

(Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Bonn und der Städt. dermatolog. Klinik Wuppertal-Elberfeld.)

Über hepatosplenomegale Lipoidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut.

Von
M. Bürger und O. Grütz.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Juli 1932.)

Die Kasuistik derjenigen primären Störungen des Fett- und Lipidstoffwechsels, welche mit klinischen Veränderungen an den inneren Organen einhergehen, ist eine relativ kleine. Das Interesse an diesen Störungen ist auf der einen Seite durch die organanalytischen Untersuchungen von *Lieb*¹, *Pick*², *Epstein* und *Lorenz*³ genährt worden, welche den Versuch gemacht haben, nach dem Ergebnis ihrer chemischen Analysen eine Systematik der allgemeinen Lipoidosen zu geben. Danach werden folgende Gruppen unterschieden:

1. Die phosphatidzellige Lipoidose vom Typus *Niemann-Pick* „(Lecithin)“.

2. Die cerebrosidzellige Lipoidose vom Typus *Gaucher* (Kerasin).

3. Die cholesterinzellige Lipoidose vom Typus *Schüller-Christian-Hand* (Cholesterin und seine Ester).

4. Cholesterinzellige Xanthomatosen und Xanthelasmen an Haut, Schleimhäuten und inneren Organen (häufig mit Zuckerkrankheit oder Gelbsucht vergesellschaftet).

Gerade die als Schüller-Christian-Handsches Syndrom beschriebene Krankheitsgruppe hat ein starkes klinisches Interesse wachgerufen wegen der bei manchen Fällen auftretenden Zwischenhirnsymptome, die als sekundäre Zeichen der gewaltigen Lipoidablagerungen in die Dura mater zu deuten sind.

Eine weitere große Klasse von Störungen des Lipidstoffwechsels darf unter dem Begriff der *essentiellen Xanthomatosen* zusammengefaßt werden¹⁵. Wir möchten darunter alle diejenigen Fälle von Xanthomatose und xanthomatoseähnlichen Hauterscheinungen verstanden wissen, welche nicht infolge von Störungen des Kohlehydratstoffwechsels (diabetogene Xanthomatosen) oder Störungen der Leber (cholämische

Xanthomatosen) zustandekommen. Ein tieferes Eindringen in das Wesen der essentiellen Xanthomatosen wird erst dann gelingen, wenn sich die Untersuchungen nicht mehr wie bis vor kurzem auf die klinischen und histologischen Veränderungen der Haut beschränken, sondern auch den ihnen offenbar zugrunde liegenden *primären* Störungen des Fett- und Lipoidstoffwechsels gerecht werden. Erst die kombinierte Anwendung klinischer, histologischer und physiologisch-chemischer Methoden wird für die Frage nach der Genese der eigentümlichen Veränderungen der Haut und Schleimhaut bei Fällen der von uns sog. *essentiellen Xanthomatosen* diskutables Material beitragen. So haben Untersuchungen der letzten Jahre über Xanthomatosen vom stoffwechselfathologischen Standpunkt aus uns Erscheinungen verständlich gemacht, die bisher sehr widerspruchsvoll erschienen, wie z. B. die teils festgestellte Hypercholesterinämie und die in anderen Fällen beobachtete, dazu in scheinbarem Widerspruch stehende Hypocholesterinämie bei essentiellen Xanthomatosen (siehe hierzu *Schaaf*⁴).

Ob es möglich sein wird, nach rein chemischen Gesichtspunkten, wie *Epstein* und andere das versucht haben, oder nach cellularpathologischen Unterschieden eine strenge Systematik in das immer noch wachsende Gebiet der allgemeinen Lipoidosen einzuführen, erscheint uns fraglich. Wir möchten im folgenden unsere Beobachtungen unter dem Gesichtspunkt der Pathologie der Fettorgane vortragen, indem wir versuchen, ausgehend von den Vorstellungen *F. Wassermanns* über Entwicklung, Bau und systematische Stellung des sog. Fettorgans, die pathologischen Erscheinungen einer generalisierten Lipoidose zu verstehen und eine Brücke zu schlagen zu den experimentellen und klinischen Befunden bei starker Beanspruchung des sog. reticuloendothelialen Stoffwechselapparates infolge primärer oder sekundärer Überlastungen des Blutes mit Fetten und Lipoiden. Wie weit und wie regelmäßig bei den viel häufiger beobachteten Xanthomatosen der Haut die *inneren* Organe beteiligt sind, entzieht sich aus begrifflichen Gründen unserer genaueren Kenntnis.

Nach den vorliegenden experimentellen Erfahrungen über Cholesterinsteatose beim Kaninchen liegt es nahe, daran zu denken, daß, wenn es überhaupt zu Xanthomatose der Haut und Schleimhäute kommt, in mehr oder weniger hohem Grade auch die inneren Organe, speziell das reticulendotheliale System, an diesen sog. Speichervorgängen beteiligt sind. Unter den hier entwickelten Gesichtspunkten erscheint es verständlich, daß bei geschärfter Aufmerksamkeit immer mehr Fälle mit Störungen des Fettstoffwechsels gefunden werden, welche einerseits die Zeichen einer allgemeinen sog. Hautxanthomatose erkennen lassen, andererseits — wenn auch nicht in allen Stadien der Krankheit — klinisch die Mitbeteiligung innerer Organe, besonders der

Leber und Milz, verraten. Um hier größere Sicherheit zu gewinnen, ist es vor allem nötig, das *primum movens* des ganzen Geschehens, nämlich die Störung des Fettstoffwechsels durch entsprechend angeordnete Belastungsversuche zu erweisen.

Wir teilen nachstehend einige gemeinsame Beobachtungen der letzten Jahre mit, die uns diese Gedankengänge nahegelegt haben, und die vielleicht neues Material für die Diskussion der von uns aufgeworfenen Fragen liefern.

Fall 1. Emil B., 12 Jahre alt.

Eltern und 6 Geschwister gesund und frei von Hauterscheinungen. Von Stoffwechselstörung nichts bekannt. Die Eltern sind Blutsverwandte, und zwar sind der Vater der Mutter und die Mutter des Vaters Geschwister. Aus der Ehe stammen 7 Kinder im Alter von 4—26 Jahren. Unser Patient ist der drittjüngste. Im 1. Lebensjahr traten zuerst gelbe, hirsekorngroße Tumoren von derber Konsistenz an den Wangen, den Streckseiten der Arme, an den Nates, an den Knien, Hand- und Fußflächen auf. Vor 5 Jahren Bruchoperation links, vor 1 Jahr „Milz-erkrankung und Nierenentzündung“. Zuletzt bei einem Dermatologen in Behandlung, der ihn unter der Diagnose „Epithelioma adenoides“ einwies, nachdem der Versuch der Abtragung der Tumoren mit Thermokauter, sowie Röntgenbestrahlung (jede Gesichtshälfte 1 HED. bei 0,5 Aluminiumfilter) — ohne Erfolg — vorgenommen war.

18. II. 1931. *Befund:* Mittelgroßer, normal gebauter Knabe mit etwas aufgetriebenem Leib, ziemlich breitem Thorax, anscheinend normalem Knochenbau, ohne irgendwelche auffällige Konfiguration bei Betrachtung von vorn, während bei der Betrachtung von der Seite wiederum eine gewisse Auftreibung des Leibes und Breite des Thorax festzustellen ist (siehe Abb. 1). Größe 1,35 m, Gewicht 28½ kg.

Auf der leicht bräunlich pigmentierten *Haut* außerordentlich auffallende Erscheinungen, von denen vorwiegend betroffen sind: Gesicht (Abb. 1 u. 3), obere und untere Extremitäten (Abb. 2), während der Stamm sie nur in sehr geringem Grade aufweist. Sie bestehen aus gelbrötlichen bis hellgelben Knötchen, die mehr oder minder stark über das Hautniveau prominieren (Abb. 3), teils einzeln, teils in Gruppen von 4—10 Effloreszenzen angeordnet und an der Peripherie von rötlichen oder bräunlichen, allmählich in die normale Haut verlaufenden Säumen umgeben sind. Diese Knötchen, welche auf Glasdruck elfenbeinartig durchscheinende gelbe Infiltrate erkennen lassen, lokalisieren sich am dichtesten an beiden Wangen (Abb. 1 u. 3) im Verlauf der Kieferäste, sodann vorwiegend an den Streckseiten beider Ober- und Unterarme (Abb. 2), an beiden Nates, sowie an den Streckseiten der Knie um die Kniescheiben herum. In geringerer Aussaat finden sich stecknadelkopf- bis reiskorngroße vereinzelte Effloreszenzen verstreut am Stamm, an den Waden, an der Stirn und um die Mundpartien herum. Behaarter Kopf, Handteller vollkommen frei, die Fußsohlen zur Zeit ebenfalls. Nach Aussage der Eltern waren in früheren Jahren auf den Fußsohlen auffallende narbenartige Stränge vorhanden, die in der Folgezeit spontan wieder verschwanden. An den Beinen findet sich zur Zeit nur, abgesehen von den oben an den Waden und Knien bereits konstatierten Veränderungen, am lateralen rechten Fußrand eine Gruppe von 4—5 gelbrötlichen, ziemlich flachen Knötchen und an der Endphalange der 2. linken Zehe eine konfluierende Xanthomknötchengruppe von gelber Farbe. Innerhalb der am stärksten von den Knötcheneffloreszenzen befallenen Hautgebiete finden sich teils einzelne, teils gruppiert zwischen den Knötchen liegende

weiße, hirsekorngroße Närbchen und — besonders auffallend über den Ellenbogen und am lateralen Rande der Arme in Höhe der Ellenbogen — unregelmäßig strangartige, in der Hauptsache in der Längsachse verlaufende keloidartige, teilweise auch weichere Narbenstränge, die über die Haut, ganz ähnlich wie bei Keloiden, stark prominieren (Abb. 2). Indessen finden sich in der Verlängerung dieser übrigens teilweise stark braunpigmentierten Narbenzüge auch weitere linear angeordnete Narben *im Niveau der Haut liegend* und im wesentlichen



Abb. 1. Fall 1.



Abb. 2. Fall 1.

den vorhin beschriebenen flachen Närbchen ähnelnd. Über die Entstehung dieser vermutlichen Narben ist etwas Näheres nicht zu erfahren, sicher ist nur, daß sie ihre Ursache nicht in Traumen haben, über die weder bei den Eltern noch bei dem Jungen selbst irgendwelche Erinnerung besteht, sondern daß diese Narben in irgendeiner Weise mit dem Wesen des Krankheitsprozesses verbunden sind. Einzelne dieser Knötchenefloreszenzen zeigen in der Peripherie und im Untergrund akut entzündliche Erscheinungen, deren immer schubartig wiederholtes Auftreten auch bei der weiteren Beobachtung des Krankheitsfalles sich bestätigt. Nach Aussage des Patienten folgt auf diese akute Entzündung gewöhnlich eine Lockerung der Basis der Knötchen, die der Junge dann häufig abkratzt. Es handelt

sich also dabei vermutlich um eine Art von Demarkierungs- oder Abstoßungsvorgang der Knötchen auf „natürlichem Wege“.

Nägel der Hände und Füße, sowie die Sehnen der Muskeln anscheinend normal.

Schleimhäute: Von Anfang an fiel eine eigenartige Heiserkeit auf. Mund- und Rachenschleimhaut aber frei. Nach 3wöchigem Krankenhausaufenthalt stellte sich indessen auch auf der Unterlippe eine später zu beschreibende knotige Infiltratbildung ein.

Die *Drüsen* sind cervical beiderseits in Erbsengröße, ziemlich derb und einzeln abgrenzbar palpabel, in gleicher Weise auch inguinal; kubital und an anderen Regionen sind sie nicht palpabel.

Innere Organe. Herz normal. Lungen normal.

Bauch: Leber überragt den rechten Rippenbogen um 4 Querfinger. Der Rand ist nicht scharf begrenzt, keine Druckempfindlichkeit, keine Knotenbildung tastbar. Milz ist erheblich vergrößert, stets am unteren Rande des Rippenbogens palpabel. [Der untere Milzpol ist zur Zeit der starken Milzvergrößerung etwa 3 Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar (Abb. 1). Milzmaße 9×14 cm.]

Temperatur ständig normal. *Urin:* Eiweiß, Zucker negativ, Urobilinogen negativ. *Blutzucker* am 20. II. 1931 = 0,05 mg%. *Blutbild:* Hb. 100%, Erythrocyten 5,5 Mill., Leuk. 7200. F.-I. 0,9, Polym. 50%, gr. Lymph. 5%, kl. Lymph. 33%, Eos. Leuk. 4%, Mono. 6%, Übergangsf. 1%, Myeloc. und Normobl. je $\frac{1}{2}$ %.

26. II. 1931. Wiederholung der Blutzählung ergibt 4,9 Mill. Erythr., 12000 Leuk. Prozentuale Verteilung der Blutformen im wesentlichen die gleiche wie vorher.

27. II. 1931. 1. *Blutentnahme:* Nüchtern nach vorausgegangenem 12stünd. Fasten, dann 8 Uhr morgens Belastung mit 2,5 Cholesterin. purum, gelöst in Olivenöl 50,0 und einigen Tropfen Ol. menth. pip.

2. Blutentnahme, 50 ccm, 4 Stunden nach Belastung.

3. „ 50 „ 8 „ „ „

4. „ 50 „ 24 „ „ „

Ergebnisse der Blutanalysen siehe Tabelle.

Schon bei der Entnahme im nüchternen Zustande fällt die *fast momentane Abscheidung eines dicken, rahmartigen, weißgelblichen, völlig undurchsichtigen Serums* auf. Die gleiche Beschaffung weisen auch alle späteren Blutproben auf.

17. II. 1931. Probeexcision vom linken Oberarm (siehe unten).

3. III. 1931. Entfernung von etwa 60—80 Knötchen, größtenteils nach vorausgegangener subcutaner Novocain-Infiltrationsanästhesie, mit dem scharfen Löffel zum Zweck der chemischen Tumoranalyse. Sehr auffallend war dabei das Hervorquellen von gelbrotem, schaumig aussehendem Blut aus den Stichöffnungen und den durch Abkratzen der Knötchen mit dem scharfen Löffel hervorgerufenen Erosionswunden der Haut. *Blutzucker* 0,05 mg% am 29. II. 1931. *Blutsenkung* am 27. II. 1931 nach Linzenmeyer 85 Minuten (normal 2 Stunden), entspricht Westergreen 20 mm in 1 Stunde.

