

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel [Direktor: Prof. Staemmler].)

Eine generalisierte Xanthelasmatose mit Bevorzugung des Herzens auf dem Boden einer ulcerösen Endokarditis der Mitrals.

Von

Privatdozent Dr. Kurt Wolff.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 26. Juni 1934.)

Innerhalb der Gruppe der sog. Lipoidosen nehmen die xanthösen Granulome — in erster Linie interessiert die *Handsche Krankheit* — durch das Vorhandensein eines entzündlichen Grundgewebes eine Sonderstellung ein. Eine noch nicht eindeutig beantwortete Teilfrage nach dem Wesen dieser Krankheit ist die, ob das Granulationsgewebe der Xanthomzelle vorausgeht oder ob es sich erst auf die Ablagerung von cholesterinreichen Lipoiden hin bildet. Ein weiteres Problem ist die wechselnde Bevorzugung dieses oder jenes Organs, so daß trotz der Gleichheit der örtlichen Veränderungen recht verschiedene Krankheitsbilder entstehen. Einen Baustein zur Beantwortung dieser Fragen stellt die nachstehende Beobachtung dar¹.

Der zur Zeit des Todes 62jährige Mann hat mit 15 Jahren Gelenkrheumatismus, als Rekrut eine eitrige Brustfellentzündung durchgemacht. 4 gesunde Kinder. — 7 Jahre vor dem Tode stellten sich Beschwerden eines Herzfehlers ein: Schmerzen in der Herzgegend, Atembeschwerden. 1,5 Monate vor dem Tode im Anschluß an eine Grippe schwere Beklemmungsgefühle in der Brust, Schwindelgefühl, Zittern in den Händen. Gleichzeitig Schluckbeschwerden.

Bei der klinischen Untersuchung ist der Kopf ohne Befund, nirgends Druck- oder Klopftypfindlichkeit, prompte Pupillenreaktion, intaktes Gebiß. Lymphdrüsen nicht vergrößert. Herz nach links verbreitert, über allen Ostien systolisches Geräusch, das sich in die Carotiden fortpflanzt. Puls träge und verlangsamt. Das Elektrokardiogramm entwickelte sich wie bei einem Herzinfarkt, am Todestag trat ein totaler Block auf. Im Blutbild leichte Anämie, keine Leukocytose. — Remittierendes Fieber, von Schüttelfröstern unterbrochen. Bei einer Blutaussaat sämtliche Kulturen von anhämolytischen Streptokokken übersät.

Dem negativen klinischen Befund an der Kopfhöhle entsprechend deckte die Autopsie nichts Besonderes hier auf. Beide Pleurahöhlen sind weitgehend obliteriert. In der Speiseröhre in Höhe der Bifurkation — Erklärung der Schluckbeschwerden — ein dreimarkstückgroßes Geschwür, das sich histologisch als polymorphzelliges Plattenepithelcarcinom mit reichlich uncharakteristischen entzündlichen Zelleinstreuungen darstellt. — Schilddrüse guter Kolloidgehalt. Geringe Pulpaschwelling der Milz (16 : 10 : 5). Leber von dunkelbrauner Farbe (27 : 21 : 8). Im

Herr Prof. Schellong, der das Herz klinisch untersucht hat, hat meine Beobachtung dankenswerterweise kurz auf der letzten Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kreislauftforschung im Anschluß an den Vortrag des Herrn Heß erwähnt.

oberen Pol der rechten Niere anämischer Infarkt. Auffallend im *Fettgewebe beider Nierenbecken zahlreiche opake, gelbweiße Flecken*. Nebennieren: guter Lipoidgehalt der Rinde. Knochenmark rötliche Farbe. Im *Mesenterium* liegt eine Lymphdrüse, die auf der Schnittfläche einen gelblichen opaken Herd besitzt.

