- und zum Teil Gliazellen des Zentralnervensystems.

Die familiäre amaurotische Idiotie tritt in der Regel in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres auf, der Tod in der Regel 1—1½ Jahre später. Es kommt zu fortschreitenden Paralysen, zu einer Atrophie,

Idiotie und Amaurose, bei teilweise eigenartigen Automatismen, Ent-hirnungssyndrom.

Von dieser infantilen Form (TAY-SACHS) läßt sich eine juvenile Form (SPIELMEYER-VOGT) und eine Spätform (KUFs) unterscheiden.

Die verschiedenen Typen sind nicht vollständig gleich, sie unterscheiden sich in klinischer, histochemischer, histologischer und genealogischer Beziehung.

Bei der juvenilen Form kommen unter anderem zum Unterschied der infantilen Form keine derartigen Lähmungen vor. Die Retinaveränderungen entsprechen mehr dem Bild der Retinitis pigmentosa. Ein red spot ist nicht vorhanden.

Es handelt sich bei der amaurotischen Idiotie nicht um eine Erkrankung, die das ganze Zentralnervensystem in gleicher Art schädigt. Es sind meistens einzelne Bezirke stärker betroffen, in der Regel das Kleinhirn, jedoch gibt es auch Beobachtungen, bei denen das Kleinhirn völlig unverändert ist.

Die amaurotische Idiotie kann sowohl mit der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung als auch mit dem Morbus Gaucher kombiniert sein.

Es scheint, daß bei beiden Krankheiten, der amaurotischen Idiotie und der NIEMANN-PICKSchen Krankheit, der gleiche Faktor wirksam ist.

Aus den verschiedenen Ergebnissen können wir entnehmen, daß bei der Vererbung eine noch unbekannte Anomalie des Stoffwechsels ausschlaggebend ist und nicht eine Anomalie des Nervensystems.

Die Einlagerungen sind dem Nervenzellpigment verwandt.

Die Erkrankung läßt sich teilweise als ein frühzeitiges Altern auffassen.

Das Vorkommen reiner Fälle von TAY-SACHSScher Idiotie scheint mir nicht absolut bewiesen.

B. Vom klinischen Standpunkt.

Aus dem rein klinischen Bilde der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung ist festzustellen, daß kaum ein Niemann-Pick ohne red spots (als Ausdruck des Tay-Sachs) ein normales psychisches Verhalten zeigte.

Am wenigsten betroffen ist in dieser Beziehung wohl der Fall THOENES, der ja auch organisch das obligate Symptom des Fettschwundes des Unterhautzellgewebes vermissen läßt.

Ferner ist aus den allerdings äußerst mangelhaften klinischen Staten herauszulesen, daß die Säuglinge nicht nur stark unterentwickelt sind, sondern auch eine starke geistige Retardation bzw. Imbezillität und Idiotie zeigen. Ferner wird vielfach ein Nystagmus angegeben, und es finden sich Angaben, daß die Kinder nicht sitzen, nicht stehen und nicht gehen können, sie sprechen nicht, lassen die Zunge heraushängen. Die Kinder sehen und hören. Es besteht also in diesen Fällen das Bild einer nichtamaurotischen, a- oder hypokinetischen Idiotie.

Dieses Zustandsbild findet sich z. B. im Falle NIEMANN, SCHIFF, BERMAN, v. MEYENBURG.

Aus den Fällen CORCAN und OBERLING, ABT und BLOMM, SMETANA und VAN BOGAERT, die ihre Patienten in ausführlichem Status schildern, geht mit aller Eindeutigkeit hervor, daß neben der Idiotie und Akinesie eine Amaurose besteht, und zwar eine Amaurose, ohne daß irgendwelche Augenhintergrundsveränderungen ophthalmoskopisch dabei zu eruieren wären. Für diese 4 Fälle müssen wir eine zentrale Amaurose, hervorgerufen

durch die spezifischen Gehirnveränderungen der NIEMANN-PICKSchen Krankheit, annehmen, wie wir auch in allen „reinen“ Niemann-Pickfällen ohne Amaurose die geistige Retardation, die Idiotie, die Akinesie, die Hypo- und Hyperreflexie auf die reine NIEMANN-PICKSche Gehirnerkrankung zurückführen müssen.

Weiterhin ist es von Interesse, daß im unkomplizierten Falle SMETANA's die Reflexe abgeschwächt sind. Im Falle VAN BOGAERT's sind sie gesteigert und es werden außerdem athetotische Bewegungen vermerkt. Im Falle OBERLING und CORCAN's sind die Reflexe normal.

Allen diesen eben erwähnten reinen Niemann-Pickfällen ohne red spots mit ihren mannigfachen zentralen Symptomen, Amaurose, Taubheit, Akinesie, Hyper- und Hypotonie, Hyper- und Areflexie, körperliche und geistige Retardation bis zur völligen Idiotie, fehlt gegenüber den Kombinationsfällen mit red spots allein nur die Maculaveränderung. Alle übrigen Symptome finden sich in den Kombinationsfällen mit red spots in genau dem gleichen Maße wie in den „reinen“ Niemann-Pickfällen ohne red spots.

Aus der Kasuistik (Tabelle 11) ergibt sich somit für die 27 erfaßten Fälle, daß 8mal Amaurose mit dem Augenhintergrunde, wie er von der TAY-SACHSSchen Idiotie bekannt ist, und 4mal Amaurose ohne pathologische Retinaveränderungen bestand. In den 15 noch verbleibenden Fällen wird meist angegeben, daß die Kinder sehen, ohne daß allerdings genauere ophthalmoskopische Untersuchungen mitgeteilt werden.

Aus diesen Feststellungen ergibt sich somit, daß in jedem Falle von NIEMANN-PICKScher Krankheit das Gehirn immer miterkrankt ist, was sich durch die nervösen Symptome und die Idiotie kundgibt, daß es weiterhin auf dieser Grundlage zu zentralen Amaurosen ohne red spots kommt und daß endlich Amaurosen vom Typus der TAY-SACHSSchen Idiotie mit red spots und Atrophie der Optici auftreten.

Diese Tatsache, daß in jedem Falle von Niemann-Pick das Zentralnervensystem immer mitaffiziert ist, spricht gegen die SCHAFFERSche Annahme, daß es sich in den Niemann-Pickfällen mit red spots um eine Kombination zweier völlig getrennter Krankheitsbilder von höchstens idiotypischer Affinität handelt. Nicht die red spots sind eben das Wesentliche, sondern die allgemeine, immer vorliegende Gehirnaffektion, wobei eben in gewissen Fällen auch peripher die Retina noch miterkrankt sein kann!

Dieses klinische und histologische Bild kann als Steigerung desselben pathologischen Geschehens nach den Auffassungen von BIELSCHOWSKY, SPIELMEYER, KUF'S gedeutet werden, wobei bei der nichtamaurotischen Idiotie der Degenerationsprozeß wenigstens am Nervensystem ein schwächer ausgebildeter und bei der amaurotischen Idiotie der am stärksten ausgebildete ist. Bei der letzteren Form bestände in gewissen Fällen nicht nur eine zentrale Amaurose, sondern auch die Retina und die Nervi Optici sind überdies vom pathologischen Prozesse ergriffen.

Für die unitarische Auffassung der Krankheitsbilder liegen die erwähnten gewichtigen Gründe in hirnhistologischer Beziehung vor. BIELSCHOWSKY konnte im Fall HAMBURGER's zeigen, daß die histologischen Veränderungen von der Art der TAY-SACHSSchen als auch der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung sind.

Die Klinik der NIEMANN-PICKSchen Krankheit läßt aber ganz besonders in diesen red spots-Fällen viele Symptome vermissen, die bei den reinen Tay-Sachs-Fällen sehr häufig auftreten. Symptomatologische Gleichheit besteht in der Idiotie, der allgemeinen Entwicklungsstörung, Kachexie, der Akinesie, der Hypo- oder Hyperreflexie, der Hypo- oder Hypertonie, dem Unvermögen den Kopf zu halten, den, wenn auch seltenen, choreatisch-athetotischen Bewegungen, den Ödemen an Hand und Fußrücken, der Hypertrichosis. Die ausgesprochene klinische Differenz besteht darin, daß in allen 27 Fällen von NIEMANN-PICKScher Krankheit eine ausgesprochen starke Hypertonie, klonisch tonische Streckkrämpfe der Extremitäten (DOLLINGER), die MAGNUSSchen Halsreflexe, die gesteigerte Schreckhaftigkeit, die Hyperakusis (SACHS), Untertemperaturen, Obstipation, die Zunahme des Schädelumfanges und das untergewichtige Gehirn völlig fehlen. Es sind demnach gerade die typischen Symptome der TAY-SACHSschen Idiotie selbst in den red spots-Fällen des Morbus Niemann-Pick nicht vorhanden. Dazu kommt das Fehlen irgendwelcher Hauptpigmentationen bei der juvenilen als auch infantilen amaurotischen Idiotie und ebenso das Fehlen irgendwelcher Leber-, Milz- und Lymphdrüsenvergrößerungen.

Auch sehr auffallend ist für die 27 Niemann-Pickfälle die große Seltenheit des familiären geschwisterlichen Auftretens. Nur 2 gesicherte Fälle sind bei Geschwistern zugleich beschrieben, dazu kommen noch 3 weitere Fälle, in denen Geschwister mit „großem Bauch“ verstarben. In den übrigen 24 Fällen finden sich keine Geschwistererkrankungen.

Im Falle von VAN BOGAERT hatte ein Geschwister einen absolut reinen Tay-Sachs und im Falle WINTERS erkrankte eine Schwester an Gaucher.

Diese beträchtlichen Differenzen im klinischen Bilde der NIEMANN-PICKSchen Krankheit und der familiären amaurotischen Idiotien läßt sich wohl weitgehendst mit der von SCHEIDEGGER im histologischen Teile besprochenen, verschieden starken Organvulnerabilität bei diesen Krankheitsbildern erklären. Man gelangt somit durch die Einheitlichkeit der histopathologischen Veränderungen bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit und den familiären amaurotischen Idiotien zum Schlusse, daß es sich bei den verschiedenen klinischen Zustandsbildern wohl am ehesten um ein reines multisymptomatisches Krankheitsbild auf gleicher pathogenetischer Grundlage handelt.

Gegen diese allein durch die histopathologische Untersuchung gewonnene unigenetische Auffassung der erwähnten Krankheitsbilder lassen sich allerdings gewichtige und einstweilen noch nicht zu vernachlässigende Einwände erheben.

Es ist immerhin auch vom histochemischen Standpunkte aus zu bedenken, daß die Färbemethoden nicht so eindeutige Resultate ergeben, die mit absoluter Sicherheit erlauben, aus gleicher oder sehr ähnlicher Farbtönung auch auf das gleiche chemische Zellsubstrat und umgekehrt bei differentem Ausfalle der Farbnuance auch ohne weiteres auf ein verschiedenes chemisches Zellsubstrat zu schließen. Gerade auf die Schwierigkeit der Diagnosestellung aus rein histochemischen Untersuchungen weist PICK selber mit allem Nachdruck in bezug auf die Differentialdiagnose des Morbus Gaucher von der NIEMANN-PICKSchen Krankheit hin! Gerade wenn wir bedenken, daß ganz beträchtliche

Schwankungen im Neutralfettgehalte bei den daraufhin untersuchten Niemann-Pickfällen vorliegen, so ist ja kaum anzunehmen, daß das färberische Verhalten auch nur ein sich ähnelndes sein muß.

Auch scheint mir die gleiche histologische Struktur der erkrankten Gehirnzellen bei der NIEMANN-PICKSchen Krankheit und bei den familiären amaurotischen Idiotien nicht unbedingt und restlos eindeutig dafür zu sprechen, daß der pathologischen Veränderung das gleiche chemische Substrat zugrunde liegen muß.

So einleuchtend und so bestrickend die unigenetische Auffassung all dieser multisymptomatischen Krankheitsbilder nach ihrer rein histologischen Struktur ist, so muß doch gesagt werden, daß diese Auffassung noch nicht so einwandfrei begründet ist, daß sie als mehr wie eine Arbeitshypothese aufgefaßt werden darf.

Es ist trotz aller histopathologischer Einheitlichkeit in diesen Krankheitsbildern, die so sehr auf ihre unigenetische Entstehung hinweist, die Annahme einstweilen nicht außer Acht zu lassen, daß die red spots beim Niemann-Pick nicht der Ausdruck einer Kombination mit Tay-Sachs sind, sondern daß sie als Teilsymptom der NIEMANN-PICKSchen Krankheit zu deuten sind. Und damit ist natürlich auch gesagt, daß die Möglichkeit wohl noch besteht, daß der weiße Hof um den zentralen kirschroten Fleck in der Gegend der Macula lutea beim Niemann-Pick und Tay-Sachs nicht durch die gleichen pathogenetischen Prozesse verursacht wird, obschon er vom gleichen klinischen und histologischen Aussehen ist. Und die gleiche Annahme muß dann auch für die übrigen Gehirnveränderungen gelten.