11. III. 1931. Leberbelastung mit Galaktose, 30 g in 1 Tasse Kaffe nüchtern. Nach den ersten 6 Stunden ausgeschiedener *Urin:* Keine Zuckerausscheidung. Bis zur 12. Stunde ausgeschiedener *Urin:* auch ohne Zucker.

15. III. 1931. Es fällt auf eine *starke Schwellung der Axillardrüsen*. *Überraschenderweise hat auch eine akute Milzschwellung sich eingestellt, die Milz überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger und ist derb und scharfrandig fühlbar. Auch die Leberschwellung hat zugenommen.*

16. III. 1931. *Fettfreie Diät seit gestern.* Blutdruck R.-R. 102/60.

17. III. 1931. Nachdem bereits am 14. III. ein gelbes xanthomatöses Knötchen auf der Unterlippe im Bereich der Schleimhaut in Erscheinung getreten war, bildete sich in den letzten beiden Tagen in dessen Umgebung ein etwa zehnpfennig-

stückgroßes, *derbes Infiltrat in der Unterlippe*, das heute morgen noch verstärkt erscheint und die Unterlippe rüsselartig vorwölbt (Abb. 3). Über diesem Infiltrat sind Rhagaden entstanden, aus denen ein rahmartig weißes Serum hervorquillt. Die Schleimhaut über dem Infiltrat ist weißlich und scharf vom normalen Schleimhautrot abgegrenzt. Bei der Palpation erweist sich das Infiltrat ziemlich *derb*, fast wie ein Primäraffekt. *Urin*: Eiweiß +, Urog. —. *Sed.*: Einzelne Leuk. und Erythr., keine Nierenelemente.

18. III. 1931. Kehlkopfuntersuchung: Das linke Stimmband schleift nach. Eine Ursache dafür ist nicht erkenntlich. Es wird vermutet, daß unter dem Stimmband vielleicht ein Xanthomknötchen oder ein Stimmbandpolyp sitzt. Die übrige Schleimhaut von Rachen und Kehlkopf o. B. *Leberbelastung* mit Lävulose 70 g nüchtern in 1 Tasse Kaffee. Resultat: Urinprobe 1 (nach 2 Stunden) 0,029% Zucker, Probe 2 nach weiteren 2 Stunden zuckerfrei, Probe 3 nach weiteren 2 Stunden zuckerfrei.

21. III. 1931. *Blutzuckerbestimmung* 0,07 mg%. *Blutbild*: 96% Hb., 4,8 Mill. Erythr., 8000 Leuk., polym. Neutr. 52%, gr. Lymph. 4%, kl. Lymph. 37%, Eos. Leuk. 3%, Mono. 2%, Übergangsf. 1%, Myeloc. 1%.

Das Infiltrat der Lippe ist heute fast völlig wieder zurückgebildet; Milzschwellung erheblich zurückgegangen (vermutlich unter der Wirkung der fettfreien Diät).

22. III. 1931. Eine Blutentnahme zeigt ebenfalls eine Abnahme der Lipämie, das Serum ist weniger dick und rahmartig und dünnflüssiger.

24. III. 1931. *Augenhintergrund* im ganzen etwas grau, die Gefäßzeichnung, besonders die feinere, verwaschen. Arterien und Venen schwer voneinander zu unterscheiden. Die Farbe der Gefäßzeichnung eigenartig lachsfarben. Bei der Betrachtung im rotfreien Licht im Ophthalmoskop erscheinen die Gefäße als helle Stränge im Gegensatz zum Normalen, bei dem sie dunkel erscheinen. Es handelt sich offenbar um einen Fundus lipämicus. Blutdruckuntersuchungen in der Zeit vom 17. bis 21. III.: R.-R. 110/70, 105/65.

26. III. 1931. *Kehlkopf*: Das linke Stimmband bleibt wieder zurück, in der Nähe des linken Aryknorpelgelenks hirsekorngroßer, grauweißlicher Wulst, nicht scharf abgegrenzt, den kleinsten Hautefflorescenzen an der Wange ähnelnd (Nachuntersuchung am 30. III. bestätigt den Befund).



Abb. 3. Fall 1.

27. III. 1931. Milzschwellung wieder etwas stärker geworden.

31. III. 1931. *Röntgenaufnahmen* des ganzen Skelets: An den Femurenden auffällig grobe Jahresringe, die auf Stoffwechslstörungen während der ganzen Wachstumsperiode hindeuten. Auch an der Metaphyse der Tibia fanden sich auffallend dichte und enggestellte und gehäufte Jahresringe. Schädeldach dünn, Impressiones digitatae vermehrt und vertieft. Hypophyse o. B. An den Schläfenbeinschuppen weichen die Impressiones digitatae bestimmt von der Norm ab. Die Milzschwellung erscheint geringer, es besteht der Eindruck, als wenn auch an den Tumoren des Gesichts und der Arme eine Rückbildung einsetzte.

2. IV. 1931. *Gestern wurde ein neues Knötchen von harter Konsistenz und gelber Farbe auf dem Lippenrot der Unterlippe festgestellt*; im übrigen neue Erscheinungen nicht beobachtet. Eine vorübergehende Fettbelastung vom 28. III. bis 31. III. wirkte sich im Hinblick auf den inneren Organbefund nicht nachweislich aus. Am 6. IV. jedoch erscheinen um Augenbrauen und Mund stecknadelkopf-große neue kleine Knötchen.

7. IV. 1931. Leberschwellung weiter stark zurückgegangen, Milz kaum palpabel. *Excision mehrerer Hautknötchen vom Unterarm* (Untersuchungsbefund siehe später). Im übrigen wird die Therapie mit fettarmer Diät fortgesetzt, vorübergehend auch Höhensonnenbestrahlung. In dem periodisch regelmäßig untersuchten Urin wechseln negative mit schwach positiven Eiweißbefunden ab; im Sediment meistens einige Leuk., gelegentlich auch hyaline Zylinder und Nierenepithelien.

20. IV. 1931. Milz in der Zwischenzeit ganz abgeschwollen, jedenfalls eine Milzschwellung palpatorisch überhaupt nicht mehr nachweisbar. Dagegen ist die Leberschwellung wohl noch gerade feststellbar, aber im Verhältnis zu früher ebenfalls stark zurückgegangen. Die in regelmäßigen Abständen vorgenommenen Blutuntersuchungen bewegen sich in annähernd konstanten Werten, die von den anfangs mitgeteilten nur unwesentlich abweichen.

28. IV. 1931. Milz heute wieder deutlich palpabel.

4. V. 1931. Milz und Leber nicht mehr palpabel. Blutdruck wiederholt geprüft R.-R. 102/60, 105/65, 100/60. Die Hauterscheinungen gehen in letzter Zeit merklich zurück, die einzelnen Knötchen im Gesicht, Knien und Nates verschwinden, andere werden kleiner.

22. V. 1931. Seit fast 3 Wochen sind Milz und Leber völlig zur Norm zurückgebildet. Eine früher vorhanden gewesene Schwellung der Axillardrüsen ist ebenfalls verschwunden. Alle übrigen Drüsenregionen ebenfalls normal.

17. VI. 1931. *Grundumsatzbestimmung 118%**, eine im Anfange der klinischen Beobachtung vorgenommene hatte 120% ergeben.

19. VI. 1931. Nach einer 10 Wochen hindurch streng fortgeführten fettarmen Diät wird heute wieder im nüchternen Zustande 50 ccm Blut zur chemischen Untersuchung entnommen. Schon makroskopisch erscheint das Serum nicht mehr so rahmartig wie früher, sondern mehr milchig und dünnflüssiger. Immerhin übertrifft es auch jetzt noch beim äußeren Anblick die stärksten Grade von physiologischer Lipämie.

30. VI. 1931. Nochmals Blutentnahme nüchtern 50 ccm zur chemischen Untersuchung. (Analysen siehe Tabelle.)

Mehrfache Versuche der letzten Zeit, auf der Haut experimentelle Knötchenbildung durch Traumen oder Reizung der Haut zu provozieren, schlugen fehl. Weder durch Scarifizieren noch durch chemische Irritation der Haut durch Chrysarobinapplikation konnte eine Knötchenbildung erzielt werden. Eine gewisse Tendenz zu urticarieller Reaktion der Haut auf Reibung und gelegentlich auch auf un-

* $O_2 = 2,27$; $CO_2 = 2,29$; R. Q. = 1,0294; Ist-Cal. = 1486; Soll-Cal. = 1252,5 = 118,64%.

bekannte Ursachen hin blieb auffallend. Dermographismus bestand jedoch nicht. Auch früher vorgenommene Versuche, durch subcutane Injektion von 5proz. Cholesterinlösungen in *Ol. olivarium* lokale Knötchenbildung analog denen des Krankheitsprozesses zu erzeugen, schlugen fehl, da die injizierte Masse offenbar aufgenommen wurde und ebenso schnell wie bei Kontrollpersonen spurlos nach 2—3 Tagen resorbiert war. Von Excisionen der Injektionsstellen wurde daher abgesehen.

29. VII. 1931. Der Junge wurde, nachdem er schon vorher vorübergehend entlassen werden mußte, am 29. VII. 1931 auf Drängen der Eltern aus der klinischen Beobachtung entlassen. Es hatte sich jedoch in den letzten Wochen ein sehr überzeugender Einfluß der streng fettarmen Ernährung auf die Hauterscheinungen herausgestellt, insofern als die (den Jungen besonders stark bedrückenden) Knoten im Gesicht fast völlig verschwunden waren, desgleichen die Knoten an den Knien; am Gesäß und an den Armen ist die Rückbildung bisher zwar noch keine vollständige, aber doch eine sehr weitgehende, so daß zu erwarten ist, daß bei Fortsetzung der fettarmen Ernährung auch mit Abheilung der Restknoten zu rechnen ist. An der Abheilung der Milz- und Leberschwellung bis zur Norm hat sich bis zur Entlassung nichts geändert.

Neuaufnahme am 19. VIII. 1931. Patient hat noch weiter fettfreie Diät erhalten.

Klinische Untersuchung: Milz und Leber nicht palpabel. *Drüsen o. B.* *Haut:* Keine neuen Xanthomknötchen, die alten sind nur noch in Resten vorhanden.

20. VIII. 1931. 8 Uhr 1. Blutentnahme nüchtern, unmittelbar darauf Belastung mit 2,5 g Cholesterin in 50,0 *Ol. olivarium*. 12 Uhr 2., 16 Uhr 3. Blutentnahme von je 50 ccm.

21. VIII. 1931. 8 Uhr 4. Blutentnahme von 50 ccm. Analysen siehe Tab.

22. VIII. 1931. *Urin:* Eiweiß \pm , Sed.: o. B., Esbach $\frac{1}{4}$ Prom. Sed.: Einzelne Erythr. Bei Wohlbefinden entlassen.

11. IX. 1931. *Nachuntersuchung:* Hat bisher immer streng fettfreie Diät erhalten. Die Knötchen im Gesicht, an den Armen und Knien bis auf geringe Reste fast völlig verschwunden. Ebenso an den Nates. Auch der Xanthomherd an der linken 2. Zehe ist in Rückbildung begriffen, er ist weicher geworden, die Haut darüber ist besser faltbar.

Milz und Leber nicht mehr vergrößert.

Urin: Eiweiß negativ, Urobilin negativ, Sediment o. B.

8. XII. 1931. *Nachuntersuchung* (für 3 Tage aufgenommen).

Befund: Patient befindet sich in leicht reduziertem Ernährungszustand. Subcutanes Fettgewebe, vornehmlich das der Bauchdecken und Nates reduziert. An Gewicht hat Patient nur 0,4 kg abgenommen; er gibt an, daß es ihm gesundheitlich sehr gut ginge, auch in den verflossenen 4 Monaten habe er nur eine geringfügige Grippe durchgemacht. Er habe sich strengstens der fettarmen Diät unterzogen. Seit etwa 2 Monaten seien die Reste der kleinen Geschwülste auf der Wange, auf beiden Nates und beiden Ellenbogen deutlich zurückgegangen; Kopfhair kurz geschoren ohne besondere fettige Absonderung, Kopfschwarte leicht schuppig, sonst o. B.

Abdomen: Fettpolster reduziert; Leber 2 Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens palpabel, von ziemlich derber Konsistenz, nicht höckerig, kein nachweisbarer Milztumor.

Augenspiegelbefund: Im roten Licht ist die Farbe der Gefäßzeichnung des Augenhintergrundes immer noch lachsfarben (und nicht blutrot wie beim Normalen); aber bei Betrachtung im rotfreien Licht erschienen früher die Gefäße als helle Stränge auf dem Untergrund, während jetzt die Gefäße als beträchtlich dunklere Stränge als der Untergrund erkennbar sind (normale Gefäße erscheinen,

wie eine Untersuchung an einer Kontrollperson ergibt, im rotfreien Licht des Ophthalmoskopes ganz dunkel, fast schwarz). Der Augenhintergrundsbe fund hat sich also deutlich einem Normalbefund angenähert.

Extremitäten und Gelenke frei.

Haut: Im ganzen glatt, guter Turgor, kein positiver Dermographismus. Verändert ist die Haut folgender Körperstellen: Auf beiden Wangen, und zwar vom oberen Ohr rand bis etwa zur Mitte des Unterkieferwinkels reichend, in einer Ausdehnung von etwa 3 Querfinger Breite sieht man mehrere braun pigmentierte, das Niveau der gesunden Haut etwa $\frac{1}{2}$ mm überragende, leicht infiltrierte Närbchen, Hautveränderungen gleicher Art finden sich auf der Streckseite beider Knie, auf der Streckseite der Ellenbogen und auf den Nates.

Zu bemerken ist, daß vor allen Dingen an den Ellenbogen ein völliger Rückgang der im August noch deutlich vorhandenen Knötchenreste zu beobachten ist. Auch die narbigen Veränderungen sind von weicherer Konsistenz als im August. An den Knien sind ebenfalls nur noch die Überreste alter xanthomatöser Knötchen zu erkennen. Auf beiden Nates pigmentierte, leicht infiltrierte, narbenartige Infiltration.

