

(Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten — Vorstand: Prof. *M. Hajek* — und der Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten — Vorstand: Prof. *W. Kerl* — in Wien.)

Lipoidosis cutis et mucosae.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Erich Urbach**, und Dr. **Camillo Wiethe**,
Assistent der Klinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten. Assistent der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten.

Mit 18 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. Februar 1929.)

Inhaltsangabe.

- I. Vorbemerkung (S. 285).
- II. Vererbung (S. 286).
- III. Klinik (S. 286).
- IV. Histologie (S. 293).
- V. Histochemie (S. 299).
- VI. Stoffwechselchemische Untersuchungen (S. 306).
- VII. Entstehungsweise (S. 309).
- VIII. Differentialdiagnose (S. 313).
- IX. Behandlung und Voraussage (S. 317).
- X. Zusammenfassung (S. 318).
- Literatur (S. 319).

I. Vorbemerkung.

Im Jahre 1924 berichtete *Wiethe*¹ über ein neues, eigenartiges Krankheitsbild, das sich durch Haut- und vor allem Schleimhauterscheinungen auszeichnete. Letztere standen im Vordergrund; von Geburt an bestand Heiserkeit, später traten manchmal Larynxstenosen auf, die zuweilen einen Luftröhrenschnitt notwendig machten. *Wiethe* faßte den Krankheitsprozeß als eine örtliche Hyalinablagerung in den oberen Luftwegen auf. 1928 hatte *Urbach*² Gelegenheit, einen solchen Fall zu sehen und kam auf Grund eingehender histochemischer und stoffwechselchemischer Untersuchungen zu dem Schlusse, das Krankheitsbild als einen konstitutionellen, nävogenen Prozeß auf Grundlage eines allgemein und örtlich gestörten Fettstoffwechsels wahrscheinlich diabetischer Natur aufzufassen. Die Einlagerungen wurden als Lipide aus der Gruppe der acetonlöslichen Phosphatide erkannt, weiter aber auf Grund histochemischer Untersuchungen eine physikalisch-adsorptive Bindung des Lipoids an Eiweiß angenommen. *Urbach* gab dieser Stoffwechsel-

dermatose den Namen *Lipoidose* und sprach die Vermutung aus, daß sie mit den *Wietheschen* Fällen übereinstimme. Zur Klarstellung dieser Annahme wurde von beiden Verff. eine Nachuntersuchung der *Wietheschen* Fälle vorgenommen, weiter ein neuer Fall genauest durchforscht und als Ergebnis wird im Folgenden eine zusammenfassende Darstellung der Klinik, Histopathologie und Histochemie dieser neuartigen Erkrankung gegeben.

II. Vererbung.

Das Krankheitsbild, welches nunmehr beschrieben werden soll, zeichnet sich durch familiäres Auftreten aus. Wir verfügen derzeit über 9 sichere Fälle, die 4 Familien entstammen und zwar:

*Familie Faustmann*³: Eltern gesund, Landleute, 10 eheliche Kinder. Keine Fehlgeburt. Die 3 Erstgeborenen sowie die Fünftgeborene zeigen die in folgendem abzuhandelnde Erkrankung (*Lipoidose*), der Vierte, im Alter von 4 Jahren Verstorbene, soll heftige Zungenentzündungen wie sein ältester Bruder gehabt haben. Die übrigen 5 Geschwister, die wir zu untersuchen nicht Gelegenheit hatten, sollen angeblich gesund sein.

*Familie Horvath*³: Eltern gesund, Landleute. Von 6 Geschwistern zeigen zwei eine *Lipoidose*.

Familie Katz^{4,5}: Eltern gesund, *Geschwisterkinder*. 5 Geschwister, davon 2 Schwestern an *Lipoidose* erkrankt.

*Familie Ederer*⁶: Eltern klinisch gesund, bei Zuckerbelastung (s. Kap. VI) die Mutter latent diabetisch, *Geschwisterkinder*. 2 Schwestern, die jüngere gesund.

Es zeigt sich also, daß die Haut-Schleimhauterkrankung in der Mehrzahl der Fälle ausgesprochen familiär, aber nicht vererbbar ist, d. h. sie betrifft mehrere Angehörige der gleichen Geschlechtsfolge; hinsichtlich der wahrscheinlich zugrunde liegenden Stoffwechselstörung (*Diabetes*) wurde ein Elternpaar (*Ederer*), untersucht und in der Tat ein Elternteil als latenter Diabetiker erkannt. Bemerkenswert ist, daß in zwei Familien eine Verwandtenehe besteht. Es handelte sich hier beidemal um jüdische Familien. Über die Vererbbarkeit der Hauterkrankung können wir insofern nichts Sicheres aussagen, als nur eine einzige Kranke verheiratet ist, deren Kind gesund sein soll.

III. Klinik.

Die Erscheinungen der Haut im Zusammenhalt mit denen der Schleimhaut, vorzüglich der oberen Luftwege, zeigen bei allen Kranken eine derartig übereinstimmende Ähnlichkeit, daß wir imstande sind, diese Hauterkrankung (wir verwenden diesen Ausdruck der Kürze halber sowohl für die Veränderungen der äußeren Haut als auch der Schleimhäute) von allen anderen Erkrankungen schon rein klinisch zu unterscheiden. Der klinische Typus, den wir hiermit aufstellen, gründet sich erstens auf die durchwegs einheitliche Erscheinungsform der *Schleimhauterkrankung* und zweitens auf *Hautveränderungen*, die

aus knötchenförmigen weiß-gelblichen Einlagerungen und Hyperkeratosen sich zusammensetzen; jene treten vorzüglich im Gesicht, diese an den Gliedmaßen auf; histochemisch in gleicher Weise durch den Lipoidnachweis gekennzeichnet, finden sich an derselben Person stets *beide Formen* der Hautveränderungen, wenn auch verschieden vorherrschend. Daher können wir, aber nur hinsichtlich der Hauterscheinungen, 2 Abarten unterscheiden: die hyperkeratotische und die knötchenförmige.

Bevor wir auf das eigentliche Krankheitsbild näher eingehen, wollen wir auf gewisse Besonderheiten in der *Vorgeschichte* der Kranken verweisen. So erscheint besonders die Angabe auffällig, daß bereits in den ersten Lebenswochen, bis spätestens im zweiten Lebensjahre eine hochgradige Heiserkeit bei *allen* Fällen auftrat. Bei einem Teil der Kranken kehrt die Angabe immer wieder, daß sie schon als Kinder an schmerzhaften, wiederkehrenden Mund- und Halsentzündungen gelitten hätten.

Auffällig erscheint weiter, daß einige unserer Kranken im Säuglingsalter im Anschluß an die Blatternimpfung durch längere Zeit Hauterscheinungen aufwiesen, welche vielleicht einem *Eccema vaccinatum*, möglicherweise sogar einer Variolois zuzuschreiben sind; tatsächlich zeigen alle Kranken, vorzüglich im Gesicht, aber auch an anderen Körperstellen, blatternähnliche Narben.

Während aus dem Obigen hervorgeht, daß die Schleimhauterkrankung scheinbar schon knapp nach der Geburt in Erscheinung trat, sollen die sichtbaren knötchenförmigen und hyperkeratotischen Hautveränderungen, nach Angabe fast aller Kranken, erst später offenbar geworden sein. WaR. in allen Fällen, auch soweit bei den Eltern untersucht, negativ. Bei der Mehrzahl der Fälle erscheinen die Gesichtszüge leicht maskenhaft, wahrscheinlich infolge mangelnder Ausdrucksfähigkeit des Gesichtes durch Infiltration der Haut derselben; diese Infiltration dürfte auch die pastöse Beschaffenheit des Antlitzes verursachen. Der Bartwuchs bei den männlichen Kranken ist im allgemeinen sehr spärlich, während sonst die sekundären Geschlechtsmerkmale vollständig normal sind. Dreimal fanden wir ein Fehlen der äußeren oberen Schneidezähne.

Wenn wir nun auf die Untersuchung der *äußeren Decke* im einzelnen zu sprechen kommen, so finden wir zunächst bei allen Kranken, auch bei den weiblichen, einen sehr schütterten Haarwuchs. Die Ursache hierfür erblicken wir in den knötchenförmigen Einlagerungen der Kopfhaut, welche sich zum Teil derb anfühlt, zum Teil atrophisch erscheint und bei manchen Kranken einen dauernden Juckreiz und dadurch bedingte Kratzwunden hervorruft. Das Eigenartige der Gesichtshautveränderungen liegt bei jenen Fällen, die der knötchenförmigen Abart angehören, in dem bunten Wechsel von variolaähnlichen Narben, aus-



Abb. 1. Die braunroten Flecke zu beiden Seiten der Nase rühren von Stanzungen her.



Abb. 2.

gedehnten Hautverfärbungen und gelblichen Knötchenbildungen (Abb. 1 und 2). Die als Verfärbung in Erscheinung tretende Hautveränderung ist meist in einem Bezirk angeordnet, der die Wangen, Nasenrücken, Glabella, manchmal auch die Lippen und das Kinn einnimmt, und hat einen eigenartigen sepiaartigen Farbenton mit einem Stich ins Grünliche. An den Rändern, nur bei genauester Beobachtung auch in der Mitte, sieht man diese Verfärbung bei seitlicher Beleuchtung sich in einzelne stecknadelspitzgroße Knötchen auflösen. Wir wollen vorwegnehmen, daß durch die mikroskopische und histochemische Untersuchung sich diese Verfärbung als eine ausgedehnte Lipoideinlagerung darstellt. Demgegenüber haben die weiß-gelblichen, wachstartig durchscheinenden, meist hirsekorn- bis kleinlinsengroßen, etwas über die Hautoberfläche erhabenen derbelastischen Knötchen ihren Sitz gewöhnlich auf der Stirne (in die behaarte Kopfhaut übergehend) und auf den Seitenflächen der Wangen mit einer Aussparung, welche dem aufsteigenden Unterkieferfortsatz entspricht. An den Lidrändern erscheinen die hier mehr weißlichen Knötchen perlen-schnurartig aneinandergereiht; die Augenlider selbst haben zum größten Teil ihre Behaarung verloren. Zwischen den Knötchen und den Randteilen der

Verfärbung finden sich ziemlich zahlreich bläulichweiße, unregelmäßig begrenzte, ungefähr bohnen große, leicht eingesunkene Hautabschnitte, von denen klinisch oft schwer zu sagen ist, ob sie in gleicher Höhe mit der Hautoberfläche oder ob sie unterhalb derselben liegen. Die histologische Untersuchung (s. Kap. IV) ergibt tatsächlich narbig-atrophische Veränderungen. Das Lippenrot erscheint fast immer sehr trocken und weist überall schrundenähnliche Furchen auf (Abb. 1), vorzüglich aber in der Nähe der Mundwinkel. Ähnliche Einkerbungen finden sich auch am Vestibulum nasi. Die Plica vestibuli ist ebenfalls von weißgelblichen, hirsekorn großen Knötchen eingesäumt.

In 3 Fällen fanden sich an den Ellbogen zum Teil braunviolette, zum Teil gelblich weiße, derbelastische Erhabenheiten, die sich aus Einzelknötchen aufbauen und sich längs der Ellenkante auf pigmentierter Haut in Knötchen auflösen (s. Abb. 2 in der Arbeit von Urbach Arch. f. Dermat. 157, 451 (1929).

Hinsichtlich der übrigen Hautveränderungen bestehen im Einzelfalle gewisse Verschiedenheiten, je nach der Zugehörigkeit zur knötchenförmigen oder hyperkeratotischen Abart. In sämtlichen Fällen finden wir über den proximalen Zwischenfinger gelenken aller Finger zahlreiche feinste, nadelspitzgroße Wucherungen mit maulbeerartiger Oberfläche, die nur wenig über die Hautoberfläche erhaben sind, trotzdem aber einen reibeisenähnlichen



Abb. 3.

Charakter aufweisen (s. Abb. 3 in der Arbeit von Urbach Arch. f. Dermat. 157, 451 (1929); außerdem finden wir bei den Schwestern Katz und bei Ederer zahlreiche warzenartige Bildungen an beiden Händen, vornehmlich an den speichenwärts gelegenen Flächen der Zeige- und Mittelfinger, die zum großen Teil zusammengefloßen, ihren Aufbau aus Einzelknötchen deutlich erkennen lassen. Zweimal zeigte sich bei der knötchenförmigen Abart in der Gegend über der Kniescheibe eine auffallende ichthyotische, reibeisenartige Verhornung (Abb. 3).

Während die knötchenförmige Abart durch die Geschwister Katz, Horvath und Ederer vertreten ist, finden wir die hyperkeratotische Form bei der Familie Faustmann. Bei diesen stehen zwar klinisch die ichthyotischen, hyperkeratotischen Bildungen an den Händen, Ellbogen und

Knien im Vordergrund, doch kann man bei genauer Betrachtung nicht nur wieder die leicht bräunliche Verfärbung um die Nasenwurzel und Nasenlippenfalte erkennen, sondern es lassen sich vorzüglich in der Augenbrauengegend, an den Lidrändern und weiter, wie unten noch näher beschrieben wird, auch an anderen Körperstellen zum Teil umgrenzte, zum Teil zusammenfließende, durchscheinend gelbe Knötchen nachweisen. Wir möchten betonen, daß bei oberflächlicher Beobachtung die Verfärbung des Gesichtes als eine gewöhnliche Sonnenlichtbräunung gewertet werden könnte.