Am interessantesten ist jedoch der *Herzbefund*. Die linke Herzkammer ist mächtig erweitert und ihre Wandung verdickt. Sämtliche Aortenklappen sind



Abb. 1. Rechte Herzhälften. Xanthöse Einlagerungen im Endokard des Vorhofs, des Conus venosus und im Epikard.

verunstaltet, miteinander verwachsen und von dicken Kalkeinlagerungen durchsetzt. Das Ostium ist in einen starren stenosierenden Ring umgewandelt. Die hintere Klappe ist besonders betroffen und mit erheblichem Thrombusmaterial bedeckt. Von hier aus greifen die Veränderungen auch auf das vordere Mitralsegel über. Im Bereich des membranösen Septums — alles ist hier mit Thromben bedeckt — gelangt die Sonde durch die Herzschiedewand hindurch an eine Stelle des rechten Vorhofs, die sich kurz oberhalb des Ansatzes der hinteren Tricuspidalklappe befindet. Eine grobe Perforation des Endokards nicht nachweisbar. Die Tricuspidalsegel tragen am Schließungsrand feine warzige Auflagerungen. — In der Vorder- und Seitenwand der linken Herzkammer liegen zahlreiche Schwienen, in der Mitte des muskulösen Septums eine größere Muskelnekrose mit benachbarten Schwienen.

Die auffallendsten Veränderungen bestehen jedoch in der rechten Herzhälften (Abb. 1). Im Bereich der Fossa ovalis liegen unter dem Endokard flächenhafte

Einlagerungen von stumpfer gelber Farbe. Größere Dicke nehmen sie oberhalb des Ansatzringes der Trikuspidalklappen an, besonders über der Perforationsstelle. Die gelben Einlagerungen sind hier schärfer abgesetzt und erheben sich deutlich über das Niveau des unveränderten Endokards. In ihrer Umgebung reichlich Blutaustritte. Noch größeren Umfang und Dicke nehmen die Einlagerungen unter dem Endokard der rechten Kammer im Conus venosus ein. Sie liegen hier in Form kleiner Stippchen, linsengroßer Flecken und größerer, landkartenartiger Bezirke. Vom muskulären Septum greift die Veränderung auf die Vorderwand der rechten Herzkammer über. Auch die seitliche Papillarmuskelgruppe zeigt an der Basis und Spitze kleinfleckige, gelbe Einlagerungen. Einige Spritzerchen trifft man auch unter dem Endokard des vorderen Papillarmuskels der Mitrals an. Das Fettpolster unter dem Epikard der rechten Herzhälfte ist gut entwickelt, bis zu 1 cm dick. Hier liegen unmittelbar unter dem Endokard — in geringerer Ausdehnung auch im subepikardialen Fettgewebe der linken Kammer — zahllose weißgelbe Fleckchen und Stippchen, die sich von dem Gelb des Fettgewebes durch ihre stumpfe Farbe gut abheben. Niemals treten sie in den tieferen Schichten des Fettgewebes auf. Auch unter dem Epikard der Aortenwurzel liegen sie in großer Anzahl. In der Umschlagsfalte des Epikards liegen geradezu zottenartige Epikardverdickungen, deren Farbe ins Goldgelbe spielt.

Wie erwähnt, wurden ähnliche opake, gelbe Einlagerungen auch in einer mesenterialen Lymphdrüse und im Hilusfettgewebe beider Nieren gefunden.

Im Ramus descendens der linken Kranzarterie liegt ein kleiner, die Lichtung verschließender Blutpropf.

Zusammenfassend handelt es sich um eine *rekurrierende Endocarditis ulcerosa der Aortenklappen mit Perforation in den rechten Vorhof. Geringe frische verruköse Endokarditis der Segelklappen. Embolus im Ramus descendens der linken Kranzarterie. Nekrosen und Schwielen in der Herzmuskelatur. Xanthose Ablagerungen unter dem Endokard der rechten Herzhälfte, im Epikard, im Hilusfettgewebe beider Nieren und in einer mesenterialen Lymphdrüse. Carcinom der Speiseröhre.*

Die *histologische Untersuchung des Herzens* an der Perforationsstelle im Bereich des Septum musclei bestätigt das Vorliegen einer rezidivierenden geschwürigen Herzklappentzündung. Die Durchbruchsstelle ist mit bakterienreichen Blutpfropfmassen bedeckt, die in ein leukozytenreiches Exsudat übergehen, das sich seinerseits in ein zellreiches Granulationsgewebe fortsetzt bis zur Umwandlung in Schwielengewebe. Die Fibroblasten lassen im Celloidinschnitt — Fettpräparat nicht angefertigt — große Vakuolen im Protoplasma erkennen, eine Umwandlung zu Schaumzellen ist nirgends aufzudecken. Diese begegnet uns erst in einem Gewebstück, das die Durchbruchsstelle von rechts her mit anschließenden gelben Einlagerungen unter dem Endokard des muskulären Septums umfaßt. Hier liegen unter der Durchbruchsstelle, die wieder ausgesprochen eitrigen Charakter hat, zwei makroskopisch gelb erscheinende Buckel.

