

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

## Zur Frage der allgemeinen granulomatösen Xanthomatose.

Von  
Prof. Dr. W. K. Jghenti (Tiflis).

(Eingegangen am 17. Juni 1931.)

Es gibt ein Krankheitsbild, welches unter verschiedenen Namen beschrieben worden ist, dem nach Meinung einer Reihe von Untersuchern eine Form von Lipoidstoffwechselstörung zugrunde liegt, nämlich eine Störung des Cholesterinstoffwechsels. Klinisch ist diese Krankheit meist durch drei Haupterscheinungen gekennzeichnet: das Auftreten mehrfacher Knochendefekte am Schädel, Exophthalmus und Diabetes insipidus. Auch die vorliegende Arbeit, die ich auf Anregung von Prof. R. Rössle, der mir das Material freundlichst zur Verfügung stellte, vornahm, bezieht sich auf einen derartigen Fall. Obgleich unmittelbar vor der Fertigstellung dieser Arbeit in weit umfangreicherer Form eine umfassende referierende Arbeit über unseren Gegenstand mit genauer Besprechung eines eigenen Falles von *Chiari* erschienen ist, scheint mir doch ein Bericht über den vorliegenden Fall — wenn auch jetzt nur in verkürzter Form — lohnend. Einmal verdient der Fall wegen neuer Besonderheiten vielleicht eine Mitteilung, dann befindet sich aber auch die Kenntnis dieser Krankheit überhaupt in ihren Anfängen und es wird vorläufig hauptsächlich erst Material gesammelt. Die Anzahl der bisher veröffentlichten Fälle ist gering und nur wenige Fälle sind so eingehend von klinischer, morphologischer und chemischer Seite untersucht worden, wie unserer.

Die Kasuistik der in Frage kommenden Fälle ist nicht ganz einfach zusammenzustellen, da die Verfasser verschiedene Bezeichnungen gebrauchen<sup>1</sup>. *Rowland* stellt (1928) die erste Kasuistik mit 12 Fällen

<sup>1</sup> Die typische Symptomentrias wird meistens im Titel der entsprechenden Arbeiten erwähnt (*Christian, Hand, Grosch* und *Stifel, Thomson, Kee Gan* und *Dunn, Kyrkelund*). Dagegen bezeichnen eine Reihe von Verfassern das Krankheitsbild als *Schüller-Christiansche Erkrankung* (*Epstein* und *Lorenz, Chiari*). *Chester* ist gegen diese Bezeichnung, da der erste Fall dieser Krankheit mit seinem eigentümlichen Bilde — der Symptomentrias — von *Hand* (1893) beschrieben worden ist, und schlägt den Namen „*Handsche Krankheit*“ vor. Übrigens erwähnt auch schon lange vorher *Kyrkelund Hand* als ersten Beschreiber. *Schüller* (1915) ist erst

auf und fügt zwei eigene hinzu. *Hofer* (1930) fügt zu den von *Rowland* erwähnten 14 Fällen einen aus dem Schrifttum (*Herzenberg*) und einen eigenen Fall hinzu. Somit beträgt nach *Hofer* die Zahl der ihm bekannten Fälle, einschließlich seines eigenen 16, von denen 5 obduziert worden sind. *Chester* (1930) erwähnt schon 21 Fälle, *Chiari* (1931) sogar 23 (davon einen eigenen), von denen 13 nur klinisch und 10 auch pathologisch-anatomisch untersucht sind. Von den letzten 10 sind 3 Fälle auch chemisch zur Analyse gekommen. Über die Zugehörigkeit aller dieser Fälle zum selben Krankheitsbilde sind sich die Forscher nicht immer einig. *Chester* erwähnt außerdem einen Fall von *Henschen*, *Chiari* einen von *Stowe*, deren Arbeiten den erwähnten Forschern, ebenso wie auch mir, nicht zugänglich waren. Soweit aus einem kurzen Bericht<sup>1</sup> zu ersehen, ist der Fall *Henschen* (3jähriges Mädchen) hierher zu rechnen. Dagegen fehlt in den beiden eigenen Fällen von *Chester* klinisch nicht nur die Symptomentrias, sondern es ist nicht einmal ein einziges der erwähnten Kardinalsymptome klinisch zur Beobachtung gekommen. Um so bemerkenswerter daß sich in einem Fall (44jährig, weiblich) ein xanthomatöses Granulationsgewebe in der Lungenpleura, in den Lungen, im subepikardialen Fettgewebe mit Einwuchern in die Herzwand in die periportalen Felder der Leber, in beiden Oberschenkelknochen, der rechten Tibia und Fibula, in den Fußwurzelknochen und im ersten Lendenwirbel fand; im anderen Fall (69jährig, männlich) nur in den Ober- und Unterschenkelknochen.

Anschließend möge die Beschreibung unseres eigenen Falles folgen.

### Auszug aus der Krankengeschichte.

G. L., Knabe, 3 Jahre, 10 Monate. Geboren und aufgewachsen in Berlin. Eltern aus Hinterpommern, evangelisch. Vater, Arbeiter, soll gesund sein, Mutter nervös, sonst immer gesund. Zwei ältere Brüder des Kranken gesund. Die Angaben über die sonstigen Verwandten der aufsteigenden und Seitenlinien o. B. Patient als dritter Sohn geboren, Geburt und Entwicklung normal verlaufen. Die ersten 3 Monate Muttermilch, dann künstliche Ernährung. Keine Kinderkrankheiten.

Beginn der Erkrankung angeblich Juli 1929. Kurz vorher Fall aus dem Bett. Als erstes Anzeichen Schwellung der linken Scheitelgegend und Vortreibung des Aufapfels, gleichzeitig Auftreten eines Hautausschlags. Mitte August 1929 Hinken auf dem linken Bein. September 1929 Operation wegen Phimose (Narkose).

7. 10. — 2. 12. 29 Aufnahme ins Städtische Krankenhaus Berlin-Cöpenick; Befund: guter Ernährungszustand, Gewicht 11 kg. Im vorderen Teil der rechten Scheitelgegend ein talergroßer pulsierender Knochendefekt. In der linken Schläfengegend eine pflaumengroße elastische und empfindliche Anschwellung. Auf dem Kopf schuppendes, feuchtes Ekzem. Linkes Bein adduziert und nach innen rotiert,

der dritte Verfasser, da vor ihm außer *Hand* schon *Kay* (1906) einen ähnlichen Fall beschrieben hat. Die Arbeit von *Christian* (1919) ist die vierte, sein Fall der fünfte beobachtete. Wenn schon eine Krankheit den Namen eines Verfassers tragen soll, so scheint es mehr als billig, daß sie nach ihrem ersten Beschreiber genannt wird.

<sup>1</sup> Z. Path. 50, 44 (1930).

jedoch beweglich. Linke Beckenhälfte druckempfindlich, besonders bei seitlicher Kompression. Der linke Oberschenkel ist um  $1\frac{1}{2}$  cm dünner, der Unterschenkel um 1 cm. Beim Stehen wird das linke Bein wenig belastet und die Fußsohle erreicht den Boden kaum. Brust- und Bauchorgane o. B. Ebenso das Nervensystem ohne krankhaften Befund. Im Harn kein Eiweiß, kein Zucker. Temperatur bis  $37,3^{\circ}$ .

Die weitere Beobachtung im Krankenhaus ergibt folgendes: die Röntgendurchleuchtung zeigt in der linken Beckenhälfte einen großen, von dünnen Knochen-spannen durchzogenen Defekt, sowie zwei aufgehellte Bezirke im linken Femurkopf (14. 10.), ferner am Schädel einen Knochendefekt von 3 : 5 cm rechts vom Scheitel (15. 10.). Wa.-R. negativ (15. 10.) Punktion der linksseitigen Schläfengeschwulst ergibt nur wenige Tropfen seröser Flüssigkeit. Blutbild: Hämoglobin  $92\%$ , Erythrocyten 483 000, Leukocyten 9500, davon Neurocyten  $63\%$ , Eosinophilen  $2\%$ , Basophilen  $1\%$ , Lymphocyten  $17\%$ , Monocyten  $17\%$ . Rückbildung der Geschwulst an der Scheitelgegend (19. 10.) Defekt in der Scheitelgegend während des Klinikaufenthaltes unverändert, nur zeigt das Röntgenbild „daß er „sich mit weichem Knochengewebe zu füllen scheint“ (20. 11). Schwinden der Schmerzen im Becken, Patient geht jetzt leichter, obgleich das Bein adduziert und nach innen rotiert bleibt (12. 11). Gewichtszunahme  $1\frac{1}{2}$  kg; wesentliche Besserung des Allgemeinzustandes.

30. 7. 30. Aufnahme in die Kinderklinik der Charité; Ergebnis der genauen Untersuchung: Allgemeinzustand befriedigend. Schädelumfang 49 cm, Brustumfang 49 cm. Bauchumfang 46 cm. Auf dem Kopf ein trockener Ausschlag. In der Gegend beider Schläfen Anschwellungen mit Pseudofluktuat; durch Punktion der linken Seite Phlegmone ausgeschlossen. Halslymphknoten kaum tastbar. Milz nicht zu fühlen; Leberrand  $2\frac{1}{2}$  Finger unterhalb des Rippenbogens. Lungen und Herz o. B. Puls regelmäßig, etwas häufig. Nervensystem o. B.

Weitere Angaben: Geringfügige Protrusio und Senkung des Bulbus (4. 8.); Pirquet und Wa.-R. negativ (12. 8.). Hautveränderungen an Kopf und Rumpf gehen stellenweise etwas zurück, bieten am 2. 9. folgendes Bild: auf der schwach behaarten Kopfhaut, besonders in der Schläfengegend seborrhöartiger Ausschlag. Eigenartige Veränderungen an der übrigen Haut, besonders über dem Brustbein und zwischen den Schulterblättern. Blasrötliche bis braune Knötchen von der Größe einer Nadelspitze bis zu Stecknadelkopfgröße erheben sich leicht, teils halbkugelförmig, teils flächenhaft über die Umgebung. Zum Teil sind sie mit einer Schuppenkruste bedeckt, nach deren Entfernung eine kleine, leicht eingezogene Narbe erscheint. Stellenweise diese Gebilde sehr dicht gestellt und geben dem ganzen Bilde einen flächenhaften Charakter. Leicht bläuliches Infiltrat. Die Efflorescenzen alle papelförmig, bei Betastung deutlich infiltriert. Keine follikuläre Anordnung sichtbar. Zwischen 3. und 4. Rippe Lichen simplex-artige Knötchen. Auf dem Rücken außerdem punktförmige Hautblutungen, zum Teil innerhalb der beschriebenen Efflorescenzen.

Röntgenaufnahme am 19. 8. (sagittal): landkartenartiges Bild: größter Knochen-defekt im Bereich des rechten Stirnbeines, beginnt am Schläfenbein und reicht bis über die Sagittalnaht hinaus. Eine Frontalaufnahme am 10. 9. zeigt hydrocephalische Schädelform, Impressiones digitatae von der Stirn bis zum Hinterhauptbein und unscharfe Konturen des Türkensattels. Am Becken bei der Durchleuchtung ein großer rhombischer Defekt der Knochensubstanz, der fast die ganze linke Hälfte des Beckens einnimmt, sichtbar. Seine Grenzen scharf, überall springen vom Rande her knöcherne Spangen vor.

Auftreten neuer Schwellungen (12. 8.): kirschgroße, elastische links an der Stirn, eine zweite, mit festen Rändern und etwas weicherer Mitte, an der Glabella und schließlich eine weitere pflaumenkerngroße im hinteren Abschnitt des linken Scheitelbeines. Alle diese Schwellungen verändern sich im Laufe der Zeit. In der Schläfengegend allmähliche Größenzunahme, links Erweichung. Auch an Glabellageschwulst Vergrößerung und Erweichung. Bei der Incision (13. 10.) erweist sich

ihr Inneres als aus einer gelblichen Zerfallsmasse bestehend. Dagegen verschwindet die Schwellung über dem linken Stirnbein etwa 10 Wochen nach ihrem Auftreten. Unter allmählicher Erweichung und Verkleinerung schließlich — 7 Wochen nach dem Auftreten — auch Schwund der Scheitelgeschwülste.

Der linksseitige Exophthalmus scheint anfangs abzunehmen (29. 9., 31. 10.) wird aber schließlich doch wieder stärker (26. 11.). Übelriechender Ausfluß aus beiden Ohren — Otitis externa (25. 9.). 27. 9. Auftreten eines flachen fingernagelgroßen Geschwürs mit ziemlich glattem, grauroten Grund auf dem Zahnfleisch rechts mit Übergreifen auf den harten Gaumen.

Linkes Bein verkürzt, beide Beine in Adduktionsstellung (16. 10.). Am 10. 9. Milzschwellung tastbar.

Die oben beschriebenen Hautveränderungen gehen stellenweise, z. B. am Rücken, scheinbar eine Zeitlang etwas zurück (8. 9.—9. 10.), nehmen aber schließlich doch im ganzen an Kopf und Rumpf zu, breiten sich seitlich auf dem Abdomen aus (1. 10.), erreichen an den Schlüsselbeinen die mittlere Achsellinie, auf dem Bauch die Schenkelbeuge (9. 10.). Am stärksten auf der Brust, auf dem Bauch und Rücken (31. 10.), sowie auf dem Kopf (26. 11.). Gleichzeitig in der Haut des Nackens, der rechten Supraclaviculargegend und der Scheitelpartie Auftreten punktförmiger und auch größerer Blutungen, die sich auf Brust und Rücken (24. 9.), Hals und Oberschenkel (31. 10.) ausbreiten und schließlich die Lippen und die Supraorbitalgegend erreichen (26. 11.).