Blutbild: Hbg. 105%, Erythr. 4 Mill., F.-I. 1,09, Leukoc. 7000, Stab., Segm. 54%, Lymph. 37%, Eosino. 4%, Mono. 3%, Überg. 1%, Myeloc. 1%.

1) 8 Uhr früh Entnahme von 50 ccm Blut nüchtern, darauf Cholesterinbelastungsprobe mit Cholesterin 2,5, Ol. menth. pip. gtt. III, Ol. oliv. ad 50,0.
2) 12 Uhr Entnahme von 50 ccm Blut. 3) 16 Uhr Entnahme von 50 ccm Blut.

9. XII. 1931. 4) 8 Uhr früh abermals 50 ccm Blut. Analysen siehe Tabelle.

8. III. 1932. *Nachuntersuchung*: Gesicht, Arme, Knie, Nates frei von Xanthomknötchen. An den Stellen, wo früher Knötchen saßen, sieht man nur bräunliche Flecken oder feine weißliche Narben, teils weicher, teils derber. Auf Glasdruck keine gelben Einlagerungen mehr erkenntlich. Der Junge ist ziemlich mager geworden, hat streng fettfrei gelebt. *Leber* und *Milz* palpatorisch nicht mehr vergrößert.

Neue Belastungsprobe: 8 Uhr früh nüchtern Entnahme von 50,0 ccm Blut. Dann 2,5 g Cholesterin auf 50,0 Ol. oliv. 12 Uhr Entnahme von 50 ccm Blut. 16 Uhr Entnahme von 50 ccm Blut.

9. III. 1932. 8 Uhr Entnahme von 50 ccm Blut. Analysen siehe Tabelle. *Blutstatus* Hb. 105%, Erythr. 5,2 Mill., F.-I. 1, Leuk. 5700, Polym. 49%, Lymph. 40%, Eos. 6%, Mono. 4%, Basoph. 1%. Entlassung.

Klinische Zusammenfassung.

Es handelte sich also um eine vorwiegend an der Haut des Gesichts, der Extremitäten und Nates lokalisierte, knötchenförmige Xanthomatose mit zeitweiser Beteiligung der Schleimhäute der Lippe und des Kehlkopfes bei gleichzeitigem Bestehen von Leber- und Milzschwellung. Der Augenhintergrund ließ einen typischen Fundus lipämicus erkennen. Das im Laufe eines Jahres wiederholt untersuchte Blut erwies sich stets als schwer verändert im Sinne einer hochgradigen Lipoidämie, über deren Natur die später zusammenfassend mitgeteilten Analysenergebnisse Aufschluß geben. Durch eine konsequent durchgeführte fettarme Ernährung konnten die xanthomatösen Hauterscheinungen und ebenso die Hepatosplenomegalie klinisch zu völliger Rückbildung gebracht werden. *Auffallend ist die Hypoglykämie.*

Histologischer Befund.

18. II. 1931. Excision eines Hautstückchens mit mehreren unregelmäßig angeordneten hirsekorngroßen Knötchen am linken Oberarm. Fixierung teils in Sublamin-Alkohol (Paraffineinbettung), teils in Formol (Gelatineeinbettung). Die Paraffinschnitte ergaben folgenden Befund: Epidermis in der Nähe der Knötchen normal, über den Knötchen selbst ist der Papillarkörper verstrichen, die Epidermis mitunter leicht verbreitert, aber dort, wo die Knötchen voluminöser sind und von der Tiefe her stark gegen die Epidermis sich vorwölben, mitunter bis auf ganz wenige Zellschichten verdünnt, so daß dort die Knötchen die Epidermis offenbar

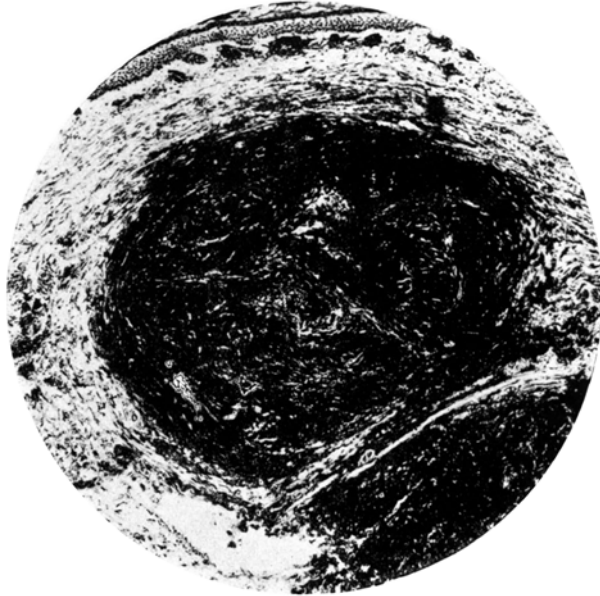


Abb. 4, Fall 1. Xanthomat. Hautknoten. Formal-Gelatine. Fettfärbung: Sudan III-Hämatoxyl. Fett schwarz. (Zeiss, Obj. A. Homal II, Vergr. 80 mal.)

leicht zu durchbrechen vermögen. In der Cutis sieht man runde, knotenförmig eingelagerte Konglomerate von ziemlich kernreichem, durch erhöhte acidophile Färbung hervortretendem Gewebe, das an der Peripherie eine fast schalenartige Anordnung zeigt; nach der Mitte der Knoten nimmt die Acidophilie gewöhnlich etwas zu. Die Zellen dieser Herde sind überwiegend spindelförmig oder polygonal mit ziemlich kleinen länglichen und meist scharf tingierten Kernen, in geringer Anzahl finden sich dazwischen Zellen mit größeren und blasseren Kernen, deren Plasma stärker acidophil ist als das gewöhnlicher Bindegewebszellen, das aber seiner Struktur nach meist homogen ist oder nur ein feineres unregelmäßiges Reticulum zeigt. Nur an wenigen Stellen beobachtet man Zellen mit einem angedeutet wabigen oder schaumigen Plasma. Der größte Teil der Herde läßt den Charakter eines Xanthomgewebes vermissen, und besonders die charakteristischen Riesenzellen vom *Toutonschen* Typ fehlen ganz. Der zellige Zusammenhang dieser knotenförmigen Herde ist durch mehr oder minder große Lücken unterbrochen, offenbar sind die Zellen durch die nachfolgend beschriebenen, bei der Alkoholbehandlung der Schnitte ausgefallenen Fettsubstanzen auseinandergedrängt, und

zwar stellenweise so stark, daß mehr oder minder große Hohlräume zwischen ihnen entstanden sind. Sehr deutlich zeigt das die Abb. 5 eines Schnittes von Mallory-Färbung, auf dem die Auseinanderdrängung des Bindegewebes durch die eingelagerten Fettmassen sehr gut erkennbar ist. Im Bereich der Knoten und ihrer Umgebung sind die Blutgefäße etwas erweitert, am Rande der Knoten findet sich wenig kleinzelliges Infiltrat. Plasmazellen fehlen ganz. Das elastische Gewebe ist innerhalb der Knoten völlig zugrunde gegangen.

Fettfärbung an formalinfixiertem Material von excidiertem Hautknoten des Oberarmes:



Abb. 5, Fall 1. Xanthomat. Hautknoten. Alk.-Paraffin. Färbung nach Mallory. (Zeiss, Obj. A. Homal II, Vergr. 40 mal.)

Bei *Sudanfärbung* kann man zweierlei Arten von Fettablagerung bei der ersten Orientierung sofort unterscheiden (siehe Abb. 4):

1. Auf weite Strecken unter der normal breiten und meist nicht auffällig veränderten Epidermis sind die Endothelien und Perithelien der Gefäße des Papillarkörpers mit sudanophilen Substanzen angefüllt, so daß die Gefäße von meistens ziemlich dichten Mänteln sudanophiler Granula, die dann locker in das Bindegewebe der weiteren Gefäßumgebung einströmen, eingeschleudert erscheinen. Stellenweise ist auch an den Gefäßen tieferer Schichten eine Anhäufung sudanophiler Granula in ihrem Verlauf und ihrer Umgebung nachweisbar. Im dazwischenliegenden Bindegewebe finden sich dagegen nur ganz dünn und locker feinste Fettgranula in den Gewebsspalten.

2. Im auffallenden Gegensatz dazu stehen knotige, sehr dichte und scharf umschriebene Zusammenballungen von orangerot gefärbten Fettmassen in der Cutis und Subcutis bis in die Tiefen der Schweißdrüsenknäuel hinein. Stellenweise stoßen zwei derartige Fettknotenmassen mit ihren Rändern breit aneinander, ohne indessen miteinander zu konfluieren, vielmehr bleibt eine streifenförmige,

fibrilläre Bindegewebsabgrenzung an der Berührungsstelle erhalten (Abb. 4). Die Tendenz zu einer bindegewebigen Abgrenzung der größeren Fettdepots ist eine ziemlich augenfällige, eine Feststellung, die vielleicht besondere Bedeutung beansprucht im Hinblick auf den vom Patienten und von uns selbst vielfach beobachteten spontanen Abheilungs- bzw. Abstoßungsvorgang der Knötchen nach außen.

Innerhalb der knotenförmigen Fettansammlungen ist die Fettsubstanz in kleineren und größeren Schollen abgelagert, welche das Bindegewebe fast völlig überlagern und die Kerne der Bindegewebszellen und die Gefäße nur noch wenig

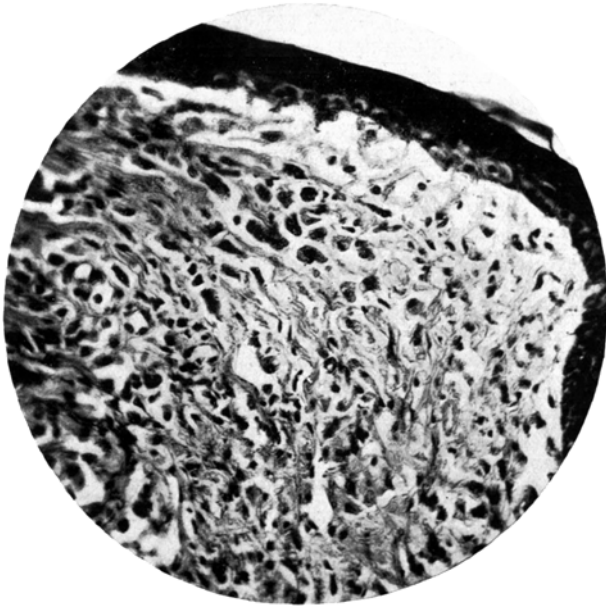


Abb. 6, Fall 1. Xanthomknoten, Randpartie. Alk.-Paraffin. Färbung nach Pappenheim. (Zeiss, Obj. D. Homal II, Vergr. 320mal.)

hervortreten lassen. Auffallend ist auch bei Fettfärbung ein so gut wie völliger Mangel an typischen Xanthomzellen. Man sieht wohl an einzelnen Stellen vergrößerte spindelförmige und mit Fettgranula mehr oder minder reichlich gefüllte Zellen, aber nirgends die charakteristischen geblähten ein- oder mehrkernigen großen Xanthomzellen, wie sie bei typischen Xanthomen meist in dichten Nestern zusammenliegen. Auch in der Umgebung der knotenförmigen Ansammlungen von Fettmassen finden sich interfibrillär als Granula und in Schollen noch reichlich sudanophile Substanzen in lockerer Verteilung, während sie nur spärlich intracellulär in Zellen gespeichert sind, die mehr Fibroblasten als Xanthomzellen ähneln.

Außer diesen Speicherungen feiner Fettgranula in Spindelzellen, die ihre Herkunft wohl von reticuloendothelialen Elementen bzw. Histiocyten herleiten, finden sich keine als typische Xanthomzellen deutbare Gebilde, sondern offenbar als Übergänge zu solchen anzusprechende, bei Panchromfärbung ein ziemlich intensiv rotfärbbares Protoplasma darbietende polygonale Zellen mit oft unregelmäßigen und ziemlich chromatinreichen Kernen. Besonders an den Randpartien der Knötchen fallen Zellen mit einem stark chromatinreichen, oft unregelmäßigen

Kern und — insbesondere bei Panchromfärbung — intensiv färbaren Protoplasma auf, die eine angedeutet wabige Struktur erkennen lassen (siehe Abb. 6). Es sind Zellen, die vielleicht den von *Pick* als Lipoidzellen der Niemann-Pickschen Krankheit beschriebenen Zellen ähneln, bei denen *Pick* übrigens auch nur teilweise eine völlige schaumig-vacuoläre Umgestaltung der Zellen gesehen hat, während ein Teil mehr oder minder homogen und ziemlich stark oxyphil gestaltet war — eben wie in unserem Falle, bei dem der Schaumzellencharakter ja ebenfalls im histologischen Gesamtbild stark zurücktritt (Abb. 6). Wir konstatieren also in unserem Falle abweichend vom typischen Befund beim Xanthoma tuberosum eine überwiegend granuläre und schollige Ablagerung der Fettsubstanzen in den Bindegewebsspalten und in histiocytären Zellelementen, während ein eigentliches „Xanthomgewebe“ in den meisten Knötchen nur andeutungsweise vorhanden war. Dies veranlaßte uns, Knötchen aus anderen Körperregionen zu excidieren und auf das Vorhandensein von Xanthomzellen zu untersuchen. Die meisten der Knoten erwiesen sich wiederum als frei, vereinzelt konnten jedoch wirklich Nester typischer Schaumzellen mit ausgesprochen wabigem Protoplasma gefunden werden, jedoch fehlten Riesenzellen und Toutonsche Zellen wieder ganz. *Auch die zweifellosen Schaumzellen enthielten keine anisotropen Substanzen.*

Die beschriebenen Fettsubstanzen stellen sich in der Sudan-III-Färbung in leuchtend orangeroter Farbe des Neutralfettes dar. Überraschenderweise ergibt jedoch die Färbung mit *Osmiumsäure* eine ganz negative oder nur eine unscharfe in mehr oder minder dunklen Schollen in Erscheinung tretende spärliche, bald hellere, bald dunklere Schwärzung, die sich in ihrer geringen Intensität von dem tiefschwarzen Neutralfett in der Subcutis des gleichen Schnittes ganz erheblich unterscheidet. Der größte Teil der knotigen Fettmassen bleibt durch *Osmiumsäure* ganz ungeschwärzt.