Gehen wir von diesen Buckeln aus, so ist hervorzuheben, daß ihr Grund von einem veränderten Herzmuskelgewebe gebildet wird. Besonders unter dem distal von der Durchbruchsstelle gelegenen Buckel liegen fast in seiner ganzen Ausdehnung kleine und große Schwielen. Unter dem proximalen Herd sind sie weniger zahlreich, hier liegt ein Granulationsgewebe zwischen den Muskelbündeln, das mit dem der Durchbruchsstelle in Zusammenhang steht. Zahlreiche kernlose Muskelbündel sind in den Grund des gelben Herdes einbezogen.

Beide Buckel besitzen einen einheitlichen Bau. Ihre hervorstechendsten Eigenschaften sind ihre *Zusammensetzung aus Granulationsgewebe* und ihr Reichtum an *Schaumzellen*. Herzmuskelwärts hat das Gewebe eine verwischene blaue Farbe und die Kerne heben sich nur zum Teil und schattenhaft aus diesem den Eindruck einer beginnenden Nekrose machenden Teil des Buckels heraus. Herzhöhlenwärts

kann man die Zusammensetzung aus dicht gelagerten Spindelkernen, Lymphocyten und Capillaren deutlich erkennen. Von der Mitte des Buckels an treten Schaumzellen auf, die lichtungswärts an Zahl zunehmen. Von der Lichtung sind sie jedoch meist durch eine Lage parallel gelagerter Bindegewebszellen abgedeckt, nur vereinzelt reichen einzelne Schaumzellen bis an die Oberfläche.

Auch das Granulationsgewebe der Durchbruchsstelle wölbt sich buckelartig vor. Wie abgeschnitten hört aber hier vom Übergang zum gelben Herd die Bildung von Schaumzellen auf.

Das Fettpräparat gibt diese Verhältnisse vom Aufbau der gelben Herde noch deutlicher wieder. Die Basis ist frei von Fett, dann treten geringe und vereinzelte

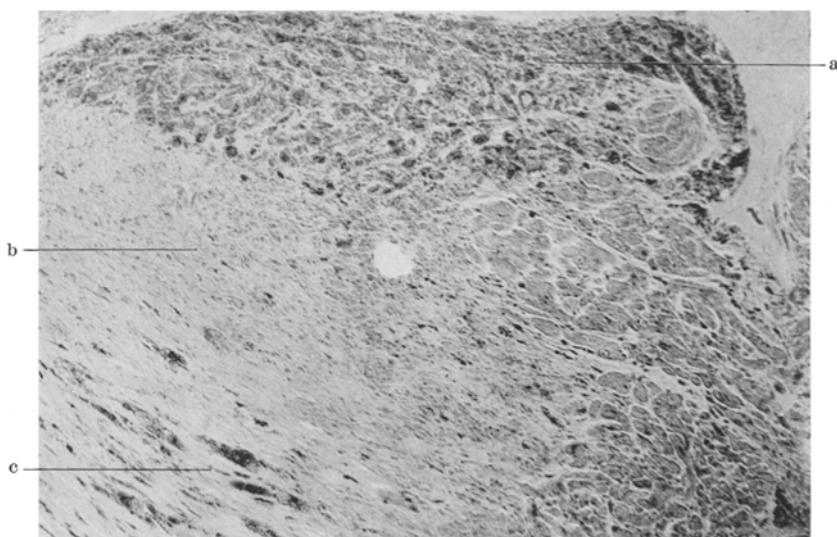


Abb. 2. Endokardpolster aus xanthösem Gewebe über einer Herzschwiele. Fettpräparat.
a Xanthöses Gewebe. b Herzschwiele. c Verfettete atrophische Muskelfasern.