Lymphadenitis der Unterkiefer- und Ohrdrüsen (17. 11.).

Die Temperatur ist die ganze Zeit erhöht, im Mittel täglich bis zu 1° und mehr zwischen 37,2 und 39,5° schwankend.

Harn bei systematischer Untersuchung in Menge und spezifischem Gewicht o. B. Weder Eiweiß, noch Zucker.

Blut keimfrei (4. 9.), Refraktion des Blutserums — 6 (4. 9.), Cholesteringehalt — 244 mg % (4. 9.), 218 mg % (7. 10.), Bilirubingehalt des Serums — 0,05 mg % (4. 9.). Leichte Anämie, die gegen das Lebensende stark zunimmt.

Vom 25. 11. an Verschlechterung des Allgemeinbefindens. 27. 11. Tod. Sektionsbefund (seziert von Dr. Roulet, Sektionsprotokoll Nr. 1116/30):

Leiche eines abgemagerten, schwächlich entwickelten Knaben, in ausgebildeter Totenstarre. Länge 90 cm, Gewicht 12 kg. *Kopf* im Bereich der Scheitelhöcker verbreitert, links oberhalb des Auges, teils im Stirn-, teils im Scheitelknochen eine wulstige sich weich anfühlende und hier des Knochens ermangelnde Hautvorwölbung. Eine andere, ebensolche Geschwulstbildung auf der rechten Seite, etwas weiter hinten als die erste. Linkes Auge etwas vorgewölbt. Oberes Lid leicht wassersüchtig geschwollen. Die ganze *Kopfhaut* durchsetzt von graurötlichen, leicht knötchenförmigen, von gelben Schuppen und Krusten bedeckten Ausschlägen. *Haut* des Halses, ebenso wie die des Rumpfes und des Rückens stark gerötet. Dieser Ausschlag bildet zum Teil diffuse, etwas erhabene, landkartenartige, größere und kleinere im Bereich des Halses zu einem Kranz zusammenfließende und bis zum Kinn reichende Flecken. Im Bereich der Brust und des Rückens die Haut geschwollen purpurrot, von reichlichen Krusten bedeckt. Nach unten zu verliert sich das Exanthem etwa im oberen Drittel der Oberschenkel und oberhalb der Gesäßbacken. Die letzten Efflorescenzen, die vorhanden sind, in gesunder Haut, sind kleine, etwa stecknadelkopfgroße, leicht erhabene blutunterlaufene Knötchen. Auf dem Rücken Ausschlag längs der Wirbelsäule ausgebreitet daselbst dunkel violettrot gefärbt. An den Unterschenkeln keine wassersüchtigen Anschwellungen. Oberhalb der Peniswurzel, wo die Rötung der Haut auch stark ist, eine dickere, durch Fettpolster gebildete Vorwölbung in Form eines Mons veneris. Hoden im Hodensack. Penis kurz, Vorhaut auf dem Penisrücken operativ gespalten. In der Bauchhöhle nur einige Tropfen gelber, klarer Flüssigkeit.

Die Organe der Bauchhöhle in richtiger Lage, Bauchfell glatt und glänzend mit einigen punktförmigen Blutungen, welche auch im aufgetriebenen Dickdarm subserös durchschimmern. Milz groß, desgleichen die den Rippenbogen um etwa Querfingerbreite überragende Leber, in ihr, besonders im rechten Lappen, zahlreiche weißliche, von rotem Saum umgebene bis linsengroße Flecken. Großes Netz fettarm, Wurmfortsatz gekrümmt, frei; schimmern durch seine Serosa zahlreiche dunkelrote Herde hindurch. Unterhautfettgewebe, in etwa kleinfingerdicker Schicht vorhanden, blaßgelb, groblappig. Muskulatur hellrötlich, ziemlich feucht. Unterhautzellgewebe im Bereich des Brustkorbes von reichlich seröser Flüssigkeit durchtränkt. Zwerchfell rechts in Höhe des 4., links des 5. Zwischenrippenraumes.

In beiden Brusthöhlen je 50 ccm gelber, klarer Flüssigkeit. Lungen mäßig gebläht, füllen den Brustraum aus, ihre Pleura, besonders an den Oberlappen, mit zahlreichen subpleuralen Blutungen nirgends verdickt. Lungen allseits frei. Thymusdrüse klein, gelblich, von mäßig zäher Konsistenz. Herz: frei im Herzbeutel; in diesem nur wenige Tropfen gelben, klaren Ergusses, Herz eher schlaff, von entsprechender Größe, Spitze ist von der linken Kammer gebildet. Auf dem Querschnitt die Kammern ziemlich weit klaffend, besonders rechts. Herzmuskel blaßbräunlich, auf dem Schnitt ziemlich feucht, ohne herdförmige Veränderungen, auch subepikardial außer mehrfachen, kaum stecknadelkopfgroßen Blutungen keine größeren Veränderungen. Sämtliche Klappen unversehrt, blaß, spielen im Wasserstrahl. Rechtes Herz weit, Conus pulmonalis klappt. Foramen ovale offen. Innenhaut der Aorta und der Halsgefäße zart, fleckenlos. Kranzgefäße unversehrt. Lungen: richtig gelaftet, ziemlich groß, gebläht, fühlen sich eher fest an, aber überall beim Durchschneiden knisternd, reichlich schaumige Flüssigkeit entleerend. In den Unterlappen subpleural in den vorderen Teilen mäßig, reichliche, in Reihen angeordnete, interstitiell gelegene Luftblasen. Schnittflächen in sämtlichen Lappen gleich: sie zeigen hellbraun-graurötliche Grundfarbe, sowie zahlreiche, von ihr sich deutlich abhebende, teils in kleinen zusammenstehenden Bezirken, teils isoliert gelegene knötchenähnliche Veränderungen, die das ganze Lungengewebe durchsetzen und zum Teil graue, teilweise aber auch mehr graugelbe Beschaffenheit aufweisen. Diese Veränderungen oft netzartig angeordnet und zum Teil durch die Pleura hindurchschimmernd, das Lungengewebe dabei diffus leicht verdichtet. Hiluslymphknoten, wie auch die epibronchialen, paratrachealen und die der Bifurkation stark geschwollen, von außen zeigen sie graurote, teilweise blutunterlaufene Kapsel und auf der Schnittfläche sind sie meistens stark durchblutet, hochrot bis dunkelrot, stellenweise graurot und gelbrötlich. Bronchien blaß, enthalten reichlichen Schaum. Halsorgane: Zunge blaßrötlich, sauber, mit zahlreichen punktförmigen Blutungen, besonders im Zungengrund. Gaumenmandeln mittelgroß, graurötlich, ebenfalls mit einigen punktförmigen Blutungen. Schleimhaut des Rachens und des Gaumens geschwollen, graurot, am Kehlkopfeingang blaß. Speiseröhre blaß, Luftröhre ebenfalls, enthält reichliche schaumige Flüssigkeit. Seitliche Halslymphknoten in allen Bezirken des Halses hochgradig geschwollen, auf der Schnittfläche teils dermaßen durchblutet, daß man das Lymphgewebe nicht mehr erkennen kann, rechterseits ein oberer cervicaler Lymphknoten fast pflaumengroß und an seinem unteren Pol vereitert. An gewissen Lymphknoten der oberen Nackengegend auf der Schnittfläche ein leichter gelber Schimmer, im übrigen grauer Farbton, von gleicher Beschaffenheit die präauricularen Gruppen. Schilddrüse klein, blaß. Milz: ziemlich stark vergrößert (Gewicht 108 g), Kapsel gespannt, durch zahlreiche, besonders am Rand vorhandene, erbsengroße, teils weißliche, teils mehr dunkelrote Knötchen vorgebuckelt. Auf der Schnittfläche die Pulpa dunkelgraurot, geschwollen, jedoch etwas zäh, haftet eine Spur am Messer. Gewöhnlicher Bau nicht deutlich erkennbar, da in der roten Pulpa zahlreiche, zum Teil zusammenfließende, ganz kleine gelbweiße Pünktchen und Streifen vorhanden sind, welche zum Teil über die Schnittfläche vorstehen. Leber: ebenfalls vergrößert (Gewicht 610 g), blaßgelbbraunlich, Oberfläche

glatt, Schnittfläche ziemlich feucht, blaßbraungelb, mit reichlichen, schon durch die Kapsel durchschimmernden bis fast erbsengroßen, weißgelben, von dunkelrotem Saum umgebenen, in das Gewebe eingesprengten Knötchen. Zeichnung nicht deutlich, *Gallenblase* klein, enthält hellgelbe, dünnflüssige Galle. Beide *Nebennieren*: eher klein, mit goldgelber Rinde und schmalem, grauem Mark. Beide *Nieren*: (Gewicht 80 g), aus der Faserkapsel leicht ausschälbar, oberflächlich ganz glatt, blaßbräunlichgelb, mit mäßig reichlichen kleinen Venensternen. Auf der Schnittfläche deutlich gezeichnet, sehr saftreich, etwas trüb, Pyramiden hellviolettrot Rinde gelblichgrau. Nierenbecken unversehrt, mit einigen spärlichen Blutungen. *Beckenorgane*: *Harnblase* weit, Schleimhaut blaß, im Blasenboden mit wenigen erweiterten Venen, enthält gelben, trüben Harn. *Prostata* klein, Samenblasen o. B. In der *Mastdarmschleimhaut* an Stelle der Lymphknötchen geschwollene, mit hämorrhagischem Zentrum versehene grauweißlichgelbe Knötchen. *Magen-darmschlauch*: *Magen* mittelgroß, enthält reichliche, deutlich erkennbare Nahrungsreste, Schleimhaut blaß, faltenarm, im Fundusteil stark angedaut, nicht geschwollen und im Pfortnerteil von Schleim bedeckt. Ganze *Dünndarmschleimhaut* blaß, zum Teil stark gallig durchtränkt, mit regelrechten Falten. Darmwand dünn. Im unteren Ileum zwei vereinzelte, den Einzelknötchen entsprechende Knötchen mit blutunterlaufener Mitte. *Peyersche* Haufen blaß, unverändert. Im ganzen *Dickdarm* die Schleimhaut ziemlich stark geschwollen, graurot, zum Teil mit Schleim bedeckt und im Bereich der Lymphknötchen erbsengroße, geschwulstartige sich in die Lichtung vorbuckelnde und fast überall von einem roten Saum umgebene nirgends geschwürige Auftreibungen. Dickdarmwand sehr verdickt und ödematös. Dickdarm enthält ziemlich reichlich gallig gefärbten, eine Spur geformten Kot. *Gekröselymphknoten* vergrößert, als rötliche Knoten durch die Serosa hindurchschimmernd, auf der Schnittfläche von gleicher Beschaffenheit wie die übrigen Lymphknoten des Körpers. *Bauchspeicheldrüse* blaßgrau, groblappig. *Bauch-aorta* zart. *Para-aortale*, *duodenale*, *portale* Becken- und *Leistenlymphknoten* geschwollen, stark blutig, teils aber etwas markiggelb. *Knochenmark* im Femur üppig, dunkelgraurot. Im Bereich der rechten *Beckenschaufel* eine flache, durch die Beckenschaufel nach innen durchgewucherte, das Knochengewebe vollkommen ersetzende, auf der Schnittfläche teils schwefelgelbe, teils und besonders im Zentrum hämorrhagisch-zerfallende mäßig zähe, ist von einer dünnen Bindegewebskapsel umgebene, die Muskulatur der Gesäßbacke und den Psoas verdrängende Geschwulst. Muskeln ziemlich ödematös. Im dünnwandigen *Schädel*, den von außen sichtbaren Vorbuckelungen entsprechende, geschwulstartige, schwefelgelbe, eher zähe Massen, welche durch die Schädelkapsel durchgewuchert sind und sich an der Innenfläche des Schädeldaches flächenhaft und etwas unregelmäßig ausbreiten. Der auf der linken Seite gelegene Knoten stark durchblutet und krümelig, ein kleinerer Knoten im Bereich der Sagittalnaht. In beiden vorderen Schädelgruben ebenfalls epidural gelbliche fleckenartige, flächenhaft ausgebreitete Geschwulstmassen. *Gehirn* (Gewicht 1110 g) regelrecht geformt, von außen ohne besondere Veränderungen, weiche Häute blaß, von reichlicher wasserklarer Flüssigkeit durchtränkt.

*Diagnose*: Sogenannte *Schüller-Christiansche Krankheit*: *ausgedehnte lokale tumorförmige Wucherungen, zum Teil lipoidgespeicherter Bindegewebszellen im Bereich des Schädeldaches mit Übergreifen auf die Schädelbasis unter vollständiger Zerstörung des Knochens; gleichartige Wucherungen der linken Beckenschaufel auch hier mit Knochenzerstörung, bei Unversehrtheit der Röhrenknochen. Ausgedehnte frischere und ältere Blutungen im Bereich der genannten Gewebsneubildungen. Flächenhafte schwefelgelbe Xanthomatose der Dura mater im Bereich der linken vorderen und der beiderseitigen mittleren Schädelgruben, sowie am ausgedehntesten auf der Innenseite der tumorförmigen Wucherungen des Schädeldaches. Gleichartige xanthomatöse Wucherungen des subkutanen Bindegewebes der weichen Kopfbedeckung. Fleckförmige Lipoidzellherde der weichen Hirnhäute. Hyperplasie und fragliche Lipoidzellenhyper-*

plasie mit ausgedehnten Hämorrhagien im Bereich sämtlicher Lymphknoten der Kopfregion, des Halses, sowie der Lymphknoten des Lungenlymphabflusses, geringere der mesenterialen, der inguinalen, axillaren und paraaortalen Lymphknoten. Erweiterung und Hämorrhagien, sowie fragliche Lipoidzellenhyperplasien der Solitär-follikel des ganzen Dickdarmes, sehr vereinzelte auch des unteren Dünndarmes und des Rectums. Diffuse Hyperplasie und herdförmige Gewebsneubildungen der Milz, weniger ausgedehnte der Leber. Diffuse kleinherdige Durchsetzung beider Lungen. Hyperplastische hämorrhagische konfluierende kleinherdige Hauterkrankung im Bereich des Rumpfes, am Rücken, in Form breiter paravertebraler Streifung nach unten zu auf die Oberschenkel übergreifend, oben kragenförmig den Hals umgebend. Hochgradige allgemeine Anämie. Feinste subepikardiale Blutungen, sowie Blutungen im Bereich der Pleura. Starkes Lungenödem, Ödem der weichen Hirnhäute. N. B. Bakteriologischer Befund: Im Blut hämolytische Streptokokken.