Es scheint uns, daß es erst der künftigen Forschung vorbehalten sein wird, in dieser Frage der Unigenese oder Digenese des Morbus Niemann-Pick und der familiären TAY-SACHSSchen amaurotischen Idiotie die endgültige Entscheidung zu treffen. Es wird zu beweisen sein, ob der großen Ähnlichkeit bzw. der teilweise völligen Deckung in der histopathologischen und histochemischen Struktur der Gehirne bei Niemann-Pick und Tay-Sachs auch das gleiche chemische Substrat zugrunde liegt oder aber ob trotz weitgehendster Deckung der histologischen Bilder bei diesen beiden Krankheiten das chemische Substrat ein völlig verschiedenes ist. Die Entscheidung liegt somit nicht mehr in der pathologisch-histologischen Untersuchung, sondern in der genauesten chemischen Organanalyse.

11. Zusammenfassung.

Die NIEMANN-PICKSche Krankheit ist eine zelluläre, intermediäre Dysfunktion im Phosphatid-Cholesterin-Fettstoffwechsel sämtlicher von der Erkrankung befallener Organsysteme. In den verschiedenen Fällen sind die einzelnen Organe nicht immer in demselben Ausmaße befallen. Immer erkrankt sind die Milz, die Leber und das Gehirn. Neben der lipoidzelligen Splenohepatomegalie besteht immer als Ausdruck der Gehirnerkrankung ein wechselnd starker spastisch-akinetisch-idiotischer Symptomenkomplex, der häufig mit zentraler Amaurose und zentraler Taubheit kombiniert ist, und bei welchem sich fernerhin öfters red spots in der Retina nachweisen lassen.

Die pathologisch-anatomische, insbesondere die histologische und die histochemischen Untersuchungen sprechen völlig für die von BIELSCHOWSKY, SPIELMEYER u. a. postulierte unigenetische Auffassung

der NIEMANN-PICKSchen Krankheit und der familiären amaurotischen Idiotie. Diese Erkrankungen sind nach dieser Auffassung somit nichts anderes wie der multisymptomatische Ausdruck einer einheitlichen Phosphatid-Cholesterin-Fettstoffwechselstörung. Diese symptomatologische Differenz in den verschiedenen Krankheitsbildern ist somit nur der Ausdruck einer bei den verschiedenen Individuen und den verschiedenen Lebensaltern bestehenden verschieden starken Organvulnerabilität bei derselben Stoffwechselstörung.

Alle 27 in dieser Arbeit berücksichtigten Fälle von NIEMANN-PICKScher Krankheit zeigen, zum mindesten durch das Symptom Imbezillität oder Idiotie, noch stärker durch das Symptom einer zentralen Amaurose, oder durch das Symptom der red spots, daß das Gehirn und Nervensystem in diesen bis heute bekannt gewordenen Niemann-Pickfällen immer miterkrankt ist.

Die Feststellung, daß das Gehirn beim Niemann-Pick immer mehr oder weniger stark miterkrankt ist, spricht gegen die Auffassung SCHAFFERS und seiner Schule, der für die Fälle mit red spots eine Kombination zweier völlig getrennter Krankheitsbilder von höchstens idiotypischer Affinität annimmt.

Gegen die unigenetische Auffassung erheben sich sowohl vom klinischen als auch vererbungsbiologischen Standpunkte aus gewisse Bedenken, die erwähnt und erörtert werden.

Bei der chemischen Untersuchung hat sich ergeben, daß der hohe Phosphatidgehalt der verschiedenen Organe auf einer starken Anreicherung von Sphingomyelin beruht. Der Inhalt der N.-P.-Zellen dürfte in der Hauptsache aus Sphingomyelin bestehen wie derjenige der Gaucherzellen aus Kerasin. Daß die lipoidspeichernden Zellen die Lipoide aus dem Blut aufnehmen, ist sehr unwahrscheinlich. Das Sphingomyelin der N.-P.-Milz und Leber ist ein Gemisch von Palmito-, Stearo-, Lignocero- und Nervosphingomyelin, dasjenige aus dem N.-P.-Gehirn ist praktisch reines Stearo-Sphingomyelin.

Die unitarische Auffassung der NIEMANN-PICKSchen Krankheit und der familiären amaurotischen Idiotie wird erst dann als völlig gesichert angesehen, wenn die genaueste chemische Organanalyse zeigen kann, daß diesen Erkrankungen tatsächlich das gleiche chemische Substrat zugrunde liegt¹.

Bis zu dieser Feststellung, welche der künftigen Forschung vorbehalten bleibt, ist nach den angeführten Erwägungen immerhin noch in Betracht zu ziehen, daß die Möglichkeit einer digenetischen Auffassung dieser Krankheitsbilder nicht völlig auszuschließen ist. In dem Sinne nämlich, daß dann die red spots und die Gehirnveränderungen nur eine symptomatische, aber nicht eine genetische Einheit bilden, d. h. die red spots und die Gehirnveränderungen beim Niemann-Pick nicht der Ausdruck für eine TAY-SACHSSche Idiotie sind, sondern nur der Ausdruck für eine ähnliche Retina- bzw. Gehirnveränderung auf völlig anderer genetischer und chemischer Grundlage, mit anderen Worten die red spots wären dann nicht durch den Tay-Sachs, wohl aber durch die NIEMANN-PICKSche Krankheit verursacht.

¹ Ein „klinisch reiner“ Fall von TAY-SACHSScher Idiotie wird zur Zeit von den gleichen Verfassern bearbeitet.

Namenverzeichnis.

Die schrägen Zahlen beziehen sich auf das Schrifttum.

- Abderhalden 258.
 Abott 78, 80, 83, 93, 98.
 — M. E. 78.
 — u. Beattie 78, 145.
 — u. Eakin 78, 145.
 — u. Moffett 78.
 — u. Shanly 78.
 — u. Weiss 78.
 — Lewis u. Beattie 78.
 Abrahamer 78.
 Abrahamson 78.
 Abrikosoff 1, 56, 57, 61, 66, 78, 106, 143, 184, 260.
 — u. H. Herzenberg 184, 188.
 Abt u. Bloom 184, 265, 267, 268, 319.
 Ach, Clifford 78, 105.
 Ackerknecht, E. 78.
 Dell'Acqua 1, 31, 32.
 Acuna u. Casanbon 1, 52.
 Adam 267.
 Adlersberg 79.
 Adt, A. J. 79.
 Aellig, A. 79.
 Agostoni, G. 79, 151.
 Akiba 1, 63, 64, 65, 67, 69, 70, 72.
 Alden 6, 24.
 d'Alessandro, F. 79.
 Alessio 1, 72.
 Alfandary 79.
 Alzheimer 306.
 Amberg u. Willins 79.
 Ancel u. Vintemberger 79.
 Anders, E. 184, 196.
 Anitschkow 282.
 Apfelbach 5, 17.
 Arcangelli 79.
 Ariel 79, 122, 123, 126.
 Arkin 1, 48.
 Arkuski 79.
 Arndt 24.
 Arnell 1.
 Arnett u. Long 79, 145.
 Arnold 79, 146.
 Arnstein 79, 118, 119.
 Arz 140.
 Arzt 1, 2, 24.
 — u. Randak 2.
 Aschoff 70, 79, 107, 114, 127, 130, 166, 167, 184, 197, 221.
 — -Spitzer 174.
 Ashman 92.
 Autenrieth u. Funk 227.
 Awtokratow 79, 113.
 Ayrosa, Pessoa u. Correa 2, 43.
 Azonlay 80.
 Baar 2, 53.
 — H. 184, 219, 220.
 — u. Stransky 184.
 Babaiantz 2, 40, 50, 52.
 Bahn, K. 79, 151.
 Ball 79, 148.
 Baptista 79.
 Barbier u. Celice 79.
 Barbieri 96.
 Bardeleben 79, 124.
 Barge, I. A. J. 79.
 Barlen, Fr. 79.
 Barner, H. 79, 145..
 Barron 2, 44.
 Bartsch u. Posselt 79, 105.
 — u. Smekal 79, 143.
 Baruch 2, 21.
 Basu, U. B. 79, 110.
 Bathy, J. 184, 218, 221, 265.
 Battaglia 79.
 Batten, F. E. 184, 301.
 Bauer 79, 108, 109.
 Baum, A. 79, 119.
 Baumann 95, 184, 253.
 — Theophil 183, 184, 184, 267.
 — u. Forschner 184.
 Baumgartner 2, 16, 17, 26, 33, 61, 137.
 — u. Abott 80.
 Bauwens, L. 185, 297.
 Beattie 78, 80, 93, 145.
 Beck 80, 86, 98, 124, 125, 126.
 Bedford, E. 80.
 Beermann, Emilie 80.
 Beitzke 2, 23, 24.
 Bellet, S. u. Gouley 80.
 Belleth u. Stewart 80, 113.
 Bellingham, S. 80.
 Belot 2, 23.
 Benda 2, 12, 13, 37.
 Beneke, R. 80, 109, 127, 141, 181.
 Benjamin, V. 80, 148.
 Benner, Fr. 80, 113.
 Benninghoff 80, 100, 113, 128, 129, 131, 132, 145, 166, 167, 172.
 Bensis u. Gouttas 2.
 Berblinger 80, 102, 139.
 Berconsky 82.
 Bermann 184, 253, 257, 265, 267, 319.
 Bernard 188.
 Bernstein 2.
 Bertels, A. 80.
 Bertrand, J. u. L. v. Bogaert 184, 315.
 Beumer, H. 184, 192, 259.
 Bezancon, P. u. Azonlay 80.
 Bianchi 2, 16, 34.
 Biebl 2, 17.
 Bielschowsky, F. 184, 185, 186, 249, 287, 289, 291, 294, 295, 300, 301, 306, 307, 314, 320, 322.
 Biesiadiecki 107.
 Bigot 80.
 — u. Boumard 80.
 Billroth 12.
 Bine 2, 24.
 Bing 198.
 Birmingham 80, 149.
 Bishop, jun. 80.
 — Bishop jun. u. Trubek 80.
 Bizzari 80.
 Black 96.
 Blackhall-Morrison 80.
 Blakeslee 2, 22.
 Blatt u. Markus 2, 21.
 Blechmann 80.
 Bleyer 91, 113.
 Bloch 2, 22, 49, 50, 80, 267.
 — -Michel 7, 41.
 Bloom, W. 184, 185, 216, 218, 253, 263, 264, 265, 267, 268, 272, 284, 319.
 — u. R. Kern 185, 194, 243, 245.