Fettablagerungen im Protoplasma der noch Spindelkerne tragenden Zellformen auf, schließlich die von Fett vollgepropften Schaumzellen. Die Fettstoffe sind im Gelatineschnitt durchweg kristallinisch in Form grober Schollen und büschelförmiger Kristalle vorhanden. Auch in den nicht verdickten Endokardteilen zwischen den Buckeln liegen reichlich fettbeladene Zellen. Auch in diesen Fettschnitten und noch anderen Gewebsblöcken liegen unter dem xanthösen Granulationsgewebe nahezu ausnahmslos geschädigte Herzmuskulatur oder Herzmuskel schwien (Abb. 2).

Die Eigenart der subendokardialen Herde liegt also in zwei Eigenschaften: Einmal in dem Zusammenhang der Schaumzellen mit einem Granulationsgewebe und zweitens in der Lokalisation der Herde über geschädigten Herzmuskelteilen. Beide Eigenschaften sind für die spätere Erklärung des Zustandekommens der Xanthelasmatose nicht ohne Bedeutung. Im Herzmuskelgewebe liegen massenhaft kleine Schwien, im muskulären Septum eine frische Nekrose mit leukocytären Zelleinstreuungen, in ihrer Umgebung Granulationsgewebe und kermarme

Schwielen. Überraschenderweise haben sich hier niemals Schaumzellen entwickelt, so daß man allgemein vom Herzen sagen kann, daß Schaumzellenablagerungen sich nur an Oberflächen finden.

Gehen wir nun zum *Epikard der rechten Herzkammer* über, so sind im Bereich eines 3 cm langen Schnittes des etwa 1 cm dicken Fettgewebes die Veränderungen streng auf die unmittelbar unter dem Endothel gelegene Schicht beschränkt. Hier sind sie aber nicht herdförmig vorhanden, wie es nach dem makroskopischen Bild erscheint, sondern sie breiten sich flächenhaft aus. Die flächenhaften Einlagerungen

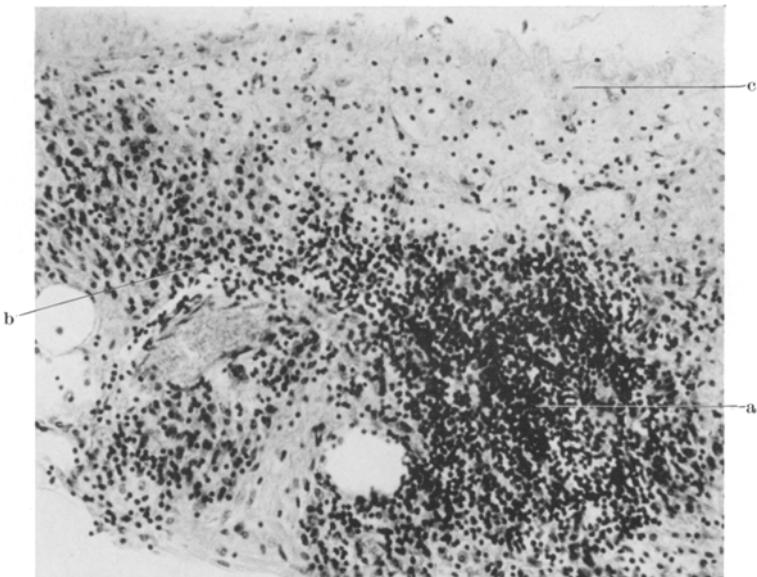


Abb. 3. Herd aus dem epikardialen Fettgewebe. a Lymphocyten. b Plasmazellen und Fibrocyten. c Schaumzellen.

verdicken sich in gewissen Abständen, wodurch makroskopisch der Eindruck der umschriebenen Infiltrate hervorgerufen wird.