### Mikroskopische Untersuchung.

#### *Geschwulstartige Wucherungen des Schädels und des Beckens.*

Die Wucherungen des Schädels und des Beckens im ganzen gleichartig von äußerst buntem Bild: Es wechseln Bezirke von eigenartiger Neubildung mit nekrobiotischen, vollkommen nekrotisierten, hämorrhagischen und vernarbenden Herden. Dazu treten noch die Überreste des ursprünglich ortszuständigen Gewebes, wie Knochen-, Knorpel-, Muskel-, Fettgewebe und andere zwischen den gewächsartigen Teilen eingestreute. Der auffallendste und wichtigste Befund sind die aus vielgestaltigen Zellen zusammengesetzten Abschnitte, in ihnen wiederum große ein- und mehrkernige Zellen von eigenartigem Bau. Die großen einkernigen Formen durch feinwabiges resp. schaumartiges Protoplasma — zum Teil mit größeren Vakuolen — ausgezeichnet. Das intraprotoplasmatische Faserwerk nimmt mit Eosin einen blaßrötlichen, nach Mallory-Färbung einen blaßblauen und nach Masson-Färbung (Trichrom!) einen violetten bis violett-rötlichen Farbton an. Der Inhalt dieser Waben bleibt bei allen erwähnten Färbemethoden ungefärbt. Protoplasma-menge stark wechselnd, protoplasmareiche Zellen vorwiegend. Ihre Form meist rundlich, doch sieht man auch leicht ausgezogene Gebilde unter ihnen, sowie unregelmäßig konturierte mit kurzen Fortsätzen. Die Zellgrenzen meistens deutlich erkennbar; nur selten die Umrisse verschwommen. Der Kern meist chromatinarm, meist mit einem Kernkörperchen; runde oder rundliche Kerne vorwiegend, seltener bohnenförmige, auch unregelmäßig kleine oder mittelgroße; dazwischen Riesenkernformen; häufig liegen die Kerne excentrisch, bisweilen an den Rändern der Zelleibes. Die mehrkernigen Zellen besitzen ein ebensolches feinwabiges Protoplasma wie die einkernigen. Auch hier größere Vakuolen; das Protoplasma feinwabig wie in den einkernigen; die färberischen Verhältnisse entsprechen vollkommen den bei diesen Zellen beschriebenen. Die Größe der mehrkernigen Zellen schwankt stark und erreicht dazwischen gewaltige Ausmaße. Meist die Umrisse scharf, nur selten verwischt; der Form nach bald rundlich, bald ausgezogen oder unregelmäßig, bisweilen mit einem oder mehreren kurzen Fortsätzen versehen. Zahl der Kerne schwankt; man sieht Exemplare mit 2, bis 10, 15, 20 oder noch viel mehr Kernen; die meist chromatinarm und nicht sehr groß, rund, länglich, vieleckig oder unregelmäßig gestaltet sind; innerhalb der Zellen häufig zu Gruppen angeordnet, manchmal übereinander gelagert, zentral oder excentrisch. Im letzteren Falle bald an einem Pol, seltener an beiden Polen abgeordnet, selten gleichmäßig über den ganzen Zelleib verstreut. Im ganzen zwischen den ein- und mehrkernigen Zellen nur Unterschiede hinsichtlich der Größe und Kernzahl. Neben diesen Zellen mit wabigem Protoplasma auch große ein- und vielkernige Formen, deren Protoplasma nur zum Teil wabig, im übrigen aber kompakt erscheint oder auch durchweg homogen ist. In diesem Falle färbt sich der kompakte Anteil des Zelleibes stark

rot mit Eosin, blau nach *Mallory* und rötlich-violett nach *Masson*, wobei auch mit starker Vergrößerung (Oeul.-Imm.  $\frac{1}{12}$ , Ok. 4) kein feinerer Protoplasmabau nachweisbar ist. Alle Übergänge vom wabigen zum homogenen Zelleib. Am meisten erinnern die mehrkernigen Zellen mit homogenem Protoplasma an Fremdkörperriesenzellen, doch finden sich auch Formen, die mehr den *Sternbergschen* oder auch den *Langhansschen* oder den Knochenmarksriesenzellen ähneln.

Außer diesen eben beschriebenen Zellen zwischen ihnen Rundzellen, Zellen vom Typus junger Bindegewebszellen, spindelige und mit zahlreichen Fortsätzen versehene Fibroblasten, kleine und große Lymph-, Plasmazellen, eosinophile und neutrophile Leukocyten. Das Mischungsverhältnis aller erwähnten Zellarten sehr verschieden. Stellenweise überwiegen die ein- und mehrkernigen wabigen Zellen stark, vielfach sind sie durchsetzt von mehr oder weniger zahlreichen lymphoiden Gebilden, Fibroblasten und Bindegewebszellen. Plasmazellen und granulierten Leukocyten nur in spärlichen Mengen anzutreffen und nicht überall. Die Gefäßversorgung dieses Gewebes ist eine ausgiebige, vor allem durch Capillaren und präcapillare Gefäße mit verhältnismäßig weitem Lumen.

Einzelne Gewebsteile ausgedehnt nekrotisch und auch völlig nekrotisch. Im Bereiche der Nekrose fein- und grobkörniger Chromatinzerfall in diffus mit Eosin gefärbten feinkörnigen Massen. Gerade in der Umgebung dieser nekrotischen Teile häufig große Mengen von wabigen — meist mehrkernigen — Zellen.

Überall im Gewebe diffuse und herdförmige Blutungen verschiedenen Alters; Hämosiderin liegt in Form brauner oder braungelber Granula im Protoplasma der großen ein- und mehrkernigen Zellen oder der Fibroblasten (Berliner Blau-Reaktion nach *Perls*); daneben in den großen ein- und mehrkernigen Zellen noch andere Einschlüsse, wie rote und farblose Blutzellen und andere.

Die narbigen Bezirke von verschiedener Gewebsreife: Man sieht zellreiche Abschnitte neben solchen, die nur vereinzelte Bindegewebsfasern enthalten und völlig hyalinisiert sind, mit nur ganz vereinzelt Zellen. Auffallenderweise gerade in diesen Herden die großen ein- und mehrkernigen Zellen — häufiger mit wabigem Protoplasma — anzutreffen, wobei ihre Zahl mit zunehmender Reife der Narbe abnimmt. Die fibroblastenartigen Zellen hier häufig mit sehr hellem, fast ungefärbtem Protoplasma, häufig Hämosiderin enthaltend.

Verstreut kleine Inseln von Faserknorpel, zum Teil mit Verknöcherung. Hier und da auch Reste quergestreifter Muskelfasern oder ganze Bündel solcher, die durch das umgebende wuchernde Gewebe erdrückt werden. Auch infiltriertes Fettgewebe in Form kleiner Inseln und Züge durchsetzt das Gewebe.

Die spezifischen *Fett- und Lipoidfärbungen* und die Untersuchung in polarisiertem Licht geben weitere Aufschlüsse über den Charakter des Gewebes und vervollständigen das oben gesagte. Bei Sudanfärbung sieht man im Protoplasma der ein- und mehrkernigen großen Zellen eine feintropfige und körnige Substanz, die sich scharlachrot bis orange-scharlachrot und orange-gelblich färbt. Nilblausulfat färbt diese Substanz rötlich-violett, blaßblau oder dunkelblau. Nach *Smith-Dietrich* nimmt die Substanz verschiedene Farbtöne von schwarzblau bis hellblau an. Neben dieser körnigen resp. tropfigen Masse in vereinzelt Zellen auch krystallinische Gebilde, meist in Form von vielfach zu Bündeln angeordneten Nadeln. Teils färben sich diese Krystalle überhaupt nicht — weder mit Sudan noch mit Nilblausulfat — teils mit ersterem schwach rosa, mit Nilblausulfat blaß-bläulich, bisweilen mit einem rosa Ton. Die Untersuchung im polarisierten Licht deckt das Vorhandensein größerer Mengen doppeltbrechender — meist krystallinischer — Massen auf. Auch in den Endothelien der Capillaren und Blutgefäße tropfige und körnige Lipoide und Fettstoffe. Die Verteilung dieser Substanzen im Gewebe unregelmäßig. In den nicht nekrotischen Bezirken ausschließlich in den großen ein- und mehrkernigen Zellen, aber keineswegs in allen anzutreffen. Übrigens sieht man die ersten Fetttröpfchen stets um



den Zellkern herum auftreten und es läßt sich durch den Vergleich verschieden stark gespeicherter Zellen unschwer nachweisen, daß die Speicherung in zentrifugaler Richtung — vom Kern zum Rand hin — erfolgt, wobei die Tröpfchengröße ebenfalls nach der Peripherie hin zunimmt. Etwas reicher an lipoiden Stoffen sind die nekrotischen Abschnitte, während die größten Mengen innerhalb der großen ein- und mehrkernigen Zellen in der Peripherie der Nekroseherde zu finden sind. Hier breite Säume prall mit lipoiden Substanzen angefüllter Zellen. Verhältnismäßig viel lipoidhaltige Zellen auch in vernarbenden Bezirken und hier haben außer den ein- und mehrkernigen großen Zellen vielfach auch die Fibroblasten das Lipoid gespeichert. Diese Substanz nicht selten auch innerhalb der Nekroseherde im Detritus sowie in einzelnen veränderten Muskelfasern. Der Art nach, wie auch bezüglich der Mischung der einzelnen Lipoidarten scheinen — nach dem mikrophysikalischen und mikrochemischen Verhalten — große Unterschiede in den verschiedenen Gewebsabschnitten und Zellen zu herrschen. Die lipoiden Einschlüsse der großen vakuolären ein- und mehrkernigen Zellen und die Lipoidmassen des Detritus färben sich mit Sudan orange-rötlich, nach *Smith-Dietrich* dunkelblau bis fast schwarz. Hier doppeltbrechende Substanzen verhältnismäßig wenig vertreten, dagegen wesentlich mehr innerhalb des vernarbenden Gewebes. Dort nehmen die Einschlüsse mit Sudan einen orange-scharlachroten, nach *Smith-Dietrich* einen verschieden blauen Farbton an. Im Bereich von Inseln im Fettgewebe färbt sich das Fett mit Sudan orange-scharlachrot, mit Nilblausulfat rötlich-violett und nach *Smith-Dietrich* hellblau. In den Fetttropfen Beimengungen doppeltbrechender Stoffe.

*Die Lymphknoten.* Die pathologischen Veränderungen tragen in den Lymphknoten im großen und ganzen denselben Charakter wie in den tumorartigen Wucherungen des Schädels und des Beckens. Der Bau des Lymphknotens mehr oder weniger zerstört. Zwischen umgebauten Resten lymphoiden Gewebes und dem bindegewebigen Gerüst des Lymphknotens Knoten und Züge eigenartiger Zellen, die vielfach zu unregelmäßig geformten größeren Feldern zusammenfließen. Zwischen diesen Knötchen, Strängen und Feldern hyperplastischer Zellen noch Reste lymphoiden Gewebes und der Bindegewebsbalken des Lymphknotens. Sie bestehen vorwiegend aus den charakteristischen großen ein- und mehrkernigen Gebilden und teils feinwabigem, teils kompaktem Protoplasma. Dazwischen junge Bindegewebszellen, Fibroblasten und Plasmazellen, Neutrophile und Eosinophile. Im allgemeinen dieselbe Zusammensetzung wie in den oben beschriebenen Wucherungen des Schädels und Beckens, nur die mehrkernigen Zellen von geringerem Ausmaße; nur mittelgroß und durchschnittlich mit nicht mehr als 5 Kernen. In diesem Gewebe fehlt das Reticulum vollständig oder ist nur in Form einzelner Bruchstücke erhalten. Auch in den Lymphknoten häufig nekrobiotische und völlig nekrotische Bezirke mit körnigem Chromatinzerfall, frischere und ältere Blutungen — herdförmig oder diffus verteilt — ferner reichlich Hämosiderin, das hier nicht nur in den großen ein- und mehrkernigen Zellen, sondern sehr ausgiebig auch in den Sinusendothelien des erhaltenen Lymphknotengewebes abgelagert ist. Die Neigung zur Vernarbung auch hier vorhanden, wenn auch nicht die Reifegrade des Narbengewebes erreicht werden, wie in den Wucherungen des Schädels und Beckens; reichlich Fibroblasten und kollagene Fasern. In den noch erhaltenen Resten des Lymphknotengewebes die Reticulumzellen vielfach gequollen, hypertrophisch und hier und da mit Neigung zur Abrundung und Loslösung aus dem Verband. Die Sinus, sowie die an ihrem Wandaufbau beteiligten Endothelien und Reticulumzellen verhalten sich verschieden. Die Sinusräume verschiedentlich noch erhalten und Endothel wie Reticulumzellen manchmal unverändert. Einzelne Sinus mit abgestoßenem Endothel, in anderen die vergrößerten Endothel- und Reticulumzellen nicht aus ihrem Verbinde gelöst. Einzelne Sinusräume enthalten mehr oder weniger zahlreiche große ein- und mehrkernige Zellen. Lymphknoten-kapsel bald verdickt, bald verdünnt, vielfach von den charakteristischen Zellen

durchsetzt, wobei das kollagene Gewebe vollkommen verdrängt werden kann und die Infiltration dann meist auch auf die Umgebung des Knotens übergreift. Meist auch das bindegewebige Innengerüst infiltriert. Zellanhäufungen auch in der Adventitia der Blutgefäße, hier und da die ganze Wand einer Vene durchsetzend. Auch im Lumen der Lymphgefäße die erwähnten Zellen, sowie hämosiderinhaltige. Lipidgehalt der Zellen in mikrochemischer oder mikrophysikalischer Beziehung keine wesentliche Abweichung von den Befunden an den Schädel- und Beckenwucherungen; nur fehlen hier die nadelförmigen Krystalle und die doppeltbrechenden Substanzen sind seltener.