Besonders auffallend und eindrucksvoll sind die in *allen Fällen* gleichartigen Krankheitserscheinungen an der Schleimhaut. So zeigen

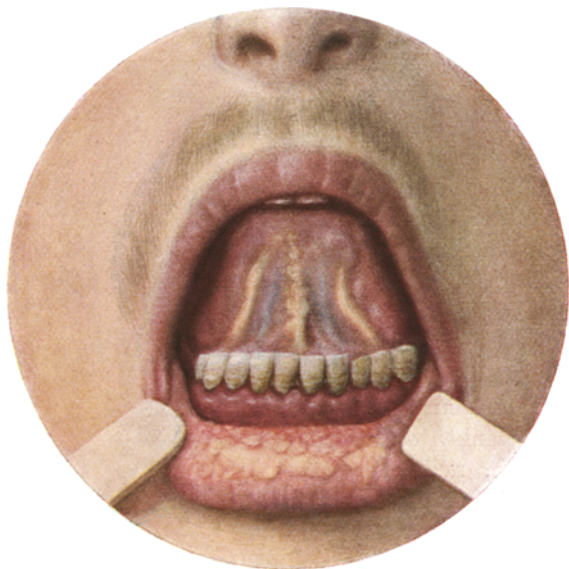


Abb. 4.

die Lippen, und zwar die Unterlippe stets stärker als die Oberlippe, an ihren Innenflächen vom Saum des Lippenrots beginnend, bis an die Umschlagfalten zum Zahnfleisch, welches selbst niemals erkrankt ist, etwas über die Ebene der Schleimhaut erhabene, ziemlich derbe, gelblichweiße Einlagerungen, die leicht unregelmäßig höckerig, von normalem Epithel bedeckt, an den Randpartien sich in einzelne hirsekorngroße Knötchen auflösen (Abb. 4). Während die Schleimhaut der Wangen nur verhältnismäßig schwach befallen ist, weisen der weiche Gaumen, die Gaumenbögen und die Uvula meist eine mächtige, ausgebreitete, gelbliche, starre Infiltration auf und zwar derart, daß Erhabenheiten mit narbenähnlichen Dellen abwechseln (Abb. 5). Der

harte Gaumen ist nicht immer und dann nur spärlich infiltriert, dagegen wieder besonders stark die Ligamenta pterygomandibularia. Klinisch sehr charakteristisch sind die Veränderungen an der Zunge. Diese erscheint holzig, schwer beweglich; an der oberen Fläche ist sie zwar in der Farbe nicht gelblich, jedoch deutet die Verhärtung, die Unfähigkeit des willkürlichen Muskelspiels, auf eine tieferliegende zwischengewebliche Einlagerung hin, was sich histologisch auch tatsächlich nachweisen ließ. Die Papillen der vorderen Zungenteile erscheinen etwas atrophisch, wodurch die Zunge ein glattes Aussehen bekommt; die Papillae vallatae sind makroskopisch, wie sich auch durch Geschmacksprüfung zeigen läßt, schwer verändert und nur an ihrer



Abb. 5.

V-förmigen Anordnung erkennbar. Im Gegensatz hierzu weist die untere Fläche der Zunge eine sonst nur bei schwerer Blutarmut zu sehende Farbtönung auf, hervorgerufen durch ausgebreitete, starre Einlagerung einer weißen Masse (Abb. 4). Die Folge davon ist unter anderem auch eine bedeutende Verbreiterung und Verdickung des Zungenbändchens, welche ihrerseits wieder das Vorstrecken der Zungenspitze nur bis an die Lippen gestattet. Die Infiltration setzt sich auf den Mundboden fort und endet in 2 Wülsten an den Unterzungendrüsen.

Ein Lieblingssitz für die Einlagerungen stellt das lymphatische Rachengewebe dar; denn in allen Fällen sind die Gaumenmandeln von einer durchscheinenden, derben, ausgedehnten, weißlichen Masse

panzerähnlich bedeckt. In geringer, trotzdem aber stets nachweisbarer Weise ist die Zungen-, dagegen nur manchmal die Rachenmandel betroffen. Die hintere Rachenwand sieht infolge punktförmiger Einlagerungen wie mit Gries bestreut aus. Sehr starke Veränderungen sind stets auch im Kehlkopf nachweisbar. Dieser und seine Umgebung sind von einem gelblichroten, gleichförmigen Farbton und er hat die sonst fein abgetönte Farbenschattierung seiner einzelnen Teile verloren. Der Kehlkopfdeckel ist an seiner zungenwärts gelegenen Fläche durch unregelmäßig-höckerige Einlagerungen auf das Doppelte verdickt; die arypiglottischen Falten in ausgedehnter Weise, mehr oder weniger symmetrisch verbreitert. Die Stimmbänder sind in allen Fällen außerordentlich plump, infolge Einlagerung kugelig, graugelber Gebilde, die an Masse nach rückwärts zu zunehmen und sich an der Larynxhinterwand in spitzig aussehenden Wucherungen vereinigen (Abb. 6 u. 7).



Abb. 6.



Abb. 7.

Abb. 6. Fall Karoline Katz: Stimmbänder ziemlich normal, Larynxhinterwand mit stalaktitenartigen Wucherungen besetzt.

Abb. 7. Fall Paula Katz: Kugelige Verdichtungen der Stimmbänder.

Haben wir im vorstehenden die allen Kranken gemeinsamen anatomisch sichtbaren Veränderungen an der Haut und Schleimhaut als einen klinisch scharf umrissenen und differentialdiagnostisch gut abgrenzbaren Typus zusammenfassend beschrieben, so zeigt doch jeder Einzelfall, freilich nur hinsichtlich der Hauterscheinungen, gewisse Eigentümlichkeiten, die wir, da für die Klinik der Erkrankung von gewisser Bedeutung, noch ganz kurz im besonderen anführen wollen.

Fall Paula Katz: 28 Jahre. Gesicht und Schleimhaut entsprechen der oben aufgestellten knötchenförmigen Art und es zeigen sich besonders stark ausgebildete, an Xanthom en tumeur erinnernde rotbraun-violette Knoten an den Ellenbogen [s. Abb. 2 in der Arbeit von Urbach Arch. f. Dermat. **157**, 451 (1929)].

Fall Karoline Katz verheiratete T.: 42 Jahre, zeigt die gleichen oben beschriebenen Veränderungen, nur etwas schwächer ausgebildet, an beiden Ellenbogen. Gesicht weniger befallen als das ihrer Schwester; allerdings sollen nach Angabe der intelligenten Kranken in früherer Zeit Gesicht und Finger ähnlich starke Erscheinungen, wie ihre Schwester sie derzeit noch aufweist, bestanden, sich aber nach der 1. Geburt rückgebildet haben.

Fall Albert Horvath: 24 Jahre. Gleichartige Gesichtsveränderungen. Auffallend beiderseits entsprechend den Tränenpunkten hellweiße, vorspringende Knötchen. Die Kniescheiben zeigen eine fischschuppenähnliche, reibeisenartige Hautbeschaffenheit.

Fall Cilli Ederer: 22 Jahre. Äußerst blasses, blutarmes Mädchen (rote Blutkörperchen 4780000; Sahli corr. 63; F. J. 0,60, d. h. beträchtliche Verminderung des Blutfarbstoffgehaltes). Die Gegend der beiden Ellenbogen weist gelbliche gehirnwundungsähnliche Erhabenheiten von unscharfer Begrenzung auf, bestehend aus etwa erbsengroßen, derbelastischen Knoten. Die Innenseite der großen Schamlippen sieht wie mit Gries bestreut aus, an einzelnen Stellen papillenartige, gelbweißliche Bildungen. Die Umgebung der Harnröhrenmündung ist uneben höckerig, gelblich-weiß und erinnert an das klinische Bild, das der weiche Gaumen darbietet. Eine Scheidenuntersuchung ist infolge Jungfernschaft nicht möglich.

Fall Alois Faustmann: 31 Jahre. Das Gesicht verhältnismäßig schwach befallen, am stärksten die Augenbrauengegend, Lidränder und Nasenflügel. Auffallend wieder die reichlichen variolaähnlichen Narben von verschiedener Größe. Die vordere Begrenzung beider Achselhöhlen zeigt in der Größe einer Kleinkinderhand ein vieleckig gefeldertes Hautrelief, bedingt durch gelbweiße erbsengroße, derbelastische, leicht erhabene Einlagerungen, die sich zum Teil auch in die Achselhöhle fortsetzen. Die Ellenbogen- und Kniegegend beiderseits von schmutzigrünen Hyperkeratosen eingenommen, unter denen sich am linken Ellenbogen eine der Dermatitis atrophicans ähnliche, rotviolette, leicht atrophisch gefaltelte Haut findet. Die Hautfalten zwischen Daumen und Zeigefinger beider Hände zeigen bandförmige, aus einzelnen verhornten Knötchen sich aufbauende Hautbrücken. Der Hodensack erscheint wie mit zahlreichen, sagoartigen, gelbweißen Knoten bedeckt, so daß eine ackerschollenartige Hautzeichnung zustande kommt. In der Gefäßfurche findet sich eine an Neurodermitis erinnernde Hautveränderung, die sich aber bei näherem Zusehen aus einzelnen derben, gelben, verschieden großen Knötchen aufbaut. Auffallend erscheinen in dieser Gegend wieder die ziemlich reichlichen bis münzengroßen pockennarbenartigen Herde. Die Kreuzbeingegend weist 3 ungefähr walnußgroße, weiche, nicht gelappte, auf der Unterlage verschiebbliche Geschwülste auf, über denen die Haut normal erscheint, jedoch nicht abhebbar ist.

Die Schleimhautveränderungen finden sich bei diesem Kranken in so besonderem Maße, vorzüglich im Kehlkopf ausgeprägt, daß seinerzeit wegen Erstickungsgefahr, infolge Kehlkopfverengerung, ein Luftröhrenschnitt durchgeführt werden mußte.

IV. Histologie.

Die Durchmusterung zahlreicher Schnitte — wir haben bei jedem Kranken ungefähr 10 Haut- und Schleimhautstellen durch Stanzung gewonnen und in Serienschnitte zerlegt — ergibt als wesentlichen Unterschied gegenüber allen anderen Erkrankungen das ständige Befallen-sein der oberflächlichen Haut- und Schleimhautgefäße (auffallend starke homogene Verdickung der Gefäßwandung), ein an Capillarnaevi erinnerndes Bild und eine zum Teil diffuse Infiltration des Gewebes, hauptsächlich in den Schnitten jener Stellen, die klinisch als gelbe Knötchen der Haut oder als weißgelbliche Einlagerungen der Schleimhaut in Erscheinung treten.

Ebenso wie die Klinik der Fälle die Aufstellung eines für alle Fälle verbindlichen Typus erlaubt, können wir im histologischen Schnitte überall grundsätzlich gleichartige Verhältnisse feststellen. Diese Erkenntnis, die sich bei oberflächlicher Betrachtung z. B. eines Schleimhautteils, verglichen mit einer Stelle der Gesichtshaut, nicht ohne weiteres ergibt, stützt sich 1. auf das ständige Befallensein der Gefäßwände (siehe später), 2. auf den histochemischen Nachweis der Lipoidablagerung, sei es in den Gefäßwänden, sei es diffus im Gewebe selber (siehe Kap. V) und 3. auf die Vakuolenstruktur der eingelagerten Massen im Paraffinschnitt.

Nach dieser grundsätzlichen Feststellung wollen wir in die nähere Beschreibung des histologischen Bildes eingehen und dieses in 3 Untergruppen abhandeln. Diese entsprechen den 3 verschiedenen klinischen Bildern 1. den gelben Knötchen der Gesichtshaut, den Veränderungen in den Achselhöhlen und an den Ellbogen, 2. den warzigen Erhabenheiten der Finger und schließlich 3. den ausgebreiteten Schleimhauteinlagerungen. Außerdem zeigt auch die klinisch normale Haut und Schleimhaut krankhafte Veränderungen geringen Grades, die sich zum Teil nur in leichter Endothelwucherung der subpapillaren und auch der tiefer liegenden Gefäße äußern, zum Teil, wie sich besonders schön bei der Malloryschen Färbung zeigt, in homogener Verdickung der Gefäßwände. Am anschaulichsten äußern sich diese geringgradigen Veränderungen im Bereiche der klinisch normalen Haut bei spezifischen Fettfärbungen (siehe Kap. V).

Die erste Untergruppe (gelbe Knötchen der Gesichtshaut, Ellbogen, Achselhöhle usw.) läßt trotz fast gleichen klinischen Aussehens zwei etwas voneinander abweichende, doch miteinander wesensverwandte, histologische Bilder erkennen, die wir daher als Vertreter verschiedener Altersstufen auffassen. Die folgende Beschreibung bezieht sich auf Hämalau-Eosin-Paraffinschnitte.

Jüngere Stadien zeigen unter einer normalen Epidermis eine zum Teil durch zahlreiche kleinste Hohlräume den Eindruck eines Ödems machende, zum Teil besonders in den tieferen Abschnitten, dichtes homogenisiertes Bindegewebe enthaltende Cutis. Diese vollkommen veränderte Cutis weist zahlreiche, ziemlich weite, sowohl das Stratum papillare als auch das Stratum reticulare erfüllende Haargefäße auf, deren Endothel gewuchert, stellenweise abgehoben und deren Wand fast überall von mehr oder weniger breiten, homogenen Mänteln umgeben ist. Zahlreiche Capillaren sind von dunkelroten homogenisierten Massen ausgefüllt [s. Abb. 6 in der Arbeit von *Urbach* Arch. f. Dermat. **157**, 451 (1929)].