- Blooz, W. 185.
 Blum 93.
 Blumenfeldt, E. 80.
 — u. Wollheim 80.
 Bobric 82.
 Bochdalek 81.
 Bock u. Wiede 2, 68, 69.
 Bode 11, 17, 53.
 Bodechtel u. Guizetti 2, 22, 23.
 Böhme 83.
 Böhmig 310.
 — -Schob 295.
 Böhne u. Huismans 2, 71.
 Boerner-Patzelt 81.
 Bogaert, L. v. 184, 185, 253,
 266, 313, 314, 315, 319,
 320, 321.
 — J. Swents et L. Bauwens
 185, 297.
 Bohn 88.
 Bohnen, P. 81, 137.
 Boiserie-Lacroix 93.
 Boler 8.
 Boller u. Gödel 81.
 Bonne u. Lodder 2, 23.
 Boquet u. Nègre 9.
 Born 81, 130, 141.
 Borst 81, 106.
 Botaliga 2, 22.
 Boulware, T. M. 81.
 Boumard 80.
 Bouquier 97.
 Bouslog u. Wasson 2, 19.
 Brahn u. Pick 194, 243, 245,
 256.
 Branch 2.
 Brandenburg 81.
 Brandt 2, 23, 29, 45.
 Braun u. L. Pick 185.
 Braunmühl, A. 185, 317.
 Bredt 81, 107, 108, 113, 123,
 133, 141, 142.
 Breslich 81.
 Brings 81, 162, 166.
 Brock 185, 239.
 Brodmann, K. 185, 287.
 Broman, J. 81.
 Brown, J. 81.
 Brulé u. Gilbert-Dreyfuß 81.
 Brun 2, 3, 7, 10, 41.
 Brunner 3, 53, 185, 297.
 Buchanan 189, 301.
 Buday 3, 25.
 Bürger, R.M. 185, 196, 197,
 261.
 Bunting u. Yates 43.
 Burman 3, 48, 51.
 Busni 3, 40, 43.
 Butka 81.
 Butt 4, 68, 69, 73.
 Bykowa 10, 67, 68, 70, 72.
 Calvert u. Sanguinetti 3, 13.
 Camerer 81.
 Camisa, G. 81, 119, 120.
 Cannel 81.
 Capon u. Chamberlain 81.
 Capovain 81.
 Carey 81, 137.
 Carnot u. Friedel 81.
 Carr 81.
 Carrido-Lestache 81.
 Casaubon 1, 52, 81.
 Cassano 81.
 Cassel 81.
 Cassidy 81, 113.
 Castano 188.
 Castiglioni 84, 119.
 Celice 79.
 Chamberlain 81.
 de la Chapelle 83.
 Chatelain 81.
 Chemut 82.
 Le Cheriton 41.
 Chester, W. 185, 197.
 Chevallier 3, 61.
 Chiari 81, 111, 197, 214.
 — H. u. Pilpel 81, 165.
 Chioléro 3, 15.
 Chlyritch, B. 82, 110.
 Christeller u. Fosca 82.
 Christian, H. A. 185, 195.
 Christie, A. 82.
 Christofferson 92.
 Chun Chang 82.
 Le Chuiton 9.
 Chwaliwogowski 253, 263.
 — u. Schusterowna 265.
 Cieszynski 92.
 Claassen, O. 82, 105.
 Clauberg 82.
 Cleave, C. D. van 82, 105.
 Clemente 82, 151.
 Clerc u. Bobric 82.
 Coates 87.
 Coeytaux 84.
 Cohn 120.
 Colrat 3, 44.
 Collins, T. R. 301.
 Colvin, L. 82.
 Coman 85.
 Cook 139.
 — L. C. u. Millman 82.
 Corbeille 3.
 Cordier, Croizat u. Planchu 3,
 29.
 Cords, E. 82.
 Corgan 243, 245, 274, 320.
 — u. Oberling 253, 264, 268,
 319, 320.
 — — u. Dienst 185, 273, 283,
 307, 309.
 Coronini 3, 15, 16, 17, 18, 26,
 31, 32, 34, 47.
 — u. Risak 3.
 Correa 2, 43.
 Corsdress, O. 82, 151.
 Corticchiato 82, 113.
 Cossio 91.
 — u. Berconsky 82.
 Costa 82, 105, 146, 168.
 Crainicianu 82.
 Cramer u. Frommel 82.
 Crawford 96, 137.
 — u. Weiss 137.
 Crespo 85.
 Croizat 3, 4, 29, 33.
 Curtis u. Doumer 3.
 Cusler 96.
 Czepa 82.
 Dabowik 82.
 Dagnini, G. 82, 133, 151.
 — u. Gelli 82, 167.
 Damade u. Chemut 82.
 Dameshek 3, 72, 75.
 Dautwitz 3, 49, 51, 52.
 Davida 82.
 Davidson 82, 105, 151.
 Davison u. Weiss 82.
 Debrunner 82.
 Deckner, K. 82.
 Degen 119.
 Degkwitz 260.
 Delius, L. 3, 22, 82.
 Derischanoff 3, 71.
 Dervieux, Larne u. Piedelievre
 83, 111.
 Dessylla u. Monticelli 83.
 Dickmann 85.
 Dienst 185, 274, 307, 309.
 — u. Hamperl 185.
 — -Hamperl 260, 263.
 Dietlen 83, 151.
 Dilg 139.
 Dillon, J. 83.
 Dippel 83.
 Dissmann, E. 83, 122, 126.
 Döring 83.
 Doerr, R. 223.
 Dössekker 3, 24.
 Dollinger 321.
 Donnel 87.
 Doumer 3.
 Douzelot 97, 151.
 Doxiades u. Schmidt 83.
 Drechsel 83.
 Dresser 3, 23.
 Dressler u. Rössler 83, 105.
 Dreyfuss 83, 143.

- Drope 3, 16, 17.
 Druss, J. G. 185, 300.
 Dubberstein 3, 53.
 Dudits 3, 16, 17, 26, 38, 56.
 Dudzus, M. 83, 123.
 Dünner 83, 149.
 Dufour u. Brun 3, 41.
 Durlacher 83.
 Durand, Gaspar u. Marcoux 3.
- Eakin 78, 145.
 — W. u. Abott 83.
 Ehrich de la Chapelle u. Kohn 83.
 Ehrlich 85.
 Elkeles 4, 44.
 Elliot, R. 83.
 Elze u. Böhme 83.
 Endo, E. 83, 151.
 Eppinger 185, 192.
 Epstein, E. 185, 189, 248, 251, 252, 257, 259, 260, 283, 284, 301, 305, 307, 316, 317.
 — u. Lieb 185, 192, 318.
 — u. Lichtenstein 307.
 — u. K. Lorenz 185, 194, 196, 243, 245, 246, 248, 256, 260.
 Ericsson 313.
 Erler, G. 83.
 Esau 3.
 Esmein 88.
 L'Esperance 3, 41.
 d'Espine 186, 204.
 Esser, M. 183, 186.
 Eugènius 3, 22, 23.
 Eustis 98.
 Ewald 3, 62, 67, 69, 83.
- Faber 83, 106, 112.
 Fahr 3, 23.
 Fanconi 83.
 Fandos 87.
 Fanelli 83, 151.
 Farkas 3, 53.
 Fasold, Anna 197.
 Faure 83.
 — -Beaulieu 41.
 — — u. Brun 3.
 Favre 12.
 — u. Colrat 3, 44.
 — u. Croizat 3, 33.
 — — u. Guichard 4.
 Favorite 83.
 Feer 4, 52.
 Fehlaue, A. 83, 126.
 Feigl 107.
- Fejgin u. Plonskier 4, 43.
 Feldmann 83.
 Feller 4, 17, 20, 84, 133, 134, 135, 146.
 — u. Risak 4, 71, 75.
 Ferguson 84.
 Feriz 84, 144.
 Fingerhuth 159.
 Finley 84, 133.
 Fischel, A. 84, 103, 130.
 Fischer 11, 53.
 — B. 84, 144.
 — Ch. 266.
 — Walter 4, 15, 38.
 — -Wasels, B. 124, 125, 126.
 Fitchett u. Weidmann 4, 45.
 Flarer 4, 74.
 Fleischner 4, 23.
 Fleming 84.
 Florand 94.
 — u. Grenier 84, 137.
 Foix u. Roemmele 4, 35.
 Fonio 218.
 Foord, Parsons u. Butt 4, 68, 69, 73.
 Foot u. Olcott 4, 67.
 Fornara 84.
 Forrest 4.
 Forscher 184, 186, 231.
 — u. Hottinger 186.
 Fortmann 84.
 Fosca 82.
 Foulon 3, 4, 12, 18, 33, 34, 45, 61, 72.
 — u. Lesbre 4, 40.
 Fournier 119.
 — Legrand, Garra u. Castiglioni 84.
 Fowler 106.
 Foxe 84.
 Fraenkel, E. 4, 11, 13, 17, 18, 19, 21, 36, 37, 39, 47.
 — u. Weis 4.
 — F. Bielschowsky u. S. Thannhauser 186, 249.
 Fränkel, S. 246, 249.
 Francia 84.
 Frank 84.
 — E. S. 84.
 Freifeld 4, 33, 34.
 Freudenthal 84, 166.
 Friedel 81.
 Friedemann 4, 44.
 — u. Elkeles 4, 44.
 Friedrich 4, 23.
 Frizzi 84, 107.
 Froboese 4, 16.
 Fromm 84.
 Frommel 82.
- Gätzi, W. 84.
 Gallaverdin 84.
 Garra 84.
 — u. Castiglioni 119.
 Gaspar 3, 84, 149.
 Gassul, R. 84.
 Gaucher, E. 63, 185, 186, 192, 206, 225, 258.
 Gautier u. Coeytaux 84.
 Geipel, P. 84, 143, 144, 147, 151, 152, 153, 165.
 — u. Linser 4, 24.
 Geißler 84, 113, 114, 116.
 Gelli 82, 167.
 Geraudel 84.
 Gerhartz 84.
 Gerlach, W. 183, 186, 238, 269.
 Géronne 4, 49, 50.
 Gerstmann, H. 84, 167.
 Ghon, A. 1, 84.
 Giannini 186, 315.
 Gibson, A. 84.
 Gilbert-Dreyfuss 81.
 Girod u. Sarasin 84.
 Gittins u. Hawksley 4, 74, 75.
 Giugui 84.
 Globus 186, 295, 307, 309.
 Goedel 4, 17, 81, 84.
 Goehring, C. 84.
 Götz, H. 84, 118, 119.
 Goforth 85.
 Goia 4, 11, 33, 34, 41, 54.
 Goldschlag 4, 38.
 Goldschmid u. Isaac 4, 62.
 Goldschmidt 181.
 Goldstein 253.
 — J. u. D. Wexler 186, 266, 302.
 Goldzieher u. Hornick 4, 74.
 Gombert, H. 85, 111.
 Gordon, M. H. 5, 44, 301.
 Gorjainow 85.
 Gorter 85.
 Gouley 80.
 Gouttas 2.
 Graber 95, 141, 142.
 Graeber, H. 85.
 Gräbner 123, 129.
 Graefe-Saemisch 301.
 Graeff 3, 5, 23, 46, 47, 48, 56.
 Grätzer 85, 142, 144.
 Grävingshoff 166.
 — u. Liebig 85, 145.
 Grant 85, 98.
 Gray 86.
 Grayzel 141.
 — u. Tennent 85, 108, 113, 114, 143.
 Greenfield 119, 188.

- Greifenstein 85.
 Grenet, M. H. 85.
 Grenier 84, 137.
 Griffith 85, 106.
 Grinker 186, 289, 302, 314.
 Groß u. Ehrlich 85.
 Grosse 85.
 Grossi u. Podesta 85.
 Grosz, S. 5, 12, 24.
 Gruber 5, 17, 18, 175.
 — G. B. 85, 89.
 Grumbach 5, 43.
 Gsell 5, 19.
 Guérin 8, 63, 69, 75.
 Guichard 4.
 Guizetti 2, 5, 22, 23, 65, 69, 72.
 Gunn 113.
 — u. Dickmann 85.
 Gutierrez u. Crespo 85.
 Gutwasser 159.
 Gutzeit, K. 85, 117, 137.
 Gysi 5.
- Haberland 85.
 Haberler 5, 23.
 Häberle 85.
 Haferkorn 85.
 Hagenauer 85, 106, 107, 167.
 Haliř 5.
 Halpert, B. 85.
 — u. Coman 85.
 — u. Tennant 85, 133.
 Hamburger 186, 235, 253, 254, 264, 267, 268, 307, 314, 320.
 — u. Bielschowsky 307, 309.
 — -Pick-Bielschowsky 268.
 Hammelmann 5, 17.
 Hammer u. Beck 86.
 Hamperl, H. 185, 186, 284.
 Hand, A. 186, 195.
 Hansemann 126.
 Harbitz 5, 57, 61.
 Hare, Lepper u. Weber 5, 22.
 Harris 148.
 — Gray u. Whitney 86.
 Harrison 86, 146.
 Hartung u. Scholz 186.
 Hassin 266, 307, 309.
 Hauck 17.
 Haumeder 6.
 Hawksley 4, 74.
 Hayden u. Apfelbach 5, 17.
 Hedinger 5, 15.
 Hegenberger, H. 86.
 Heidloff 86, 143.
 Heigel 86.
 Heilmann 5, 17, 47.
 Heine 197.
- Heitzmann 86, 143.
 Held 5.
 Helwig 86, 111.
 Henschen 5, 71, 75.
 — F. 186, 196, 264.
 Hentschel 186, 227.
 Hepburn 86, 105.
 Herlitz u. Wahlgren 5, 53.
 Hertz, Th. 86, 145.
 Herxheimer 5, 35, 78, 86, 99, 101, 102, 114, 117, 118, 119, 122, 126, 136, 141, 180.
 — u. Martin 5, 24.
 Herz 5, 13, 41, 51, 52, 54, 55.
 Herzenberg, H. 184, 186, 187, 188, 285.
 Hickel 86.
 Hickmann 155.
 Hilchenbach, W. 86.
 Hildebrand 86.
 Hirsch 5, 49, 87.
 — W. 186, 301.
 Hirschfeld 45.
 His 130.
 Hiscock 93.
 Hittmair 5, 75, 76.
 Hitzenberger 86.
 — -Tuchfeld 86.
 Hoche u. Marlot 86.
 Hochsinger 86.
 Hodgkin 12.
 Hövelborn 5, 24, 27.
 Hofmann 86.
 Hoffmann 86, 167.
 Hogenauer 86, 166.
 Holden 186, 301.
 Holler 5, 35, 45, 54.
 — u. Haumeder 6.
 — u. Paschkis 6.
 Holman 86.
 Holtermann 86.
 Holtfreter 86.
 Holzer 292, 303.
 Homma 86, 165.
 Hoppe 90, 113.
 Hornick 4, 74.
 Horowitz 9.
 Hosch 106, 107.
 Hottinger 186, 231.
 Hotz 86.
 Hu, C. H. 86, 151.
 Hubmann 86, 139.
 Hübschmann 86, 113, 114, 115, 116.
 — -Böhme 309.
 Hülse 86, 133, 136, 146.
 Hugonot 92.
 — u. Sohier 6.
 Huguenin 72.
- Huismans 2, 71.
 Hultén 6, 23.
 Humphreys 87, 133.
 Hurley u. Coates 87.
- Ischiakava, K. 186, 301.
 Imhäuser 87.
 Introzzi 6, 33, 34, 42, 49, 55.
 Isaac 4, 62.
 Isaacs 8, 50.
- Jaccard 87.
 Jacobson 87.
 Jäger 87, 166.
 Jaffé 6, 54, 69, 87.
 Jagić u. Klima 6, 55.
 Jahr u. Hirsch 87.
 Janz 6, 13.
 Jaso u. Fandos 87.
 Jastrzebski u. Kopéc 87.
 Jenkinson 6, 23.
 Jenks 87.
 Jenny, E. 186.
 Jensen, G. 87, 167.
 Jezler u. Scheidegger 6, 54, 56.
 Jochims, Johannes 87.
 Joest 87.
 Johnson 87.
 Johnsson 6, 22.
 Jona u. Dalla Torre 6.
 Jonen, P. 87, 105.
 Jones, W. 87.
 — u. Alden 6, 24.
 Jordan, Schansschin u. Staroff 6, 20, 24.
 Josselin de Jong 6, 17, 26, 47, 206.
 — R. u. J. Siegenbeck v. Heuckelom 186.
 Joules, H. 87.
 Jubés 6, 41.
 Junius, P. 186, 301, 314.
- Kahler 6, 46.
 Kan 6, 16.
 Karlmark 6, 21.
 Karplus, F. 87.
 Kato, K. 87, 147.
 Katz u. Seelig 87.
 Kaufmann 6, 36, 37, 55, 87.
 Keith 87, 91, 103, 146.
 — A. 87.
 — u. Donnel 87.
 — u. Mall 137.
 Kelly 239.
 Kenny 94, 143.
 Kerley 87.