*Milz.* Die Veränderungen an der Milz unterscheiden sich nicht grundsätzlich von denen in den tumorartigen Wucherungen und besonders in den Lymphknoten. Wie in letzteren sieht man im Schnitt Knoten und Züge der erwähnten Zellen mit entzündlichen Gebilden untermischt. Die einzelnen Komplexe verschmelzen vielfach und bieten das Bild großer diffuser Wucherungen, die nur hier und da spärliche Reste von Milzgewebe in Form kleiner, schmaler, unregelmäßiger Felder übriglassen. Auch diese fehlen in großen Bezirken vollkommen und nur noch Reste der Trabekel deuten auf das ursprüngliche Gewebe. Stellenweise durchsetzen die typischen zelligen Knötchen die Wandungen der sinusartigen Venen und springen in Form wechselnd großer Knollen in die Lichtung vor, bisweilen mit deren völliger Verlegung. Reticulum fehlt innerhalb der Infiltrate gänzlich oder ist nur in spärlichen Resten erhalten. Sinusendothel unversehrt oder etwas vergrößert. Sehr reichlich nekrotische und nekrobiotische Herde innerhalb der Infiltrate. Verstreut ziemlich umfangreiche mehr oder weniger abgegrenzte oder diffuse Blutungen und Hämosiderinablagerungen in den großen ein- und mehrkernigen Zellen. Neigung zur Vernarbung nur wenig ausgeprägt. Im Bereich der erhaltenen Pulpa vergrößerte, zum Teil abgerundete Splenocyten, Art und Verteilung des Fettes und der Lipoiden entsprechen dem Befunde an den Lymphknoten.

*Gaumenmandeln.* Im lymphoiden Gewebe zahlreiche Haufen und Stränge der erwähnten großen ein- und mehrkernigen Zellen und größere Anhäufungen von solchen. Zellzusammensetzung ähnlich wie in der Milz und in den Lymphknoten. Auch hier reichlich Nekrosen und Blutungen. Im erhaltenen lymphoiden Gewebe hypertrophische, zum Teil abgerundete Reticulumzellen.

*Knochenmark.* Im Mark der Femur-Diaphyse fehlen die Zellwucherungen fast ganz. Es ist ein zelliges Mark in voller Tätigkeit und weist keinerlei wesentliche Abweichungen von der Norm auf. Verhältnismäßig zahlreich an einzelnen Stellen Erythroblasten, vereinzelt Megaerythroblasten. Auch die eosinophilen Myelocyten stellenweise vermehrt. Im übrigen die Myelocyten mit neutrophiler und basophiler Körnelung, Myeloblasten und Megakaryocyten, sowie das Reticulum o. B.

*Leber.* In der Leber runde oder rundliche, verschieden große, ziemlich scharf gegen das umgebende Leberparenchym abgesetzte Infiltrate, meist innerhalb der Läppchen, seltener im interlobulären Bindegewebe. Sie fließen vielfach zusammen und nur zwischen den aufeinander zuwachsenden Herden spärliche Reste atrophischer und degenerierter Leberzellbalken, deren Zellen bisweilen reichlich Gallenpigment enthalten. Das Zellmaterial der Knötchen unterscheidet sich im allgemeinen vom bisher beschriebenen nicht, nur die kleineren Herde vorwiegend aus einkernigen, nur wenig oder überhaupt keine lipoiden Stoffe enthaltenden Ballen zusammengesetzt. Hier keine Nekroseherde. Die größeren Knötchen enthalten alle erwähnten typischen Zellen, in ihnen auch Nekroseherde, Blutungen und Hämosiderinablagerung vorwiegend in den großen vielkernigen Zellen. In einzelnen Zellen und im Detritus der nekrotischen Teile Lipoiden mit denselben mikrochemischen und mikrophysikalischen Merkmalen wie in Lymphknoten und Milz. Bemerkenswert, daß sich vereinzelte Zellknötchen auch in der Wandung der Pfortaderäste finden und hier stellenweise in die Gefäßlichtung vorspringen. Im übrigen eine vorwiegende Randleberzellenverfettung. Nicht unerwähnt soll der Umstand bleiben, daß die

verfetteten Leberzellen außer Neutralfett auch nach *Smith-Dietrich* blau gefärbte und doppeltbrechende Lipoiden enthalten. Im nicht infiltrierten *Glissonschen* Gewebe keine krankhaften Veränderungen.

*Gallenblase.* Die Gallenblasenwand ohne Knötchenbildung. In der Schleimhaut, sowohl im Epithel als auch in den Stromazellen ist die Fett-Lipoidmischung in mikrochemischer und mikrophysikalischer Hinsicht die gleiche wie in der Leber. *Dickdarm.* Sehr zahlreiche charakteristische vielfach zusammenfließende Knötchen in der Unterschleimhaut. Vereinzelt an die Follikel gebunden. Gegen die Schleimhaut zu machen sie meist an der *Muscularis mucosae* halt, doch diese hier und da auch von den erwähnten Zellen durchsetzt. In diesem Falle dringen sie zuweilen auch weiter in das Schleimhautgewebe vor; an solchen pflegt der Epithelüberzug der Schleimhaut zu fehlen. Auch nach der Seite der *Muscularis* hin die Abgrenzung der Infiltrate meist scharf, doch dringen einzelne Zellen und ganze Züge zwischen die Muskelbündel und bis in die Subserosa, ja vereinzelt kann man die Zellen auch im Gekröse nahe seinem Ansatz treffen. Die typischen großen Zellen auch innerhalb der Lymphgefäße vielfach deren Lichtung vollständig ausfüllend. Innerhalb der größeren Knötchen sind alle schon erwähnten sekundären Veränderungen anzutreffen. Die Untersuchung der lipoiden Substanzen ergibt dasselbe wie in den Lymphknoten. Auffallenderweise nach *Smith-Dietrich* färbbare Lipoiden auch im basalen Abschnitt der Epithelien in den *Lieberkünschen* Drüsen.

*Wurmfortsatz.* Im Schleimhautgrund vereinzelte große Zellen; in der Unterschleimhaut größere Knötchen mit verschiedenartigem Zellgehalt, wobei einzelne Zellen auch innerhalb der Mucosa und zwischen den Bündeln der Muskelschicht liegen. Innerhalb der Knötchen Nekroseherde und Blutungen. In den großen Zellen wenig Lipoidgemische von derselben Art wie im Dickdarm.

*Dünndarm (Ileum).* Hier und da Knötchen in der Unterschleimhaut mit Ausbreitung des Zellmaterials auch auf die benachbarten Schichten der Darmwand, ebenso wie im Dickdarm, stellenweise jedoch einzelne große Zellen und Gruppen derselben im Zottengerüst, vereinzelt auch in der Muskulatur; an der Basis der Zotten verstreut kleine Knötchen aus wenig charakteristischen, nicht sehr großen Zellen, dafür aber an den Lymphgefäßen dieselben Veränderungen wie im Dickdarm. Auch hier stellenweise Lipoiden im basalen Abschnitt der Epithelzellen.

*Duodenum.* Einzelne typische Herde in der Unterschleimhaut, genau wie im Dickdarm und Ileum. Drüsen fehlen im Bereich der Knötchen, nur spärliche Reste zusammengepreßter und veränderter Drüsenschläuche an der Peripherie der Herdchen.

*Magen.* Einzelne große Zellen und vereinzelte kleine Gruppen in der Unterschleimhaut und *Muscularis*, sowie in der Subserosa. In den Knötchen der tiefen Schleimhaut zahlreiche große Zellen.

*Speiseröhre.* Keine Knötchenbildung in der Wand.

*Zunge.* Dicht unter dem Epithel verschiednen große Knötchen in der Schleimhaut; in keiner Weise von den typischen Knoten in den anderen Organen zu unterscheiden.

*Pankreas.* In den Drüsenepithelien, häufiger noch in den Zellen der *Langerhansschen* Inseln mit Sudan orange, nach *Smith-Dietrich* fast schwarz gefärbte Knötchen.

*Speicheldrüse (Submaxillaris) o. B.*

*Lungen.* Überall im interlobulären, interacinösen, perivasculären und peribronchialen Bindegewebe wie auch bisweilen in den Bronchialwandungen und in der Wand der Venen vereinzelte Knötchen, die aus eigentümlichen Zellen bestehen. Die Knötchen der Venenwand dringen vielfach auch ins Lumen der Gefäße vor. Hier und da kleine Knötchen auch in den Alveolarsepten. Sie sind von wechselnder Größe und Form, dazwischen nehmen sie fast das ganze Gesichtsfeld ein (Winkel

obj. D, Ok. 4) und fließen bisweilen zu größeren unregelmäßig geformten Herden zusammen. Als wichtigste Bestandteile in ihnen dieselben großen ein- und mehrkernigen Zellen wie in den anderen beschriebenen Organen, mit dem Unterschied, daß hier das Protoplasma meist homogen bleibt und nur vereinzelte größere Exemplare eine feinwabige Struktur aufweisen. Die mehrkernigen Zellen enthalten durchschnittlich nicht mehr als 3—5 Kerne. Im übrigen junge Bindegewebszellen, Lymph-, Plasmazellen, Fibroblasten, Neutrophile, und Eosinophile. Die Gefäße kleinkalibrig mit weiter Lichtung, vom capillären und präcapillären Typus. In den Knötchen nekrobiotische Veränderungen und Blutungen, jedoch fehlen so ausgedehnte Nekrosen wie in den Lymphknoten, der Milz, im Dickdarm usw. Stellenweise ausgedehnte Narbenbildung. Auch im Alveolarlumen die charakteristischen ein- und mehrkernigen Zellen. Die Alveolarwandung bisweilen etwas verdickt, teils durch Bindegewebswucherung, teils durch Rundzelleneinlagerungen, doch nur selten mit den großen Zellen. Um die Gefäße herum, auch stellenweise ihre Wandung durchsetzend, vereinzelte wenig charakteristische Lymphzelelagerungen. Im Bereiche der typischen Wucherungen bei entsprechender Färbung keine elastischen Fasern. Sonst nur Zeichen von Stauung, Ödem und katarrhalische Pneumonie. Die Fett- und Lipoidfärbung ergibt in einigen großen ein- und mehrkernigen Zellen einen wechselnden Gehalt mit denselben mikrophysikalischen und mikrochemischen Eigenarten wie in den anderen Organen, wie Milz, Leber, Lymphknoten usw.

*Pleura.* Fleckweise Verdickung des visceralen Blattes durch große, aus ein- und mehrkernigen Zellen zusammengesetzte vielfach zu größeren Streifen zusammenfließende Knötchen. Ihr Aufbau der gleiche wie in der Lunge. Innerhalb der Pleura feine, fast kontinuierliche Fasern erhalten.

*Herz.* Einzelne große Zellen im perivascularären Gewebe. Vereinzelte punktförmige Blutaustritte. Querstreifung der Muskelfasern undeutlich.

*Haut.* Die eigenartigen Knötchen hier vorzugsweise im Stratum papillare; aber bisweilen auch tiefer bis ins Stratum reticulare vordringend, wo sie vielfach zusammenfließen. Es wiegen die großen einkernigen Zellformen vor, die zwischen den vielfach schon erwähnten entzündlichen Zellen verstreut liegen. Weniger häufig zweikernige, noch seltener die Formen mit noch mehr Kernen. Reichlich nekrobiotische und nekrotische Veränderungen in den Infiltraten, sowie Blutungen. Die Knötchen stellenweise mit mehrschichtigem stark verhorntem Plattenepithel überzogen, an anderen Stellen das Epithel verdünnt oder fehlt vollkommen und man sieht dann an der zum Teil nekrotischen Oberfläche einen eiweiß- und fetthaltigen Detritus mit Verhornung, Leukocyten und Bakterienhaufen. Einzelne Zellen innerhalb der Knötchen und die nekrotischen Massen enthalten Gemische von Fetten und Lipoiden in Tröpfchenform mit den beschriebenen mikrophysikalischen und mikrochemischen Eigenschaften. Die sich nach *Smith-Dietrich* färbende Substanz liegt in den Epithelien der Basalschicht und in nur geringer Menge auch in mehr oberflächlichen Zellagen.