Doppeltbrechende Substanzen sind im Polarisationsmikroskop indessen in diesen knotenartigen Fettdepots überhaupt nicht oder höchstens in Spuren als amorphe Krystalle nachweisbar. Cholesterinkrystalle bzw. die charakteristischen anisotropen Kreuze der Cholesterinester fehlen völlig und konnten in keinem der zahlreichen Schnitte nachgewiesen werden.

Mit *Nilblausulfat* färben sich die Knoten ungleichmäßig blauviolett, stellenweise mit einer etwas rötlicheren Nuance, aber ebenfalls deutlich unterschieden von dem hellrosa gefärbten Neutralfett der tieferen Hautschicht. Um die Gefäße des Papillarkörpers herum ist die Färbung stärker blau wie innerhalb der großen knötchenartigen Fettdepots, wo sie mehr rötlich oder rotviolett auftritt.

Im Hinblick auf das fast gänzliche Fehlen von typischen Xanthomzellen und anisotropen Fettsubstanzen war die Anstellung von Cholesterinreaktionen färberischer Art von besonderem Interesse. Die *Golodetzsche* Reaktion fiel an den Schnitten vollständig negativ aus. Die auf der *Liebermann-Burkhardt*schen Reaktion beruhende Färbung des Cholesterins im Gewebe nach *Bürger-Schultz* (*Schultz*⁵) ergab auch nach mehrtägiger Belichtung der Schnitte und Vorbehandlung mit Eisenalaun in der Hauptsache einen negativen Ausfall, nur an einzelnen Stellen war sie positiv in Gestalt einer schwachen Blaugrünfärbung, während die große Masse der Fettknoten völlig ungefärbt blieb. Dieses Ergebnis war dasselbe bei ganz frischen nur wenige Stunden in Formalin vorfixierten Gewebsschnitten und an länger in Formalin fixiertem und in Gelatine eingebettetem Material.

Danach läßt sich also an Hand der histochemischen bzw. mikroskopischen Untersuchung nicht entscheiden, inwieweit die Fettdepots überwiegend aus Neutralfetten oder aus cholesterinartigen Substanzen bestehen, da keine dieser Färbungen charakteristische oder dominierende

Ausfälle ergibt. Dem entspricht ganz das Ergebnis der *Lorrain-Smith-Dietrich*-Färbung auf Lipoide im engeren Sinne, die ebenfalls nur schwach positive Ausfälle an einzelnen Stellen in kleinen Nestern inmitten der großen Fettknoten ergab, während der größte Teil der eingelagerten Fettsubstanzen negativ reagierte. Auch die Färbung nach *Ciaccio* an besonders zur Anstellung dieser Reaktion excidiertem und fixiertem Material ergab meist negative bzw. nur an einzelnen Stellen zweifelhaft positive Befunde.

Die *Fischlersche* Färbung auf Fettsäuren fiel gänzlich negativ aus.

In Anbetracht des durch die Untersuchungen von *Kaufmann* und *Lehmann*⁶ und *Arndt*⁷) erwiesenen relativ beschränkten Wertes der färberischen Fettdifferenzierungsmethoden dürfen indessen nicht einmal aus positiven, geschweige denn aus negativen Ergebnissen zuverlässige Schlüsse auf die chemische Natur der betreffenden Fettstoffe gezogen werden, deren Zusammensetzung wahrscheinlich von Fall zu Fall starkem Wechsel unterliegt. Es besteht genügend Grund zu der Annahme, daß schon geringe Veränderungen der Mischungsverhältnisse verschiedener Fettstoffe den Ausfall sog. „differenzieller“ Fettfärbungen entscheidend beeinflussen können. Wir versuchten daher durch Untersuchung der *Löslichkeitsverhältnisse* einer Differenzierung der Fettstoffe in unserem Falle näher zu kommen. Es wurden Versuche mit folgenden Fettlösungsmitteln an Schnitten von formalinfixiertem Hautmaterial angestellt, nämlich mit Chloroform, Aceton, Benzinum purissimum, Xylol, Äthylalkohol, Äther, Methylalkohol, Alkohol und Äther gemischt, Schwefelkohlenstoff. Die Schnitte wurden 24 Stunden bei Zimmertemperatur oder 5 Stunden bei 55—60° im Wasserbad in den Lösungsmitteln gelassen und dann mit Sudan und Nilblausulfat nachgefärbt, um die etwa in den verschiedenen Lösungsmitteln ungelöst gebliebenen Substanzen festzustellen. Das Verfahren ergab das unerwartete Resultat, daß es mit keinem dieser neun Lösungsmittel gelang, in Schnitten von formalinfixiertem Material die Fettsubstanzen restlos zu entfernen; es waren zwar Unterschiede im Grade der Fettlöslichkeit in den verschiedenen Mitteln festzustellen, aber es blieb nach jeder Behandlung noch mehr oder minder reichlich sudanophile Substanz in den Krankheitsherden zurück, besonders in den Gefäßendothelien und Perithelien blieb sie zähe haften. Das von Anfang an mit Alkohol fixierte Hautmaterial der Paraffinschnitte zeigte dieses Verhalten nicht, wie vergleichende Untersuchungen ergaben, in denen sich bei nachfolgender Sudanfärbung alle Fettsubstanzen fast restlos entfernt erwiesen. Danach eignet sich formalinfixiertes Material zur Anstellung von Fettlösungsversuchen in Schnitten nicht, offenbar wird durch den Fixierungsprozeß mit Formalin das umhüllende Gewebeweiß so verändert, daß die Lösungsmittel schwer an die Fette herankommen. Es

ist daher für Untersuchung der Löslichkeitsverhältnisse von Fetten an Gewebsschnitten zu fordern, daß sie nur an frischem unfixiertem Material vorgenommen werden. Wir konnten auf diese Weise durch Behandlung mit Äthylalkohol feststellen, daß in diesem die Fettsubstanzen in unseren Schnitten auch in der Kälte bereits völlig gelöst werden. Zu weiteren Löslichkeitsversuchen fehlte es an Gewebsmaterial.

Nach „Abheilung“ der klinischen Symptome an Haut und inneren Organen (Leber und Milz) ergab die histologische Nachuntersuchung eines

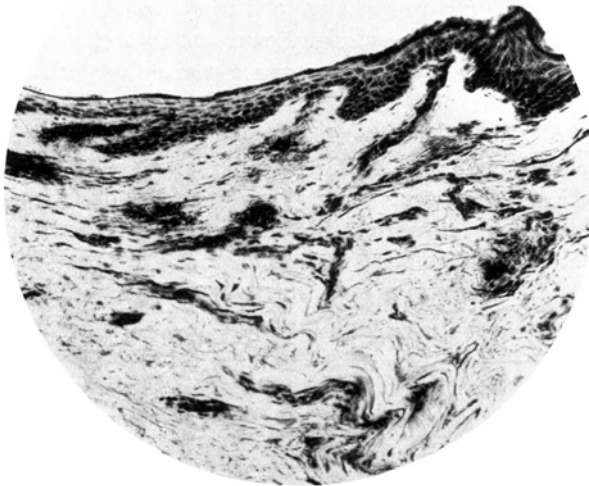


Abb. 7, Fall 1. Xanthomat. Haut nach klinischer Heilung. Formol-Gelat., Fettfärbung Sudan III-Hämatoxyl., die roten Fettsubstanzen erscheinen im Photo schwarz. (Zeiss, Obj. C. Homal II, Vergr. 100 mal.)

am 10. III. 1932 excidierten Hautstückchens aus einem früher xanthomatösen, jetzt „geheilten“ Bezirk des Armes einen sehr interessanten aufschlußreichen Befund: Es sind zwar die knotenförmigen Anhäufungen von Fettmassen in der Cutis bei Färbung mit Sudan III nicht mehr feststellbar und auch xanthomatöses Gewebe findet sich nirgends. Dagegen sind sie Gefäße der oberen und mittleren Cutisschichten von dichten Mänteln sudanophiler Granula eingeschleitet, die besonders an den Papillargefäßen oft in einer auffallenden Dichte anzutreffen sind (Abb. 7 und 8). Innerhalb dieser in ihrer Lagerung offenbar streng an die Gefäße gebundenen Fettsubstanzen lassen sich bei stärkeren Vergrößerungen einzelne, teils endotheliale, teils adventitielle, oft anscheinend miteinander in Verbindung stehende Zellelemente als besonders stark mit

Fettgranula angefüllt und dadurch von ihrer Umgebung sich schärfer abgrenzend erkennen (Abb. 8), während die nahe bindegewebige Umgebung nur von locker verteilten feinsten Fettgranula in unregelmäßiger und nach der Peripherie allmählich noch weiter abnehmenden Dichte erfüllt ist. Nirgends ist eine Spur von Doppelbrechung feststellbar.

Die Nilblausulfatfärbung ergibt im ganzen ähnliche, nur viel weniger ausgesprochene Befunde. Man sieht auch hier die *Capillaren und feineren Gefäße* der oberen Teile der Cutis von blauvioletten lockeren

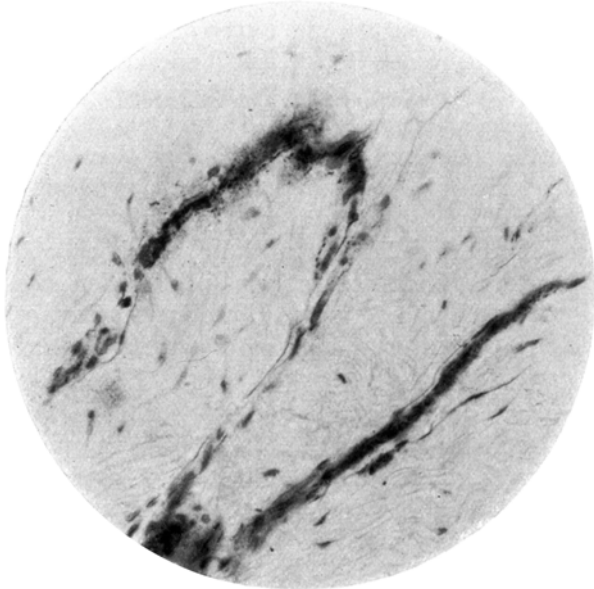


Abb. 8, Fall I. Cutisgefäße xanthomat. Haut nach klinischer Heilung. Formal-Gelat. Fettfärbung Sudan III-Hämatoxylin. Fett schwarz, zeigt deutlich die fortdauernde Fettscheidung (Zeiss, Obj. D, Homal II, Vergr. 320 mal.)

Mänteln feinsten Lipoidgranula begleitet, die in ihrer Lagerung der Anordnung der Endothelien und Adventitialzellen und der feinen perivasalen Lymphräume entsprechen und die Gefäße, besonders im Papillarkörper, auf ziemlich weite Strecken hin begleiten, um nach der Subcutis hin, deren Gefäße nur noch sehr spärlich blaue Lipoidgranula in ihrer Umgebung erkennen lassen, allmählich völlig zu verschwinden.

Man gewinnt aus den Fettfärbungen den Eindruck, als wenn die Gefäße des Papillarkörpers und der oberen Cutisschichten direkt als Fettscheidungsorte aus dem Blut des Patienten, der ja noch immer an einer hochgradigen Lipämie leidet, fungieren. Die Gefäße der tieferen Cutis und Subcutis sind zwar auch stellenweise noch von Fettgranula umhüllt, aber in erheblich geringerer Intensität, wie auch ihr Gefäß-

endothel seltener und spärlicher sich an der Fettspeicherung bzw. Fettaufnahme aus dem Blutstrom beteiligt. Trotzdem also, übereinstimmend mit dem klinischen Schwund der xanthomatösen Hautknötchen, keine knotenförmigen Fettablagerungen im Gewebe mehr nachweisbar sind, so dauert im wesentlichen der Vorgang der Fettausscheidung um die feinsten Blutgefäße der Cutis herum noch weiter an, und das ganze Bild macht den Eindruck einer in gemäßigten Formen und gewissermaßen „kompensierend“ vor sich gehenden gesteigerten Fettabgabe aus dem Blutstrom durch das periphere Capillarsystem der Haut an das Unterhautzellgewebe. Man gewinnt ferner den Eindruck, als wenn in der weiteren Umgebung der Gefäße das Bindegewebe durch eine ganz schwachrötliche, fast diffuse Sudanfärbung noch von allerfeinsten, einzeln nicht mehr unterscheidbaren Fettgranula erfüllt sei und als wenn das Fett von einem wenig kernreichen Gewebsreticulum aufgenommen und immer weiter verdünnt oder „abgebaut“ würde. Es ist selbstverständlich, daß mit diesem Wort nicht chemische Abbauvorgänge, sondern nur das Merkwürdige der allmählichen Auflösung der aus dem Blutstrom durch den reticulo-endothelialen Apparat aufgenommenen und in die mesenchymale Umgebung weitergegebenen Fettstoffe bezeichnet werden sollen. Auf ihre allgemeine Bedeutung kommen wir später noch zurück.

In Anbetracht der klinischen und histologischen Merkwürdigkeit des vorliegenden Falles, der ihm eine Sonderstellung unter den bisher beobachteten xanthomatösen Hauterkrankungen zuweist, sind die stoffwechselfathologischen Untersuchungen, über die wir nachfolgend berichten, von ganz besonderer Bedeutung.