- Kern, R. 185, 194, 243, 245.
 Kettler, L. 87, 110, 111, 149, 150.
 Khanolkar Vasant 6, 17.
 Kingdom u. Russel 186, 301.
 Kintner 87.
 Kirch 87.
 Kirchherr, H. 187, 307.
 Kisch 87.
 Kiss 93.
 Kiyokava 87, 143.
 Kiyonno 221.
 Kleine 87, 107.
 Klemke 87, 133, 136, 146.
 Klenk, E. 184, 186, 189, 191, 194, 238, 245, 246, 247, 249, 250, 255, 256, 258.
 — u. O. Schoenebeck 186, 247.
 Klima 6, 16, 17, 55.
 Klossowsky 189, 291.
 Klostermeyer 6, 72, 75.
 Knoflach 6, 22.
 Knoop 183.
 Knox, Wahl u. Schmeisser 186, 252, 263, 267, 268, 272, 274, 307, 309.
 Kockel 88, 124, 126, 142.
 Kodanna, K. 88, 110.
 Környey 6, 23.
 Köster, F. 88, 151.
 Kohn 83.
 Koleskinow, N. 88.
 Konjeczny 6, 8, 16.
 Kopéc 87.
 Kopstein 6, 26.
 Korányi 6, 48.
 Kotljartschuk, P. S. 88.
 Kottler 6.
 Krahn 6, 64, 65, 69, 70.
 Kramer 186, 235, 253, 264.
 Kratz 87.
 Kraus, E. J. 186, 252.
 Kreckler 88.
 Kreibig 6.
 Kren 6, 14, 15, 17, 20, 21, 23, 24, 47, 88.
 Krestin 88, 151.
 Kretschmer 7, 50.
 Kretz 7, 53.
 Krompacher 88, 149.
 Kross 88, 120.
 Krumbhaar 7, 33.
 Kuckes, Fr. 88, 113, 114.
 Kückens 7, 22, 27.
 Kühne 88, 115, 117.
 Kufs, H. 186, 187, 286, 300, 306, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 319, 320.
 Kugel 88.
 Kung 88, 127, 128, 129, 167.
 Kurz 137.
 Kurz, Sprague u. White 88.
 Kushner 88.
 Kusunoki, M. 187.
 Kyosuke 88.
 Laas 88, 121, 122, 123, 124, 128.
 Lachner 88.
 Ladényi 88.
 Lahm 88, 122, 127.
 Lambin 187, 221.
 Lang 145.
 — F. J. u. Posselt 88, 105.
 Lange, C. de 187, 206.
 Langer 93, 176.
 Larne 83.
 Laubry et Esmein 88.
 — u. Marchal 7, 41.
 — u. Pezzi 88.
 Lautefoul 88.
 Leber 187, 301.
 Leech 88.
 Legrand 84, 119.
 Lehmann 88, 105.
 Lehner, H. 88, 139, 140.
 Lemoine 7, 41.
 Lenk 88.
 Lenz 88.
 Lepper 5.
 Lereboullet u. Bohn 88.
 Lesbre 4, 40.
 Lester 88.
 Letterer 7, 33, 62, 63, 64, 65, 67, 69, 72.
 — E. 88.
 — Heine u. Chiari 197.
 Leuthardt 226.
 Levene, P. A. 187, 246.
 Lewine 239.
 Lewinsky 7, 21, 22.
 Lewis 78.
 Lichtenstein 7, 39.
 — L. 189, 307.
 Lichty 89.
 Lieb, H. 185, 187, 192.
 Liebig 85, 145.
 Lignac 7, 15, 20.
 Lindau, A. 187, 301, 312, 318.
 Lindemann u. G. B. Gruber 89.
 Lindhard 92.
 Linser 4, 7, 13.
 Litteck 7.
 Lochow 89, 113.
 Lochte 89, 151, 152, 153, 155.
 Lodder 2.
 Loening, H. u. H. Thierfelder 187, 248.
 Loesch 7, 72, 73.
 Löwenbach 45.
 Löwenheim, J. 89, 144.
 Löwenstein 89.
 Loewy 89, 165.
 Long 79.
 Lorenz, K. 185, 194, 196, 243, 245, 246, 248, 256, 260.
 Lubarsch, O. 7, 13, 25, 187, 283, 285, 313.
 Lucksch 7, 42, 89.
 Lund u. Munck 89.
 Lunggetti 89.
 Lutz 89.
 Lyon 90.
 MacCarty 7.
 McCrea 90, 113.
 Macgregor 89.
 MacHeffey u. Peterson 7, 49.
 McIntosh 90.
 McLean 11, 52, 90.
 Madinaveitia 89.
 Madon u. Manca 89.
 Mahrburg, St. 89.
 Mainzer, F. 89.
 Malagodi 89.
 Mall 137.
 Manai 7, 36.
 Manca, C. 89, 145.
 Mandelstamm 93.
 — u. Reinberg 89.
 Manet 93.
 Mankin 7, 34, 50, 51.
 Mann u. Mathias 7, 22.
 Manzé 9, 41.
 Marais 89.
 Marchal 7, 41.
 — Brun, Lemoine u. Bloch-Michel 7, 41.
 Marchand 158.
 Marcoux 3.
 Marfan 89.
 Marinesco, G. 187, 306, 307, 309, 310, 312, 314.
 — u. A. Radowici 187.
 Markus 2, 21.
 Marlot 86.
 Marshalli 108.
 Martin 5, 24, 89, 106.
 Martini 89.
 Martinolli 7, 42.
 Mascher 7, 13.
 Mathias 7.
 Matsudaira 89.
 Matthis 89, 165.
 Mattisson 89.
 Matusoff 89, 151.
 Mautner 89, 90, 165.
 — u. Lowey 89, 165.
 Mayes 90.
 Maxachoili 90.

- Meckel 101.
 Medlar 7, 34.
 Medvei u. Rösler 90.
 Megevand 90, 137.
 Melle 90.
 Memie 90.
 Mencorelli 90.
 Merkelbach 187, 228.
 Meyenburg, v. 198, 265, 319.
 — u. H. Kirchherr 187.
 Meyer 151, 187, 260.
 — A. 187, 296.
 — J. F. 90.
 — Max 7, 32.
 — P. 90.
 Meyerbach, Fr. H. 90.
 Meyeringh 7, 32, 36.
 Michaelis 241.
 Michaelsohn 90.
 Mieremet 43.
 Mill 151.
 Millas 7, 24.
 Miller 7, 24, 90.
 — u. Lyon 90.
 Millman 82.
 Mills 90, 113.
 Minett 90.
 Minkowski 297.
 Minor-Blackford 90, 145.
 — u. Hoppe 90, 113.
 Minot u. Isaacs 8, 50.
 Mittelbach 8, 10, 14, 16, 20,
 21, 22, 25, 26, 30, 34, 36,
 38, 39, 47, 50, 51, 53, 55,
 57, 61, 68, 69, 70.
 Mönckeberg 78, 90, 99, 102,
 111, 114, 115, 117, 118,
 120, 123, 124, 125, 126,
 128, 129, 130, 133, 135,
 136, 137, 138, 139, 140,
 141, 143, 144, 145, 146,
 147, 148, 149, 151, 152,
 153, 154, 155, 158, 159,
 160, 165, 167, 168.
 Moffett 78.
 Mohr, M. 187.
 Mollier 90, 139, 140.
 Moncrieff 90.
 Montanari 8, 36.
 Monticelli 83.
 Moolten 8, 47.
 Moore 90.
 — u. Memie 90.
 Moreau 90.
 Morrison 90.
 Mott 187, 291, 306.
 Moukhtar, Akil 90.
 Mousson 8, 20, 22, 23, 24.
 Mühsam 188.
 Müller 137, 145, 146, 198, 206,
 301.
 Müller B. 91.
 — H. 91, 105.
 — H. jun. 91.
 — H. K. 210.
 — Leo 91.
 Mueller 122, 124, 127.
 Mull, W. 91.
 Muller u. Boler 8.
 Munck 89.
 Murphy u. Bleyer 91, 113.
 Myers u. Keith 91.

 Nägeli 62, 74, 75, 91, 187,
 220, 221.
 Nafagas, Juan 91.
 Natali 91, 151.
 Nathan 91, 165.
 Nègre 9.
 de Negri u. Mieremet 43.
 Neprjachin 8, 25.
 Neuber 8, 16.
 Neumann 91.
 Ngai 91, 149, 150.
 Nicolaeff u. Zimble 8, 45.
 Nicolas-Favre 12.
 Niemann, A. 187, 194, 206,
 263, 267, 269, 273, 319.
 — -Pick 63, 242, 306, 308.
 Niessl von Mayendorf, E. 187,
 310.
 Nippe 91, 139, 140.
 Nobl 8, 24.
 Noka 91.
 Nordenson 8, 73.
 Novicki 8, 17, 26, 47.
 Nussbaum 91, 113.

 Oberhammer 91.
 Oberling 9, 38, 67, 69, 72, 74,
 185, 187, 253, 264, 268,
 272, 274, 300, 307, 309,
 318, 319, 320.
 — u. Guérin 8, 63, 69, 75.
 — Ch. u. P. Woringer 187,
 193, 259, 260, 284, 312.
 v. Ochsée 91.
 Oertel 91, 139, 140, 141.
 Ogata 91.
 Ogilvie u. van Rooyen 8.
 Oglobina 8, 17.
 Olcott 4, 67.
 Omodei-Zorini 8, 17, 26, 47.
 Oppikofer, E. 184, 297.
 Orsos 120.
 Ostertag 187, 286, 287, 294,
 314, 318.
 Osterwald, G. 91.
 Ott 91, 108.

 Padilla 145.
 — u. Cossio 91.
 Palmer 91.
 Paltauf 8, 32, 47, 91, 105, 140.
 — jun. 8, 15, 17, 20, 26.
 — R. 12, 91.
 — -Sternberg 8.
 — jun. u. Baumgartner 26.
 — u. Scherber 8.
 — u. Zumbusch 8, 24.
 Pancotto 91, 105.
 Panizza 132.
 Paradiso 8, 42.
 Parks 8, 74, 75.
 Parreira u. de Sousa 8, 14.
 Parsons 4, 68, 69, 73, 187, 301.
 Paschkis 6.
 Paterson 91.
 Patten 92.
 — -Taggart 92, 106.
 Paul 92, 119.
 Peacock 92, 101, 105.
 Pearson 92.
 Peele 92, 108.
 Pende, N. 92.
 Perkin 92.
 Pernkopf 92, 109, 110, 112,
 137, 138, 152, 165, 174.
 — -Aschoff-Kung 161.
 — u. Wirtinger 78, 92, 104,
 131, 137, 149, 150, 170,
 173, 175, 176, 177, 178,
 181.
 Perotti 92.
 Pessoa 2, 43.
 Peters, M. 92, 113, 167.
 Petersen, Christofferson u.
 Lindhard 92.
 Peterson 7, 49.
 Petrén 92, 141, 142.
 Pezzi 88.
 Pfennigwerth 8, 56.
 Philipp 92.
 Philpott 92.
 Pick, L. 185, 187, 188, 192,
 193, 194, 216, 217, 243,
 245, 251, 256, 259, 260,
 262, 263, 272, 274, 283,
 285, 300, 307, 312, 316,
 321.
 Piedelievre 83.
 Pierce 92.
 Pilod u. Hugonot 92.
 Pilpel 81, 165.
 Planner 8, 24.
 Planchu 3, 29.
 Plaut 92, 142.
 Plonskier 4, 43.
 Podesta 85.
 Pol 92.
 Poltorzycka u. Cieszynski 92.