Im scheinbar älteren Stadium wird das histologische Bild von umfangreichen, meist kugeligen, dunkelroten, auf den ersten Blick scheinbar homogenen mehr oder weniger scharf begrenzten Einlagerungen beherrscht; sie weisen nur spärliche, schlecht gefärbte Kerne auf und sind von der Peripherie durch verschieden große Spalt- und Lückenbildungen abgesetzt (Abb. 8). Diese sind sicher künstliche, durch die Alkoholbehandlung bewirkte Bildungen. Das umgebende Gewebe zeigt

eine aufgelockerte Grundsubstanz, stellenweise vollständig homogenisierte Partien mit ähnlicher Lückenbildung; einzelne Anteile sind auch schlecht färbbar. Dies weist darauf hin, daß wir es hier mit einem diffus infiltrierenden, stellenweise zu Zusammenballungen neigenden Vorgange zu tun haben. In den mit Hämalaun-Eosin sich dunkelrot färbenden Massen sieht man schon bei schwacher Vergrößerung (Reichert Obj. 3), besser jedoch mit stärkeren Trockensystemen kleine, scharf begrenzte, runde Aussparungen von verschiedener Größe und lichter Farbe. Diese scheinen das Negativ alkoholausgezogener Fetttröpfchen zu sein. Die Gefäße weisen Wucherung und Abhebung des Endothels auf. Die Epidermis ist über den Einlagerungen etwas abgeplattet und leicht parakeratotisch. Die Einlagerungen selbst erinnern bei dieser Färbung an Hyalin, was *Wiethe* seinerzeit veranlaßte, die Erkrankung als eine Hyalinose anzusprechen.

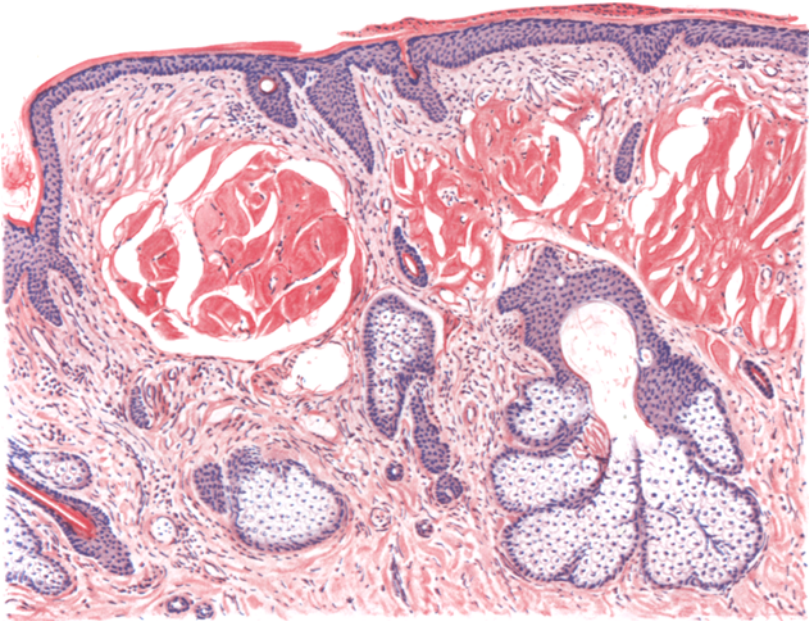


Abb. 8.

Die 2. Untergruppe (warzige Erhabenheiten an den Fingern und die Hyperkeratosen an den Ellenbogen und Knien, wie wir sie bei der hyperkeratotischen Abart gefunden haben), entspricht hinsichtlich der Gefäßveränderungen ungefähr dem jüngeren Stadium der 1. Untergruppe. Sie unterscheidet sich aber von dieser durch die mächtige Verbreiterung der Papillen, bedingt durch eine fast an ein Angiom erinnernde Vermehrung der Gefäße, weiter an den Fingern und Ellenbogen durch eine auffallend starke Hyperkeratose und Granulose, die möglicherweise auf örtliche Einflüsse zurückzuführen ist [s. Abb. 8 in der Arbeit von *Urbach* Arch. f. Dermat. **157**, 451 (1929)]. Von Einzelheiten seien erwähnt: nur noch an einzelnen Stellen Andeutung des faserigen Baues der Cutis, größtenteils Auflockerung und Homogenisierung derselben. An vielen Stellen streifenförmige, senkrecht zur Ebene der Epidermis verlaufende, homogenisierte, vakuoläre, oft zu

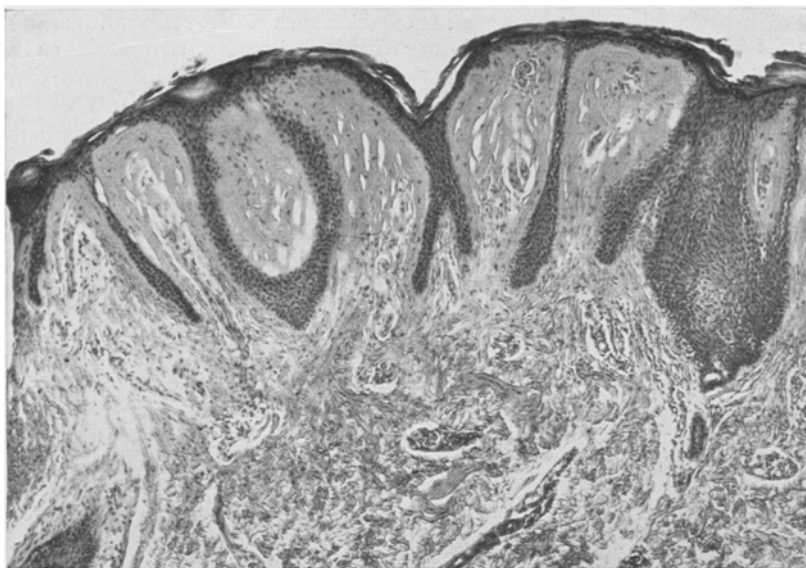


Abb. 9.

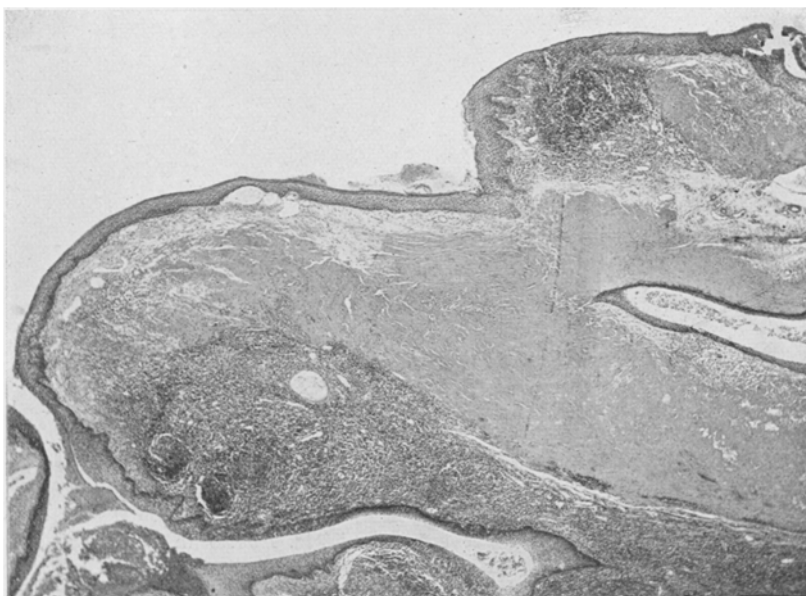


Abb. 10. Tonsille: Zeiss-Lupenvergrößerung.

breiteren, stark rot gefärbten Bändern zusammenfließende und teilweise erweiterte Gefäßlichtungen zeigende Gewebsabschnitte. Endothel der Capillaren gewuchert, da und dort abgehoben; die ganze Wand verdickt und homogenisiert. (Eine Entscheidung, ob hier Blut- oder Lymphgefäße vorliegen, ist auch im Elasticapräparat nicht möglich, da, wie wir später sehen werden, im Bereiche der Papillen die elastischen Fasern fast vollständig fehlen.) — Bemerkenswert, daß in dem Schnitte von der Achselhöhle die Epidermis auf den Höhen der Papillen nur ein 1—2zeiliges Epithel aufweist, während ein deutliches Stratum granulosum und corneum nachweisbar ist. Epithelzapfen verlängert und beträchtlich verschmälert, ihre Papillen auf ihre Kosten, wie oben beschrieben, mächtig verbreitert (Abb. 9).

Die 3. Untergruppe (diffuse gelbweiße Einlagerungen der Schleimhaut) zeigt unter einem normalen Epithel stets die gleichen Veränderungen mit geringen Unterschieden, zum Teil bedingt durch den verschiedenen Aufbau der betreffenden

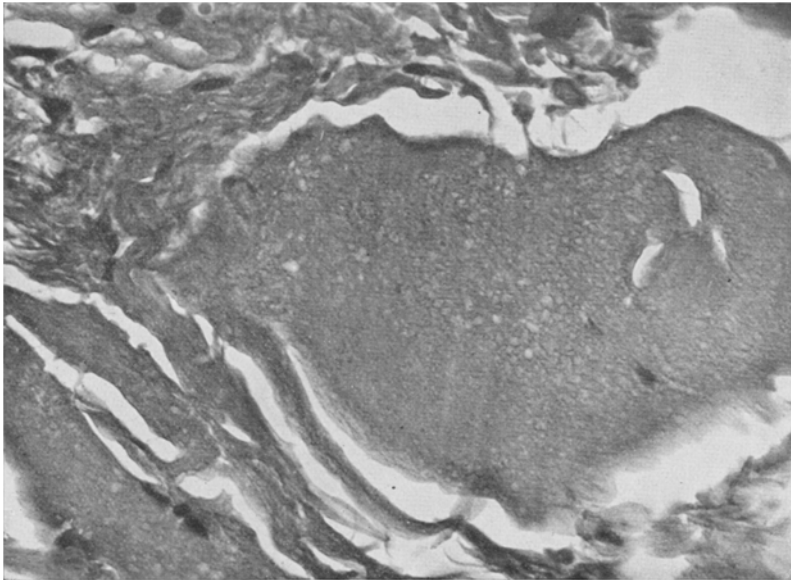


Abb. 11. Teilaufnahme aus Abb. 10. (Zeiss, Obj. 5.) Vakuolenbildung innerhalb der verdrängenden Masse in der Tonsille.

Schleimhautteile. An der *Rachenschleimhaut* und den *Mandeln* in weiter Ausdehnung direkt unter dem Epithel homogene, fleischfarbene Massen, die unscharf begrenzt, an der Peripherie in zahlreiche, von Spalten durchsetzte Bänder sich auflösen (Abb. 10). Diese sind kernlos, deutlichst vakuolisiert (Abb. 11), dringen in das lymphatische Gewebe ein, und verdrängen und ersetzen es zum großen Teil (Abb. 10). Auch im Larynx zahlreiche Gefäße mit roter, dicker, homogener Wand (Abb. 12), wie in der Haut; die größeren mit deutlicher Vakuolisierung (Abb. 13). Das subepitheliale Gewebe des weichen Gaumens im ganzen durch eine von zahlreichen Capillaren durchzogene, fleischfarbene Masse ersetzt. *Stimm-bänder* und *Zungenunterfläche* zeigen ein kernarmes, lockeres, faseriges Gewebe mit zahlreichen erweiterten Gefäßen, deren Wand homogenisiert und leuchtend rot ist; in den größeren Lichtungen finden sich manchmal kompakte Massen, die sich tief dunkelrot färben.

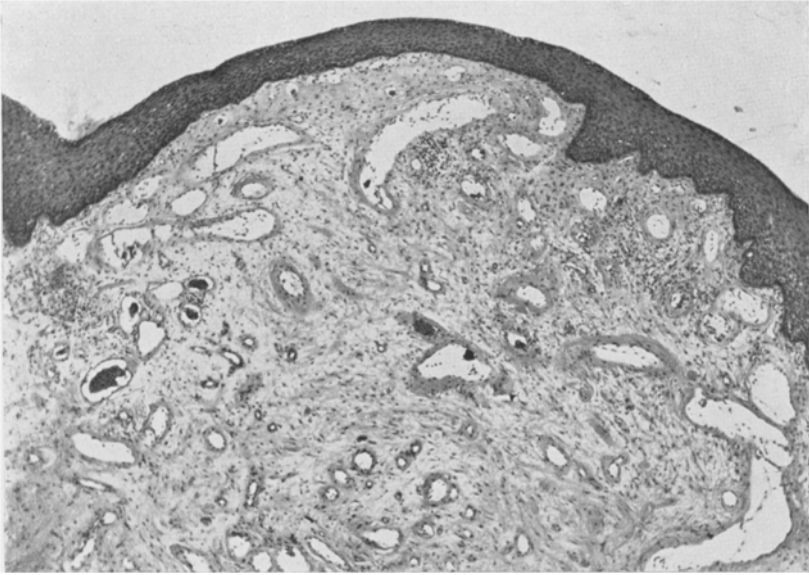


Abb. 12. Larynx: blutschwammartige Gefäßvermehrung. Verdickung und Homogenisierung der Gefäßwände. In den Gefäßlichtungen mit H.-E. sich dunkelrot färbende Massen.

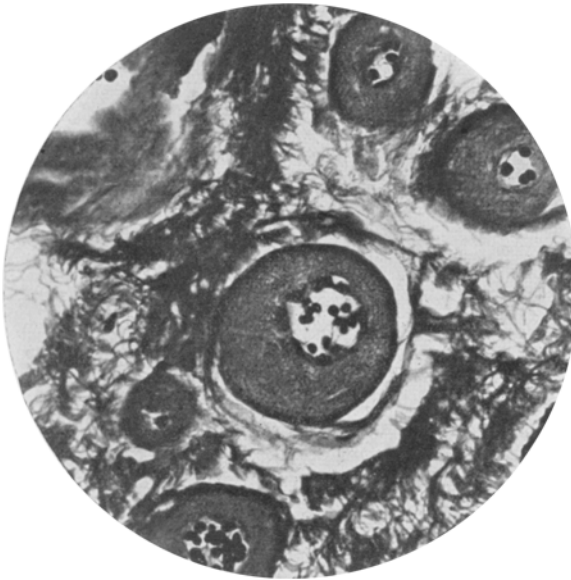


Abb. 13. Malloryfärbung. Starke Vergrößerung (Obj. 5) einer Gefäßwand. Vakuolenbildung.