Die *Analysen des Bluteserums*, die in Abständen über 13 Monate hindurch durchgeführt wurden, sind tabellarisch zusammengestellt. Wo Belastungen angesetzt wurden, ist dem Knaben immer in der gleichen Weise 50 g Olivenöl mit 2,5 g darin gelöstem Cholesterin gegeben und 4, 8 und 24 Stunden nach diesem Öltrunk das Serum verarbeitet worden. Der Analysengang war immer der gleiche. Das stets weiß rahmige Serum wird in der 20fachen Menge siedenden Alkohols niedergeschlagen und der Eiweißniederschlag solange mit heißem Alkohol und später mit Schwefeläther nachgewaschen, bis die Extraktionsmittel fett- und cholesterinfrei abfließen. Mehrfach wurde schließlich der Eiweißniederschlag mit Kalilauge hydrolysiert und das Hydrolysat mit Chloroform extrahiert und auf Fettfreiheit geprüft. Es zeigte sich, daß die Extraktionen stets restlos gelungen waren. Nach dem Erkalten des Alkoholäthergemisches trat jedesmal eine allmählich zunehmende Trübung auf; bei den ersten sehr fettreichen Seren verdichtete sich diese Trübungssubstanz zu feinen blasigen Kugeln, die sich am Boden des Gefäßes sammelten und bei weiterem Erkalten zu einer weißen Masse erstarrten. Am 25. III. 1931 werden auf diese Weise aus 30 ccm lipämischen Serum 1,3112 g „weißes Fett“ gewonnen. Die Analyse dieser weißen Substanz, in welcher wir anfänglich pathologische Lipoido vermuteten, ist von uns und in freundlicher Weise von Prof. *Böhmer* in der Landwirtschaftlichen Versuchsstation Münster durchgeführt worden. Sie hatte folgendes Resultat:

Schmelzpunkt des Fettes	41,3 %
Freie Fettsäuren	0,5 %
Freies Cholesterin	Spuren
Neutralfett	99,50 %
Verseifungszahl desselben	202,90 %

In dem Neutralfett

Cholesterin an Fettsäure gebunden	3,75 %
Glycerin	7,50 %
Fettsäuren	88,50 %

Von den Fettsäuren sind

Stearinsäure	13,70 %
Palmitinsäure	20,80 %
Ungesättigte Fettsäuren	54,00 %

Dieses weiße Fettgemisch ist frei von Phosphatiden.

In der Analyse vom 25. III. 1931 waren 40,5% des gesamten Extraktes des Serums in Gestalt dieses weißen Fettgemisches zu gewinnen. Unsere Hoffnung, in demselben blutfremde Lipide aufzufinden, hat sich nicht erfüllt. In der Folge wurde die weiße Substanz stets gemeinsam mit den übrigen Lipoiden verarbeitet.

Die Ergebnisse der einzelnen Belastungsversuche sind auf Tab. 1 zusammengestellt. Wir geben zunächst eine Übersicht über die in 1000 ccm Serum in den verschiedenen Zeiten gefundenen Gesamtfettwerte in Gramm, darunter in Klammern die Körpergewichte.

28. II. 1931	25. III. 1931	19. VI. 1931	21. VIII. 1931	11. XII. 1931	10. III. 1932
94,76 g	86,56 g	32,70 g	43,24 g	22,02 g	27,10 g
(29,9 kg)	(32,1 kg)	(32,9 kg)	(31,5 kg)	—	—

Die Normalwerte für 1000 g Serum schwanken zwischen 5 und 7 g Gesamtfett. Die Zahlen lehren also, daß während der ganzen, über 1 Jahr währenden Beobachtung das Serum stets ein Vielfaches der Norm an Gesamtlipoiden enthält. Äußerlich kennzeichnete sich dieser hohe Fettgehalt durch ein weißlich rahmiges Aussehen des Serums, wie wir es nur bei den schwersten diabetischen Lipämien zu sehen gewohnt sind. Die Zahlen untereinander verglichen zeigen erhebliche Schwankungen mit der deutlichen Tendenz einer allmählichen Abnahme des Gesamtfettgehaltes des Serums. Diese allmähliche Besserung des chemischen Blutstatus möchten wir auf das seit Mitte März 1931 durchgeführte fettarme Nahrungsregime beziehen. Dem Kinde wurde eine genaue Nahrungsvorschrift mit etwa 35—70 g Fett pro Tag gegeben, die es ausweislich der Angaben der Eltern mit großer Konsequenz bis heute eingehalten hat. Die Abnahme der Blutlipide geht mit der klinischen Besserung parallel. Wie die Krankengeschichte lehrt, sind Leber- und Milzgröße auf die Norm zurückgegangen, jedenfalls diese Organe nicht mehr tastbar. Gleichzeitig sind die Hauterscheinungen bis auf kleine Narben und Pigmentierungen praktisch verschwunden.

Belastungsversuche (s. Tab. 1).

Die zu den verschiedenen Zeiten durchgeführten Belastungsversuche (50 g Olivenöl und 2,5 g Cholesterin) decken nun, wie wir meinen, in überzeugender Weise eine schwere Dysregulation des gesamten Lipoidhaushaltes auf. Gleich der erste am 28. II. 1931 durchgeführte Versuch hatte ein *vollkommen unerwartetes* Resultat. Der Ölcholesterintrunk hat hier zu den von uns geprüften Zeiten nach 4, 8 und 24 Stunden

Tabelle 1. *Cholesterin-Fettbelastungsversuche. Fall E. B.*
 Belastung: 50 g Olivenöl + 2,5 g Cholesterin.

Gesamtfett	1000 ccm Serum enthalten gr				100 gr Serumfett enthalten:				
	Gesamt-Cholesterin gr	Freies Cholesterin gr	Verestert gr	Phosphatide als Lecithin gr	Gesamt-Cholesterin gr	Freies Cholesterin gr	Verestert gr.	Verestert %	Phosphatide als Lecithin gr
28. II. 1931									
1. 94,76	6,86	3,10	3,76	17,40	7,239	3,271	3,968	54,81	18,376
2. 62,32	3,63	3,24	0,39	3,68	5,824	5,199	0,625	10,73	5,914
3. 70,46	2,85	2,45	0,40	28,10	4,045	3,477	0,568	14,04	39,878
4. 55,74	4,65	2,98	1,67	17,11	8,342	5,346	2,996	35,91	30,71
21. VIII. 1931									
1. 43,24	3,729	1,757	1,972	23,809	8,624	4,063	4,561	52,89	55,06
2. 51,80	2,839	1,560	1,279	13,234	5,481	3,011	2,470	45,07	25,55
3. 65,80	3,807	2,095	1,712	19,079	5,786	3,184	2,602	44,97	28,99
4. 80,22	5,261	2,941	2,320	24,839	6,558	3,666	2,892	44,10	30,26
11. XII. 1931									
1. 22,02	1,724	1,604	0,120	3,074	7,829	7,284	0,545	6,961	13,96
2. 23,28	2,014	1,434	0,580	4,100	8,651	6,160	2,491	28,79	17,61
3. 30,50	2,004	1,674	0,330	3,040	6,571	5,488	1,083	16,48	9,967
4. 26,28	2,280	1,420	0,860	2,772	8,676	5,403	3,273	37,73	10,54
10. III. 1932									
1. 27,10	1,820	1,240	0,580	6,755	6,716	4,576	2,140	31,86	24,92
2. 27,42	2,287	1,362	0,925	4,03	8,341	4,967	3,374	40,45	16,50
3. 35,52	2,662	1,317	1,345	4,28	7,494	3,708	3,786	50,52	12,05
4. 36,70*	3,430	1,505	1,925	9,205	9,346	4,100	5,246	70,66	25,08

keine Zu-, sondern eine erhebliche Abnahme des Gesamtfettes zur Folge. Gleichzeitig nehmen die Werte für das Gesamtcholesterin ab, während die aus dem Extraktphosphor als Lecithin berechneten Phosphatide nach anfänglicher Abnahme eine erhebliche Zunahme erfahren. Diese Beobachtung der Abnahme der Gesamtlipoide steht nicht vereinzelt da. *Schaaf*⁸ hat bei einem Fall von *Schüller-Christianscher* Krankheit (multiples Xanthom der Knochen) mit Lidxanthom und Diabetes insipidus nach Ölcholesterinbelastung eine Verminderung des Gesamtextraktes bei gleichzeitiger Zunahme der Phosphatide beobachtet. Wir müssen ebenso wie *Schaaf* für unseren Fall eine Entmischung der Serumlipoide durch den Ölcholesterinstoß annehmen, welcher offenbar den Anstoß gegeben hat zu einem Ausfallen von Lipoiden aus dem an diesen bereits übersättigten Serum. Die auf diese Weise aus dem zirkulierenden Blute abgeschiedenen Lipoiden werden mit hoher Wahrscheinlichkeit von den Uferzellen der Capillaren zunächst abgefangen, um dann in die Gewebe weitergegeben zu werden. Wir möchten be-

* Wegen zu kleiner Serumengen volumetrisch bestimmt.

tonen, daß diese Veränderungen des Serums und der gestörte Regulationsmechanismus nur durch den *Belastungsversuch* aufgedeckt werden können, *dessen generelle Bedeutung für das tiefere Eindringen in die Störungen des Regulationsmechanismus des Fettstoffwechsels uns heute schon erwiesen scheint*. Dieser paradoxe Ausfall der Belastungsprobe ist uns während der ganzen über ein Jahr hin durchgeführten Untersuchungen nur einmal auf der Höhe des Krankheitsbildes begegnet. Die späteren Belastungsversuche, welche allerdings von einem erheblich gesenkten Basiswert ihren Ausgang nahmen, hatten alle ein entgegengesetztes Resultat, nämlich das einer allmählichen Zunahme der Gesamtlipide, an welcher das Cholesterin und die Phosphatide in mehr oder weniger hohem Grade beteiligt sind. Es erübrigt sich, die Einzelheiten der in Tab. I niedergelegten Daten hier zu diskutieren. Das Wesentliche ist folgendes: Die Wiedereinregulierung auf den Ausgangswert nach 24 Stunden, die nach den Untersuchungen von *Bürger* und *Habs*⁹ für das stoffwechselgesunde Individuum die Regel ist, ist in keinem Falle gelungen. Dreimal liegt der 24 Stunden nach dem Ölcholesterinrunk festgestellte Wert weit über dem Ausgangswert. Auch das relative Mischungsverhältnis des Serumsfettes resp. sein Gehalt an Cholesterin und Phosphatiden ist gegenüber dem Ausgangswert nach allen Belastungsproben verschoben. Von entscheidender Bedeutung scheint uns, daß mit zunehmender klinischer Besserung das Gesamtfett allmählich an Phosphatiden ärmer wird. Während in den Untersuchungen am 28. II. 1931 und am 21. VIII. 1931 einzelne Fettfraktionen fast bis zur Hälfte aus Phosphatiden bestehen (unter der Voraussetzung, daß die Berechnung der Phosphatide als Lecithin erlaubt ist), sinkt der Gehalt an Phosphatiden in den Untersuchungen am 11. XII. 1931 und 10. III. 1932 bis auf ein Zehntel resp. ein Viertel ab.

Es ist auch versucht worden, durch die Bestimmung der Galaktose im Gesamtfett den Gehalt an Cerebrosiden zu erfassen. Das Resultat ist folgendes: Aus 30 mg der „weißen Substanz“ wurden nach Spaltung mit Salzsäure zwar reduzierende Körper gewonnen, welche als Galaktose berechnet einer Menge von 1,6 mg entsprechen würden, oder auf Cerebrosid umgerechnet, etwa 10 mg. Da aber in einer anderen Analyse in der „weißen Substanz“, und zwar etwa in 100 mg sich *kein Stickstoff nachweisen* ließ, muß die Frage nach dem Vorkommen von Cerebrosiden in dem Fettgemisch verneint werden.

Fassen wir das Ergebnis unserer chemischen Blutanalysen zusammen, so haben dieselben 1. eine Dauerlipoidämie mit vorherrschender Vermehrung der Phosphatide und nicht unbeträchtlicher Steigerung der Sterine ergeben.

Das entscheidende Merkmal bleibt die manifeste Dauerlipoidämie, die wir fast anderthalb Jahre hindurch an unserm Patienten beobach-

teten: das Blut ist mit Fett überschwemmt, wenn auch die fettarme Ernährung eine Verminderung des gesamten Blutfettes auf etwa ein Viertel des Bestandes zu Beginn der Behandlung erreichte, so ist immer noch 4—5mal soviel Fett als in der Norm im Blutserum vorhanden.

Die *relative Zusammensetzung des Blutfettes* gewährt einen besseren Einblick in das pathologische Geschehen als die Betrachtung der *absoluten* Werte. Das normale Blutserumfett enthält mindestens 20% Cholesterin und 20% Phosphatide. Die Betrachtung der relativen Zusammensetzung zeigt, daß während der ganzen Dauer der Beobachtung dem gegenüber ein relativ cholesterinarmes Serumfett bei unserm Patienten festgestellt wurde, denn die Nüchternwerte schwanken zwischen 6,7% im Minimum und 8,6% im Maximum für den Gehalt an Gesamtcholesterin im Serumfett. Die Nüchternwerte für die Phosphatide liegen, mit Ausnahme des einen Wertes vom 21. VIII. 1931 (55%), durchaus im Bereich der Norm (im Minimum 13,9%, im Maximum 24,9%). Erinnern wir uns der engen Schicksalsgemeinschaft, welche zwischen dem Neutralfett einerseits, den Sterinen und Phosphatiden andererseits im Gesamtbereich der Lipoidphysiologie und -pathologie sonst gegeben ist, so gewinnt der Befund der *relativen* Cholesterinarmut der Serumfette eine besondere Bedeutung.

Während unter physiologischen Bedingungen die Eingabe von 100 g cholesterinfreiem Olivenöl eine Zunahme des Cholesteringehaltes der Serumfette um mindestens 25% zur Folge hat, ist in unserem Falle trotz Eingabe von 2,5 g Cholesterin in 50 g Olivenöl bei den ersten beiden Belastungen eine Abnahme, in den späteren Belastungen nur eine ganz geringe Zunahme an Cholesterin festzustellen. Wir möchten aus diesen Tatsachen schließen, daß nicht exogene sondern endogene Faktoren das Bild der Stoffwechselstörung beherrschen.