*Nieren.* Im Hilusfettgewebe verstreute Lymphzellenherde mit vereinzelt großen ein- und zweikernigen Zellen. Am Parenchym deutliche trübe Schwellung der Epithelien in den gewundenen Harnkanälchen.

*Harnblase.* In den Epithelzellen kleinste Tropfen und Körnchen einer Fett-lipoidmischung.

*Prostata* o. B.

*Die weichen Häute des Rückenmarks und das Rückenmark.* Vereinzelte kleine Gruppen lipoidhaltiger großer Zellen enthaltende Knötchen. In der Rückenmarkssubstanz keine Infiltrate.

*Sehnerv* o. B.

*Hypophyse.* In der Dura der Hypophysengegend typische Knötchen aus großen fett- und lipoidhaltigen Zellen. In der Hypophyse selbst keine Zellherde. In den

Vorderlappenzellen feine, mit Sudan orange, nach *Smith-Dietrich* dunkelblau gefärbte Körnchen. Ebensolche Einschlüsse auch in vereinzeltten Gliazellen des nervösen Hinterlappens.

*Thymus.* Keine typischen Knötchen.

*Schilddrüse.* Keine Knötchen. Drüsenbau normal. Ziemlich reichlich normal gefärbtes Kolloid. Einzelne Bläschen etwas erweitert.

*Nebennieren.* Keine Knötchen. In allen drei Schichten der Rinde reichlich mit Sudan in den verschiedensten Tönen von orange bis rot, nach *Smith-Dietrich* dunkelblau gefärbte Lipoidgemische. Reichliche doppeltbrechende Substanzen. In der Zona glomerulosa die Zellen fast durchweg prall mit Lipoiden gefüllt, in der Zona fasciculata und reticularis einzelne wenige Lipoiden enthaltende Zellen.

*Hoden und Nebenhoden.* Keine Infiltrate. In den interstitiellen Zellen, nicht selten auch in den Zellen der M. propria und in den Samenzellen mit Sudan orange, nach *Smith-Dietrich* dunkelblau bis fast schwarz gefärbte Körnchen.

*Fettgewebe.* Keine Zellwucherungen fehlen hier. Die Fetttröpfchen mit Sudan scharlachrot-orange, nach *Smith-Dietrich* hellblau gefärbt, enthalten doppeltbrechende Substanzen.

Kurz zusammengefaßt ergeben die Krankheitsgeschichte, die Obduktion und die mikroskopische Untersuchung folgendes Bild.

G. L., Knabe von 3 Jahren und 10 Monaten, angeblich normal von gesunden Eltern geboren, nach 3 Monaten entwöhnt, normal entwickelt, erkrankt im Alter von  $2\frac{1}{2}$  Jahren, ohne vorher irgendwelche Kinderkrankheiten überstanden zu haben. Die ersten Erscheinungen sind Schwellung in der linken Scheitelgegend, Exophthalmus und Hautexanthem, bald darauf Hinken auf dem linken Bein. Etwa 3 Monate später wird im Krankenhaus festgestellt: pulsierender Knochendefekt im vorderen Abschnitt der rechten Scheitelgegend, pflaumengroße elastische und schmerzhaft Schwellung der linken Schläfengegend, Adduktion und Innenrotation des linken Beines, Druckempfindlichkeit der linken Beckenhälfte, Atrophie des linken Beines und Ekzem der Kopfhaut. Röntgenologisch findet sich ein  $5 \times 3$  cm großer Knochendefekt der rechten Scheitelgegend, großer von Knochenspangen durchzogener Defekt der linken Beckenschaufel und 2 aufgehellte Herde im linken Femurkopf. Dabei leicht fieberhafter Zustand. Harn und Blut o. B. Wa.R. negativ. Nach zweimonatlichem Krankenhausaufenthalt deutliche Besserung. Gewichtszunahme 1,5 kg, Scheitelgeschwulst verschwunden, dagegen der Knochendefekt im Becken unverändert, Patient kann besser gehen, die Schmerzen im Becken sind geschwunden, obgleich der objektive Befund am Bein und Becken unverändert ist. Nach 8 Monaten erneute Aufnahme im Krankenhaus, wo Patient 4 Monate — bis zum Tode — verbleibt. Hier fand sich ein befriedigender Allgemeinzustand, Schwellungen beider Scheitelgegenden, Vergrößerung der Halslymphknoten, Leber  $2\frac{1}{2}$  Querfinger unter dem Rippenbogen, geringer Exophthalmus und Senkung des Bulbus sowie eigenartige Hautveränderungen am Kopf und Rumpf. Pirquet und Wa.R. negativ. Röntgenologisch

zahlreiche Knochendefekte von Bohnen bis Handtellergröße am Schädeldach, großer scharfrandiger Defekt der linken Beckenschaufel mit zahlreichen Vorsprüngen des Randes. Auftreten weiterer Schwellungen am Kopf: links auf der Stirn, auf der Glabella und in der linken hinteren Scheitelgegend. Die Anschwellungen der Schläfengegenden vergrößern sich, links unter Erweichung. Nach einiger Zeit erweicht auch die Geschwulst auf der Glabella; die zuletzt aufgetretenen Knoten der Scheitel- und Stirngegend verschwinden. Der Exophthalmus nimmt zu. Die Hautveränderungen nehmen zu. Beiderseitige Otitis externa. Milzschwellung. Etwa 10 Tage vor dem Tode Entzündung der Lymphknoten am Kiefer. Fieber besteht die ganze Zeit über. Harnbefund o. B. Im Blut Vermehrung des Cholesteringehaltes. Leichte Anämie, die gegen das Lebensende stark zunimmt.

Die *Sektion* ergibt folgendes: Zahlreiche geweihartige, stellenweise hämorrhagische Wucherungen von schwefelgelber Farbe am Schädel. An einigen Stellen ist die Knochensubstanz vollkommen zerstört, die Wucherungen durchsetzen die ganze Dicke des Knochens und greifen nach außen auf die Weichteile des Schädels, nach innen auf harte und weiche Hirnhaut über — sowohl im Bereich der Kalotte als auch des Schädelgrundes. Ähnliche Wucherungen finden sich an der linken Beckenschaufel. Sie haben den Knochen zerfressen und greifen auf die benachbarten Weichteile über. Vergrößerte innere und äußere Lymphknoten verschiedener Gegenden, besonders der oberen Körperhälfte, zum Teil mit Blutungen und blaßgelber bis rötlich-gelber Schnittfläche. Die Milz ist vergrößert und zeigt eine eigenartige Schnittfläche, auf der man verschieden große weißliche, gelblichweiße und dunkelrote Knötchen und Streifen sieht. Die Schnittfläche der vergrößerten Leber zeigt einen Umbau des Gewebes und zahlreiche erbsengroße gelblichweiße Knötchen mit dunkelrotem Hof. Diffuse Verdickung der Wand des Colons und deutliche Schwellung der Einzelknötchen mit blutigem Hof, sowie Schwellung der Follikel im unteren Ileum. In den Lungen zahllose knötchenartige graue und graugelbliche Gebilde. Über die Haut des ganzen Rumpfes und Halses bis hinauf an die Kiefergegend, sowie abwärts bis zum obersten Drittel des Oberschenkels und am Kopf eigentümliche zum Teil mit Krusten bedeckte Knötchen und Blutungen. Allgemeine Abzehrung und hochgradige Blutarmut. Bakteriologisch fanden sich im Leichenblut hämolytische Streptokokken.

Der *mikroskopische Befund* läßt sich folgendermaßen zusammenfassen: einmal tragen die pathologischen Veränderungen in allen hiervon schon makroskopisch betroffenen Organen (Schädel und Becken, Lymphdrüsen, Milz, Tonsillen, Leber, Dickdarm, unteren Abschnitt des Dünndarms, Lungen und Haut) wie auch in den nur mikroskopisch nachweisbaren geringfügigen Veränderungen am Duodenum und an der Zunge einen einheitlichen Charakter; ferner läßt sich die Art der

Veränderung als eigentümliches pathologisches Wachstum granulomatöser Natur kennzeichnen. An dieser Wucherung nehmen nur Abkömmlinge des Mesoderms teil; endlich neigen die Wucherungen allgemein stark zu sekundären Veränderungen, wie Nekrobiose, Nekrose und Blutungen, bis zu einem gewissen Grade auch zur Vernarbung.

Der Grundtypus des wuchernden Gewebes ist überall ein gleicher. Soweit mikroskopische Unterschiede in den Veränderungen der einzelnen Organe nachweisbar sind, beziehen sich dieselben nur auf Einzelheiten des Baues und sind durch die Eigenart des befallenen Gewebes zu erklären. Die wichtigsten Bestandteile des Granulationsgewebes sind die in ihrer Größe wechselnden, im Ganzen aber großen ein- und mehrkernigen Zellen mit fein-wabigem oder kompaktem Protoplasma. Zwischen den Formen, deren Protoplasma eine feine Wabenstruktur zeigt und den Kompakten sind alle Übergänge zu finden. Der Kern ist meist hell, von wechselnder Größe, bisweilen außerordentlich groß, enthält meist ein Kernkörperchen und ist in der Hauptsache rund, nur selten unregelmäßig geformt. Soweit in der Mehrzahl vorhanden, liegen die Kerne bald zentral, bald exzentrisch, bald wieder in der Peripherie, vielfach übereinander. Ihre Zahl schwankt erheblich. Die größten Zahlen kommen in den geschwulstartigen Wucherungen des Schädels und des Beckens vor, wo bisweilen 20—30 Kerne in einer Zelle anzutreffen sind, während sonst meist nicht mehr als 5 vorkommen. Viele der ein- und mehrkernigen großen Zellen enthalten Einschlüsse von Hämosiderin.

Neben diesen charakteristischen Gebilden enthält das wuchernde Gewebe noch junge Bindegewebszellen, Fibroblasten in den verschiedenen Reifestadien, Lymph-, Plasmazellen, neutrophile und eosinophile Leukocyten. Die Blutversorgung ist eine ziemlich ausgiebige: es finden sich zahlreiche Gefäße mit weiter Lichtung, hauptsächlich vom Typus der Präcapillaren und Capillaren. Weitere wichtige Merkmale sind die nekrobiotischen Vorgänge und Nekrosen mit schollig-körnigem Zerfall des Gewebes und reichlich Kerntrümmern, sowie das Auftreten von herdförmigen und diffusen Blutungen verschiedenen Alters. Einzelne Bezirke zeigen eine deutliche Neigung zur Vernarbung; am stärksten ist dies am Schädel und Becken ausgeprägt.

Bei der Behandlung der Schnitte mit Sudan, Nilblausulfat und nach *Smith-Dietrich*, ebenso bei Betrachtung der ungefärbten Schnitte im polarisierten Licht finden sich im wabigen Protoplasma der großen ein- und mehrkernigen Zellen feintropfige und körnige, stellenweise in einzelnen Zellen auch krystallinische Massen mit verschiedenen mikrochemischen und mikrophysikalischen Eigenschaften. Die feinkörnige Masse nimmt mit Sudan verschiedene Farbtöne von Scharlachrot bis Chromgelb, mit Nilblausulfat alle Übergänge von rötlich-violett bis blaß- oder dunkelblauem Ton an; nach *Smith-Dietrich* färben sie sich schwarzblau bis hellblau. Die vielfach farbenförmig geordneten Krystalle

färben sich mit allen diesen Methoden entweder überhaupt nicht oder mit Sudan blaßrosarot und mit Nilblausulfat blaßbläulich, zuweilen mit einem rosa Unterton. In zahlreichen Neutralfett und Lipoiden enthaltenden Zellen finden sich reichliche Mengen doppeltbrechender Stoffe meist in Form von Krystallen. Wie erwähnt, sind die Fettstoffe fast ausschließlich in den wabigen, großen Zellen gespeichert. Im kompakten Zelleib fehlen sie fast vollständig, ebenso wie sie auch sonst in keiner anderen Zellart anzutreffen sind, bis auf fibroblastenartige Gebilde innerhalb der vernarbenden Anteile der Wucherungen, die gewisse Mengen einer Fettlipoidmischung enthalten. Die sudanophilen Stoffe liegen im allgemeinen in den Zellen, nur zum kleinen Teil außerhalb in den nekrobiotischen Abschnitten und reichlicher im nekrotisch zerfallenen Gewebe. Die Verteilung der lipoidhaltigen Zellen innerhalb des Gewebes ist ganz unsystematisch. Sie finden sich in größeren Mengen um die Nekroseherde herum gelagert, vereinzelt im nekrobiotischen Gewebe; in den übrigen Abschnitten sind sie noch seltener. Soweit der allgemeine Zellaufbau und die mikrochemischen und mikrophysiologischen Eigentümlichkeiten der fetthaltigen Zellen. Was nun die näheren Eigentümlichkeiten der geschwulstartigen Wucherungen am Schädel und Becken anbetrifft, so läßt sich da zusammenfassend etwa folgendes sagen: die Wucherungen tragen am Schädel und Becken einen mehr oder weniger unscharf begrenzten Charakter, bei dem das ursprüngliche Gewebe (Knochen, Knorpel, Muskulatur und Fettgewebe) stellenweise noch erhalten bleibt. Das Wachstum in den Lymphknoten, der Milz, Gaumenmandeln, Leber, Darmwand, Zungenschleimhaut, Lungen und weichen Häuten des Rückenmarks ist dagegen ausgesprochen knötchenförmig, wobei sich die einzelnen Knötchen häufig zu größeren Zügen und Feldern und Knoten vereinigen. In den *Lymphknoten* lokalisieren sich die charakteristischen granulomatösen Wucherungen in den Marksträngen, den Randsinus, vereinzelt auch in der Gefäßadventitia, in den Trabekeln und endlich auch in der stellenweise durchbrochenen Kapsel. Auch in der Lichtung der Lymphgefäße stößt man auf die typischen großen Zellen. Die Wachstumsausdehnung wechselt stark: einzelne Lymphknoten sind vollkommen durchsetzt von dem wuchernden Gewebe und weisen nur noch Reste von lymphadenoidem Gewebe, Trabekeln und Sinusräumen auf. In diesen noch erhaltenen Marksträngen sind die Reticulumzellen häufig gewuchert, groß und neigen zur Abrundung und Ablösung. Ähnliche Veränderungen sind auch an den Sinusendothelien zu beobachten. In den Sinusräumen sind die großen ein- und mehrkernigen Zellen keine Seltenheit, vielfach liegen sie in ganzen Komplexen im Sinuslumen. In einigen Lymphknoten sieht man außerordentliche Mengen von Hämosiderin in den Reticulumzellen und den Endothelien. In der *Milz* durchsetzen die charakteristischen Wucherungen die Pulpa, stellenweise auch die Trabekel, die Wand und