Bei *van Gieson-Färbung* sind die homogenisierten und im Hämalaun-Eosin-Präparat dunkelroten oder fleischfarbenen Massen und die leuchtend roten Gefäßwandverdichtungen zeisiggelb bis bräunlich gefärbt, und dadurch vom faserigen Bindegewebe leicht unterscheidbar. — *Elastica-Färbung*: Fast völliges Fehlen der elastischen Substanz innerhalb der homogenen Massen. Subpapilläres elastisches Gewebe ganz wesentlich verringert und nur die größeren Gefäße zeigen peripher um die homogenisierte Wandung eine dünne, elastische Umgrenzung. — *Mallory-Färbung*: Die verdrängende Masse sowie die verdickten Gefäßwände weinrot, von dem umgebenden blauen faserigen Gewebe deutlich abstechend. Besonders schön die Vakuolisierung (Abb. 13). Vakuolen blaßblaugrau. — *Ungefärbte Schnitte*: Zeigen die eingelagerten Massen in der Gesichtshaut in einem von der übrigen Grundsubstanz verschiedenen hellbräunlichen Farbenton. Weder mit *Methylviolet*- noch *Gentianaviolett*, noch mittels der Doppelfärbung nach Birch-Hirschfeld *Amyloid* nachweisbar. —

Doppelbrechung fehlt völlig, sowohl im ungefärbten wie erwärmten Präparat. Dies, im Zusammenhalt mit dem vollständigen Fehlen von Schaum- (Xanthom-) Zellen, spricht mit Sicherheit gegen einen Aufbau dieser Massen aus Cholesterinestern.

V. Histochemie.

Die histologischen Untersuchungen zeigen wohl eine ganze Reihe von krankhaften Gewebsveränderungen; sie vermochten jedoch nicht, uns über ihre Entstehungsweise oder Ursache oder in der Erkenntnis des vorliegenden, neuartigen Krankheitsbildes vorwärtszubringen. Die klinische Ähnlichkeit mit der Xanthomatose veranlaßte uns, histochemische Fettuntersuchungen vorzunehmen. Wir wollen vorwegnehmend gleich mitteilen, daß unsere Dermatoase mit der der Xanthomatose zugrunde liegenden Cholesterininfiltration nichts zu tun hat, daß es sich vielmehr um eine Durchtränkung mit einer bisher scheinbar noch nicht beschriebenen Lipoid-Eiweißverbindung handelt. Die Bedeutung, welche den histochemischen Untersuchungen bei der Erforschung der vorliegenden Erkrankung zukommt (denn erst sie gewährt uns einen Einblick in deren Wesen), veranlaßt uns, eine genauere Wiedergabe der histochemischen Reaktionen zu bringen. Denn da infolge der Kleinheit der Objekte eine systematische chemische Analyse unmöglich war, mußten wir, mit der Einschränkung, daß unsere heutigen histochemischen Methoden an die quantitativ-chemischen nicht heranreichen und und jenen nur bei positivem Ausfall eine Beweiskraft zukommt (*Hueck*⁷, *Kutschera-Aichbergen*⁸), versuchen, die Natur des vorliegenden Lipoids auf rein färberisch-chemischem Wege zu ergründen. Wir glauben, daß uns dies doch soweit gelungen ist, daß wir den eingelagerten Stoff als ein in siedendem Aceton lösliches Lipoid ansprechen können. Dieses Lipoid scheint physikalisch an einen Eiweißkörper gebunden zu sein.

Da bei allen untersuchten Kranken sich vollkommen gleichartige histochemische Befunde erheben ließen, geben wir ebenso, wie im histo-

logischen Kapitel nur *eine* zusammenfassende Beschreibung. Wir folgen dabei in rein chemischer Beziehung der Darstellung Urbachs² aus seiner Veröffentlichung der Fälle Schwestern Katz; denn sie deckt sich mit den auch später von uns erhobenen Befunden.

Zwecks Abgrenzung gegenüber dem Lipoid der Xanthome und dem Neutralfett, haben wir stets alle Untersuchungen gleichzeitig auch am Xanthelasma und am Unterhautfettgewebe als Vertreter des Neutral-

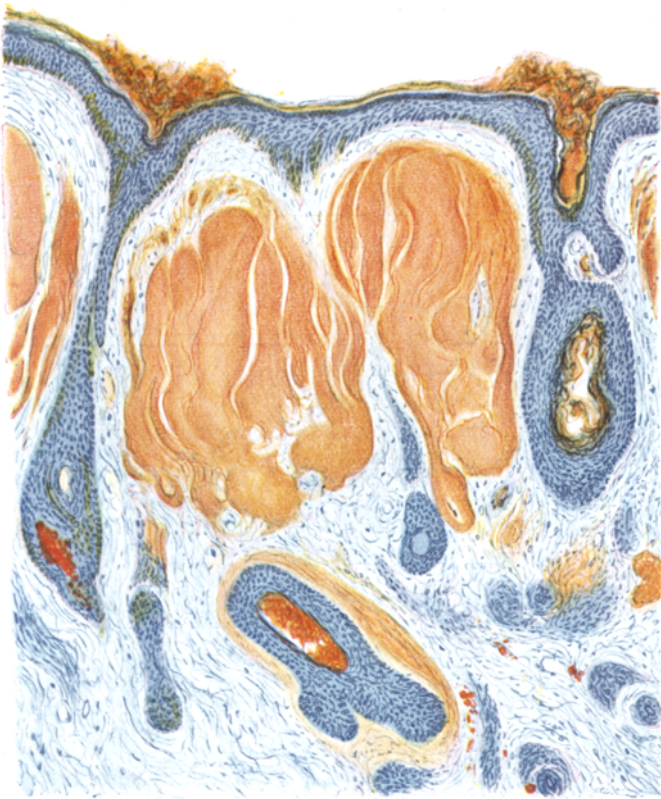


Abb. 14.

fettes durchgeführt. Im folgenden geben wir zuerst das histologische Bild, wie es sich uns bei einzelnen Fettfärbungen darstellt. Erst nach Darlegung der topographischen Anordnung des Lipoids im Gewebe werden wir auf die chemische Natur des eingelagerten Fettkörpers zu sprechen kommen.

Gefrierschnitte mit *Sudan III*-Färbung: Die im H.-E.-Präparat als Hohlräume erscheinenden Aussparungen in der Cutis des Gesichtes sind fast völlig von einer dunkelorange gelben homogenen Masse erfüllt (Abb. 14). Daraus schließen

wir, daß es sich bei den Lückenbildungen im H.-E.-Präparat um Kunstprodukte handelt, welche durch die Alkoholhärtung entstanden sind. Ähnliche Einlagerungen, die sich von den leuchtend roten Neutralfetten (in den Talgdrüsen, im subcutanen Fett usw.) deutlich unterscheiden, finden sich aber auch sonst in den tieferen Schichten der Cutis zum Teil in Form von längsverlaufenden Streifen zwischen den Fibrillen, zum Teil insbesondere um die Gefäße und die Haarscheiden.

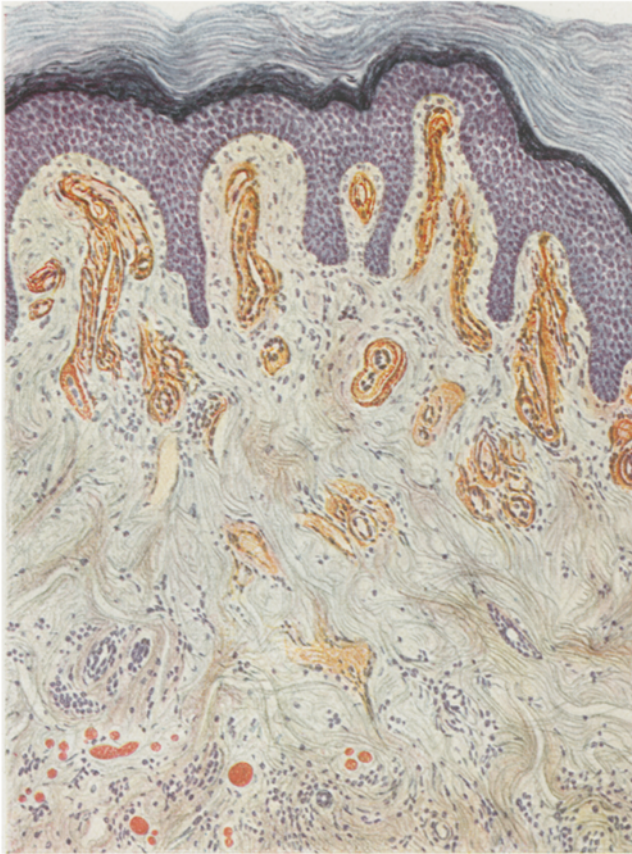


Abb. 15.

An den anderen, sichtbar veränderten Hautstellen (Ellenbogen, Achselhöhle, Finger usw.) finden wir die Lipoidmassen — vorzüglich entsprechend den zahlreich vorhandenen Capillaren — in Form von Gefäßmänteln, die dem histologischen Bilde ein außerordentlich charakteristisches Gepräge geben (Abb. 15). Im Bereiche der papillären Gefäße senkrechte, im Bereiche der subpapillären reticulären Gefäße ringförmig angeordnete Lipoidmäntel. An manchen Hautstellen (z. B. warzenähnliche Erhabenheiten an den Fingern) geht die scharfe Begrenzung der einschließenden Mäntel dadurch verloren, daß die Lipoidmasse diffus in das umgebende Gewebe eindringt.

Besonders aufschlußreich erscheinen uns aber Gefrierschnitte, die wir aus klinisch vollständig normaler Haut und Schleimhaut gewonnen und mit Sudan III gefärbt haben. Denn in allen Fällen finden wir, wenn auch lange nicht so massig, wie in klinisch erkrankter Haut, typische Lipoidmäntel um die Gefäße. Geradezu aber der Schlüssel zu der später noch zu besprechenden Frage, die Urbach in der I. Arbeit noch nicht zu entscheiden vermochte, nämlich ob der vorliegenden Erkrankung eine Fettinfiltration oder -Degeneration zugrunde liegt, ist die Tatsache, daß wir im Falle Horvath in einem sonst außerordentlich geringe Veränderungen darbietenden Schnitt aus klinisch gesunder Haut das Lipoid *innerhalb* der Gefäßcapillaren, begrenzt von etwas gewucherten Endothelzellen, gefunden haben (Abb. 16). Wir dürften es hier mit der frühesten Stufe des Krankheits-

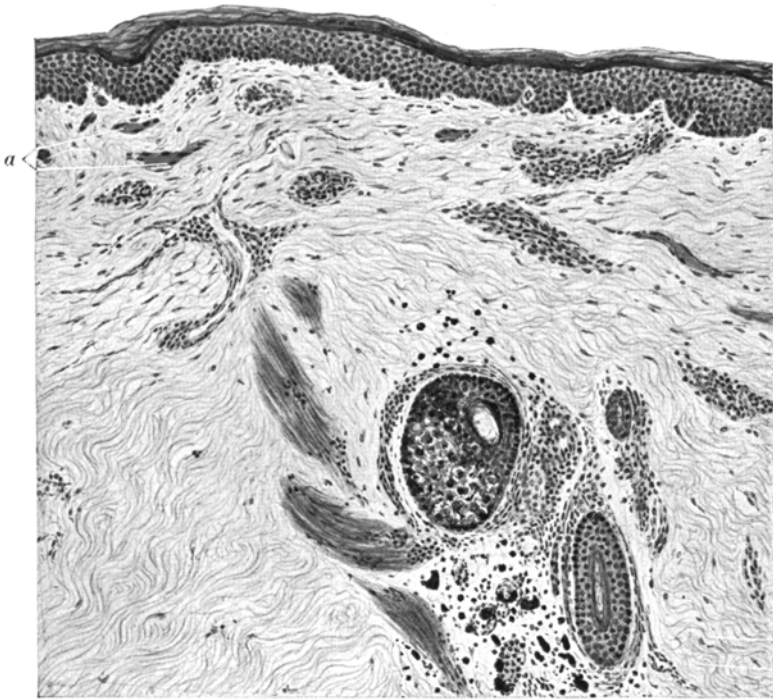


Abb. 16. *a* Capillaren mit gewuchertem Endothel und bei Sudan III-Färbung intracapillarem Lipoid.

vorganges zu tun haben, wo sich die Schädigung der Gefäße nur durch eine Endothelwucherung offenbart, während die sonst so typischen Lipoidmäntel noch nicht vorhanden sind.

Stärker als in der normalen Haut finden sich Veränderungen in der klinisch scheinbar normalen Wangenschleimhaut. Beigefügtes Bild (Abb. 17) läßt kaum einen Unterschied hinsichtlich der Stärke und Häufigkeit der Lipoidgefäßmäntel gegenüber den schwerst befallenen Gaumenstellen erkennen. Wir führen dies auf die bedeutend stärkere Gefäßversorgung der Schleimhaut gegenüber der Cutis zurück, wodurch eine stärkere Ablagerung der Fettstoffe daselbst ermöglicht wird.