Um über die Resorptionsverhältnisse beim Kinde E. B. Auskunft zu erhalten, wurde in der Zeit vom 22. III. 1931 bis zum 3. IV. 1931 ein Ausnutzungsversuch durchgeführt. Die Nahrung wurde genau gemessen; Eiweiß, Stickstoff und Fettgehalt nach Tabellen berechnet, der Kot in der üblichen Weise gesammelt und abgegrenzt, auf Stickstoff, Gesamtfett und Gesamtkohlehydrate untersucht. In den ersten beiden Perioden vom 22.—27. III. wurde eine fettarme Kost gegeben mit rund 33 g Fett pro Tag, in der 3. Periode vom 28.—31. III. wurde rund 170 g Fett pro Tag gegeben. Die 4. Periode ist als Nachperiode aufzufassen. Die Abgrenzung der 4. Periode gegen die 3. ist offenbar nicht vollkommen gelungen, deshalb sind 3. und 4. Periode zusammengefaßt. Es zeigt sich, daß die *Fettausnutzung durchaus der Norm entspricht*, da von 753 g Fett, welches in der Zeit vom 28. III.—3. IV. verabreicht wurde, nur 44,6 g Fett als Neutralfett, Seifen und Stearin im Kot wiedererscheinen; das gleiche gilt für die Ausnutzung des Eiweißes und der

EXAMINIO 2. Zusammensetzung des Urins K. und W. 27.

Datum (1931)	Periode	Nahrungszusammensetzung pro Periode	Nahrung						Kot		
			El- weiß	N.	Fett	Kohle- hydrate	N.	Gesamt-Fett (Neutralfett, Fettsäuren, Seifen, Stearine)	Fett- proz. der Zufuhr	Kohle- hydrate (Dex- trose)	Gesamtmenge des Kotes (Trocken- gewicht)
			g	g	g	g	g	g	g	g	g
22. III. bis 24. III.	1	240 g Brot; 480 cem Milch; 100 g Kalbsfri- kassée; 250 g Spinat; 500 g Kartoffeln; 100 g Sauerbraten; 75 g Kartoffelklöße; 250 g Nu- delauflauf mit Tomatentunke; 50 g Kalbs- braten; 250 g Kalbsmilchrag.; 100 g Fischfilet mit Sauce; 160 g Marmelade; 200 g Äpfel; 11 Apfelsinen; 80 g Traubenzucker.	171,8	27,4	ca. 100	1025	3,648	13,6	14,806	67	
25. III. bis 27. III.	2	Dasselbe	171,8	27,4	ca. 100	1025	6,544	16,2	26,04	120	
28. III. bis 31. III.	3	430 g Brot; 600 cem Milch; 825 g Kartof- feln; ca. 200 g Kartoffelsalat mit Rostbeef u. 100 g Remouladen-Sauce; ca. 200 g Saure Nieren; 100 g Hammelbraten; 100 g Kasseler Rippensp.; 200 g Fleischgemüseragout; 100 g Kalbfleischpudding; 100 g Rindfleisch; 75 g Kohlrabi; 130 g Prinzeß-Bohnen; 200 g Erb- sen; 800 g Bananen; 700 g Äpfel; 11 Äpfel- sinen; 30 g Marmelade; 230 g Traubenzucker; 350 g Butter.	278,8	44,59	679,3	1471,4	9,462	2,91	35,48	157	
1. IV. bis 3. IV.	4	360 g Brot; 600 cem Milch; 475 g Kartof- feln; 100 g Rinderroulade; 100 g Kalbsteak; 100 g Kasseler Rippensp.; 60 g Kalbsbraten; 200 g Kalbszungenragout; 200 g Sauerkraut; 200 g Rotkohl; 500 g Äpfel; 200 g Bananen; 200 g Birnen; 15 Apfelsinen; 450 g Zitronen; 190 g Traubenzucker.	238,3	38,1	74,0	1062,6	7,779	33,5	27,13	155	
28. III. bis 3. IV.	3 u. 4		517,1	82,69	753,3	2534,0	17,248	5,92	62,61	312	

Kohlehydrate. Da hier keine charakteristischen Abweichungen gefunden wurden, erübrigt sich ein näheres Eingehen auf die einzelnen Werte (siehe Tab. 2).

Die Belastungsversuche beweisen zur Evidenz eine schwere Dysregulation des gesamten Lipoidstoffwechsels.

Um eine weitere Differenzierung zu ermöglichen, wurde am 3. III. 1931 eine Reihe von Knoten im Gesamtgewicht von 0,615 g aus der Haut exstirpiert. Die etwas blutig aussehenden Knoten werden mehrfach mit je 50 ccm 96proz. Alkohol gekocht und heiß filtriert, die Filtrate vereinigt. Aus der anfänglich klaren Lösung fällt beim Abkühlen ein grobflockiger weißer Niederschlag aus, welcher, auf ein Filter gebracht, getrocknet und gewogen wird. Die Knötchen werden schließlich mit 16,5proz. Natronlauge hydrolysiert und das Hydrolysat in Chloroform ausgeschüttelt. Die Knötchen haben sich fast ganz gelöst. Das Gesamtergebnis der Analyse ist folgendes:

Gesamtgewicht der Knoten	615,0 mg
Gesamtfettmenge	118,0 „ = 19,1%
Davon „weißes Fett“ (in kaltem Alkohol unlöslich)	76,0 „
Gesamtcholesterin	17,0 „ = 2,76%

Phosphatide in meßbaren Mengen nicht vorhanden.

Die Analysen stehen in guter Übereinstimmung mit den von *Schaaf*⁴ aus der Literatur zusammengestellten Werten von Xanthomknotenuntersuchungen.

Um festzustellen, ob der Lipasengehalt des Serums wesentlich von der Norm abweicht, wird das lipämische Serum vom 9. XII. 1931 gelegentlich eines Belastungsversuches 4 mal untersucht.

Bestimmung der Serumlipase.

4, 8 und 24 Stunden nach Eingabe von 50 g Olivenöl und 2,5 g Cholesterin.

Methodik:

Tropfmethode *Rona-Michaelis*. Phosphatpuffer: 1 ccm NaH_2PO_4 + 7 ccm Na_2HPO_4 + 100 ccm Aqua dest.

Diese Lösung wird mit 5 Tropfen Tributyrin 2 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt und nach 24 Stunden filtriert. Für jeden Versuch werden 10 ccm der gesättigten Tributyrinphosphatpufferlösung mit 1 ccm Serum gemischt.

Serumfettwerte g pro mille	Zeit	Tributyrinspaltung nach 60 Minuten
22,02	9. XII., 8 Uhr 30 Min.	32%
23,28	9. XII., 12 „ 30 „	32%
30,50	9. XII., 16 „ 45 „	32%
26,28	10. XII., 9 „ 00 „	32%

Das Ergebnis ist also folgendes:

1. Der Lipasengehalt erfährt während der Belastung keinerlei Veränderung, analog den Befunden bei Fettbelastung von gesunden Individuen.

2. Die Spaltung verläuft langsamer als bei dem normalen Serum mit alimentärer Lipämie, welche unter gleicher Versuchsanordnung 38—50% des Tributyringemisches innerhalb der ersten Stunde spalten.

Ob die verlangsamte Spaltung die Folge eines verminderten Lipasegehaltes oder die einer Hemmung der Lipolyse durch Adsorption der Lipase an die vermehrten Serumfette ist, kann nicht entschieden werden. Es erscheint uns aber unwahrscheinlich, daß die Hyperlipämie *allein* auf einer verminderten intravasalen Fettspaltung beruht.

Um festzustellen, ob die eigentümliche Störung des Fettstoffwechsels unseres Patienten familiärer Natur sei, haben wir am 4. III. 1931 das Serum beider Eltern auf Gesamtfett und Cholesterin verarbeitet mit folgendem Resultat:

	Vater <i>Heinr. B.</i>	Mutter <i>B.</i>
Gesamtfett	506,0 mg%	428,0 mg%
Gesamtcholesterin	135,5 „	122,0 „
Freies Cholesterin	66,0 „	60,5 „
Cholesterin aus Estern	69,5 „	61,5 „

Also durchaus normale Befunde.

Die Einordnung des beschriebenen Falles in das System der Lipoidosen resp. in eine der von den Autoren aufgestellten Gruppen ist unter Mitberücksichtigung der histologischen Befunde und besonders der Tatsache einer weitgehenden klinischen Besserung, die praktisch einer Heilung nahezu gleich kommt, schwer möglich. Die „Heilung“ bedeutet zunächst allerdings nur ein Verschwinden der dominanten Symptome an Haut, Schleimhaut, Leber und Milz. Im biologischen Sinne — das beweisen vor allem die dauernd fortgeführten Blutanalysen — handelt es sich nicht um eine Heilung. Wir müssen vielmehr annehmen, daß es sich um eine im Grunde irreparable Stoffwechselanomalie handelt, die ebenso wie der Diabetes mellitus unter einem bestimmten diätetischen Regime zwar symptomarm gemacht werden kann, aber voraussichtlich bei Nichteinhaltung des Regimes ebenso wie der Diabetes sofort wieder manifest wird. Stoffwechselsymptomatisch hat unser Fall fraglos Beziehungen zur *Niemann-Pickschen* Erkrankung. Als solcher würde er ein Unikum darstellen, da bekanntlich alle Patienten mit *Niemann-Pickscher* Erkrankung bereits in den ersten Lebensjahren gestorben sind. Die Bedeutung unserer Beobachtung sehen wir darin, daß es gelingt, durch eine zielbewußte diätetische Behandlung einen solchen Kranken von den quälenden Symptomen seines Leidens zu befreien. Eine Therapie der Xanthomatosen durch diätetische Maßnahmen (z. B. Entziehung stark cholesterinhaltiger Nahrungsmittel, antidiabetisches Regime oder Entfettungsdiät) ist in letzter Zeit zwar schon von einigen Autoren versucht worden (siehe hierüber *Schaaf*⁴), jedoch noch niemals mit annähernd dem von uns beschriebenen Erfolge des völligen Verschwindens der klinischen Erscheinungen.

Fall 2.

Ein zweiter Fall, der in diese Gruppe hepatosplenomegaler Haut- und Schleimhautxanthomatosen einzurechnen ist, bietet aus verschiedenen Gründen besonderes Interesse. Da er nur einmal in einem Konsilium von uns untersucht werden konnte, stehen leider Stoffwechseluntersuchungen nicht zur Verfügung. Der Befund an Haut, Schleimhaut und inneren Organen, die extrem abweichende Zusammensetzung der Blutlipide rechtfertigen eine kurze Mitteilung in unserem Zusammenhang.

53 Jahre alte, 1,57 m große, 58 kg schwere Patientin jüdischer Abstammung, die als Gattin eines Kollegen von verschiedenen namhaften Klinikern untersucht und beraten wurde. Wesentliche Daten aus der Vorgeschichte: Seit mindestens 2 Jahren besteht Druck- und Völlegefühl in der Lebergegend und leichter Ikterus. Die Leber wird von den verschiedenen Untersuchern verschieden groß gefunden. Sie ist im April 1930 1 $\frac{1}{2}$ Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar, im Sommer 1930 3 Querfinger unter dem Rippenbogen, reicht im Dezember 1930 „teilweise bis zur Beckenschaukel“ und ist im Januar 1931 nach einer Insulinbehandlung „noch vergrößert“. Die Milz wird zuerst im Sommer 1930 getastet und von verschiedenen Untersuchern im Laufe der Beobachtung als deutlich vergrößert beschrieben. Der Ikterus besteht in wechselnder Stärke, ihm entsprechend schwanken die Blutbilirubinwerte: Im April 1930 3,94 mg%, im Januar 1931 1,8 mg%. Der Stuhl wird von den meisten Untersuchern gefärbt gefunden. Er soll vorübergehend tonfarben gewesen sein. Die ersten Hauterscheinungen werden im Herbst 1930 im Krankenhaus Steele beobachtet. Im Dezember 1930 wird von *Bering* eine ausgedehnte Xanthomatose festgestellt von einer Intensität, „wie sie ihm bis dahin nicht zu Gesicht gekommen sei“. An der *Umberschen* Abteilung in Berlin wird zum erstenmal auf die schweren Störungen des Cholesterinhaushaltes hingewiesen, bereits im Herbst 1930 ist das Cholesterin im Serum über das 5fache der Norm erhöht. Die diagnostischen Erwägungen führen die meisten Untersucher zur Annahme einer hypertrophischen Lebercirrhose, doch wird in der Zeit, als die Milz noch nicht mit Sicherheit vergrößert ist, auch an die Möglichkeit eines diffusen Lebercarcinoms gedacht. Die Patientin ist vor allem durch das Hautjucken und die xanthomatösen Veränderungen an Haut und Schleimhäuten gequält. Zur Zeit der Untersuchung in Bonn am 22. V. 1931 bestand folgender Befund: Gewicht 58 kg, Größe 1,57 m, Vitalkapazität der Lunge 2100 ccm. An der ganzen Haut und an den Skleren leichte Gelbbraunfärbung. In fast allen Hautfalten, besonders auffällig an den Ellenbeugen und den Achselhöhlen, plaqueförmige Einlagerungen von gelber Farbe, die etwa 2—3 mm über das Niveau der Haut hervorragen. Die Knötchen sind bei Betastung weich und nicht druckempfindlich, Serum läßt sich bei stärkerem Druck nicht auspressen. An den Handinnenflächen ziehen fast durch die ganze Breite der Hand weißgelbe Ein- und Auflagerungen, welche, in den Falten verlaufend, der Palma manus ein eigentümlich quergestreiftes Aussehen verleihen. Über den Ellenbogen zeigen sich beiderseits psoriasisähnliche Veränderungen. In diese sind zahlreiche gelbe Knoten eingesprengt. Bei intensivem Aufstützen der Ellenbogen werden unangenehme Sensationen angegeben. Am Stamm sind ganz vereinzelte gelbweiße Knoten zu sehen und zu tasten. An der Streckseite der zweiten Zehe, an der Basis dieser und der dritten Zehe sind psoriasisähnliche Hautinfiltrate und flächenhaft gelbweiße Einlagerungen erkennbar, oberhalb derselben einzelne etwa erbsengroße isolierte Knötchen ähnlichen Charakters auf nicht merklich veränderter Basis.

An der Haut der Unterschenkel finden sich einzelne weißliche Narben. Die Erscheinungen an der Haut gleichen weitgehend denen bei unserem 1. Fall beschriebenen, weswegen wir auf die Wiedergabe von Abbildungen verzichten.