Lichtung der Sinusräume. Das Wachstum ist derartig ausgedehnt, daß hier und da nur noch ganz spärliche Reste von Pulpa und Knötchen zu erkennen sind; und auch hier sieht man eine Schwellung und Abrundung der Reticulumzellen. In den *Gaumenmandeln* ist die Ausdehnung der Erkrankung nicht so mächtig, wie in den Lymphknoten und der Milz. Größere Bezirke sind noch gut erhalten, zeigen aber meistens auch schon eine Hypertrophie und abgerundete Formen der Reticulumzellen. Die *Leber* zeigt eine knötchenförmige Wucherung, vornehmlich im intralobulären Bindegewebe, zum Teil auch in der Wand größerer Äste der Pfortader, sehr viel seltener im interlobulären Gewebe. Der Prozeß ist viel weniger ausgedehnt als im Lymphknoten und Milz und die kleinen Knötchen sind stets scharf gegen die Umgebung abgesetzt und bestehen bisweilen ausschließlich aus runden einkernigen Zellen. In den Leberzellen, besonders der Läppchenperipherie beträchtliche Mengen von Fett- und Lipoidgemischen, auch reichlich doppeltbrechende Massen. Sehr ausgedehnte Wucherungen finden sich in der *Dickdarmwand*, wo der Prozeß sich vornehmlich in der Unterschleimhaut in Form von knötchenartigen Wucherungen abspielt. Hier und da sind auch die Schleimhautknötchen betroffen, im allgemeinen überschreiten die Wucherungen aber nicht die Muscularis mucosae einerseits und die innere Muskelschicht andererseits. An vereinzelt Stellen sieht man aber doch einzelne von den großen Zellen oder ganze Zellkomplexe in der Muscularis mucosae, im Schleimhautgerüst, in der äußeren Muskelschicht und sogar im Gekröse. Die Lymphgefäße sind vielfach ausgefüllt mit großen Zellen. Im basalen Abschnitt der Epithelzellen der *Lieberkühnschen* Drüsen finden sich feine, nach *Smith-Dietrich* färbbare Körnchen. Der *Wurmfortsatz* zeigt dieselben Veränderungen, wie der Dickdarm. Dagegen ist die Wand des unteren *Dünndarmes* weniger befallen, aber auch hier sind knötchenförmige Veränderungen ähnlich wie im Dickdarm anzutreffen. In knötchenfreien Teilen sieht man einzelne große Zellen oder Gruppen von ihnen im Zottengerüst, in der Unterschleimhaut, dazwischen auch in der Muscularis. Die Lymphgefäße weisen dieselben Veränderungen wie im Dickdarm auf; auch hier im basalen Zellabschnitt der Epithelien *Smith-Dietrich*-positive Granula. In der Unterschleimhaut des *Duodenums* typische Knötchen, ebensolche dicht unter dem Epithel der Zungenschleimhaut.

In den *Lungen* breiten sich die Wucherungen vornehmlich im interalveolären, interacinösen, perivaskulären und peribronchialen Bindegewebe in typischer Weise aus. Daneben findet sich eine Durchsetzung, auch der Bronchialwand und der Wandungen größerer Venen, hier stellenweise mit Einwuchern ins Lumen des Gefäßes. Eine mehr knötchenförmige Anordnung findet sich in den Alveolarsepten. Im Gegensatz zu den Veränderungen an den anderen Organen fehlt hier die Neigung zu Nekrose. Auch im Lumen der Alveolen sind die charakteristischen

großen Zellen anzutreffen. Wenige typische Infiltrate aus kleineren, mehr lymphoiden Gebilden bestehende durchsetzen alle Wandschichten einiger großer Blutgefäße und finden sich hier und da in den Alveolarsepten. Diese Wucherungen beruhen teils auf einer vermehrten Bindegewebsneubildung, teils auf dem Auftreten kleiner wenig charakteristischer runder Zellen. Sonst in der Lunge Zeichen von Stauung, Ödem und katarrhalischer Entzündung. Typische Knötchen und Züge gewucherter großer Zellen mit wenig Nekrose finden sich ferner auf der *visceralen Pleura*. In der *Haut* liegen die Knötchen vorwiegend im Stratum papillare, dicht unter dem streckenweise sehr verdünnten, hier und da auch vollkommen fehlenden Epithel. An diesen Stellen sind die frei an der Oberfläche zutage tretenden Knötchen von einer eiweiß- und fetthaltigen Detritusschicht mit Beimengung von Verhornungsprodukten, Leukocyten und Bakterien bedeckt. Von den tieferen Schichten wird — in weniger ausgedehntem Maße — das Stratum reticulare ergriffen. In den Basalzellen finden sich, ebenso wie in mehr oberflächlich gelegenen Zellen, *Smith-Dietrich*-positive Granula. In den weichen *Rückenmarkshäuten* (oberer Halsteil) kleine typische Knötchen. In allen Schichten der *Magenwand* nur vereinzelt liegende große Zellen, resp. kleine Gruppen derselben. Im *Herzmuskel* selbst fehlen die Wucherungen, nur im perivasculären Bindegewebe finden sich vereinzelt große Zellen. Auch in den *Nieren* liegen die Zellen nur verstreut im Beckenbindegewebe um die größeren Gefäße herum. In der *Hypophyse* sieht man in einzelnen Drüsenzellen des Vorderlappens und Gliazellen des Hinterlappens *Smith-Dietrich*-positive Granula. In der *Dura* der Hypophysengegend einzelne charakteristische Knötchen. Alle Schichten der *Nebennierenrinde* enthalten sehr reichlich Fett-Lipoidgemische und große Mengen doppeltbrechender Stoffe. *Schilddrüse, Thymus, Pankreas, Glandula submaxillaris, Hoden, Nebenhoden, Prostata, Harnblase, Gallenblase, Halsmark, Nervus opticus* und *Unterhautfettgewebe* enthalten keinerlei Zellwucherungen. Nur im Pankreas — und zwar sowohl in den Parenchymzellen, als auch hauptsächlich in den *Langerhansschen* Inseln — in den Zwischenzellen der Hoden und den Zellen der M.—*propria* der Hodenkanälchen und der Samenblasen sowie in den Stroma- und Epithelzellen der Gallenblase sieht man Granula, die sich mit Sudan orange, nach *Smith-Dietrich* dunkelbau färben. Die Fetttropfen des *subkutanen Gewebes* färben sich mit Sudan scharlachrot mit einer gelblichen Nuance und nach *Smith-Dietrich* hellblau; sie enthalten doppeltbrechende Substanzen.

Wenn wir zur Besprechung des eben beschriebenen Falles übergehen, so wären in erster Linie die klinischen Eigentümlichkeiten des Verlaufes ins Auge zu fassen. Der Fall wird aber vom klinischen Gesichtspunkt aus von Dr. *Attig* beschrieben und so sei diese Seite nur kurz erwähnt. Die auffallendsten klinischen Erscheinungen sind hier

die Veränderungen an der Haut, die in ausgedehntester Form an Rumpf und Bauch als einzelne oder zusammenfließende blaßrötliche oder braune Knötchen auftraten. Zum Teil waren sie mit einem Schorf bedeckt, nach dessen Entfernung eine leicht eingezogene Narbe erschien. Daneben sah man sehr zahlreiche punktförmige Blutungen im Bereiche der erwähnten Knötchen und außerhalb derselben. Sie fanden sich nicht nur am Stamm, sondern griffen auch auf Hals, Gesicht und Oberschenkel über. Ein ähnliches Zusammentreffen von knötchenförmigen Efflorescenzen und Blutungen ist bisher im Schrifttum nicht beschrieben worden. Dagegen wird auf die Hypercholesterinämie in fünf veröffentlichten Fällen hingewiesen; sie wird von *Chiari* als besonders charakteristisches Zeichen der Xanthomatose angesehen. Übrigens beobachtete *Chester* in einem seiner Fälle (44jährige Frau) mit ausgedehnter Xanthomatose im Skelett und den inneren Organen eine ausgesprochene Hypocholesterinämie (95 mg-% nach *Autenrieth-Funk*). In unserem Falle bestand deutliche Hypercholesterinämie, und zwar wurde die Menge des Cholesterins im Blut in 2 Untersuchungen mit 244 resp. 218 mg-% bestimmt. Der höchste bisher gefundene Cholesterinwert im Blut findet sich bei *Griffith* (397 mg-%), der geringste bei *Chiari* (192 mg-%). Im Falle *Rowland* fanden sich Werte von 325 mg-%, die aber bei gebessertem Zustande des Kranken auf 111 mg-% sanken. Schließlich sei bei unserem Falle noch auf den verhältnismäßig guten Allgemeinzustand des jugendlichen Kranken fast während des ganzen Krankheitsverlaufes hingewiesen, ferner auf die periodischen Besserungen und die langsame Erweichung, Verkleinerung und sogar völligen Schwund einzelner Geschwülste.

*Chiari* gibt in seinem Bericht eine gedrängte, aber vollkommen erschöpfende Beschreibung der Erkrankung in allen ihren Entwicklungen — sowohl nach der pathologisch-anatomischen, als auch nach der histologischen Seite. Unser Fall, der morphologisch ein einheitliches Bild darstellt, stimmt im ganzen mit dem von *Chiari* beschriebenen überein, doch finden sich immerhin einzelne Abweichungen, die erwähnt zu werden verdienen. Dies bezieht sich in erster Linie auf die großen ein- und mehrkernigen Zellen, die hier sehr wechselnde Mengen von Fett- und Lipoidsubstanzen aufweisen. Neben großen ein- und mehrkernigen Zellen, die ausschließlich wabiges Protoplasma besitzen, finden sich auch Exemplare mit vollkommen kompaktem Protoplasma. Zwischen diesen Extremen lassen sich alle Zwischenstufen finden, wobei auch die Größe der Vacuolen innerhalb des wabigen Protoplasmas stark schwankt. Der Form nach sieht man nicht nur runde und vieleckige, sondern auch gestreckte und mit kurzen Ausläufern versehene Zellen. Vereinzelt trifft man auch große Formen mit einem einzigen, aber sehr großen Kern; unter den mehrkernigen stößt man wieder auf Zellen, die auch von *Chiari* besonders erwähnt werden und neben zentraler und peripherer Lagerung der Kerne, dieselben in Haufen übereinanderliegend führen, somit an

*Sternbergsche* Riesenzellen erinnern. Wieder andere Formen ähneln den Fremdkörper- und den Knochenmarksriesenzellen. Erwähnenswert wäre auch die auffallende und sehr verbreitete Nekrobiose und Nekrotisierung des Gewebes in unserem Falle. Die Nekroseherde sind reich an Chromatinbröckeln von verschiedener Größe, sowie Fetten und Lipoiden. Vielfach finden sich im Bereich der nekrotischen Bezirke auch Blutungen im Gewebe — meist allerdings von nur geringem Umfang. Daher auch der Befund an Blutzerfallsprodukten innerhalb der Nekroseherde. Eigentümlicherweise lagern sich gerade um die letzteren herum besonders häufig die verschiedenen Arten der großen, auch der wabigen Zellen. So umfangreiche Ansammlungen von Xanthomzellen, wie sie *Chiari* beschreibt, kamen in unserem Fall nicht vor. Nur im zur Probe ausgeschnittenen Gewebstück von der Stirn, welches mir von Prof. R. Rössle zur Durchsicht überlassen wurde, fanden sich größere Komplexe ausschließlich ein- und mehrkerniger typischer Xanthomzellen, die von vernarbendem Gewebe umgeben waren. Im allgemeinen lagen aber die xanthomatösen Zellen immer nur zwischen allerhand Entzündungszellen, wobei die rein wabigen Formen gegenüber den Zellen mit mehr oder weniger kompaktem Protoplasma durchaus in der Minderzahl waren. Für unseren Fall ist das Gemisch von Neutralfetten, *Smith-Dietrich*-positiven Lipoiden und doppeltbrechenden Substanzen charakteristisch, während in den Fällen von *Chiari* und *Schultz-Wermbter-Puhl* keine *Smith-Dietrich*-positiven Stoffe anzutreffen waren. Hierin ähnelt unser Fall mehr denen von *Dietrich* und *Herzenberg*. Bemerkenswert sind endlich die Beziehungen der *Smith-Dietrich*-positiven Lipoiden zu den verschiedenen Abkömmlingen des Ento- und Ektoderms. Solche Lipoiden fanden sich im Epithel des Magen-Darmkanals, in den Leberzellen, in den Pankreaszellen, besonders in den *Langerhansschen* Inseln, in den Drüsenzellen des Hypophysenvorderlappens und in den Gliazellen des Hinterlappens in der Epidermis, in den Zellen der Samenkanälchen, der *M. propria* und den Zwischenzellen des Hodens. Soweit uns das Schrifttum bekannt, erwähnt nur *Herzenberg* das Vorkommen von *Smith-Dietrich*-positiven Lipoiden in den Abkömmlingen des Ekto- und Entoderms: in der Epidermis, in den Ganglienzellen der Hirnrinde, sowie in den Drüsenzellen der Hypophyse und außerdem des Magens.