In der klinisch erkrankten Schleimhaut ist die besonders starke, an die Veränderungen in der Gesichtshaut erinnernde massive Anhäufung von Lipoid auf-

fallend; doch finden wir hier im Gegensatz zum Gesicht die Massen nicht in scheinbaren Hohlräumen eingeschlossen, sondern diffus das andere Gewebe durchtränkend und ersetzend. Dabei erscheint bemerkenswert, daß in den Schnitten vom Stimmband und der hinteren Rachenwand — außer dem üblichen Befallen-sein der subpapillären Gefäße — getrennt durch ein fast normales Bindegewebe eine ausgedehnte, mit Lipoid durchsetzte, breite Zone in der Tiefe sich findet (Abb. 18). — Ähnliche, für Lipoid und gegen Neutralfett sprechende Farbtöne ergab die *Scharlach-R*-Färbung, indem Fettgewebe sich leuchtend gelb, unsere Masse schokoladebraun färbte. — *Osmiumsäure* ließ die mit Sudan III sich dunkel-orangegelb färbenden Substanzen vollständig ungefärbt, während das Fett z. B. in Talgdrüsen und im Unterhautfettgewebe sich vollständig schwärzte. — Mit *Nilblausulfat* nach *Lorrain Smith* färbten sich die Einlagerungen dunkelblau, die Neutralfette leuchtend rot. — Bei der *Schulz*schen Reaktion nahmen die Ein-

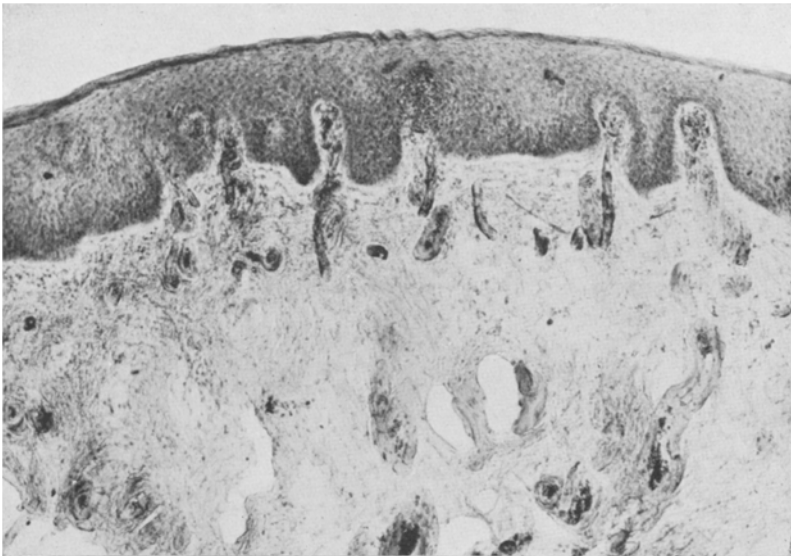


Abb. 17. Papilläre und subpapilläre Lipidgefäßmäntel bei Sudan III-Färbung in der klinisch normalen Wangenschleimhaut.

lagerungen eine blaugrüne Färbung an, was nach diesem Forscher für cholesterinhaltige Stoffe spricht. Wie aber *Arndt*⁹ und *Takaizumi*¹⁰ aus dem Kawamuraschen Institut, neuestens auch *Kawamura* und *Koyama*^{10a} nachgewiesen haben, ist die *Schulz*sche Reaktion keineswegs nur für Cholesterin- und Cholesterinester kennzeichnend, sondern im Gegenteil für alle Lipoiden im engeren Sinne. — Um aber völlig sicher zu gehen, nahmen wir eine mikrochemische Untersuchung mit einer 0,5proz. alkoholischen *Digitonin*lösung vor, die vollständig negativ ausfiel; die Gegenprobe mit Spuren von reinem Cholesterin zeigte massenhaft Cholesterinkristalle. Hiemit konnten wir auch die Anwesenheit von freiem Cholesterin ausschließen.

Schließlich kommen wir zur Anführung jener Methoden, die uns die Lipoidnatur der Einlagerungen als sicher anzunehmen erlauben. Es sind dies vor allem die Färbung nach *Ciaccio*, die, falls es sich um ein Lipoid handelt, eine orange-

gelbe Tönung hervorruft, wie es auch in unserem Falle war und jene von *Smith-Dietrich*, welche die lipoiden Substanzen tief blauschwarz färbt.

Endlich nahmen wir noch eine Untersuchung auf *Fettsäure* vor (Methode von *Fischler*), die negativ ausfiel.

Das Ergebnis der von uns angestellten verschiedenen Fettfärbungen erlaubt uns daher den Schluß zu ziehen, daß die Einlagerungen weder aus Neutralfetten noch aus Cholesterin oder Cholesterinestern sich zu-

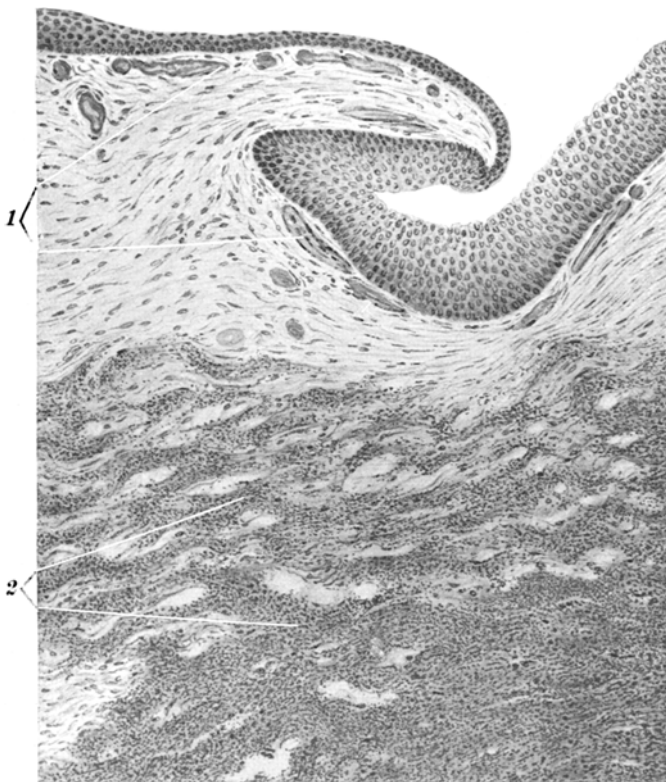


Abb. 18. Stimmband: Sudan III-Färbung Lipoidgefäßmantel (1), diffuse Lipoidinfiltration (2).

sammensetzen, sondern daß sie vielmehr aus anderen Lipoiden bestehen. Zur näheren Bestimmung derselben haben wir ihr Löslichkeitsvermögen in verschiedenen Fettlösemitteln nach *Fränkl*¹¹ geprüft und können zusammenfassend sagen: unser Lipoid ist *nicht löslich* in kaltem, absolutem Äthylalkohol und absolutem Methylalkohol, Äther und Chloroform, dagegen *löslich* in *heißem* absoluten Alkohol und siedendem Aceton, wenn der Schnitt in letzterem ca. 2 Stunden bleibt. Da nun das in Xanthomen vorkommende Lipoid wohl in heißem Alkohol, nicht aber,

wie wir uns mehrfach persönlich überzeugt haben, in siedendem Aceton löslich ist, so glauben wir hierdurch einen wesentlichen, chemisch faßbaren Unterschied zwischen unserem Lipoid und jenem der Xanthome gefunden zu haben.

Eine nähere Untersuchung der acetonlöslichen Lipoide ist nach *Kutschera-Aichbergen*⁸ durch die Smith-Dietrichsche Färbung möglich. Während nämlich Glycerinester, Cholesterinester, freie Fettsäuren und freies Cholesterin sich nicht nach Smith-Dietrich färben, sind Lipoide aus der Gruppe der Phosphatide Smith-positiv.

Wir kommen daher auf Grund unserer histochemischen Untersuchungen zu der Anschauung, daß die mit Sudan-III sich dunkelorange gelb färbenden Einlagerungen aus Lipoiden aus der Gruppe der *acetonlöslichen Phosphatide* bestehen.

Wir glauben aber weiter auf Grund der Hämalaun-Eosin-Paraffinschnitte, daß diese Einlagerungen sich nicht bloß aus Lipoiden aufbauen, sondern daß eine *Eiweiß-Lipoidverbindung* vorliegen dürfte. Dafür spricht die Tatsache, daß nach Behandlung der Schnitte mit heißem Alkohol oder siedendem Aceton nicht die ganzen Massen ausgezogen werden (und dadurch große Lückenbildungen wie z. B. bei den Xanthomzellen zustande kommen), sondern daß nur eine kleinstvakuoläre Zeichnung in den sonst rot gefärbtbleibenden, homogenisierten Massen und Gefäßwandungen auftritt, was auf eine Bindung des Lipoids mit einem anderen Stoff hinweist. Dieser dürfte mit größter Wahrscheinlichkeit wegen seiner homogenen Struktur ein Eiweißkörper sein. Da durch heißen Alkohol resp. Aceton die Verbindung des Lipoid-Eiweißes getrennt werden kann, dürfte es sich nicht um eine chemische Bindung, um sog. Lipoproteide handeln, sondern wir haben es wahrscheinlich mit einer *physikalisch-adsorptiven* Vereinigung von Lipoid an Eiweiß zu tun.

Bemerkenswert erscheinen uns noch 2 Beobachtungen, die wir fast in allen Schnitten feststellen konnten und die wir, ohne eine genaue Erklärung hierfür geben zu können, einfach mitteilen wollen. Erstens das Mißverhältnis zwischen den Bildern, die wir erhalten, wenn wir z. B. die subepithelialen Einlagerungen in der Gesichtshaut bei Sudanfärbung und im Hämalaun-Eosin-Schnitt vergleichen; bei Sudanfärbung erscheint die ganze Masse fast völlig dunkelorangebraun (da es sich hier um Gefrierschnitte handelt, die mit keinerlei fettlöslichen Stoffen vorbehandelt sind, fehlt selbstverständlich jede durch Fettentzug bedingte Vakuolenbildung), was uns die Vermutung nahelegen könnte, die ganze Masse baue sich aus Lipoid auf. Dem *widerspricht* aber das histologische Bild im Hämalaun-Eosinschnitt, bei Malloryfärbung usw., wo wir durchwegs die von uns oftmals bereits erwähnte kleinstfleckige Vakuolisierung in einer *gut färbbaren diffusen Grundsub-*

stanz finden. Zweitens finden wir, daß beim Vergleich eines Hämalaun-Eosinschnittes mit einem Sudanschnitt derselben Schnittfolge in jenem sich die blauroten homogenisierten Massen viel ausgebreiteter finden, als ihnen im Sudanschnitt dunkelorange gelbe Massen entsprechen.

Eine nähere chemische Bestimmung des vermutlichen Eiweißkörpers ist leider nicht möglich, da es spezifische histochemische Proben zur Unterscheidung der Eiweiße nicht gibt, eine qualitativ-chemische Untersuchung infolge der mikroskopischen Kleinheit der Objekte aber nicht möglich war.

VI. Stoffwechselchemische Untersuchungen.

Da in klinischer Hinsicht gewisse Ähnlichkeiten zum Krankheitsbild der Xanthomatose sich finden, bei welcher Erkrankung verhältnismäßig häufig Stoffwechselstörungen im Sinne eines offenbaren oder verborgenen Diabetes und einer teilweisen Störung des Fettstoffwechsels (Hypercholesterinämie) nachweisbar sind, lag es nahe, auch bei unseren Fällen nach ähnlichen Zusammenhängen zu forschen.

Wenden wir uns zunächst dem Kohlehydratstoffwechsel zu, so können wir zusammenfassend sagen, daß wir in allen Fällen entweder schon einen erhöhten Nüchtern-Blutzuckerwert oder eine pathologische Blutzuckerkurve nach Belastung fanden, weiter 3 mal eine deutliche alimentäre Glykosurie und in dem einen gewebchemisch untersuchten Fall auch eine diabetische Hautzuckerkurve. Ferner konnten wir bei der Mutter einer Kranken einen gestörten Zuckerstoffwechsel nachweisen.

Bezüglich der genauen Wertung und der technischen Einzelheiten, besonders der Hautzuckerbelastungskurven, verweisen wir auf die zusammenfassende Arbeit von Urbach¹² über den „Zuckergehalt der Haut unter physiologischen und pathologischen Bedingungen“, resp. für den sog. Doppelbelastungsversuch auf Staub¹³, Traugott¹⁴ und Hirschhorn, Pollak und Selinger¹⁵.

Horvath.

		Blut	Harn
Nüchtern		117	Negativ
Nach Belastung mit 100 g Traubenzucker per os	Nach $\frac{1}{2}$ Std.	252	Positiv
	„ 1 „	236	Positiv
	„ 2 „	174	Positiv
	„ 3 „	131	Negativ
	„ 4 „	88	Negativ

Typische Diabetikerkurve. (Hohes Maximum, erreicht nach 3 Stunden noch nicht ihren Ausgangswert; alimentäre Glykosurie.)

Katz Pauline.

		Blut	Haut	Harn
Nüchtern		106	40	Negativ
Nach Belastung mit 100 g Traubenzucker per os	{ Nach 1/2 Std.	194	—	Positiv
	„ 1 „	254	76	Positiv
	„ 2 „	188	—	Positiv
	„ 3 „	118	83	Negativ
	„ 4 „	65	40	Negativ

Blut: Zeitliche Verschiebung in der Erreichung des Zuckerhöchstwertes; hohes Maximum. Alimentäre Glykosurie.

Haut: Latente Diabeteskurve (Ansteigen der Hautzuckerwerte bis zur 3. Stunde).

Bei *Katz Karoline* bereits ohne Belastung eine mäßige Glykosurie.

Ederer.

		Blut	Harn
Nüchtern		132	Spuren
Nach Belastung mit 100 g Traubenzucker per os	{ Nach 1/2 Std.	196	Spuren
	„ 1 „	196	Positiv
	„ 2 „	147	Positiv
	„ 3 „	117	Spuren
	„ 4 „	100	Negativ

Erhöhter Ausgangswert, normale Belastungskurve, aber deutliche alimentäre Glykosurie.