- Pompe 92.
 Popper 8, 17, 26.
 Posselt 79, 88, 105.
 Potoschnig 126.
 Potter 8, 45.
 Potts u. Ashman 92.
 Poucher 188, 223.
 Pounders, C. 266.
 Powilewicz 92.
 Prates 8, 38.
 Preisz 92, 106, 133, 134, 135, 149, 150.
 Priesel u. Winkelbauer 8, 23, 48.
 Przewoski u. Rolleston 107.
 Puhl 9, 66, 70.

 Raab, Weiss u. Riehl 92.
 Radi 92.
 Radowici, A. 187.
 Randak 2, 24.
 Ranzoli 92.
 Ratner, Abott u. Beattie 93.
 Rauchfuss 126.
 Rebensburg 93.
 Redisch u. Rösler 93.
 Reggiani 93.
 Reid 93.
 Reinach 93.
 Reinberg 89.
 — u. Mandelstamm 93.
 Reinstorff 8, 66, 68, 69.
 Renalt u. Blum 93.
 Reuss 93.
 Ricci 93, 137.
 Richard 93.
 Richards u. Riley 93.
 — — u. Hiscock 93.
 Richter 8, 15, 24.
 Riehl 92.
 — -Weiss 96.
 Riley 93.
 Rimbaud 8.
 Rintelen, F. 184.
 Risak 3, 4, 9, 27, 71, 75.
 — -Kreibig 22, 27.
 Ritel u. Langer 93.
 Ritter, F. 188, 314, 315.
 Robson 93.
 Rocaz u. Boissier-Lacroix 93.
 Rödel, W. 93, 145.
 Roediger, O. 93.
 Roemmele 4.
 Rösler 90, 93, 105, 145.
 — u. Kiss 93.
 Roesler, H. 93.
 Rösle, R. 188, 268.
 — -Jenny 272.
 Rössler 83.
 Rogalski 188, 301.

 Rof Carballo 9, 36.
 Rohr 188, 221, 225.
 Rolleston 107.
 Rokitansky 126, 136, 137, 147, 158, 159, 162, 165, 168, 173.
 — -Mönckeberg 78.
 — Geipel-Mönckeberg 177.
 Ronninger 93.
 Rooyen, van 5, 8, 9, 41, 44.
 Rosedale 93.
 Rosenberg, J. 93.
 Rosenheim 247.
 Roskin 45.
 Ross 9, 72.
 Rothschild, Fr. 93.
 Roubier 151.
 — u. Richard 93.
 Roulet 9, 30, 38, 71.
 Rouslacroix u. Manet 93.
 Roussy 9, 28, 33, 45, 61, 63.
 — u. Oberling 9, 67, 69, 74.
 Rouvière 93.
 Roux, W. 182.
 Rovers 93.
 Rowland, R. S. 188, 214.
 Rubli 93, 144.
 Rudsit 9.
 Ruge 122.
 Ruggieri, A. 94.
 Russel 186, 301.

 Sabrazès, Le Chuiton u. Manzé 9, 41.
 Sachs 94.
 — B. 188, 306, 321.
 — u. Wohlwill 9, 66, 67, 70.
 Sahler 94.
 Sakaki 94, 149.
 Sakurai 94.
 Sales u. Florand 94.
 Salzer 94.
 Sander 94.
 Sanes, E. u. Kenny 94, 143.
 Sanguinetti 3, 13.
 Santa Cruz 94, 133.
 Santha v., 188, 312, 316.
 Santhà, K. 188, 312, 316.
 Sapwell 9.
 Sarasin 84.
 Sato, Shiro 94, 137, 138, 139, 152.
 Sauerbrey, H. 94.
 Savini u. Castano 188, 287.
 Schabad u. Wolkoff 9.
 Schaeffer u. Horowitz 9, 22.
 Schaffer, K. 187, 188, 289, 294, 301, 306, 307, 308, 309, 317, 318, 320, 323.
 Schall 94.

 Scham 95.
 Schamschin 6, 24.
 Schankath 94.
 Scheidegger 6, 54, 56.
 — S. 184, 188, 206, 308, 321.
 Scherber 8.
 Scherer, H. J. 188, 295.
 Schierbeck 94, 146.
 Schiff 188, 253, 257, 264, 319.
 Schiffers, J. C. 206.
 Schilling 221.
 Schirmer 94.
 Schittenhelm 188, 252.
 Schlagenhauser 17, 20.
 Schleckat 94, 151.
 Schlegel 94, 144.
 Schlesinger 94, 314.
 — Bernard, Greenfield u. Stern 188.
 Schleussing 94.
 Schley 94, 143.
 Schmeisser 186, 252, 263, 267, 268, 272, 274, 307, 309.
 Schmengler 94.
 Schmidt 83.
 — -Weyland 9, 55.
 Schmitz u. Thönes 265.
 Schmorl 9, 17.
 Schob, F. 188, 295, 300, 306, 309, 310.
 Schöndorff, W. 94.
 Schöndube, W. 94, 144.
 Schoenebeck, O. 186, 247.
 Schoenheimer 188, 260, 261.
 Schoenhof 9, 24.
 Scholl 94.
 Schollmeyer 94, 145.
 Scholte 94, 143.
 Scholz 186, 188, 311, 313, 318.
 Schornstein 94.
 Schottelius 9, 19.
 Schrade 94.
 Schrader 94, 122, 127, 144.
 Schramm 94, 166.
 Schretzenmayr 9, 36, 41.
 Schüssler, O. 94.
 Schüller, A. 188, 195.
 Schugt 9, 32, 45.
 Schultz 9, 22, 66.
 — A. 95.
 — Werbter u. Puhl 9, 66, 70, 75.
 Schulze 282.
 Schuster, P. 188, 301.
 Schusterowna 265.
 Schwalbe 99.
 Schwanen, H. 95.
 Schweikart, K. 95, 107.
 Schwetas, R. 95.
 Scymanski, J. 189, 302.
 Seelig 87.

- Segall 95.
 Seitz, R. u. Baumann 95.
 Semsroth 9, 73, 75.
 Serebrennikoff 9, 14.
 Shaner 95.
 Shanly 78.
 Shapiro 95.
 Shore 95, 151.
 Shumway u. Buchanan 189, 301.
 Siedlecka 95, 137.
 Siegenbeck v. Heukelom, J. 186.
 Siegmund 9, 16, 17, 20, 95, 133, 136, 146.
 — H. 189, 194, 243, 245, 252, 253, 256, 263, 267.
 — Sievers 95, 189.
 Sievers 95, 189.
 Simili 95, 151.
 Simpson 221.
 Sinclair, R. G. 189, 250.
 Singer 9, 16.
 Sinzinger, J. 95, 113.
 Sioli 189, 295.
 Siwe 9, 65, 69.
 Skowrzoff, 9, 54.
 — u. Ussanowa 9, 56.
 Skubiszewski, L. 95.
 Smekal 79, 143.
 Smetana 95, 113, 114, 115, 117, 166.
 — H. 189, 260, 265, 268, 307, 308, 309, 319, 320.
 Smith 95.
 — u. Graber 95, 141, 142.
 Sobotka 189, 243, 245, 248, 252, 253, 256, 258, 307, 309.
 — H., E. Epstein u. L. Lichtenstein 189.
 Sohler 6.
 Sokolansky 189, 291.
 Soster 95.
 Sousa, de 8, 14.
 Spalteholz 95.
 Spemann 181.
 Spielmeyer, W. 189, 206, 283, 289, 291, 292, 294, 300, 306, 307, 308, 309, 313, 314, 320, 322.
 — Vogt 319.
 Spitzer 78, 95, 96, 100, 103, 104, 107, 109, 110, 112, 116, 127, 130, 131, 132, 137, 138, 141, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 180, 181.
 Spitzer-Pernkopf 112.
 Spolverini u. Barbieri 96.
 Sprague 88, 98.
 — u. White 137.
 — Black u. White 96.
 Spranger u. Degkwitz 260.
 Spring 96, 107, 108.
 Sprong u. Cusler 96.
 Städtner 10.
 Stahl 96.
 Stahr 10, 40, 42.
 — u. Synwoldt 10.
 Staroff 6, 24.
 Staub, H. 227.
 Steger, W. 96.
 Steindl 10, 16, 27.
 Steiner 10, 40.
 Stern 188.
 Sternberg 7, 10, 96, 111.
 Stewart 10, 41, 43, 80, 113.
 — u. Crawford 96.
 Stoeber 96, 106, 107.
 Stoehr 96.
 Stöhr, Ph. 96, 181.
 Stoerk 10, 21.
 Stohr 96.
 Stolz 96.
 Storek 96.
 Stransky 184, 219.
 Strassmann, E. 96.
 Stratmann, P. 96.
 Straus, Fr. 96.
 Strauss 308.
 Strothmann 96.
 Stuhlweissenburg 120.
 Sussig 10, 16, 17.
 Sweany 10, 40.
 Swents, J. 185, 297.
 Swirtschewskaja 10, 67, 69.
 Synwoldt 10, 40.
 Syögren, T. 189, 295, 312.
 Syövall, E. 189, 289, 295, 306, 307, 309, 313, 314.
 Szenes 10, 21, 22.
 Szepsemool 96.
 Tamura, O. 96.
 Tandler 96, 108, 130.
 Tannenberg 96, 106.
 Taussig 96, 151.
 Tay-Sachs 305, 306, 308, 319.
 Tennant 85, 113, 114.
 Tennent 85, 108, 133, 143.
 Terplan 10, 20, 65, 69, 70, 73, 116.
 — u. Mittelbach 10, 14, 21, 22, 25, 26, 30, 34, 36, 38, 39, 47, 50, 51, 53, 55, 57, 61, 68, 69, 70.
 Terphan-Mittelbach 17, 18, 20, 21, 22.
 — Riehl-Weiss 96, 113.
 Teschendorf 96.
 Tesseraux, H. 96, 121, 138.
 Tetzner 10, 23.
 Thannhauser, S. 186, 188, 189, 249, 255, 258, 259, 260, 261, 262.
 Thérémin 158.
 Thiemer 10, 16, 26.
 Thierfelder, H. 187, 248.
 — u. Klenk 189, 245, 246, 249.
 Thilo 120.
 Thoenes 189, 216, 235, 253, 258, 319.
 Thorel 78.
 Todtenhaupt, W. 97.
 Tokai, L. 97.
 Torre, Dalla 6.
 Tow 97.
 Traut 10, 13.
 Trenkel, H. 97.
 Trubek 80.
 Tschernyschew, A. 189, 294, 315.
 Tschistowitsch u. Bykowa 10, 67, 68, 70, 72.
 Tsing-Yu 97.
 Turpin u. Brun 10, 41.
 Tziwanopoulos 97.
 Uddströmer 10, 13, 18, 19, 21, 22, 23, 25, 40, 49, 51, 52, 53, 54, 61.
 Uehlinger 10, 23, 40, 48, 55, 63, 70, 71, 75.
 Ugriumow 10, 68, 69.
 Uher 10, 66, 69, 70.
 Uhlenbruck 97.
 Ulrich 97, 145.
 Ungar 10, 71, 75.
 Ussanowa 9, 56.
 Vandeput 97.
 Vaquez 97.
 — u. Douzelot 97, 151.
 Variot u. Bouquier 97.
 Vasiliu u. Goia 11, 33, 34.
 Vasiliu 11, 16, 17, 26, 41, 52, 61.
 Venn 97.
 Verhoeff, F. H. 189, 301.
 Versé 11, 18, 19, 26, 32, 37, 97, 158, 282.
 Vierordt 97, 102, 115, 126.