Morphologisch und histologisch ist jetzt das Krankheitsbild im Schrifttum und in unserem Fall so genau festgelegt, daß wir uns mit einigen Verfassern nicht einverstanden erklären können, die mikroskopisch keinen wesentlichen Unterschied zwischen der hier beschriebenen Krankheit einerseits der *Niemann-Pickschen* Form und anderen, schon früher bekannten Xanthomatosen andererseits anerkennen wollen. So sagt *Chester*: „im mikroskopischen Aufbau aber besteht kein grundsätzlicher Unterschied zwischen der *Handschen* Krankheit und *Niemann-Pickscher* Krankheit, ebensowenig zwischen diesen beiden einerseits und dem, was schon

seit langem unter dem Namen Xanthom (= Lipoidgranulom) irgendeiner beliebigen Örtlichkeit wohl bekannt ist“. Uns will scheinen, daß *Chester* hiermit zu wenig scharf unterscheidet. Zunächst der mikroskopische Unterschied zwischen der allgemeinen Xanthomatose oder *Handschen* Krankheit und dem Morbus *Niemann-Pick*. An Hand der *Pickschen* Beschreibung des histologischen Bildes beim *Niemann-Pick* und der mir zur Durchsicht von Prof. R. Rössle überlassenen Präparate eines solchen Falles ist darauf hinzuweisen, daß bei der allgemeinen xanthomatösen Granulomatose der Prozeß einen ausgesprochen knötchen- oder herdförmigen Charakter trägt, während die Veränderungen beim *Niemann-Pick* diffus sind. Im ersteren Falle ist der granulomatöse Charakter deutlich ausgesprochen: überall sieht man eine starke proliferativ-exsudative Reaktion von seiten des umgebenden Gewebes, die beim *Niemann-Pick* fehlt, auch die Neigung zu sekundären Veränderungen, wie vor allem zur Nekrose, ist beim *Niemann-Pick* nicht vorhanden, wie bei der allgemeinen xanthomatösen Granulomatose. Schließlich ist hervorzuheben, daß bei der letzteren in typischen Fällen die Lipide ausschließlich in den Zellen des Mesoblasts gespeichert werden: im Reticulum, im Endothel und in den Bindegewebszellen, bei typischen Fällen *Niemann-Pick* dagegen in den Abkömmlingen aller drei Keimblätter. Einer derartigen Verschiedenheit im histologischen Sinn entsprechen auch in anderer Hinsicht Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsbildern. Gegen sonstige Xanthome lassen sich die eben erwähnten Krankheitsbilder ohne weiteres abgrenzen: der Morbus *Niemann-Pick* schon durch sein unbeschränkt diffuses Auftreten, während die Xanthomatose Knötchencharakter trägt. Auch gegenüber einem generalisierten xanthomatösen Granulom bestehen wesentliche Unterschiede: dasselbe ist durch seine mehr proliferativ-exsudative Natur gegenüber der gewöhnlichen Xanthomatose gekennzeichnet und auch die Neigung zu Nekrose und Blutungen beherrscht viel mehr das Bild des generalisierten Granuloms als das des gewöhnlichen Xanthoms, wo diese Erscheinungen viel mehr zurücktreten.

Der beschriebene Fall bietet einige Eigentümlichkeiten, die zum Teil noch nicht beschrieben worden oder nur in einzelnen Fällen zur Beobachtung gekommen sind. Es betrifft dies auch die Ausbreitung der Erkrankung auf die verschiedenen Organe und innerhalb dieser auf ihre einzelnen Bestandteile. So finden sich bisher noch nicht beschrieben die Veränderungen an der *Zungenschleimhaut* in Form typischer Zellwucherungen dicht unter dem Epithel mit den charakteristischen sekundären Veränderungen: Nekrose und Blutungen. Ferner finden sich in verschiedenen Abschnitten des Magen-Darmschlauches — in der Wand des Dickdarmes, des Wurmfortsatzes, des Ileums und Duodenums — neben vereinzelt großen Zellen in den verschiedenen Wandschichten auch typische knötchenförmige, vorwiegend in der Unterschleimhaut

lokalisierte Zellansammlungen mit Nekrose und Blutungen. Außerdem die erwähnte Lymphangitis in Dickdarm und Ileum mit den typischen Zellen im Lumen der Lymphgefäße. Nur *Schultz-Wermbter-Puhl* erwähnen in ihrem Fall das Vorkommen „großer Zellen“ in den *Peyerschen* Haufen des unteren Dünndarms und in der Unterschleimhaut des Wurmfortsatzes, doch fehlen in ihrem Fall die Riesenzellen, die Lymphangitis und die umschriebenen Knötchen mit den sekundären Veränderungen an ihnen. In unserem Fall seien auch die über alle Schichten der Magenwand verteilten einzelnen und zu kleinen Häufchen vereinigten großen Zellen erwähnt. Übrigens berichtet *Herzenberg* über einen ähnlichen Befund in der Unterschleimhaut des Magens. In den *Gaumenmandeln* fand sich ein charakteristisches Granulationsgewebe mit nekrobiotischen und nekrotischen Veränderungen, Blutungen usw.; *Herzenberg* will hier vereinzelte Zellen mit wabigem Protoplasma gesehen haben. Veränderungen an den *Lymphknoten* sind nur in vereinzelten Fällen beschrieben (*Schultz-Wermbter-Puhl*, *Herzenberg*). In unserem Fall fiel außer der starken Vergrößerung der einzelnen Knoten und ihrer, auch von anderen erwähnten, gelben Schnittfläche eine Durchsetzung derselben mit ausgedehnten Blutungsherden auf. Im mikroskopischen Bilde finden sich die charakteristischen Zelleinlagerungen auch in den Trabekeln, in der Gefäßadventitia und in der Kapsel, wobei dieselbe stellenweise durchbrochen wird. Dieser Befund wird von anderen Untersuchern nicht erwähnt. Veränderungen in der *Milz* werden im Schrifttum nur zweimal erwähnt (*Schultz-Wermbter-Puhl* und *Herzenberg*). Im ganzen gleichen unsere Beobachtungen den bisher beschriebenen, nur in Einzelheiten weisen sie einige makroskopische und mikroskopische Abweichungen auf. Das Milzgewicht beträgt im Falle *Schultz-Wermbter-Puhl* 300 g  $2\frac{3}{4}$ -jähriges Mädchen), in unserem Falle 110 g (Knabe, 3 Jahre, 10 Monate). Die genannten Verfasser sprechen in ihrem Fall von einer Porphyrmilz. *Herzenberg* erwähnt nur linsengroße, unregelmäßig geformte graugelbe Herde auf der Schnittfläche und ebenso gefärbte kirschgroße Knoten im kaudalen Teil der Milz, während bei unserem Fall sehr zahlreiche, schon durch die Kapsel hindurchschimmernde, teils weißliche, teils rote erbsengroße Herde, vorwiegend in den Randteilen des Organes beobachtet wurden. Auf der Schnittfläche überwogen graugelbliche Pünktchen und Streifen, die zum Teil zusammenflossen und über das umgebende Niveau leicht hervorragten. Im mikroskopischen Bilde sei hervorgehoben, daß die Infiltrate außer dem Parenchym auch die Wandungen der Venensinus durchsetzen und bisweilen polypenartig ins Lumen vordrangen, dasselbe stellenweise sogar vollkommen verlegten. Leberveränderungen sind von vielen Beobachtern beschrieben worden. Das Auffallendste am beschriebenen Fall war einmal die Lokalisation und zweitens die Übereinstimmung der Veränderungen an der Leber mit denen der übrigen Organe. Schon makroskopisch sah man auf

der Schnittfläche, aber auch durch die Kapsel hindurchschimmernd, eigenartige bräunlichgelbe, mit einem dunkelroten Hof umgebene Knötchen. Im mikroskopischen Bilde verteilen sich die verschieden großen, aus typischen großen Zellen zusammengesetzten Herde, die nekrotische Abschnitte und Blutungen aufweisen, hauptsächlich auf das Innere der Leberläppchen, während das interlobuläre und periportale Gewebe nur wenig durchsetzt erscheint. Ähnliche interacinöse knötchenförmige Durchsetzung wird von anderen Forschern nicht erwähnt und wenn auch eine Durchsetzung des interlobulären und periportalen Bindegewebes beschrieben wird, so wechselt dieselbe in ihrer Stärke und Ausdehnung, wie auch bisweilen in ihrem Charakter stark. So erwähnt *Chiari* eine Verbreiterung der periportalen Felder und ihren Reichtum an Lymph- und Plasmazellen, jedoch ohne die charakteristischen großen Zellen und ohne Speicherung doppeltbrechender Stoffe; *Dietrich* und *Veit* erwähnen eine Bindegewebsvermehrung und zellige Durchsetzung der periportalen Felder. Im Fall *Schultz-Wermbter-Puhl* fanden sich im verbreiterten periportalen Gewebe auch typische große Zellen, bei *Herzenberg* Verbreiterung des periportalen Gewebes und Reichtum desselben, zum Teil auch an wabigen Zellen. Schließlich wird im Falle *Griffith (Wiedemann-Freemann)* eine mächtige Wucherung xanthomatösen Gewebes erwähnt, die zu einem der biliären Cirrhose ähnlichen Bilde geführt hatte. Daß bei einer derartig diffusen Durchsetzung der meisten Organe, wie in unserem Falle, auch die *weichen Häute des Rückenmarks* ergriffen waren, darf nicht weiter wunder nehmen, obgleich sich entsprechende Angaben im Schrifttum nicht nachweisen lassen. Veränderungen an der *Haut* werden auch von *Herzenberg* erwähnt, in unserem Falle waren aber die Infiltrate einmal von nekrotischen und nekrobiotischen Prozessen sowie Blutungen begleitet und erstreckten sich nicht nur auf das Stratum papillare, wie bei *Herzenberg*, sondern fanden sich auch im Stratum reticulare.

Was nun die *gewebliche Herkunft* des Zellmaterials in den Wucherungen des generalisierten xanthomatösen Granuloms anbetrifft, so liegt kein Grund vor, bei ihm nicht auch einen doppelten Ursprung der Zellen anzunehmen, wie bei sonstigem Granulationsgewebe: einen histiogenen und einen hämatogenen. Die Zellen des histiogenen Anteils sind vor allem als Abkömmlinge der Reticulum- und Endothelzellen anzusehen. In unserem Fall ließ sich häufig an den Reticulumzellen der weniger befallenen Bezirke in den Lymphknoten eine Wucherung beobachten, die vielfach eine Neigung dieser Zellen, sich aus dem gemeinsamen Verbande zu lösen, erkennen ließ. Ähnliche Veränderungen zeigten auch die Sinusendothelien und die Endothelien der Lymphgefäße im Darm, deren Lumen bisweilen von ganzen Komplexen typischer großer Zellen angefüllt war. Auch die Endothelzellen der Blutgefäße und Capillaren enthielten häufig Fette und Lipoide. Auch *Schultz-Wermbter-Puhl*,

Rowland, Herzenberg, Hofer, Chiari u. a. sehen im Reticuloendothel das Muttergewebe für die spezifischen großen Zellen. Chiari fand übrigens in den sonst unveränderten Kupfferschen Sternzellen der Leber gespeichertes Cholesterin. Ein weiteres Entstehungsgebiet wären die Gefäßwandungen im weiteren Sinne. Hierauf würden die vielfachen knötchenförmigen Infiltrate in der Gefäßadventitia sowie der gesamten Wand der Lymphknotengefäße, der Milzvenen, der Pfortader- und Lungenvenenäste hinweisen. Die Beobachtungen Herzenbergs sprechen für eine derartige Entstehung der Zellansammlungen in der Haut. Soweit aus dem Auftreten der knötchenartigen Gebilde in den Trabekeln und der Kapsel der Lymphknoten, sowie aus dem Vorhandensein einzelner großer Zellen im Bindegewebe des Nierenhilus ein Schluß erlaubt ist, könnten die von Gewebe abstammenden Zellen auch aus regulären Bindegewebszellen hervorgehen.

Das Ergebnis der *chemischen Untersuchung* an den Massen des Schädels, der Milz, der Leber und des Unterhautfettgewebes, soll in der anschließenden Arbeit von Dr. Kleinmann mitgeteilt werden. Es hat unsere morphologischen Beobachtungen bestätigt und daneben das Verständnis für das mikrochemische und mikrophysikalische Verhalten der Fette und Lipide sowie ihrer gegenseitigen Mengenbeziehungen erweitert und vertieft.

Die *Entstehung* dieser Krankheit ist bisher als noch nicht geklärt anzusehen. Auch der von uns beschriebene Fall hat keinerlei neue Stützpunkte für die Lösung dieser Frage beitragen können. Die aller verschiedensten Meinungen über diesen Punkt sind schon geäußert worden, ohne daß eine von ihnen in genügender Weise begründet wäre und eine allgemeine Anerkennung gefunden hätte. Die Meinungsverschiedenheiten sind schon deshalb so groß, weil ursächlich ganz verschiedenartige Vorgänge zu diesem Symptomenkomplex gehörende Teilerscheinungen hervorrufen können.