Ederer (Mutter).

		Blut	Harn
Nüchtern		125	Negativ
Nach Belastung mit 100 g Traubenzucker per os	{ Nach 1/2 Std.	211	Spuren
	„ 1 „	167	Negativ
	„ 2 „	154	„
	„ 3 „	88	„

Die Mutter der Kranken *Ederer* zeigt: hohen Ausgangswert, verhältnismäßig hohes Maximum, angedeutete Glykosurie. Vater und eine Schwester: normale Ausgangs- und Belastungswerte.

Faustmann (I. Untersuchung).

		Blut	Harn
Nüchtern		122	Negativ
Nach Belastung mit 100 g Traubenzucker per os	{ Nach 1/2 Std.	218	„
	„ 1 „	224	„
	„ 2 „	131	„
	„ 3 „	101	„

Erhöhter Blutzuckernüchternwert; hohes Zuckermaximum auf Belastung.

(II. Untersuchung.)

Nüchtern		93	Negativ
1½ Std. nach 50 g Traubenzucker per os		108	„
	Nach ½ Std.	170	„
Nach 2. Belastung mit 50 g	„ 1 „	135	„
Traubenzucker per os	„ 1½ „	101	„
	„ 2 „	79	„

Der *Doppelbelastungsversuch* nach *Staub-Traugott* ergibt (II. Untersuchung) also, daß eine halbe Stunde nach der zweiten Zuckerbelastung der Blutzuckerspiegel um 62 mg% erhöht ist, gegenüber höchstens 30 mg% in der Norm. Dies spricht mit einer gewissen Einschränkung für eine Schädigung der Pankreasfunktion.

In zweiter Linie beschäftigten wir uns mit dem Fettstoffwechsel, soweit wir ihn heutzutage chemisch zu erfassen imstande sind. Eine genauere chemische Mitteilung darüber erfolgt später.

Die *Cholesterinwerte* im Blut sind leicht erhöht, zwischen 160 und 240 mg% bei den verschiedenen Kranken (Methode *Autenrieth-Funk*: Normalwerte 140—160 mg%).

Neutralfett im Blut; 2 mal normal (45 und 65 mg%), 1 mal erhöht (120 mg%), (Methode *Bang*: Normalwerte 30—60 mg%).

Lipoide im Blut: (Methode von *Bang*; gilt als ungenau): deutlich erhöht, ca. 240 mg%.

Zur Klärung der Frage, ob der vorliegenden Erkrankung ein gestörter Fett- oder ein krankhafter Kohlehydratstoffwechsel zu Grunde liegt, wurde die Kranke Paula Katz durch 4 Wochen völlig fettlos ernährt und ihr gleichzeitig 3 mal täglich 10 Einheiten Insulin Wellcome verabreicht. Da nach dieser Zeit kein wesentlicher klinischer Erfolg nachweisbar war, bekam die Kranke nunmehr durch abermals 4 Wochen eine kohlehydratarme Kost bei derselben Insulindarreichung. Nach 1 Monat war nunmehr klinisch eine deutliche Besserung nachweisbar; im Bereiche der Wangen und der Stirne war die gelbe Farbe nicht mehr so lebhaft und die Knötchen kleiner; die Erhabenheiten an den Ellbogen waren weicher und weniger vorspringend, die warzigen Bildungen an den Fingern niedriger und nicht mehr so hart. Die Behandlung wurde dann durch weitere 6 Wochen bei gleicher Kost und 3 mal täglich 15 Einheiten Insulin bei weiterer klinischer Besserung fortgesetzt.

Aus dem Erfolg dieser Behandlung und der hohen Insulintoleranz (3 mal täglich 15 Einheiten durch mehrere Monate), glauben wir, schliessen zu dürfen, daß die diabetische Stoffwechselstörung in einer ursächlichen Beziehung zur Lipoidose steht. Im Falle Ederer wurden freilich 3 mal 10 Einheiten Insulin pro die nicht vertragen (hypoglykämische Symptome), so daß mit dieser Behandlung ausgesetzt werden mußte.

VII. Entstehungsweise.

Wir sind uns bewußt, daß die vorliegenden Tatsachen klinischer, histologischer, histochemischer und stoffwechselchemischer Natur wohl einen gewissen Einblick in die Entstehung der vorliegenden Erkrankung gewähren, ohne uns jedoch eine endgültige Stellungnahme zu erlauben.

Vergegenwärtigen wir uns die erhobenen positiven Befunde, die durch ihr stetes Vorhandensein für die Lipoidose eigentümlich erscheinen. Der Vielgestaltigkeit der klinischen Formen (gelbliche Knötchenbildung in der Gesichtshaut, Hyperkeratosen an den Ellbogen und Fingern, ausgebreitete gelbweiße Einlagerungen in allen Schleimhäuten) steht die Einheitlichkeit der histologischen und histochemischen Befunde gegenüber. Denn die histologische Untersuchung läßt in allen Stufen, in den jüngsten (das ist die scheinbar *normale* Haut und Schleimhaut), wie in den fortgeschrittensten, eine stets nachweisbare schwere Erkrankung der Gefäßwandungen (Verdickung und Homogenisierung; Schädigung des Endothels) erkennen. Die klinisch kranke Haut zeigt gleichzeitig — vorzüglich subepithelial — eine deutliche Vermehrung und Erweiterung der Gefäße, die an zahlreichen Stellen geradezu das Bild von Capillarnaevi darbieten. Aber erst die histochemische Methodik (Färbung) bringt das wesentliche des Krankheitsvorganges deutlich zur Anschauung: nämlich die bei Sudan III-Färbung sich dunkelorange-gelb darstellenden Lipoidgefäßmäntel; in den frühesten Stadien (in scheinbar normaler Haut) liegt das Lipoid nur innerhalb der Capillaren, in späteren Stufen findet sich eine diffuse Durchtränkung des Gewebes mit dem Lipoid, meist in der Umgebung der Gefäße. In Paraffinschnitten kann man sowohl in den Gefäßmänteln, wie auch in den ausgedehnten Massen eine kleinvakuoläre Gewebszeichnung nachweisen. Dies führt uns zu der Annahme, daß wir es bei diesen Einlagerungen nicht mit reinen Lipoiden, sondern mit einer Lipoid-Eiweißverbindung zu tun haben.

Schließlich führen wir noch die stoffwechselchemischen Befunde an: Hyperlipoidämie, dagegen nur mäßige Erhöhung des Cholesterinblutspiegels bei meist normalem Neutralfettgehalt des Blutes. Der Blutzucker ist stets an der oberen Grenze der Norm; dagegen besteht eine gewisse Gegensätzlichkeit zwischen der deutlichen alimentären Glykosurie und der Belastungsblutzuckerkurve, die wohl ein steiles Ansteigen auf hohe Werte aufweist, aber auch ein rasches Absinken derselben; es handelt sich also um das Krankheitsbild eines latenten Diabetes. Dieser findet sich auch einmal bei einem klinisch gesunden Elternteil; wir konnten aus äußeren Gründen nur eine Familie daraufhin untersuchen. Das Hautgewebe scheint den zugeführten Zucker lange zu speichern. Endlich erinnern wir an die objektive und subjektive Besserung durch eine antidiabetische Kost im Verein mit Insulin in einem Falle.

Auf Grund dieser für dieses Krankheitsbild eigentümlichen Tatsachen glauben wir uns das Krankheitsgeschehen ungefähr folgendermaßen vorstellen zu dürfen. Bei einer zugrundeliegenden Hyperlipoidämie unbekannter Genese werden Fettstoffe in konstitutionell geschädigte periphere Gefäße der Haut und Schleimhaut abgelagert, wodurch sich klinisch die gelben Knötchen und die ausgebreiteten Schleimhaut-einlagerungen ergeben.

Da wir über Leichenbefunde dieser Erkrankung nicht verfügen, können wir über Veränderungen der Hauptschlagader, der großen Gefäße, der inneren Organe, vor allem auch der Blutdrüsen (Bauchspeicheldrüse, Keimdrüsen) nichts aussagen; im Vergleich mit Fällen ausgebreiteter Xanthomatosen (Fall *Lubarsch*¹⁶) erscheint ein Befallensein derselben durchaus möglich, zumal auch bei unseren Kranken, z. B. den Schwestern Katz, Herzbeschwerden angegeben wurden und es auch zu ausgedehnten Einlagerungen der Lipoidmassen in das die Gefäße umgebende Gewebe kommt, wodurch geschwulstartige Bildungen entstehen, die schwere Funktionsstörungen zur Folge haben. Wir erinnern hier an die Heiserkeit und die später einsetzende Verengung des Kehlkopfes, an die Beweglichkeitseinschränkung der Zunge usw.

Die nächste Frage, die heute mit Sicherheit kaum noch beantwortet werden kann, ist die, ob die Hyperlipoidämie als primär oder als sekundär (symptomatisch) aufzufassen ist. Mit Rücksicht darauf, daß sämtliche Fälle und auch die klinisch gesunde Mutter der einen Kranken einen latenten Diabetes aufweisen, erscheint uns der Schluß zwar möglich, daß die Lipoidose in einem nachfolgend-ursächlichen Zusammenhang mit der diabetischen Stoffwechselstörung steht. Freilich gibt es noch zwei weitere beachtenswerte Erklärungsmöglichkeiten. Die erste wäre, daß die Lipoidose die primäre Erkrankung ist und als solche auch eine Schädigung des Inselapparates durch Lipoidinfiltration bewirkt und dementsprechend der Diabetes sekundärer Natur wäre. Es könnte aber zweitens auch sein, daß der Diabetes und die Lipoidose *gleichgeordnete* Folgen eines *übergeordneten*, uns derzeit unbekannten, vielleicht konstitutionellen Faktors sind. Die klinisch beobachtete Besserung auf Insulinbehandlung müßte nicht unbedingt für einen primären Diabetes sprechen, da wir wissen, daß das Insulin auch direkt den Lipidstoffwechsel im Sinne der Verminderung beeinflusst.

In Hinsicht auf die Verhältnisse beim Xanthom (diabetisches und sog. essentielles Xanthom) wäre es wohl möglich, daß in weiteren Fällen von Lipoidose ein Diabetes resp. ein latenter Diabetes (auf letzteren wurde freilich beim essentiellen Xanthom bisher noch wenig geachtet) fehlen könnte; da wir aber vorläufig die Lipoidose *stets* vereint mit Diabetes fanden, haben wir derzeit keine Veranlassung, eine solche Unterscheidung wie beim Xanthom zu treffen. Für eine diabetische Grund-

lage der Erkrankung könnte vielleicht die bekannte Tatsache sprechen, daß der Diabetes stets mit einer Hyperlipoidämie vergesellschaftet ist, weiter der Ausfall des *Staub-Traugottschen* Doppelbelastungsversuches* mit Glucose (siehe Kap. VI), was nach der heute geltenden Aussicht auf eine Pankreasschädigung hinweist.

Für die Annahme, daß dem Krankheitsbild der Lipoidose eine abwegige Veranlagung zugrunde liegt, sprechen mehrere, immer wieder beobachtete Tatsachen wie Inzucht (Verwandtenehe der Eltern), das familiäre Auftreten der Erkrankung, die angeborene Heiserkeit und gewisse Entartungszeichen, wie Fehlen der zweiten oberen Schneidezähne, mangelhafter Bartwuchs der Männer und eine gewisse Geschlechtskälte.

Nach dieser, mehr der Ursache gewidmeten Auseinandersetzung, wollen wir uns noch kurz der Pathophysiologie zuwenden. Die erste Frage, welche hier zu besprechen wäre, ist jene, ob die Lipoidanhäufung in den Geweben auf einen *infiltrativen* oder *degenerativen* Vorgang zurückzuführen ist. Die Tatsache, daß grundsätzlich fast sämtliche oberflächlichen Haut- und Schleimgefäße Lipoidgefäßmäntel auch dann zeigen, wenn das übrige umgebende Gewebe histologisch und histochemisch völlig normal ist, vor allem aber der Nachweis, daß in klinisch normaler Haut das gleiche Lipoid sich *innerhalb* der Gefäßwandung findet, gestattet uns, den Krankheitsvorgang als einen infiltrativen anzusehen. Dafür sprechen ferner die histologischen Bilder von der Tonsille, Rachenschleimhaut usw., wo das lymphatische Gewebe von den Lipoidmassen durchdrungen und von ihnen zum Teil ersetzt ist. Auch das bis zur Geschwulstbildung führende Fortschreiten der Krankheit spricht zu Gunsten der Infiltration.

Dieses Fortschreiten findet sich in jedem einzelnen Falle. Während die Heiserkeit als Zeichen des frühen Befallenseins des Kehlkopfes schon in den ersten Lebenswochen nachweisbar ist, werden die Hauterscheinungen im allgemeinen erst ungefähr um das zehnte Lebensjahr, oft später, beobachtet. Sowohl die Haut- wie die Schleimhautverände-

* *Hirschhorn, Pollak und Selinger*¹⁵ konnten bei durch spätere Leichenöffnung sichergestellten Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse zeigen, daß der sog. Doppelbelastungsversuch mit Traubenzucker nach *Staub-Traugott* einen von der Regel abweichenden Verlauf auch bei solchen Kranken nahm, bei denen weder Pankreasstühle auf die Insuffizienz der äußeren, noch Glykosurie oder Hyperglykämie auf eine Störung der inneren Pankreasabsonderung hinwiesen. Aus diesem letzteren Umstände, sowie aus der Beobachtung, daß der pathologische Ausfall des Versuches sich noch lange Zeit während der Genesung nachweisen läßt, schließen die Verfasser, daß die Arbeitsleistung des Inselapparates bei krankhaften Vorgängen in der Bauchspeicheldrüse oder in deren unmittelbarer Umgebung besonders leicht Schaden leidet und daß somit im Doppelbelastungsversuch sich eine empfindliche Probe für eine Bauchspeicheldrüsenerkrankung ergibt.

rungen nehmen in den folgenden Jahren an Schwere zu und führen nicht so selten, manchmal schon am Anfang des 3. Jahrzehnts, zu Störungen der Beweglichkeit der Stimmbänder, weiter zu schweren Kehlkopfverengerungen, die einen Luftröhrenschnitt erforderlich machten und in einem oder dem anderen Falle auch zum Tode führten. So hat sich z. B. bei allen Geschwistern Faustmann das klinische Bild im Laufe einer mehrjährigen Beobachtungszeit ganz wesentlich verschlechtert, indem vor allem die Einlagerung an sämtlichen Schleimhäuten der Tiefe und der Breite nach sich ausgedehnt hat, wodurch der Kranke unter anderem derzeit eine bedeutende Verschlechterung des Geschmacksinnes (Prüfung auf bitter und süß) darbietet.