- Villa 11, 34.
 Vintemberger 79.
 Viola 11, 48.
 Virchow 12, 62.
 Vogt, H. 189, 306.
 Vries, W. M. de 97, 139.
- Waardenburg, P. I. 97.
 Wachenheim 97.
 Wachner 11.
 Wätjen 97.
 Wagstoffe 105.
 Wahl 186, 252, 263, 267, 268,
 272, 274, 307, 309.
 Wahlgren 5, 53.
 Wald 11, 17.
 Walcher 97, 139.
 Wallhauser 11, 12, 55.
 Wallraff, J. 97.
 Walmsley, Th. 97, 167.
 Walter 189, 295, 315.
 Walz 97.
 Walzel 97, 151.
 Wanckel 97.
 Waren-Tay 316.
 Warren-Tay-Sachs 306.
 Warburg 226.
 Wascowitz 189, 216, 266.
 Wasson 2, 19.
 Waterson 97.
 Weber 97, 111.
 — H. 5, 11, 15, 18, 19, 20,
 26, 31, 32.
 — F. P. 97, 111, 189.
 — P. E. 301.
 — P. u. Bode 11, 17, 26,
 53.
 Wechtl 11, 73, 74, 75.
 Wedd 97.
- Wegemer 11, 23.
 Weidmann 4, 45.
 Weigert 283.
 Weil 11, 22.
 Weinberg, W. 97, 151.
 Weis 4.
 — u. E. Fraenkel 11, 17, 18.
 Weiss 73, 82, 92, 137.
 — E. 97.
 Wenderowic, Sokolansky u.
 Klossowsky 189, 291.
 Wenner 97, 149.
 Werbter 9, 66, 70.
 Werley 98.
 Westergreen 219.
 Westphal 189, 287.
 — u. Sioli 189, 295.
 Wexler, D. 186, 266, 302.
 Wheeler u. Abott 98.
 White 88, 96, 98, 137.
 — u. Eustis 98.
 — u. Sprague 98.
 Whitney 86.
 Wiede 2, 68, 69.
 Wieland 183.
 Wiener 11.
 — u. Fischer 11, 53.
 Wiesner 98.
 Wihmann 11, 71, 75.
 Windaus 228.
 Winkelbauer 8, 23, 48.
 Winter, S. J. 189, 266, 267,
 269, 321.
 Willer, H. 98, 120, 121.
 — u. Beck 98, 124, 125, 126.
 William u. Abrikossoff 106.
 Williams 98.
 Willins 79.
 Willis 98.
 Willius 98, 151.
- Willock 98.
 Wilsen 239.
 Wilson u. Grant 98.
 Wirtinger 78, 92, 104, 131,
 134, 135, 137, 149, 150,
 170, 173, 175, 176, 177,
 178, 181.
 Wittmann, J. 98.
 Wohl 98.
 Wohlwill 9, 66, 67, 70.
 Wolff 98.
 Wolfssohn, J. M. 189, 301.
 Wolfson 301.
 Wolkoff 9.
 Wollheim 80.
 Wollstein u. McLean 11, 52.
 Wood u. Williams 98.
 Woringer, P. 187, 193, 259,
 260, 284, 312.
 Wortmann 98.
 Wurm 98, 154, 165.
 Wurst, Fr. 98.
 Wyropaew 98.
- Yater 98.
 Yokochi 98.
 Youmans, J. 98.
 Yü 98.
- Zadoc-Kahn-Cousin 98.
 Zalka, E. von 98.
 Ziegler 11, 24, 55, 56.
 Zierl, F. 189, 285.
 Zietschmann 98.
 Zimbler 8, 45.
 Zimmermann 98, 133, 146.
 Zumbusch 8, 24.
 Zypkin 11, 35.

Sachverzeichnis.

- Adénie éosinophile prurigène (FAVRE) 12, 24.
 Amyloidose:
 — Lymphogranulomatose und 32.
 Aortenstenose, reine 121.
 Arterien s. Blutgefäße.
 Atmungsorgane:
 — Lymphogranulomatose der 18.
- Bauernwurstmilz (JANZ) 13.
 Blutgefäße:
 — Lymphogranulomatose der 20; histologische Veränderungen 31.
 Brustdrüse:
 — Lymphogranulomatose 22, 26, 27.
 Brustfell:
 — Lymphogranulomatose des 18, 19.
- CHIARISCHE Netze 111.
 Chordae tendineae spuriae atri sinistri 107.
 Corynebacterium:
 — Lymphogranulomatose und 43.
- Darmlymphogranulomatose:
 — Geschlecht und 17.
 Darmtractus:
 — Lymphogranulomatose des 16.
 Dextrokardie 151.
- Endophlebitis, obliterierende lymphogranulomatöse 32.
 Endotheliosen 62.
 Epikard:
 — Lymphogranulomatose 20.
 Epipharynx:
 — Lymphogranulomatose des 14.
- Gauchermilz 192.
 GAUCHERSche Krankheit 192.
- GAUCHERSche Krankheit:
 — Frühererscheinungen 193.
 — Entwicklung beim Säugling 194.
 — Verlauf 193.
 Geflügeltuberkelbacillen bei Lymphogranulomatose 41.
 Genitale, weibliches:
 — Lymphogranulomatose 22.
 Gewebseosinophilie:
 — Lymphogranulomatose und 29.
 GORDONSche Probe für die Diagnose der Lymphogranulomatose 44, 45.
 Granulom, malignes 12, 36, 37.
 Granulomatosen (CHESTER) 197.
- Harnapparat:
 — Lymphogranulomatose des 21.
 Harnblase:
 — Lymphogranulomatose der 21.
- Haut:
 — Eintrittspforte des Virus der Lymphogranulomatose 47.
 — Lymphogranulomatose 24; histologische Differentialdiagnose zwischen Mycosis fungoides und 24.
 — Lymphogranulomatose, isolierte 27.
- Herzinversion 151.
 Herzmißbildungen 77.
 — allgemeine Deutung der 181.
 — Bulbus-Truncusregion 130.
 — — Anatomie, vergleichende 131.
 — — Defekte des Bulbus-Truncusseptum 132.
 — — Entwicklungsgeschichte 130.
 — — Fehlbildungen der Kranzgefäße 141.
 — — Fehlbildungen der Taschenklappen der großen Gefäße 139.
- Herzmißbildungen:
 — Bulbus-Truncusregion:
 — — Ventrikel-Septumdefekt 136.
 — Crista terminalis, Strangbildung der 110.
 — Einleitung 99.
 — Einteilung 101.
 — Foramen ovale, Fehlbildungen im Bereich des 105.
 — gekoppelte 178.
 — Kammerscheidewand, Defekte der 113.
 — Mitralostium, Fehlbildungen im Bereich des 119.
 — phylogenetische Theorie 100, 160.
 — Schrifttum 78f.
 — Sinuatrialregion, Mißbildungen der 103.
 — Sinus coronarius, Mündungsatresie des 108.
 — Stenosen und Atresien, kongenitale, Entstehung der 124.
 — Stenosen und Atresien der linken Herzhälfte 121.
 — teratogenetische Terminationsperiode 99.
 — Tricuspidalostium, Fehlbildungen im Bereich des 113.
 — Vorhof, linker:
 — — falsche Sehnenfäden des 107.
 — — Fehlbildungen des 106.
 — Vorhof, rechter: Fehlbildungen 110.
 — Vorhöfe: Scheintransposition der 112.
 — Vorhofscheidewand, Fehlbildungen der 104.
- Herzmuskel:
 — Lymphogranulomatose des 20.
- Hoden:
 — Lymphogranulomatose 21.
- Hodgkins disease 12.
- Hypophyse:
 — Lymphogranulomatose der 23.

- Inversionshypothese der Transposition** 175.
- Jejunum:**
— lymphogranulomatöse Geschwüre des 17.
- Klitoris:**
— Plattenepithelcarcinom mit Metastasen in verschiedenen Lymphknoten, gleichzeitig Lymphogranulomatose der Parotis 38.
- Knochensystem:**
— Lymphogranulomatose 23.
— — histologische Veränderungen 32.
- Kranzgefäße:**
— Fehlbildungen der 141.
— Transposition der 144.
- Larynx:**
— Lymphogranulomatose und 18.
- Leber:**
— Lymphogranulomatose der 17.
- Lipoidosen:**
— Definition der 191.
— Geschichte und Systematik der 192.
- Lipoidspeicherung:**
— Lymphogranulomatose und 33.
- Luftröhre s. Trachea.**
- Lungen:**
— Lymphogranulomatose der 18; Gefäßveränderungen 32.
— Lymphogranulomatose, örtlich beschränkte (und der regionären Lymphknoten) 26.
- Lymphapparat:**
— Granulom, malignes 12.
- Lymphknoten:**
— Lymphogranulomatose und 12, 25.
- Lymphogranulom:**
— sarkomatoides plasmocelluläres 36.
- Lymphogranulomatose:**
— Ätiologie 38.
— — bakteriologische Befunde 43.
— — endogene Stoffwechseltoxine 45.
- Lymphogranulomatose:**
— Ätiologie:
— — *Torula histolytica* 45.
— — Tuberkulose 39.
— — Untersuchungen von GORDON 44.
— Alter und 50; Kindesalter 52.
— Atmungsorgane 18.
— atypische 56.
— Blutgefäße 20; histologische Veränderungen 31.
— Brustfell 18, 19.
— Darmtractus 16.
— Eintrittspforte des Erregers 47.
— Epikard 20.
— Epipharynx 14.
— familiäre 48.
— Genitale, weibliches 22.
— Geschlecht und 50.
— Gewebseosinophilie 29.
— gleichzeitig echtes Blastom 38.
— gleichzeitig Cervixcarcinom 38.
— gleichzeitig Mammacarcinom mit multiplen Metastasen 38.
— Harnapparat 21.
— Harnblase 21.
— Haut 24, 27.
— Herzmuskel 20.
— Histogenese 33.
— histologische Veränderungen 28.
— — Blutgefäße 31, 32.
— — Knochen 32.
— — Lipoidspeicherung 33.
— — Lungen 31.
— — xanthöse Verfettung 33.
— Hoden 21.
— Hypophyse 23.
— Knochensystem 23.
— — histologische Veränderungen 32.
— Kombination mit einem Sarcoma idiopathicum cutis Kaposi 38.
— Krankheitsdauer 52; akute Verlaufsformen 53, 54.
— Larynx 18.
— Leber 17.
— Lungen 18, 26; Gefäßveränderungen 32.
— Lymphknoten 12, 25.
— Magen 15.
— Magen-Darmtrakt 26.
— makroskopische Organveränderungen 12.
— — Häufigkeit 26.
- Lymphogranulomatose:**
— Mamma 22, 26, 27.
— Meningen 23.
— Milz 13, 25.
— Nebenhoden 21.
— Nebennieren 23.
— Nieren 21.
— Nomenklatur 12.
— Oesophagus 14.
— örtlich beschränkte 26.
— Ovarien 22.
— Pankreas 18.
— Parotis 15; s. Parotis.
— Penis 21.
— placentare Übertragung der 48.
— Prostata 21.
— Rachen 14.
— Reticuloendotheliosen und 63.
— Samenblasen 21.
— Sarkom und 36.
— Schilddrüse 23.
— Schrifttum 1f.
— Stadien und Formen 55.
— Tonsillen 14.
— Trachea 18, 19.
— Tuben 22.
— Übergang in Lymphosarkomatose 35, 36.
— Unfall und 49.
— Ureteren 21.
— Ursache einer allgemeinen Amyloidose 32.
— Uterus 22.
— Venen 20.
— Wesen des Prozesses 34.
— Wirbelsäule 23.
— Zentralnervensystem 22.
- Lymphogranulomatosis inguinalis** 12.
- Lymphom, malignes (BILLROTH)** 12.
- Magen:**
— Lymphogranulomatose des 15.
- Magen-Darmtrakt:**
— Lymphogranulomatose, örtlich beschränkte 26.
- Maladie de NICOLAS-FAVRE** 12.
- Mamma:**
— Lymphogranulomatose, örtlich beschränkte 26, 27.
- Megakaryoblastoma** 34.
- Meningen:**
— Lymphogranulomatose der 23.