Sehr eigentümliche Veränderungen finden sich an der *Mundschleimhaut*. Die Umschlagsfalten derselben sind beiderseits weißgelb. An den Zahnfleischrändern sind breite weißgelbe flächenhafte Einlagerungen zu erkennen, besonders im Bereich der oberen und unteren Schneidezähne. Auch im Mundwinkel finden sich beiderseits hirsekorngroße weißgelbe Einlagerungen. Auch zu beiden Seiten der Nase sind flächenhafte gelbweiße Hautinfiltrate erkennbar.

Die *Augen* weisen am oberen Hornhautrande, rechts deutlicher als links, in das Gewebe eingesprengte weißgelbe Flecke auf. An beiden Augen finden sich Narben von Glaukomoperationen (künstliches Colobom). Die Sklera zeigt besonders links eine flächenhaft derbe Narbe mit gelbweißen Einlagerungen (Abb. 9).

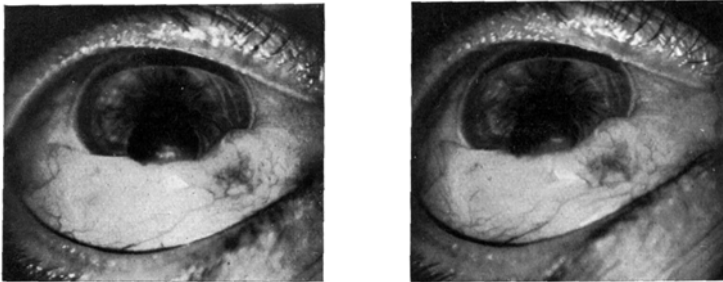


Abb. 9, Fall 2.

Die leicht zu tastende *Leber* ist groß, hart und vielleicht an der Oberfläche nicht ganz glatt. Die größte Höhe in der Mammillarlinie gemessen 17 cm, die größte Breite 30 cm. Die *Milz* ist gleichfalls erheblich vergrößert und unter dem Rippenbogen 2 Querfinger tief tastbar, größte Länge 13 cm, größte Breite 9½ cm.

Blutanalysen: Blutzucker 0,102 g%; Bilirubin, direkt zweiphasig verzögert, indirekt 0,7 mg%; Reststickstoff 19,2 mg%. Meinicke Trübungs- und Klärungsreaktion negativ.

Blutbild: Hg. 90%, Erythrocyt. 4,1 Mill., F.-I. 1,0, Leukoc. 4900, Stabkern. 2%, Segmentkern. 63%, Lymphoc. 34%, Eosinoph. 1%, Monoc. 0, Mastzellen 0. Senkung Westergreen 1. Stunde 104 mm, 2. Stunde 110 mm.

1000 ccm Serum enthalten:

Gesamtfett	58,720 g
Gesamtcholesterin	25,750 g
Freies Cholesterin	14,440 g
Estercholesterin	11,310 g
Lipoid-Phosphor	1,218 g
Phosphatide	30,450 g

Das Serum fluoresziert grünlich, ist ganz leicht getrübt, aber bei durchfallendem Licht noch durchsichtig.

Es handelt sich also um einen extremen Grad einer latenten, cholämischen Hyperlipidämie. Die Patientin ist 2 Monate nach dieser Beobachtung einer interkurrenten Infektion erlegen.

Eine *epikritische Betrachtung* des gesamten Symptomenkomplexes führt uns dazu, den Fall in die Gruppe der essentiellen Xanthomatosen

mit Beteiligung der inneren Organe, vor allem Leber und Milz einzureihen. Die starke Vergrößerung der Milz, die enorm hohen Fettwerte des Blutes, die unter den verschiedenen diätetischen Regimes wechselnde Lebergröße machen die Annahme eines primären Leberkrebses mit sekundärer Xanthomatose in hohem Maße unwahrscheinlich, besonders auch aus dem Grunde, weil mit abnehmenden Bilirubinwerten die an Xanthoma tuberosum erinnernden Veränderungen der Haut an Ausdehnung dauernd zunahmen. Das Vorkommen schwerer xanthomatoseähnlicher Veränderungen in einer cirrhotischen Leber und gleichzeitigem Ikterus und gesteigerten Blutcholesterinwerten (397 mg%) ist von *Griffith*¹⁰ und *Weidmann* und *Freeman*¹¹ ausführlich und überzeugend beschrieben worden. Das Besondere unseres Falles liegt 1. in den exzessiv hohen Cholesterinwerten, wie *Bürger* trotz 20jähriger Beschäftigung mit dem Cholesterinproblem sie bisher nie gesehen hat, 2. in der starken Beteiligung der Schleimhäute und 3. in den fleckförmigen Lipoideinsprengungen in die Cornea.

Fall 3.

Um zu zeigen, daß die Manifestationen der Xanthomatosen im histologischen Bilde keine *grundsätzlichen* Verschiedenheiten aufweisen in Abhängigkeit davon, ob die Fettstoffwechselstörung *primärer* oder *sekundärer* Natur ist, bringen wir zum Vergleich die Krankengeschichte und die histologischen und chemischen Analysen eines Falles von *diabetogener Xanthomatose*, welcher besonders eindrucksvoll die Beziehungen der Fettablagerung im Gewebe zu den Capillaren darstellt.

K., Wilhelm, 39 Jahre, Beamter.

Vorgeschichte: Früher stets gesund. 1915 Mandelentzündung mit nachfolgenden Herzbeschwerden. Seit 1917/18 Gefühl von Schlappeheit und Müdigkeit. Seit 1919 auch Lungenbeschwerden, Husten und Atemnot. 1922 wegen Psoriasis mit Röntgenbestrahlung behandelt, danach Abheilung des Hautleidens. 1923/24 wieder auffallend große körperliche Mattigkeit. 1926 wegen Husten, Herzbeschwerden von Internisten untersucht, im Urin damals negativer Befund. Im Januar 1927 erst wurde vom Arzt des Versorgungsamtes anlässlich einer Untersuchung wegen Rentenanspruches bei einer neuerlichen Urinuntersuchung Zucker im Urin festgestellt. Patient war dann wegen Diabetes bis Anfang März 1928 in ärztlicher Behandlung. Im März 1928 traten neue Ausbrüche einer Hauterkrankung, anscheinend des alten psoriatischen Leidens, auf und gleichzeitig auf der Brust juckende Knötchen. Die Knötchen bildeten sich allmählich zurück unter Übergang in ein schuppendes Stadium. Das Jucken am Körper bestand ziemlich unvermindert fort. Patient ist verheiratet, hat 2 gesunde Kinder, keine Geschlechtskrankheiten durchgemacht.

Befund (12. VI. 1928): Mittelgroßer, kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand mit gutem Fettpolster. Am Stamm und Extremitäten ein *ausgebreitetes Exanthem*, das lediglich Kopf, Hals und die oberen Brustpartien freiläßt. Bauch und Rücken von einer ziemlich gleichmäßigen Aussaat von hirsekorn- bis erbsengroßen, teils gelben, teils mehr rötlichen und bräunlichen Knötchen

bedeckt, die größtenteils etwas über das Hautniveau prominieren, aber auch vielfach im Niveau der Haut liegen, bzw. nur durch die Epidermis durchschimmern. Die letzteren machen dann bei äußerer Betrachtung einen mehr makulösen Eindruck, lassen aber bei der Palpation ein solides Infiltrat erkennen. Einzelne und insbesondere die hochroten Effloreszenzen tragen eine psoriatische Schuppe, nach deren Abkratzung mit dem Fingernagel eine feine siebförmige Blutung



Abb. 10, Fall 3.

entsteht. Aber auch einzelne der gelben und bräunlichen Effloreszenzen tragen Schüppchen und weisen nach Kratzen das Phänomen siebförmiger Blutung auf. Bei Druck mit dem Glasspatel lassen die meisten der Effloreszenzen in der Tiefe einen elfenbeinfarbenen bis fast schwefelgelben Fleck erkennen. Am Rücken in seinem mittleren und unteren Teil ist die Aussaat von hellgelben, roten bis dunkelbraunroten und hirsekorn- bis fingernagelgroßen Effloreszenzen besonders dicht, die hier zum Teil auch längliche strichförmige Anordnung zeigen und stärkere psoriatische Schuppenauflagerung tragen (siehe Abb. 10). Auf Glasdruck sind auch hier überall in der Tiefe des Gewebes gelbe Knötchen erkenntlich.

Die oberen Extremitäten geben beim ersten Anblick den Eindruck einer Psoriasis, denn an den Ellbogen sind große ziegelrote, schuppenbedeckte und scharf umschriebene Entzündungsherde, während die übrigen Teile der Arme und insbesondere der Streckseiten von linsengroßen, größtenteils schuppigen Einzeleffloreszenzen in lockerer Aussaat bedeckt sind, die auf Glasdruck wiederum hellgelbe Knötcheneinlagerungen von ziemlich scharfer Begrenzung erkennen lassen. Die kleinsten miliaren Effloreszenzen sind nur bei genauerem Zusehen als schwache gelbliche oder rötliche Fleckchen auf anscheinend normaler Haut in den Zwischenräumen zwischen den größeren Effloreszenzen erkennbar, zeigen aber ebenfalls bei Glasdruck schon feinste gelbliche Einlagerungen. Ganz ähnliche Hautveränderungen finden sich in ziemlich dichter Aussaat und annähernd gleicher Verteilung auf Beuge- und Streckseite auch an den unteren Extremitäten. Hier zeigen aber die Hauteffloreszenzen alle einen etwas dunkler roten Farbton als am Stamm. Am rechten Schienbein vorn findet sich ein etwa fünfmarkstückgroßer, braun pigmentierter, jetzt wenig infiltrierter Herd, der offenbar als alter Psoriasisplaque anzusprechen ist. Auf Glasdruck lassen sich an dieser Stelle die oben beschriebenen gelblichen Knötcheneinlagerungen nicht nachweisen. Nach den Händen und Füßen zu nimmt die Zahl der Effloreszenzen allmählich ab. Handteller und Fußsohlen sind gänzlich frei davon.

Schleimhäute o. B.

Drüsen nicht auffällig verändert.

Innere Organe: Herz normal, Aktion regelmäßig. *Leber* anscheinend etwas vergrößert. *Milz* nicht palpabel. *Blutdruck:* R.-R. 140/75.

Urin: Eiweiß positiv, Zucker positiv. *Sediment:* Wenig Erythrocyten, keine Nierenelemente.

14. VI. 1928. *Blutzucker* 0,236%. *Urin:* Zucker 2,4%. Spez. Gew. 1020. Chemische Blutuntersuchung (Innere Klinik, Kiel, Prof. Bürger): Das Serum war von rahmartiger Konsistenz. Gesamtextrakt 27,05 Prom. Gesamtcholesterin 2,84 Prom. Cholesterin frei 1,75 Prom. Aus Estern 1,09 Prom. Verestert 48%. 13. VI. 1928. Hbg. 115%, Erythr. 6010000, F.-I. 0,9, Leukoc. 7300, Neutro. 51%, Jugd. 0, Stab. 0, Segm. 0, Lymph. 45%, Eosino. 1%, Mono. 2%, Mast. 0, Überg. 1%. 16. VI. 1928. Hbg. 100%, Erythr. 4100000, F.-I. 1,2, Leukoc. 7300, Neutro. 54%, Jugd. 0, Stab. 0, Segm. 0, Lymph. 42%, Eosino. 2%, Mono. 1%, Mast. 0, Überg. 1%. 20. VI. 1928. Hbg. 105%, Erythr. 4680000, F.-I. 1,1, Leukoc. 12000, Neutro. 56%, Jugd. 0, Stab. 0, Segm. 0, Lymph. 40%, Eosino. 2%, Mono. 0, Mast. 0, Überg. 2%. *Urin:* Eiweiß +, Zucker + (2¹/₂%). 25. VI. 1928. Hbg. 95%, Erythr. 4940000, F.-I. 0,9, Leukoc. 7900, Neutro. 61%, Jugd. 0, Stab. 0, Segm. 0, Lymph. 32%, Eosino. 1%, Mono. 4%, Mast. 0, Überg. 2%.

13. VI. 1928. *Diagnose:* Disseminierte Xanthomatose bei Diabetes mellitus, Psoriasis.

Histologische Untersuchung: Excision mehrerer reiskorn- bis kleinlinsengroßer linear angeordneter, auf Glasdruck gelbliche Knötchen zeigender, feinschuppiger Hauteffloreszenzen vom Rücken. Paraffinschnitte in den üblichen Färbungen zeigen eine auf größere Strecken hin oft verbreiterte Epidermis und ein geringes subpapilläres und perivasculäres, lockeres Zellinfiltrat. Epidermis stellenweise ödematös, von Wanderzellen durchsetzt und stellenweise von parakeratotischen Schuppenauflagerungen bedeckt. In der Cutis sieht man um gewisse Gefäße herum auch eine offenbare Vermehrung und Häufung der Bindegewebszellen und eine etwas intensivere Färbung des kollagenen Gewebes, das von zahlreichen Lücken und Spalten durchbrochen wird. Dagegen sind nirgends Schaumzellen, nirgends Riesenzellen feststellbar. Die Gefäße sind überall deutlich erweitert, am stärksten in den vielfach erweiterten Papillen. An einigen Stellen gleicht das histologische

Bild einer typischen Psoriasis (Patient ist ja seit Jahren Psoriatiker). Aufschlußreicher als diese relativ unauffälligen Befunde sind *Fettfärbungen mit Sudan III*. Um die Gefäße des Papillarkörpers finden sich bald lockere, bald dichtere Mäntel von sudanophilen, teils granulären, teils mehr schollig amorphen Substanzen, die stellenweise weit in die erweiterten Papillen hinaufreichen. In einzelnen Stellen lagern sich diese Fettsubstanzen unverkennbar schon in lockeren knotenförmigen Herden auch in der Cutis und Subcutis ab; die sudanophile Substanz findet sich innerhalb dieser herdförmigen Depots granulär und in groben Schollen abgelagert, sowie hauptsächlich in der Umgebung der Gefäße, sodann auch in meist spindelförmigen und polygonalen, histiocytären Zellen gespeichert. Jedoch finden sich nirgends typische Xanthomzellen. Daß die Ausscheidung oder Ablagerung der

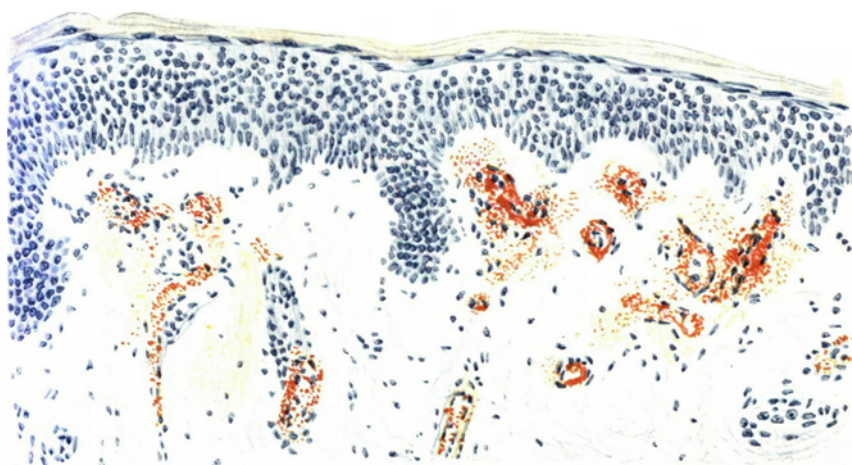


Abb. 11, Fall 3. Disseminierte Hautxanthomatose bei Diabetes (Fall 3). Formol-Gelatine. Fettfärbung Sudan III-Hämatoxyll. (Zeiss, Obj. D, Okular 2, Vergr. 200mal.)