Neben diesem Fortschreiten finden wir in anderen Fällen zumindest klinisch ein Stehenbleiben der Erkrankung seit mehreren Jahren; in einem Falle (ältere Schwester Katz) trat scheinbar eine deutliche Rückbildung auf, die sich an die erste Schwangerschaft angeschlossen haben soll.

Die Hyperkeratosen der Haut sind nach Untersuchungen von *Jutaka Kon*³¹ durchaus kein Zufallsbefund, sondern wahrscheinlich die Folge der reizenden Wirkung der Lipoidablagerung im subepithelialen Gewebe. Diesem Forscher gelang es nämlich zu zeigen, daß Kaninchen, die lange Zeit mit Lanolin gefüttert wurden, neben Lipoidablagerung im Magen, Haarausfall sowie Hyperkeratosen an der äußeren Haut und der Mundschleimhaut aufwiesen. Unter anderen kam es zu einer ichthyosis-ähnlichen Beschaffenheit am Nacken und zur Ausbildung von feinkörnigen Hauthörnern mit maulbeerartiger Oberfläche an den Fußsohlen. Bemerkenswert ist, daß Hyperkeratosen in der Klinik der Xanthome eigentlich unbekannt sind. Während in den vorliegenden Tierversuchen *Kons* eine Hypercholesterinämie für sie verantwortlich zu machen ist, sind die Hyperkeratosen in unseren Fällen wohl auf eine Hyperlipoidämie, aber anderer chemischer Art zurückzuführen.

Wenn wir uns nun zum Schlusse der Frage zuwenden, ob ähnliche Lipoiderkrankungen in der Pathologie bekannt sind, so müssen wir vor allem auf die in den letzten Jahren durch *Pick*¹⁷, *Fahr*¹⁸ und *Epstein*¹⁹ eingehender erforschten Lipoidspeicherungen in den Zellen hinweisen, die auch auf Störungen im Lipidstoffwechsel zurückgeführt werden. Zu diesen Erkrankungen rechnet man erstens den Morbus Gaucher, der durch die bedeutsamen Untersuchungen von *L. Pick*¹⁷ in seinem Wesen erkannt, in seinem Chemismus von *Epstein*¹⁹ und dessen Mitarbeitern (Lipoidinfiltration mit Cerebrosid) aufgeklärt wurde. Eine zweite, in ihrem Wesen ähnliche Fettstoffwechselstörung stellt die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus *Niemann-Pick* dar. Das krankhafte Stoffwechselerzeugnis, das hier gespeichert wird, gehört, wie beim Morbus Gaucher, den Lipoiden an, ist aber von *Pick* als ein Phosphatid (Leci-

thin) bestimmt worden. Ein drittes Krankheitsbild ist die Lipoidzellenhyperplasie, die *Fahr*¹⁸ beschrieben hat. Was aber alle diese Erkrankungsformen *grundsätzlich* von der durch uns beschriebenen Lipoidose unterscheidet, ist der Umstand, daß es sich bei jenen stets um eine Speicherung von lipoiden Stoffen *innerhalb von Zellen* (Lipoidphagocytose) handelt, während das Lipoid bei der Lipoidosis cutis et mucosae *nicht* an die Zelle gebunden ist, sondern Zellen und Zwischenzellsubstanz (der Gefäßwand, des subcutanen Bindegewebes, der lymphatischen Organe des Rachens usw.) in gleicher Weise durchtränkt. Gemeinsam ist beiden Arten von Lipoiderkrankungen — der zelligen wie der außerzelligen — das *nachgewiesene* Vorhandensein von vakuolären Aussparungen im Paraffinschnitt; beim Morbus Gaucher jedoch nur in den sog. Gaucherzellen, bei der Lipoidzellenhyperplasie in den Lipoidphagocyten, bei unserer Lipoidose dagegen in den Gefäßwandungen, in den ausgedehnten *freiliegenden* subepithelialen Massen, in jenen der Mandeln usw. Ebenso wie es *Epstein* beschreibt, sind auch die Vakuolen bei uns nicht leer, sondern zeigen bei Hämalaun-Eosinfärbung einen graubläulichen Grund, bei Malloryfärbung einen hellblauen Farbenton. Auf die klinischen Unterschiede zwischen den soeben besprochenen Erkrankungen und der Lipoidose werden wir im nächsten Abschnitt zu sprechen kommen.

VIII. Differentialdiagnose.

Das Krankheitsbild der Lipoidose setzt sich, wie wir ausführlich besprochen haben, aus drei hauptsächlichen Erscheinungsformen zusammen, von denen zwei die äußere Haut, eine die Schleimhaut betreffen. Überblickt man diese in ihrer Gesamtheit, im Zusammenhalt mit der angeborenen Heiserkeit, so gibt es kaum eine Erkrankung, die damit leicht verwechselt werden kann. Anders jedoch steht es, wenn die Einzelform für sich allein betrachtet wird. Beginnen wir mit den gelben Knötchen, die vor allem die Gesichtshaut aufweist. Hier kommen in Erwägung: das Xanthom, der Naevus Pringle (gelbe Form), das Pseudoxanthoma elasticum *Darier*, die kolloide Degeneration, das Pseudomilium colloïdale (*Arzt*²⁰), die Amyloidose und die Knötchenkrankung des Gesichtes, die *Königstein*²¹ beschrieben hat. Gegen Xanthom spricht in erster Linie die Farbe, welche bei diesem im allgemeinen einen mehr safrangelben Ton aufweist. Der Hauptunterschied ist aber hier wie bei allen folgenden, zur Besprechung gelangenden Haut- und Schleimhauterkrankungen, vor allem in den histologischen und histochemischen Befunden gelegen.

Die Abgrenzung der Lipoidose gegenüber der Gruppe der Xanthome wird vor allem ermöglicht durch das Fehlen von Schaumzellen, Fehlen von Doppelbrechung, durch den negativen Ausfall der Digitoninprobe

auf Cholesterin und chemisch dadurch, daß die das Xanthom aufbauenden Lipide in Aceton unlöslich, das Lipoid unserer Fälle dagegen in siedendem Aceton löslich ist.

Klinisch leichter ist die Unterscheidung gegenüber der gelben Form des Naevus Pringle, da hier neben den gelben Knötchen, die eine eigenartige Anordnung in der Nasolabialfalte aufweisen, stets noch kleinste, rote Geschwülstchen nachweisbar sind. Von vornherein ist ein Naevus Pringle aber in jenen Fällen auszuschließen, wo der Kranke einen Rückgang der Hauterscheinungen ohne Behandlung angibt, wie z. B. im Falle Karoline Katz. Die nächst angeführten Hautveränderungen, wie das Pseudoxanthoma elasticum *Darier*, das Pseudomilium colloidal *Arzt* und die kolloidale Degeneration weisen niemals so gehäuft auftretende Veränderungen an der Haut auf. Die nähere Unterscheidung wird auch hier wieder durch den histologischen Befund ermöglicht. Das gleiche gilt auch für die Amyloidose, welche überdies derart ausgebreitet fast niemals das Gesicht befällt und für die lymphatischen Knötchen, die *Königstein*²¹ vor kurzem beschrieb; diese treten meist nur in geringer Zahl am Nasenrücken und an den Wangen auf.

Die hornigen Veränderungen, die zum Teil als flächenförmige Auflagerungen an den Ellbogen und Knien, zum Teil in Form von warzigen Bildungen an den Fingern bei der Lipoidose in Erscheinung treten, könnten vielleicht mit gewissen anderen Hyperkeratosen wie Psorospermosis, Porokeratosis, Pityriasis rubra pilaris, Acanthosis nigricans, am ehesten aber noch mit gemeinen Warzen oder, in Hinblick auf die flächenhaften Knie-Ellbogenveränderungen mit Ichthyosis verwechselt werden. Die Anordnung der hornartigen Bildungen an nur wenigen und stets gleichen Körperstellen spricht gegen die erstgenannten seltenen Hauterkrankungen, gegen Warzen und Ichthyose dagegen wieder die histologische und histochemische Untersuchung, die neben einem blutschwammartigen Aufbau der Papillen Lipoidmäntel um die Gefäße zeigt.

Von den Schleimhauterkrankungen der oberen Luftwege sind von vornherein eine Amyloidose wegen ihrer meist geschwulstförmigen Anordnung auszuschließen, desgleichen die Hyperkeratosis laryngis sowohl in ihrer ausgebreiteten wie in ihrer umschriebenen Form bzw. das Krankheitsbild der Pachydermia diffusa leucoceratodis *Blumenfeld*²². Denn bei der Lipoidose ist zumindest in dem Zustand, wie wir ihn zu Gesicht bekamen, der Kehlkopf und die Mund- und Rachenschleimhaut stets gemeinsam befallen. Trotzdem wollen wir aber nicht ganz in Abrede stellen, daß in einem ganz frühen Zeitpunkt der Erkrankung, wo vielleicht nur der Kehlkopf allein befallen sein mag, eine Ähnlichkeit mit der oben angeführten Hyperkeratose des Kehlkopfes bestehen könnte, die freilich durch eine histologische und histochemische Unter-

suchung sofort ihre Unterscheidung finden wird. Dagegen ist, schon vom rein klinischen Standpunkt aus, ganz abzulehnen, daß Fälle wie die von *Nicolas, Montot* und *Charlet*²³ („Dermatose congenitale et familiale à lésions trophiques progressives et chroniques ulcéro-végétantes, à début pemphigoides avec dystrophies unguéales. Variété nouvelle de pemphigus congénital de forme dystrophique“) hierher gerechnet werden.

Von den anderen vorher erwähnten Lipoiderkrankungen, wie Morbus Gaucher usw., ist die Lipoidose sofort durch eine innere Untersuchung abgrenzbar, da bei dieser eine tastbare Vergrößerung der Milz, Leber usw. sich niemals findet. Zu erwähnen wäre noch, daß beim Morbus Gaucher frühzeitig eine eigentümliche gelblichbraune bis ockerfarbene, andere Male als blei- oder bronzeähnliche oder als dunkelsubikterische zu bezeichnende Verfärbung der Haut auftritt, die meist auf die dem Licht ausgesetzten Teile (Gesicht, Hals, Hände) beschränkt ist (*Pick*²⁴)*. Die Tatsache, daß jedoch die Schleimhaut stets frei bleibt, wird die ohnehin fernliegende Annahme vollständig außer Frage stellen.

Während die Abgrenzung gegenüber den soeben besprochenen verschiedenen Haut- und Schleimhauterkrankungen schon klinisch verhältnismäßig leicht gelingt, sind die Fälle, und zwar der Fall den *Siebenmann*²³ vom klinischen, *Lutz*²⁶ vom dermatologischen, *Röfle*²⁷ vom pathologisch-anatomischen Standpunkt als eine allgemeine Hyperkeratose der Haut bei Mitbeteiligung der Schleimhaut (*Siebenmann*) bzw. als ichthyosiformen Naevus (*Lutz*), bzw. als Dystrophia pachydermica progressiva hereditaria (*Röfle*) und jene, die *Nager*²⁸ als kongenitale Dyskeratose, *Miescher*²⁹, der diese Kranken mitbeobachtete, als familiäre Keratose der Haut und Schleimhäute vereint mit kolloider Schleimhautdegeneration beschreiben, von dem Krankheitsbild, welches von uns als eine Lipoidstoffwechselstörung erkannt und unter dem Namen *Lipoidose* aufgestellt wurde, kaum bzw. gar nicht zu unterscheiden.

Betrachten wir zuerst den Fall *Siebenmann*²⁵; dieser verdient deshalb besondere Berücksichtigung, da er nicht nur 19 Jahre in ärztlicher Beobachtung stand, sondern auch schließlich zur Leichenschau gelangte. Das klinische Bild, das zuerst *Siebenmann*, 15 Jahre später *Lutz* und schließlich *Röfle* genau aufgezeichnet haben, entspricht fast völlig jenem, das wir von der hyperkeratotischen Form (Familie Faustmann) geben. Wir erinnern an die angeborene Heiserkeit, die Beweglichkeitseinschränkung der Zunge, die ausgedehnten gelblichweißen Verfärbungen und Erhabenheiten der Lippen, der Gaumenbogen, der Mandeln und

* Leider fehlt jegliche Angabe, ob diese Hautverfärbung mit der Lipoidstoffwechselstörung in einem ursächlichen Zusammenhang steht; es wird sich daher empfehlen, in entsprechenden Fällen daraufhin zielende Untersuchungen anzustellen.

des Kehlkopfes und an die zunehmende Verschlechterung der Atmung, die einen Luftröhrenschnitt schließlich notwendig machte. Von Hautveränderungen standen vor allem die Verhornungserscheinungen im Vordergrund; als Zeichen dafür, daß aber auch in diesem Falle die Knötchenform, wenngleich spärlich, vorhanden war, dienen die hirsekorngroßen Knötchen an den Augenlidern, die *Siebenmann* an seiner Kranken beschreibt. Die histologische Untersuchung (*Röfle*) ergab eine Hyalinisierung der Gefäßwände, eine fast völlige Homogenisierung der obersten Anteile der Cutis und eine nahezu vollständige Verödung des lymphoiden Gewebes der Gaumenmandeln und ihre Ersetzung durch sklerotisch-hyalines Bindegewebe.