- Milz:**
 — Lymphogranulomatose und 13, 25.
- Mitralis:**
 — Stenose und Atresie der 123.
- Mitralostium:**
 — Verdoppelung des 119.
- Mitralsegel:**
 — Muskelplatte, abnorme einzelner Segel 120.
 — Netzbildungen im Bereich der 121.
- Morbus Gaucher** 192.
- Mund- oder Nasenhöhle als Eintrittspforte des Erregers der Lymphogranulomatose** 47.
- Mycosis fungoides:**
 — Lymphogranulomatose der Haut und: histologische Differentialdiagnose 24.
- Nebenhoden:**
 — Lymphogranulomatose 21.
- Nebennieren:**
 — Lymphogranulomatose 23.
- NIEMANN-PICKSche Krankheit** 183; Schrifttum 184 bis 189.
 — Anamnese
 — — Familienanamnese 198.
 — — persönliche 200.
 — Atmungs- und Pulsfrequenz 212.
 — Augenhintergrundsveränderungen, Histopathologie 300.
 — Blut: Fett, Phosphatid- und Lipoidzusammensetzung 226.
 — Blutbild, morphologisches 216.
 — Blutbild, physiologisch-chemisches 226.
 — chemische Untersuchung der Phosphatide und anderer Lipide des Gehirns, der Leber und der Milz 243.
 — Cholesterinbilanz 227.
 — Cholesteringehalt der Galle 228.
 — Differentialdiagnose 204.
 — Eiweißstoffwechsel 229.
 — Fettbilanz 228.
 — Geleitwort 190.
 — Geschlecht und Rasse 195.
 — Grundumsatz 239.
 — Histopathologie 269.
- NIEMANN-PICKSche Krankheit:**
 — Kasuistik der in der Literatur beschriebenen Fälle 263.
 — Klinischer Status 201.
 — Kohlenhydratstoffwechsel 233.
 — Kombination mit amaurotischer Idiotie Typus Tay-Sachs 195, 267.
 — Krankheitsverlauf 207.
 — Magendarmkanal 212.
 — Mineralbilanz 235.
 — Nieren 212.
 — Ohr: Histopathologie 297.
 — Organanalysen 237.
 — Pathogenese 251.
 — pathophysiologisches Bild 225.
 — röntgenologischer Befund der Lunge und des Skelettsystems 213.
 — spastisch-akinetisch-amaurotisch-idiotischer Symptomenkomplex 209.
 — Stickstoffbilanz 229.
 — Stoffwechselrichtung 240.
 — Symptome 194.
 — TAY-SACHSsche Idiotie und, Beziehungen zwischen 306, 319.
 — Temperatur 212.
 — Tuberkulose und Lues in Beziehungen zur 269.
 — Wasserstoffwechsel 238.
 — Zentralnervensystem: Histopathologie 286.
 — Zusammenfassung 322.
- Nieren:**
 — Lymphogranulomatose und 21.
- Oesophagus:**
 — Lymphogranulomatose des 14.
- Ovarien:**
 — Lymphogranulomatose 22.
- Pankreas:**
 — Lymphogranulomatose und 18.
- Parotis:**
 — Lymphogranulomatose der 15.
 — Lymphogranulomatose, gleichzeitig Plattenepithelcarcinom der Klitoris mit Metastasen in verschiedenen Lymphknoten 38.
- Penis:**
 — Lymphogranulomatose des 21.
- Perikarditis lymphogranulomatosa** 20.
- Perilymphangitis granulomatosa** 20.
- Periostitis lymphogranulomatosa** 23.
- Peripylephlebitis lymphogranulomatosa** 17.
- Placentare Übertragung der Lymphogranulomatose** 48.
- Plattenepithelcarcinom:**
 — Klitoris s. d.
- Pleura:**
 — Lymphogranulomatose der 18, 19.
- Pleuropericarditis lymphogranulomatosa** 20.
- Pneumonie:**
 — „lymphogranulomatöse“ 31, 32.
- Poradenitis inguinalis** 12.
- Porphyrmilz (BENDA)** 13, 25.
- Prostata:**
 — Lymphogranulomatose 21.
- Pseudoleucaemia interstitialis** 35.
- Pulmonalis:**
 — Atresie und Agenesie der 145.
- Rachen:**
 — Lymphogranulomatose des 14.
- Reticuloendotheliosen** 62, 70.
 — aleukämische 35.
 — infektiös bedingte bei Kindern 63; bei Erwachsenen 67.
- Lymphogranulomatose und 63.
 — Schrifttum 1f.
- Reticulosarkome** 38.
- Réticulo-Splénome nodulaire** 35.
- Reticulosen** 62.
- Retothelsarkome** 38.
- Samenblasen:**
 — Lymphogranulomatose 21.
- Schilddrüse:**
 — Lymphogranulomatose 23.
- SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSche Krankheit** 196, 197.
- Septumdefekt, subaortaler** 163.

- | | | |
|--|--|--|
| <p>Situs inversus:
 — partialis des Herzens 153.
 — Transposition der großen Gefäße bei 150.
 Speiseröhre s. Oesophagus.
 Spleno-Hepatomegalie, lipoidzellige NIEMANN-PICK 63, 194.
 Splénomegalie GAUCHER 63.
 Streptothrixart bei Lymphogranulomatose 43, 44.</p> <p>Tonsillen:
 — Lymphogranulomatose der 14.</p> <p>Torula histolytica 45.</p> <p>Trachea:
 — Lymphogranulomatose und 18, 19.</p> <p>Transposition der großen Gefäße 147.
 — Formen der 148; bei Situs inversus 150; Deutung der 159.</p> | <p>Tricuspidalis:
 — Verbildung einzelner Segel der 117.
 — Verlagerung der Segel der 118.</p> <p>Tricuspidalostium, Atresie des 113.</p> <p>Tube:
 — Lymphogranulomatose 22.</p> <p>Tuberkulose:
 — Lymphogranulomatose und 39f.</p> <p>Unfall:
 — Lymphogranulomatose und 49.</p> <p>Ureteren:
 — Lymphogranulomatose der 21.</p> <p>Uterus:
 — Lymphogranulomatose 22.</p> | <p>Valvula venosa dextra, Netzbildungen der 111.</p> <p>Venen:
 — Lymphogranulomatose der 20; s. a. Blutgefäße.</p> <p>Wirbelsäule:
 — Lymphogranulomatose 23.</p> <p>Xanthomatosen, primäre essentielle 191, 196.
 — sekundäre 197.</p> <p>Xanthöse Verfettung bei Lymphogranulomatose 33.</p> <p>Zentralnervensystem:
 — Lymphogranulomatose 22.</p> <p>Zungengrund:
 — Lymphogranulomatose der Follikel am 14.</p> |
|--|--|--|

Inhalt der Bände 24 bis 30.

I. Namenverzeichnis.

	Band	Seite
Baumann, Th. (Basel), E. Klenk (Tübingen) und S. Scheidegger (Basel). Die Niemann-Picksche Krankheit	30	183—323
Baurmann, M. (Göttingen). Anatomie und Physiologie des Glaskörpers	26E	121—192
Beller, K. (Berlin). Die Serodiagnostik der Haustiertuberkulose. . . .	25	869—905
Bemelmans, E. (den Haag). Zur Lösung des Encephalitis-Problems . .	25	906—950
— Vergleichende Untersuchungen über das Wesen der Grippe des Menschen, der sog. Brustseuche (Grippe) des Pferdes und der Staupe (Grippe) des Hundes	26	612—710
Beneke, R. (Marburg a. L.). Klinische und anatomische Beiträge zur traumatischen Ätiologie der Geschwülste des Zentralnervensystems	26	893—1027
Bredt, H. (Leipzig). Die Mißbildungen des menschlichen Herzens . . .	30	77—182
Buschke, A. und B. Peiser (Berlin). Die biologischen Wirkungen und die praktische Bedeutung des Thalliums	25	1—57
Chiari, H. (Wien). Die generalisierte Xanthomatose vom Typus Schüller Christian	24	396—450
Ehrich, Wilhelm (Rostock). Die Leukocyten und ihre Entstehung . . .	29	1—144
Feyrter, Friedrich (Wien). Carcinoid und Carcinom	29	305—489
Gerlach, F. (Wien). Die allergische Diagnostik der Tuberkulose in der Veterinärmedizin.	25	813—868
Goldblatt, H. (Cleveland). Die neuere Richtung der experimentellen Rachitisforschung	25	58—491
Günther, Hans (Leipzig). Die konstitutionelle Morphologie des menschlichen Gebisses	29	145—304
Hamperl, H. (Wien). Beiträge zur geographischen Pathologie unter besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse in Sowjet-Rußland und des runden Magengeschwürs	26	353—422
Helm, R. (Berlin). Allgemeines über den Erreger der Säugetiertuberkulose	25	563—630
Hemmert-Halswick, A. und G. Bugge (Berlin). Trichinen und Trichinose	28	313—392
Jaensch, P. A. (Breslau). Die Altersveränderungen und Entartungen des Auges	26E	193—304
Jármay, K. (Budapest). Die Leukosen der Haustiere	28	227—312
Klinge, F. (Leipzig). Der Rheumatismus. Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem.	27	1—336
Loeffler, L. (Berlin). Ergebnisse der Relationspathologie	24	677—758
Loele, W. (Dresden). Oxone der Zellen und Indophenolblaureaktion. .	24	1—91
Marchesani, O. (München). Die ektogenen Infektionen des Auges . . .	26E	305—416
Nieberle, K. (Leipzig). Pathologische Anatomie und Pathogenese der Säugetiertuberkulose	25	631—812
— Die Tuberkulose der Fleischfresser und der Affen	26	711—803
Peters, A. (Rostock). Die Pathologie der Linse	26E	1—120
Posselt, A. (Innsbruck). Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Alveolarechinokokkengeschwulst der Leber des Menschen . .	24	451—553
— Beziehungen zwischen Leber, Gallenwegen und Infektionskrankheiten	25	492—562
	28	115—226

	Band	Seite
Glaskörper:		
— Anatomie und Physiologie (M. Baurmann, Göttingen)	26E	121—192
Golgiapparat:		
— Leukocyten s. d.		
Grippe:		
— Vergleichende Untersuchungen über Grippe des Menschen, des Pferdes (sog. Brustseuche) und des Hundes (Staupe) (E. Bemelmans, den Haag)	26	612—710
Haustiere:		
— Leukosen (K. Jármai, Budapest)	28	227—312
— Viruskrankheiten s. d.		
Herz:		
— Mißbildungen des menschlichen (H. Bredt, Leipzig)	30	77—182
Hypophyse:		
— Diabetes und (M. Staemmler, Chemnitz)	26	59—86
Indophenolblaureaktion:		
— Beziehungen zu den Oxonen der Zellen (W. Loele, Dresden)	24	1—91
Infektionen:		
— ektogene, des Auges (O. Marchesani, München)	26E	305—416
Konstitution:		
— Gebiß s. d.		
Leukocyten:		
— Entstehung (W. Ehrich, Rostock)	29	1—144
Leukosen der Haustiere (K. Jármai, Budapest)	28	227—312
Linse:		
— Pathologie (A. Peters, Rostock)	26E	1—120
Lymphatische Reaktion (E. Schwarz, Wien)	26	87—228
Lymphgefäße (K. Winkler, Breslau)	28	1—114
Lymphogranulomatose und Reticuloendotheliose (Carl Sternberg†)	30	1—76
Magengeschwür, rundes:		
— Geographisch-pathologische Untersuchung in Sowjet-Rußland (H. Hamperl, Wien)	26	353—422
Morphologie:		
— Gebiß s. d.		
NIEMANN-PICKSche Krankheit (Th. Baumann, E. Klenk und S. Scheidegger)	30	183—323
Oxone der Zellen und Indophenolblaureaktion (W. Loele, Dresden)	24	1—91
Rachitis:		
— Experimentelle Forschung (H. Goldblatt, Cleveland)	25	58—491
— Gebiß s. d.		
Relationspathologie:		
— Ergebnisse (L. Loeffler, Berlin)	24	677—758
Rheumatismus:		
— Pathologisch-anatomische und experimentell-pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem (F. Klinge, Leipzig)	27	1—336
Riesenzellen:		
— Vorkommen, Bedeutung und Entstehung in normalen und pathologi- schen Zuständen (L. Rau, Berlin)	26	229—352
Staupe des Hundes: s. Grippe.		
Thallium:		
— Biologische Wirkung und praktische Bedeutung (A. Buschke und B. Peiser, Berlin)	25	1—57

	Band	Seite
Trichinose und Trichinen (A. Hemmert-Halswick und G. Bugge, Berlin)	28	313—392
Tuberkulose:		
— Geflügeltuberkulose (H. Zeller, Berlin-Dahlem)	26	804—876
— Körperbau und Tuberkulose (W. H. Steffko, Moskau)	24	759—789
— Säugetiertuberkulose		
1. Allergische Diagnostik (F. Gerlach, Wien)	25	813—868
2. Erreger (R. Helm, Berlin)	25	563—630
3. Pathologische Anatomie und Pathogenese (K. Nieberle, Leipzig)	25	631—812
4. Serodiagnostik (K. Beller, Berlin)	25	869—905
— Tuberkulose der Affen, Hunde, Katzen und wildlebenden Fleischfresser (K. Nieberle, Leipzig)	26	711—803
Variabilität:		
— Bedeutung für eine Neuorientierung in der Epidemiologie (F. Wolter, Hamburg)	26	877—892
Viruskrankheiten, neurotrope der Haustiere, Pathologie der (O. Seifried, Gießen)	24	554—676
Vitamine:		
— D-Vitamin-Einheit (DVE). Neue Ergebnisse (O. Schultz)	28	393—414
Xanthomatose:		
— Generalisierte Form, Typus Schüller-Christian (H. Chiari, Wien)	24	396—450
Zelltätigkeit:		
— Mikroskopisch sichtbare Äußerungen (G. Wallbach, Berlin)	24	92—395 und 790—792
Zentralnervensystem:		
— Geschwülste, traumatische Ätiologie (klinische und anatomische Beiträge). (R. Beneke, Marburg a. L.)	26	893—1027