Fettsubstanzen von den Gefäßen her ihren Ausgang nimmt, ist besonders gut erkenntlich im Papillarkörper, an dessen Gefäßen das Fett sowohl in den Endothelien in feinsten Granula, als auch in den adventitialen Zellen, in letzteren bereits in etwas dichterem Häufung und in größeren Granula mantelförmig das Gefäß umgebend, abgelagert ist (Abb. 11).

Mit *Nilblausulfat* färbt sich die Umgebung der Gefäße des Papillarkörpers ganz entsprechend dem Verhalten bei Sudanfärbung mit mehr oder weniger lockeren Mänteln blauvioletter, intracellulär aufgenommenen oder auch *intercellulär* anzutreffender, feinerer und gröberer Granula, die nach ihrer blauvioletten Färbung im Gegensatz zum Hellrot des Neutralfettes der Subcutis als *eigentliche „lipoiden“* Substanzen angesprochen werden können. Auch in den größeren herdförmigen bzw. knötchenartigen Depots tritt eine blauviolette Färbung in ganz lockerer inhomogener Form in Erscheinung, während jede Spur von Rotfärbung, wie sie das Neutralfett von Nilblausulfat annimmt, fehlt. Über die chemische Natur dieser Fettsubstanzen läßt sich indessen auf Grund ihres färberischen Verhaltens wohl ebensowenig aussagen wie im ersten Falle.

Doppelbrechung ist in den um kleinere Gefäße herum abgelagerten Fettsubstanzen gar nicht oder nur in Spuren, in den knötchenförmigen Ablagerungen

dagegen ziemlich reichlich in Form feinsten kurzer Nadeln und etwas größeren amorphen Schollen, dagegen nicht in der für Xanthome bzw. für Cholesterinester charakteristischen Kreuzform nachweisbar. Die Cholesterinreaktion nach *Liebermann-Burkhardt* in der Modifikation von *Bürger-Schultz* gab keine charakteristische Färbung. Sonstige histochemische Fettfärbungen konnten mangels weiteren Gewebsmaterials nicht durchgeführt werden.

Zusammenfassung.

Es handelte sich bei dem Patienten also um eine auf diabetischer Grundlage beruhende allgemeine Xanthomatose, oder besser gesagt, eine unter dem Bilde von Flecken und Knötchen über den ganzen Körper ausgebreitete, exanthemartig sich darstellende Ablagerung von Fettstoffen in die Haut in mehr oder minder lockeren Depots, die keine Xanthomzellen, aber im mäßigen Umfange doppelbrechende Substanzen enthalten.

Der Vergleich dieser histologischen Befunde mit denen des 1. Falles ergibt eine überraschende Übereinstimmung im Wesen des Zustandekommens der Lipoideinlagerungen in die Haut, das wir in der Ausscheidung überschüssiger Serumlipide durch die Hautcapillaren bzw. durch das reticulo-endotheliale System sehen. Auch bei weitgehender Verschiedenheit in der Zusammensetzung der Fettgemische scheint der prinzipielle Weg des Zustandekommens der Lipoidablagerungen in Haut und Schleimhaut der gleiche zu sein. In diesem Sinne sprechen jedenfalls auch die histologischen Befunde *Urbachs*¹³ bei einer familiären Lipoidose der Haut und Schleimhaut bei zwei latent diabetischen Schwestern, die (siehe Abb. 10 bei *Urbach*) eine gleiche Gebundenheit der Lipoidausscheidung an das Capillarsystem erkennen lassen, wie in unseren eigenen Beobachtungen. Das Zustandekommen mehr oder minder großer Lipoiddepots in Gestalt von Knötchen oder sonstigen xanthomatösen Manifestationen scheint weitgehend von Menge und Art der von Fall zu Fall wechselnden und von vorläufig unbekanntem Faktoren beeinflussten Fettgemische abzuhängen. Das gleiche ist wohl für das Vorkommen von sog. *Xanthomzellen* bei derartigen Krankheitsprozessen zu sagen, deren morphologische Beschaffenheit offenbar ebenfalls in Abhängigkeit von Menge und Charakter der Lipoidgemische sehr variiert und die bei manchen Lipoidosen offenbar stark zurücktreten oder gar fehlen können, die man also wohl nicht als für Lipoidosen obligate Erscheinungen ansehen kann.

Schluß.

Die von uns geschilderten hepatosplenomegalen Xanthomatosen (Fälle 1 und 2) müssen sowohl vom internistischen und dermatologischen als auch vom pathologisch-physiologischen Standpunkt als *besonderes Krankheitsbild* gewertet werden. Ihre Einordnung in eine der Gruppen

des eingangs gegebenen Schemas der allgemeinen Lipoidosen ist nicht ohne Zwang möglich. Das *Schüller-Christian-Handsche* Syndrom scheidet ohne weiteres wegen des Fehlens der für diese Krankheit charakteristischen schweren Knochenveränderungen aus, denn die geringen Abweichungen in der Struktur der Röhrenknochen und des Schädels sind in unseren Fällen so wenig ausgeprägt, daß sie mit den schweren Knochendefekten beim *Schüller-Christian-Handschen* Syndrom nicht in eine Linie gestellt werden können. Der *Morbus Gaucher* kommt nicht in Frage wegen des Fehlens der Anämie und der relativen Kleinheit der Milz, welche zudem unter dem fettfreien Regime wieder zur normalen Größe zurückgeht. Das Durchschnittsgewicht der *Gaucher-Milzen* beträgt 3200 g, während bei unserem Fall nach Abschluß der diätetischen Behandlung die Milz vollkommen normale Größe zeigt, soweit sich das mit klinischen Methoden feststellen läßt.

Den Fall 1 zur *Niemann-Pickschen* Erkrankung zu rechnen, liegt kein Grund vor. Der Begriff ist von *Ludwig Pick* auf eine Krankheit fixiert, welche sich auf Säuglinge beziehungsweise Kinder jüdischer Rassezugehörigkeit mit der maximalen oberen Altersgrenze von rund 2 Lebensjahren beschränkt. Symptome von Seiten des Zentralnervensystems fehlen. Ascites konnte nie nachgewiesen werden, ebenso fehlt eine erhebliche Leukocytose oder Leukopenie. Die mikroskopischen und histochemischen Untersuchungen der Hautknötchen bringen gleichfalls keine überzeugenden Analogien zu entsprechenden Befunden bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit.

Wir sind also der Überzeugung, ein besonderes Krankheitsbild (Fall 1 und 2) vor uns zu haben, dessen wesentliche Merkmale folgende sind: Dauerlipoidämie, Leber- und Milzvergrößerung, Heiserkeit, tumorartige Haut- und Schleimhautveränderungen. Bemerkenswert ist, daß alle klinischen Erscheinungen im ersten Falle unter fettarmer Diät sich weitgehend zurückbildeten, die Lipoidämie sich zwar verringerte, aber nicht zum Verschwinden gebracht wurde.

Die Schilderung der vorstehenden Krankheitsbilder sollte dartun, daß die den verschiedenen generalisierten Lipoidosen zukommenden Veränderungen an Haut, Schleimhäuten und inneren Organen im *großen* gesehen viele gemeinsame Züge aufweisen, unabhängig davon, auf welche Weise die Hyperlipoidämie des Blutes zustande gekommen ist. Eine dauernde Überschwemmung des Körpers mit Lipoiden wird offenbar ohne reaktive Veränderungen der Gewebe auf die Dauer nicht ertragen. Die Einleitung der Gewebsveränderung steht, wie wir zeigen wollten, stets in inniger Beziehung zu den Capillaren. Mit aller Vorsicht möchten wir unsere am pathologischen Material gewonnenen Erfahrungen für die *Physiologie* dahin auswerten, daß die Elimination übergroßer Mengen von Lipoiden aus dem Blute auch im gesunden Organismus Aufgabe der

Capillaren ist. Eine gewisse Stütze für diese Auffassung bilden Mitteilungen von *Kreibich*¹⁴, der auf Grund sorgfältiger histologischer Untersuchungen zu der Feststellung gelangte, daß die Capillarendothelien der Haut unter pathologischen, aber auch unter normalen Verhältnissen mehr oder weniger große Mengen von Lipoiden enthalten, so daß der Lipoidgehalt der Hautcapillaren als ein physiologischer bezeichnet werden müsse, ohne daß über den physiologischen Zweck dieses Lipoidgehaltes etwas Sicheres ausgesagt werden könne. Wir möchten, gestützt auf unsere durch stoffwechselfathologische Ergebnisse ergänzten klinischen und histologischen Erfahrungen den „physiologischen Zweck“ des Lipoidgehaltes der Capillarendothelien in jener ihnen obliegenden Aufgabe der Elimination überschüssiger oder überflüssiger Blutlipide erblicken. Ob diese Aufgabe bestimmten Gefäßprovinzen *vorzugsweise* zugewiesen ist, müssen weitere experimentelle und klinische Beobachtungen lehren. Daß das Capillargebiet der Haut schon in der Norm stark daran beteiligt ist, scheint uns auch im Hinblick auf die *F. Wassermanns*¹² Untersuchungen über die Fettorgane erwiesen. Über die ersten Schicksale der von den Uferzellen der Capillaren aufgenommenen und von und durch die Adventitialzellen an die Gewebe weitergegebenen Fette wissen wir wenig oder gar nichts. Sie werden durchaus nicht in allen Gewebsprovinzen die gleichen sein. In einzelnen werden sie zur geordneten Stapelung in die Depots gelangen, in anderen, z. B. denen der Leber, der direkten Verbrennung zugeführt werden. Dieser Mechanismus wird bei einem übermäßigen Angebot von seiten der Blutbahn in Unordnung geraten. Die experimentellen Erfahrungen mit der Cholesterindauerfütterung an Kaninchen haben das zur Genüge erwiesen.

Welche Ursachen zu der exzessiven Dauerhyperlipoidämie in den ersten beiden Fällen unserer Beobachtungen führten, können wir nicht entscheiden. Ob es möglich sein wird, dieselben wie beim Diabetes mellitus auf ein einzelnes Organ, nämlich den defekten Inselapparat, zurückzuführen, scheint uns fraglich. Auch auf dem Gebiete des Eiweißstoffwechsels sind uns schwere intermediäre Störungen (Cystinurie, Alkaptonurie) bekannt, welche zu sekundären Ablagerungen von Stoffwechselprodukten Anlaß geben, ohne daß wir den „Sitz der Erkrankung“ ausfindig machen könnten. Es liegt zunächst kein zwingender Grund vor, für die heptosplenomegalen Hyperlipoidämien primäre Anomalien des Fettstoffwechsels abzulehnen. Ob weitere klinische Erfahrungen es gestatten werden, die Hyperlipoidämien nach der dominanten Beteiligung einzelner Lipide (Phosphatide, Sterine, Cerebroside), wie die Organanalytiker das anstreben, aufzuteilen, können erst zahlreiche weitere Beobachtungen dieser immerhin seltenen Krankheiten entscheiden.

Literatur.

- ¹ *Lieb, H.*, Über Morbus Gaucher, Hoppe-Seylers Z. **140**, 305 (1924); **170**, 60 (1927); **181**, 208 (1929). — ² *Pick, L.*, Über den Morbus Gaucher. Erg. inn. Med. **1925**, 37. Urban & Schwarzenberg. — ³ *Epstein u. Lorenz*, Die Phosphatzellverfettung der Milz usw. Hoppe-Seylers Z. **192**, H. 4/6, 145 (1930). — ⁴ *Schaaf*, Der Lipoidstoffwechsel. Zbl. Hautkrkh. **35**, H. 1/2 u. 3/4. — ⁵ *Schultz*, Verh. dtsh. path. Ges. **1925**. — ⁶ *Kaufmann u. Lehmann*, Zbl. Path. **1926**. — ⁷ *Arndt*, Verh. dtsh. path. Ges. **1925**. — ⁸ *Schaaf*, Arch. f. Dermat. **163**, H. 1, 58—60 (1931). — ⁹ *Bürger u. Habs*, Z. exper. Med. **56**, 640 (1927). — *Klin. Wschr.* **1927**, Nr 45, S. 2125. Nr 47, S. 2221. — ¹⁰ *Griffith*, Arch. of Pediatr. **1931**. New York: Treat u. Co. — ¹¹ *Widemann u. Freeman*, Arch. of Dermat. **9**, 149—175 (1924). — ¹² *Wassermann, F.*, Z. Zellforsch. **1926**. — ¹³ *Urbach*, Arch. f. Dermat. **157**, H. 2, 451—466. — ¹⁴ *Kreibich*, Arch. f. Dermat. **121**, 681—683 (1916). — ¹⁵ *Bürger*, Verhandl. d. deutsch. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden **1931**, S. 186.
-