Läßt schon das klinische und histologische Bild, das der *Siebenmannsche* Fall darbietet, mit großer Wahrscheinlichkeit den Schluß zu, daß dieser mit der Lipoidose gleichartig ist, so wird durch den Ausfall der Sudanfärbung, bei der *Röfle* ebenso wie wir in den Hautcapillaren sudanophile Substanzen fand, die Gleichheit seiner *Dystrophia pachydermica* mit unserer Lipoidose gesichert.

Es muß jedoch hervorgehoben werden, daß *Röfle*, der ansonsten den Fall *Siebenmann* in eingehendster Weise pathologisch-anatomisch und histologisch untersucht hat und durch den Nachweis sudanophiler Stoffe zweifellos auf der richtigen Spur des Krankheitsgeschehens war, der auch an die Möglichkeit einer zugrundeliegenden Fettstoffwechselerkrankung dachte, trotzdem den ursächlichen Zusammenhang zwischen dieser Fettstoffwechselstörung und der vorliegenden Erkrankung *nicht erkannt hat*; das ihm zur Verfügung stehende Leichenmaterial hätte ihm durch die histologische und histochemische Untersuchung der großen Gefäße, der inneren Organe, besonders der Bauchspeicheldrüse, der Leber usw. vor allem auf Lipoide hierzu Gelegenheit gegeben. So kommt es, daß *Röfle* die Erkrankung nur als „einen Mißwuchs der Haut und der Schleimhäute durch ererbte krankhafte Reizbarkeit eines im einzelnen noch unbekannten Elementes“ auffaßt und ihr deshalb den Namen einer *Dystrophia pachydermica progressiva* gibt.

Auch die anderen oben erwähnten Fälle, die *Nager*²⁸ und *Miescher*²⁹ unter der Annahme einer angeborenen Dyskeratose bzw. einer familiären Keratose der Haut und Schleimhäute mit Blasenbildung beschrieben haben, sind unseres Erachtens ebenfalls Lipoidosen. Dies gilt aber nur für die ersten 3 Fälle von *Nager*, während der vierte schon klinisch (Fehlen von Heiserkeit und Atemnot, keine Infiltration der Zunge, des Mundbodens und der Stimmbänder; dagegen Bläschenbildung auf ersterer bei Berührung derselben und Auftreten ausgedehnter Blasen auf der Haut des Gesichtes, der Arme und Beine) davon abzutrennen ist; vielmehr gehört er in die Gruppe der *Epidermolysis bullosa hereditaria*. Außerdem fehlt eine histologische Untersuchung, so daß kei-

nerlei Anhaltspunkte für die Einreihung dieses Kranken zur Gruppe der ersten 3 Fälle erscheint. Die Zugehörigkeit der anderen 3 *Nagerschen* Fälle (diese sind Geschwister, entstammen einer Verwandtenehe; weitere 4 Kinder sind wenige Tage nach der Geburt an Erstickung gestorben) zu echter Epidermolysis bullosa erscheint uns sehr zweifelhaft. *Nager* erwähnt wohl, nach Aussage der Kranken, eine leichte Blasenabhebung der Haut bei Druck, während es im Gegensatz hierzu *Miescher* in zweien dieser Fälle nicht gelang, Blasen durch Reiben zu erzeugen; dagegen scheint bei allen Kranken in der Tat eine stärkere Blasenabhebung der Mund- und Rachenschleimhaut bestanden zu haben. Abgesehen von dieser Blasenbildung glauben wir aber aus den klinischen und histologischen Befunden *Nagers*, sowie der ausdrücklichen Angabe *Mieschers*, daß die der *Siebenmannschen* Arbeit beigegebenen Abbildungen ganz außerordentlich seinen eigenen Befunden gleichen, den Schluß ziehen zu können, daß ebenso wie der *Siebenmannsche* Fall auch jene von *Nager-Miescher* zum Krankheitsbilde der Lipoidose zu rechnen sind; denn auch bei der Familie Faustmann (in gleicher Weise Vertreter der hyperkeratotischen Abart der Lipoidose wie scheinbar *Nagers* Familie K.) fanden wir in der Krankheitsgeschichte mehrerer Mitglieder Angaben über Zungen- und Mundentzündungen, so daß wir annehmen möchten, es könnte bei manchen Fällen infolge leichter Verletzlichkeit der schwer geschädigten Gefäße zu ausgeprägten Epithelabhebungen kommen; diese Blasenbildung ist daher unserer Meinung nach nicht als eine Epidermolysis bullosa sensu strictiori, sondern als Teilerscheinung der Lipoidose zu werten. Eine vollständige Klärung, ob die Fälle *Nager-Mieschers* der Lipoidose zugehörig sind, würde sich bei Anwendung des von uns beschriebenen Untersuchungsganges rasch ergeben.

IX. Behandlung, Voraussage.

Eine Behandlung der Lipoidose ist erstens wegen lebensbedrohender Erscheinungen notwendig, da bei fortschreitender Einlagerung von Lipoid im Kehlkopf eine Stimmritzenverengung eintreten kann, zweitens aber auch aus äußerlichen Gründen, weil die zahlreichen gelben Knötchen eine Verunstaltung der Gesichtszüge zur Folge haben. Die Behandlung wird bei fortgeschrittenen, schon lange bestehenden Veränderungen eine örtliche sein müssen; ansonsten ist der Versuch einer ursächlichen Beeinflussung der Grundkrankheit zu versuchen.

Jene besteht in chirurgischer Entfernung der die Heiserkeit und Kehlkopfverengung bedingenden Knoten, bzw. die Ausstanzung der gelben Knötchen der Gesichtshaut mittels *Kromayers* elektrischer Stanze. Bei Formen, bei denen bereits eine ständig zunehmende Atemnot besteht, ist jedoch ein Luftröhrenschnitt die einzige lebensrettende Hilfe. Bei jenen Kranken, bei welchen eine diabetische Stoffwechsel-

störung, wenn auch nur durch den Belastungsversuch erkennbar, vorliegt, empfiehlt sich eine kohlehydratfreie Kost im Verein mit einer entsprechend lange Zeit durchzuführenden Insulinbehandlung. Die Insulinverträglichkeit scheint im Einzelfall entsprechend dem Grade der Zuckerstoffwechselstörung verschieden zu sein. Dagegen ist es uns bisher nicht gelungen, durch eine fettarme Kost zusammen mit Insulin eine klinische Besserung zu erzielen. Eine Radiumbehandlung erwies sich uns als erfolglos.

Was die Voraussage betrifft, so ist im allgemeinen die Erkrankung als eine schwere, nicht selten sogar als eine lebensgefährliche zu bezeichnen. Besonders scheinen Kinder gefährdet zu sein (siehe die 2 Zwillingspaare *Nagers*), möglicherweise durch Hinzutreten einer Diphtherie, Keuchhusten usw. Aber auch bei Erwachsenen kann es selbst bei durchgeführtem Luftröhrenschnitt (Fall *Siebenmann-Röfle*) durch Verengung der Luftröhre in ihrem unteren Anteile zur Erstickung kommen. Im allgemeinen ist jedoch der Krankheitsverlauf ein langsam fortschreitender und es gelingt durch einen rechtzeitig vorgenommenen Luftröhrenschnitt die Kranken am Leben zu erhalten. Ein solcher Eingriff hat sich bisher 6 mal unter 13 bisher beobachteten Fällen als notwendig erwiesen (2 eigene Fälle [Faustmann], 1 *Siebenmann*, 4 *Nager*) Dabei erscheint auffallend, daß gerade die hyperkeratotische Abart besonders zu diesen schweren Kehlkopfveränderungen neigt.

Aber auch Rückbildungen sind möglich, wie dies der Fall Karoline Katz zeigt; es ist bemerkenswert, daß der Rückgang der Erscheinungen an die erste Schwangerschaft sich anschloß.

X. Zusammenfassung.

Auf Grund von 9 auf 4 Familien verteilten Fällen wird ein neues, durch Lipoidinfiltration der Haut und Schleimhaut gekennzeichnetes, mit gestörtem Fettstoffwechsel und latentem Diabetes verbundenes und als *Lipoidosis cutis et mucosae* bezeichnetes Krankheitsbild aufgestellt.

Die Lipoidose tritt fast immer *familiär*, meist unmittelbar nach der Geburt mit Heiserkeit beginnend auf, während die übrigen Haut- und Schleimhauterscheinungen erst später sichtbar werden. In 2 von 4 Familien sind die Eltern blutsverwandt.

Es können 2 Gruppen von Hautveränderungen unterschieden werden: die knötchenförmige und hyperkeratotische. Allen Fällen gemeinsam sind ausgebreitete gelbweiße Einlagerungen der Schleimhaut des Mundes, Rachens und Kehlkopfes.

Histologische Kennzeichen sind: die homogene Verdickung der Gefäßwände mit Endothelschädigung fast sämtlicher oberflächlicher Haut- und Schleimhautgefäße, der blutschwammartige Aufbau der Papillen der Haut und eine zum Teil umschriebene subepitheliale Zu-

sammenballung von homogenen Massen und zum Teil diffuse Durchtränkung des Gewebes mit diesen.

Histochemisch sind die eben erwähnten Gefäßwandverdickungen, die Anhäufung der homogenen Massen und die Gewebsdurchtränkung bedingt durch einen Stoff, der auf Grund von Spezialfettfärbungen zu den Phosphatiden gehörig angesehen werden muß und sich nur in heißem absoluten Alkohol und siedendem Aceton löst.

Stoffwechselchemisch untersucht erweisen sich alle Kranken, in einem Fall auch die Mutter einer Patientin, als latente Diabetiker. Die Frage, ob die Lipoidinfiltration oder die diabetische Stoffwechselstörung das Primäre ist, oder ob nicht vielleicht beide gleichgeordnete Folgen eines übergeordneten derzeit noch unbekannten Faktors sind, wird offen gelassen.

Die Lipoidanhäufung im Gewebe muß als infiltrativer und nicht degenerativer Vorgang aufgefaßt werden.

Der Krankheitsverlauf ist ein chronisch-fortschreitender und kann durch Verengung der Luftwege lebensbedrohend werden.

Schriftum.

- ¹ *Wiethe*, Kongreßber. dtsch. H.-N.-O.-Ärzte, Breslau 1924. — ² *Urbach*, Arch. f. Dermat. **157**, 451 (1929). — ³ *Wiethe*, Acta oto-laryng. (Stockh.) **10**, 237 (1926). — ⁴ *Kerl*, W., Wien. dermat. Ges., 21. VI. und 25. X. 1928. — ⁵ *Kerl* und *Urbach*, 90. Naturforsch.vers. Hamburg 1928. — ⁶ *Urbach*, Wien. dermat. Ges., 22. XI. 1928; *Wiethe*, Wien. laryng. Ges., 4. XII. 1928. — ⁷ *Hueck*, Zbl. Path. **36** (1925). — ⁸ *Kutschera-Aichberger*, Virchows Arch. **256**, 569 (1925). — ⁹ *Arndt*, Zbl. Path. **36**, 143 (1925). — ¹⁰ *Takaizumi*, zit. nach *Kawamura*, Neue Beiträge zur Morphologie und Physiologie der Cholesterinsteatose. Fischer 1927. — ^{10a} *Kawamura* und *Koyama*, Zbl. Path. **45**, 67 (1929). — ¹¹ *Fränkl*, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. — ¹² *Urbach*, Arch. f. Dermat. **157**, 160 (1929). — ¹³ *Staub*, Z. klin. Med. **1922**, 93, 89 u. 123. — ¹⁴ *Traugott*, Klin. Wschr. **1**, 792 (1928). — ¹⁵ *Hirschhorn*, *Pollak* und *Selinger*, Wien. klin. Wschr. **1928**, 1678. — ¹⁶ *Lubarsch*, Dtsch. med. Wschr. **1918**, 44, 484. — ¹⁷ *Pick*, L., Über den Morbus Gaucher usw. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1925 — Berlin: L. Schumacher 1927 — Virchows Arch. **254**, H. 3. — ¹⁸ *Fahr*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 38. — ¹⁹ *Epstein*, Virchows Arch. **1924**, H. 1/2, 253 — Klin. Wschr. **1924**, Nr 48 — Verh. dtsch. path. Ges., April 1928. — *Epstein* und *Lieb*, Klin. Wschr. **1928**, Nr 23. — ²⁰ *Arzt*, Arch. f. Dermat. **118**, 465 u. 785 (1913/14). — ²¹ *Königstein*, Wien. klin. Wschr. **1928**, 655. — ²² *Blumenfeld*, Handbuch Kahler-Denker **3**. — ²³ *Nicolas*, *Montotu* und *Charlet*, Ann. de Dermat. **4** (1923). — ²⁴ *Pick*, Med. Klin. **1924**, 1403. — ²⁵ *Siebenmann*, Arch. f. Laryng. **20**, 101 (1908). — ²⁶ *Lutz*, Schweiz. med. Wschr. **1922**, 572. — ²⁷ *Rössle*, Arch. Sci. med. **1**, 155 (1927). — ²⁸ *Nager*, Z. Hals- usw. Heilk. **21**, 427 (1928). — ²⁹ *Miescher*, Dermat. Z. **44** (1891). — ³⁰ *Finder*, Z. Hals- usw. Heilk. **19**, 523 (1928). — ³¹ *Kon Yutaka*, Gann (jap.) **11** III. (1917).