Die endokrine, „dyspituitarische“ Theorie der Entstehung hat sich als unhaltbar erwiesen; einmal weil die entsprechende Organtherapie (Pituitrin) ohne Einfluß auf den Verlauf der Krankheit bleibt, hauptsächlich aber, weil in vielen Fällen (Chiari u. a.) der drüsige Anteil der Hypophyse morphologisch nicht verändert war, in anderen Fällen hingegen, wo der Hypophysenvorderlappen die für diese Erkrankung typischen Veränderungen aufwies (Veit) dieselben als sekundär zu betrachten sind.

Auch ein rein blastomatöser bzw. sarkomatöser Charakter kann den Wucherungen nicht zugesprochen werden (Dietrich, Kyrklund). Die Wucherungen in den einzelnen Organen sind ganz augenscheinlich in jedem einzelnen Fall das Wachstumsprodukt ortsständigen Gewebes und nicht Metastasen eines an einer bestimmten Stelle des Organismus primär gewucherten Organgewebes. Wollte man den Prozeß als blastomatösen



anerkennen, so müßte man die Annahme machen, daß das Gewächs gleichzeitig in sehr vielen Organen auftritt — eine Erscheinung, für die in der Onkologie keine Parallele besteht. Dafür liegt aber keine Notwendigkeit vor, denn das Gesamtbild der morphologischen Veränderungen: die Wucherung der mesenchymalen Gebilde mit Auftreten typischer zelliger Bestandteile des Granulationsgewebes, das Einsetzen nekrobiotischer und nekrotischer Veränderungen als sekundäre pathologische Wachstumserscheinungen und schließlich die Vernarbungsvorgänge legen die viel zwanglosere Auffassung des ganzen Bildes als gewöhnliche Granulation nahe.

Von einzelnen Forschern (*Grosch* und *Stifel*, *Thomson* und *Keegan*, *Dunn* u. a.) wird eine infektiöse Entstehung angenommen, von anderen (*Chiari* u. a.) abgelehnt. In *unserem Fall* wurden aus dem Leichenblut hämolytische Streptokokken gezüchtet. Eine Reihe von Organen und Geweben wurden nach *Weigert* und *Levaditi-Yamamoto* mit negativem Ergebnis gefärbt. Natürlich wollen wir aus diesem negativen Befund keine bindenden Schlüsse in irgendeiner Richtung ziehen, jedenfalls ist aber die Annahme entzündlicher Vorgänge schon nach Art und Charakter der vorliegenden Veränderungen nicht von der Hand zu weisen. Es liegt dabei auch nahe, nach einem Erreger — sei es bakterieller oder chemischer Natur — zu suchen. Fürs erste ist er aber nicht gefunden und es wird auch, wie erwähnt, von manchen Untersuchern die entzündliche Natur überhaupt nicht anerkannt. Die Anwesenheit von Pseudoexanthomzellen spricht keineswegs gegen die entzündliche Theorie, denn sie wird z. B. für die Aktinomykose, deren infektiöser Charakter einwandfrei feststeht, geradezu als charakteristisch angesehen. Auch sonst ist das Vorkommen dieser Zellen bei chronischen Erkrankungen entzündlicher Natur keine Seltenheit. So hat noch kürzlich *Freifeld*<sup>1</sup> bei Lymphogranulomatose wabige Zellen beschrieben, die *Smith-Dietrich*-positive Stoffe enthielten.

Ebenso wenig geklärt ist die Frage, ob irgendeine chemische Substanz als auslösendes Moment in Frage käme. Die innerhalb der Zellen gefundenen Verbindungen — das Neutralfett, Lecithin und doppeltbrechende Lipide — können jedenfalls für ein derartig umfangreiches und aggressives Wachstum, das nicht nur die Weichteile, sondern auch kompakten Knochen vollständig zerstört, nicht verantwortlich gemacht werden. Neutralfette scheiden ja ohne weiteres hierfür aus, aber auch das Lecithin kommt nicht in Frage, da es einmal längst nicht in allen Fällen dieser Erkrankung nachgewiesen ist und beispielsweise beim *Niemann-Pick* trotz ausgiebiger Lecithinspeicherung die reaktiven Erscheinungen nur sehr schwach ausgeprägt sind. Es bleiben die doppeltbrechenden Stoffe — Cholesterin und Cholesterinester. Bezüglich derselben läßt sich nur

<sup>1</sup> Virchows Arch. 277, 595.

auf die längst bekannten xanthomatösen Gebilde in der Haut und in anderen Organen hinweisen, wo die Reaktion seitens der Umgebung nur sehr gering ist, oder auch vollkommen fehlt. Übrigens kennen wir eine Reihe von Erkrankungen, wie chronische Nephritis, Hypertonie usw., welche zu einer Hypercholesterinämie führen, die weit höhere Werte erreichen kann (400, 500, 600 bis zu 900 mg-%), als in unserem Fall, bei denen aber jedes pathologische Wachstum fehlt. Schließlich ergibt auch eine experimentelle Überladung des Organismus mit Cholesterin, wie sie am Tierversuch zur Erreichung einer künstlichen Arteriosklerose (*Anitschkow, Chalatow*) erzielt wurde, keine so starke Gewebsreaktion. Nun ist allerdings darauf hinzuweisen, daß in *unserem Fall* die Cholesterinester stark überwogen (in der Geschwulstmasse des Schädelknochens war das Verhältnis Cholesterinester: Cholesterin = 5,01 : 1, vgl. unten *Kleinmann*); dieselben üben immer in den kolloidalen Lipoidfettgemischen, wie *Epstein* und *Lorenz* auf Grund der Untersuchungen von *Spranger* und *Degkwitz*, ebenso wie auch *Chiari* hervorheben, eine ausgesprochen entmischende Wirkung aus. Eine derartige Ausfällung von Lipoidsubstanzen schädigt natürlich die Zellen und hierin ist vielleicht, nach *Chiari*, neben der anfänglichen Gefäßarmut der Herde der Grund für die Nekrose im Bereich der wabigen Zellen zu suchen. Diese freigewordenen ausgefallenen kolloidalen Massen wirken nur als Fremdkörper und rufen die Entwicklung des Granulationsgewebes hervor. So ist denn *Chiari* auch geneigt, in der Störung des Cholesterinstoffwechsels die Ursache der Granulombildung zu suchen.

Auch sonst sieht eine Reihe von Verfassern das primäre Moment dieser Erkrankung in einer Störung des Lipoid- resp. Cholesterinstoffwechsels. Das generalisierte xanthomatöse Granulom würde dann nach *Pick* als viertes Glied einer Gruppe von Erkrankungen einzureihen sein. Dazu gehören: Morbus *Gaucher* (Störung des Cerebrosidstoffwechsels und der Ablagerung von Kerasin in den Zellen), Morbus *Niemann-Pick* (Störung des Phosphatidstoffwechsels und Ablagerung von Lecithin) und schließlich die Xanthomatose der Haut, der Schleimhäute und der inneren Organe. Richtiger wäre aber zu sagen, daß all diese Krankheiten durch eine Störung des Lipidstoffwechsels charakterisiert werden, daß gerade durch diese Stoffwechselstörung erst die Symptome ausgelöst werden. Die Ursache dieser Stoffwechselanomalie — und damit auch aller Erscheinungen — wäre aber noch aufzuklären. Indem sich z. B. *Abrikossoff* und *Herzenberg* in diesem Sinne äußern, wollen sie als primäre Ursache des Lipidstoffwechsels eine Konstitutionsanomalie sehen, die dann, z. B. bei unserer Erkrankung, zu einer Cholesterinämie führt. *Chiari* sieht neben einem ähnlichen Versagen der Zellen bei der Verarbeitung des Cholesterins auch eine Abwegigkeit des Cholesterinstoffwechsels im allgemeinen. Mithin trifft diese Erkrankung nur stoffwechselmäßig in ihrer Konstitution nicht vollwertige Individuen. Wenn wir uns

diesen Erwägungen anschließen, so müßten wir also für das generalisierte xanthomatöse Granulom mindestens 2 Faktoren annehmen: einmal eine angeborene konstitutionelle Anomalie und zweitens eine Störung des Lipoid- resp. Cholesterinstoffwechsels. Was die Konstitutionsanomalie anbetrifft, so waren im hier beschriebenen Fall außer einem offenen Foramen ovale keine weiteren Entwicklungsstörungen zu finden. Diesbezüglich fand *Chiari* einen linksseitigen Kryptorchismus bei teilweise offenem Leistenkanal und sehr enge und zarte Gefäße; *Dietrich* sah ein Erhaltenbleiben der *Vena cava superior sin.*; ferner fanden sich eine fetale Lappung der Nieren (*Chiari, Veit, Thomson-Keegan-Dunn*) und blaue Skleren (*Chiari, Christian*). Immerhin scheint die Erklärung eines nicht nur im frühen Kindes- sondern auch im Reifealter auftretenden Leidens durch eine konstitutionelle Dekomposition der Zellen schwer angängig, ganz im Gegensatz zur *Niemann-Pickschen* Krankheit, die ja schon im Säuglingsalter auftritt (*Chiari, Dietrich, Hochstetter* und *Veit*). Diese späte Realisation einer bestehenden Zellstörung ließe sich vielleicht durch ein verspätetes Eintreten des zweiten Faktors, der allgemeinen Lipoidstoffwechselstörung, erklären. Dieselbe könnte erst im späteren Leben auftreten und so zur Manifestation des Leidens führen. Allein in einer Reihe von Fällen war eine bedeutende Besserung im Verlauf der Krankheit zu beobachten (*Rowland*), auch morphologisch kamen die Knochendefekte teilweise (*Hofer*) oder gar vollständig (*Schüller*) zur Ausheilung. Dieser Umstand ist natürlich bei der Annahme einer Konstitutionsanomalie schwer verständlich. Bezüglich des zweiten Faktors der allgemeinen Störung des Cholesterinstoffwechsels, die sich in einer Cholesterinämie äußert, sei zu bedenken, daß naturgemäß die physiologischen Cholesterinlager — die Nebennieren — überfüllt werden mußten und dann erst das reticuloendotheliale System — an der Spitze Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Leber — als Speicherapparat in Kraft treten mußten. Bei unserer Krankheit ist aber die Speicherung keineswegs eine diffuse, sondern eine herdförmige und beginnt in den Knochen — merkwürdigerweise unter Bevorzugung der Schädelknochen, während Milz und Lymphknoten — die Mittelpunkte des reticulo-endothelialen Apparates — überhaupt kein Cholesterin speichern oder erst sehr viel später als die Knochen in Mitleidenschaft gezogen werden. Dieser Umstand wird durch keine der uns bekannten Tatsachen erklärt.

Wie aus dem oben Gesagten klar hervorgeht, bietet das generalisierte xanthomatöse Granulom ein in jeder Hinsicht eigentümliches Bild und unterscheidet sich in vielem von der *Niemann-Pickschen* Krankheit. Und dennoch gibt es einzelne, beiden Prozessen gemeinsame Züge. An erster Stelle ist dabei der chemische Charakter des in den Zellen gespeicherten Lipoids zu nennen: in beiden Fällen findet sich das Phosphatid Lecithin. Nach *Versé* wäre dem keine große Beachtung beizumessen, da in jedem Lipoidfettgemisch der eine oder andere Stoff

vorwiegt; so pflegen im allgemeinen z. B. beim *Niemann-Pick* keine doppeltbrechenden Substanzen vorzukommen, in einem von *Smetana* beschriebenen Fall wurden sie aber doch nachgewiesen. In einigen aufs Genaueste untersuchten Fällen von generalisiertem xanthomatösem Granulom (*Schultz-Wermbter-Puhl, Chiari*) wurde, im Gegensatz zu unserem Fall, kein Lecithin gefunden. Endlich fanden sich im hier beschriebenen Fall *Smith-Dietrich*-positive Granula in Parenchymzellen zahlreicher Organe, Abkömmlinge sowohl des Ekto- wie des Endoderms — ein sonst für die *Niemann-Picksche* Krankheit charakteristischer Befund. Auch auf die vielseitige Ausbreitung des Prozesses in unserem Fall in den verschiedensten Organen und Geweben sei hingewiesen. Wir fanden Wucherungen in Milz, Lymphknoten und Leber, die sonst längst nicht immer befallen waren. Von allen Fällen erwähnt nur *Herzenberg* das Auftreten *Smith-Dietrich*-positiver Granula in Abkömmlingen aller drei Keimblätter. Wir erklären uns deswegen aber keineswegs einverstanden mit *Herzenberg*, der das generalisierte xanthomatöse Granulom nur als Sonderform des *Niemann-Pick* auffassen will. Auch *Lubarsch* u. a. lehnten schon früher diese Auffassung ab. Wir wollen bloß andeuten, daß weitere Beobachtungen vielleicht Fälle liefern könnten, die diese beiden Krankheitsformen einander noch mehr nähern und eventuell sogar Übergangsformen zwischen ihnen aufstellen ließen.

---

### Schrifttum.

Die vollständigste Schrifttumsübersicht zur Frage des generalisierten xanthomatösen Granuloms mit dem von *Hand, Kay, Schüller, Christian* u. a. beschriebenen Symptomenkomplex findet sich bei *Chiari*: Die generalisierte Xanthomatose vom Typus *Schüller-Christians*. *Erg. Path.* **24**, 396 (1931).

Die Schrifttumsübersicht zur Frage der Lipoid- und Cholesterinstoffwechselstörungen überhaupt, sowie zur Frage des generalisierten xanthomatösen Granuloms ist bei *Chester*: Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch.* **279**, 561 (1930) zu finden.

---