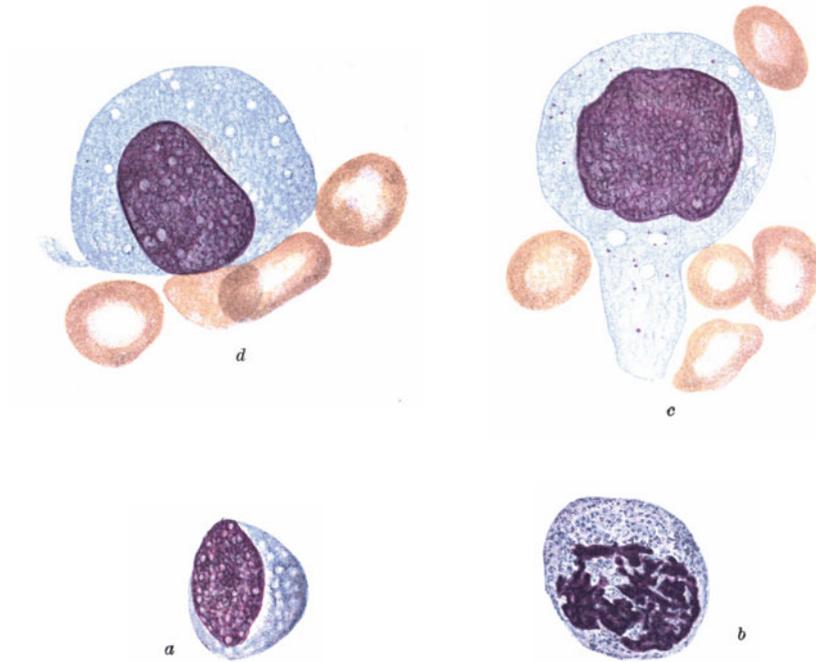


Abb. 8. Basophile Reticulumzellen (Zellgröße 20 : 15 μ). a Zelle ohne Ausläufer. 1000mal vergrößert. Typischer Kern und Protoplasmabau. Protoplasmaaufhellung an einer Stelle des Kernrandes. b Zelle in Mitose. 1000 mal vergrößert. 21 : 24 μ groß. c Zellgröße etwa 20 : 22 μ . Kleiner Ausläufer, reichlich zerstreute kleine Vakuolen. d Zellgröße 20 : 24 μ . Zerstreute etwas größere Vakuolen.

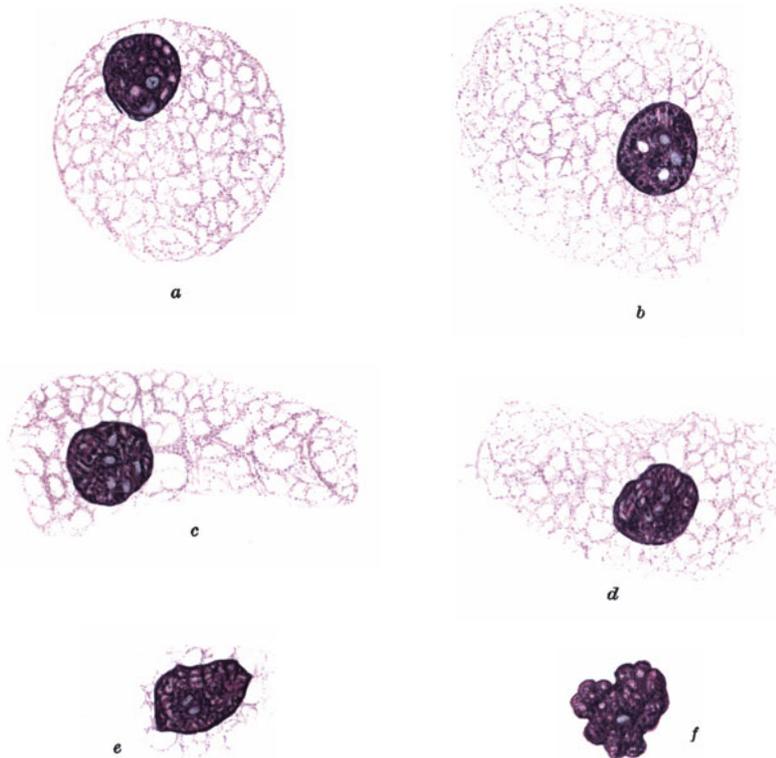


Abb. 12. Große Schaumzellen mit Übergangsstadien zu Kernschollen (1000mal vergrößert). a Vollständige Schaumzelle (Totenaortablut). Zellgröße 31 : 32 μ . Kern mit Nucleolen. b Vollständige Schaumzelle. Zellgröße 35 : 38 μ . Kern mit Nucleolen und Vakuolen. c und d Schaumzellen in Auflösung. Kern mit Nucleolen. e Kern mit Nucleolen und Vakuolenkranz. f Kernscholle, geplatze Kernmembran. Nucleolen. b—f wieder: Fingerbierenblut.

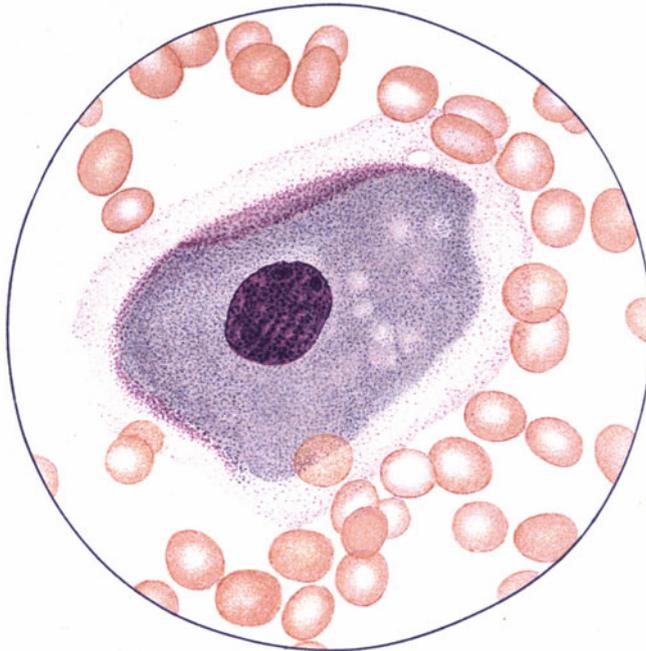


Abb. 10. Zellgröße 45 : 62 μ . Der Kern mit Nucleolen. Protoplasma mit innerer und äußerer Zone. Vereinzelte Vakuolen. 1250mal vergrößert.

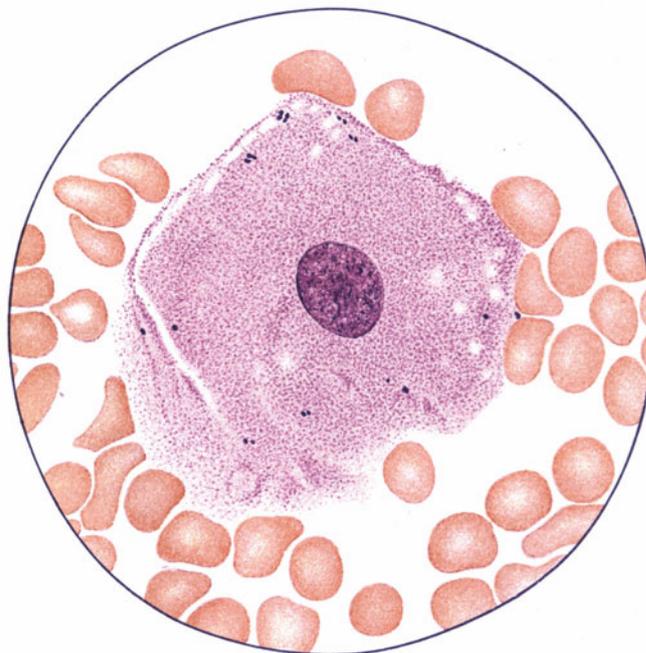


Abb. 11. Zellgröße 43 : 52 μ . Kern ohne Nucleolen. Keine Zonenunterteilung des Protoplasmas. Kokken, zerstreut, dunkelblau. 1250mal vergrößert.

Abb. 24. Gehirn (Scharlach-Diacetin). Deutlicher färberischer Unterschied im Verhalten der Einschlüsse der Gehirnzellen (Glia, Ganglienzellen) zu den Einschlüssen in Gefäßwandzellen. Blutausstriche: Färbung nach MAY-GRÜNWARD-GIEMSA, Fingerbeerenblut des NIEMANN-PICK-Falles.

Abb. 15. Leber (Trichrom-Masson). Starke cirrhotische Umwandlung und Bindegewebsvermehrung, feine Rundzellinfiltrate, überall starkes Vorherrschen an Schaumzellen. Einzelne Capillaren von diesen fast völlig ausgekleidet. Deutliche Umwandlung des Parenchyms.

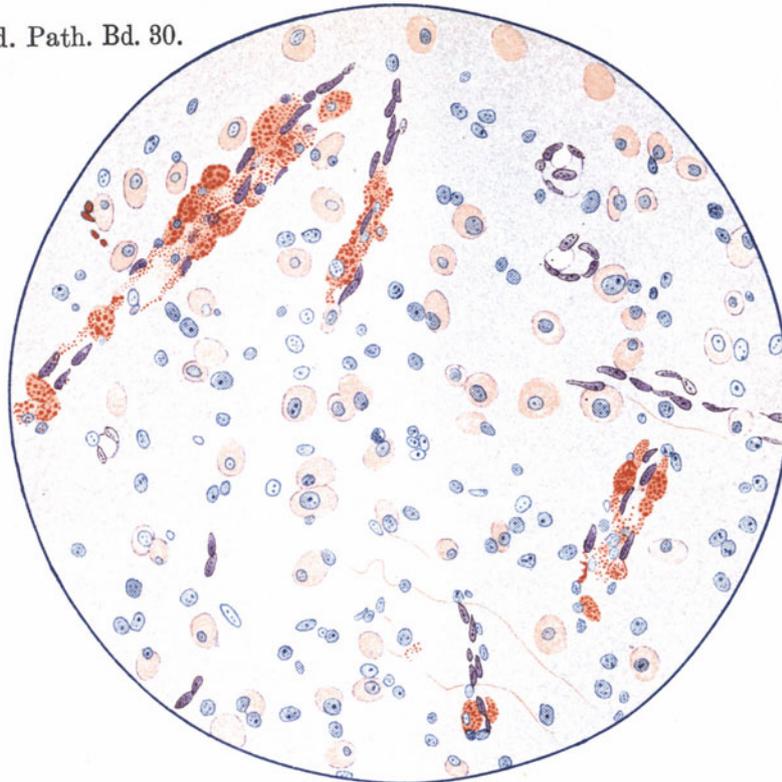


Abb. 24.

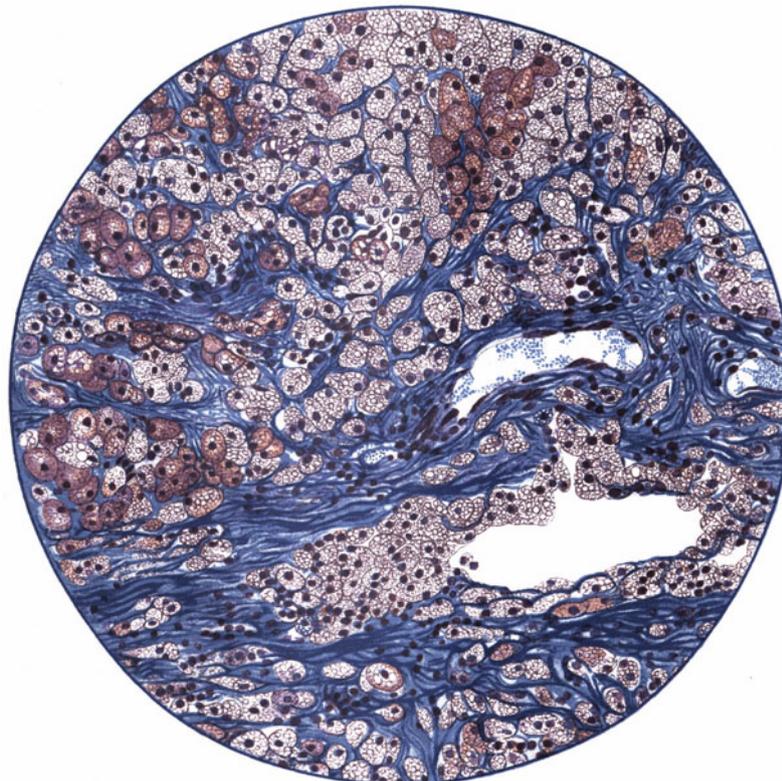


Abb. 15.