Mikroskopisch ist das Bild eintönig: Um Haargefäße herum liegen dichte Anhäufungen von Schaumzellen. Sie beherrschen das Bild, wenn auch Lymphocyten und Plasmazellen nicht fehlen. Im einzelnen wechselt die Zusammensetzung der Herde sehr: diese entsprechen einem xanthösen Granulom mit buntem Durcheinander aller Zellarten, jene bestehen nur aus Schaumzellen und noch andere zeigen die Zellarten voneinander getrennt in für sich liegenden Anhäufungen. In der Abb. 3 liegen auf der einen Seite die Lymphocyten in kompakten Haufen für sich, auf der anderen Seite Spindelkerne und Plasmazellen und nach außen zu die Schaumzellen.

Vergleichen wir diese Befunde mit den intrakardialen Herden, so stimmen beide in dem Vorhandensein des xanthösen Granuloms überein. Wenn auch Schaumzellenherde ohne andere Zellarten — wenigstens im einzelnen Schnitt — anscheinend rein im Epikard vorkommen, so überwiegt doch der Herdcharakter im Sinne des Granuloms. Und zwar im Sinne des *primären, von vorneherein vorhandenen, selbständigen Granuloms*. Ein Moment fehlt jedoch gegenüber den intrakardialen

Herden: die nachweisbare Gewebsschädigung. Zwar liegen überall im Myokard Schwien, die Herde im Fettüberzug lassen aber keine Gewebsschädigung oder einen Zusammenhang mit einer in ihrer Nachbarschaft gelegenen Beeinträchtigung des Fettgewebes erkennen.

In dem *epikardialen Überzug der Aorta* tritt nun außerdem auch der entzündliche Charakter, das Bild des Granuloms ganz zurück. Nur vereinzelt trifft man hier Lymphocyten oder eine Anhäufung von Plasmazellen an. Die Schaumzellen sind wechselnd angeordnet. In den subendothelialen Bindegewebsslagen haben sie sich diffus ausgebreitet. Hier liegen sie zwischen den leimgebenden Bindegewebszügen in langen Ketten. Die Rundzelleneinstreuungen liegen vorwiegend in diesen Gebieten. Meist jedoch trifft man Schaumzellenanhäufungen an, die in ihrer Anordnung den *Läppchen des Fettgewebes* entsprechen. Sie liegen in der ganzen Dicke der Außenhaut (Abb. 4). Manche Läppchen erscheinen sehr dunkel. Hier stehen die Kerne sehr dicht, der leicht bläulich gefärbte Protoplasmaum ist sehr schmal, an Kernformen überwiegen die Spindelkerne. Zwischen ihnen liegen oftmals noch gewöhnliche Fettzellen. In den meisten Läppchen herrschen große runde Schaumzellen mit kleinen Rundkernen vor.

Es ist schwer, Sichereres über das Verhältnis der gewöhnlichen Fettzellen zu den Schaumzellen auszusagen, ob die Schaumzellen aus den Fettzellen hervorgehen oder nicht. Dort, wo ein Schaumzellenläppchen sich bildet, liegen die Zellen zwischen den Fettzellen. Vereinzelt sieht man aber auch, wie mehrere Kerne und schließlich kleine Schaumzellen in den Fettzellen auftreten. Ob es sich um ein Eindringen junger Zellen in die Fettzellen oder um eine Teilung und folgende Umbildung der Kerne dieser handelt, muß dahingestellt bleiben.

Treten am Epikard entzündliche Zelleinstreuungen stellenweise ganz zurück, so sei doch daran erinnert, daß Verwachsungen der Herzfellblätter als Ausdruck einer entzündlichen Beteiligung des Herzfells bestanden haben. Darauf deuten auch hyaline Bindegewebefelder, die manchmal die Schaumzellenträubchen unterbrechen.

Am *Epikard des rechten Vorhofs* erreichen die Schaumzellenbildungen ganz großartigen Charakter. Läppchenartige Herde aus Rund-, Plasmazellen, Fibro- und Histiocyten gehen ohne scharfe Grenze in flächenhafte Infiltrate von Schaumzellen über, dringen zwischen erhaltene Fettzellen und rücken bis nahe an die von Schwien durchsetzte Herzmuskulatur heran (Abb. 5).

Die makroskopisch durch einen gelben Herd gekennzeichnete mesenteriale *Lymphdrüse* enthält mikroskopisch 3 umschriebene Herde von Schaumzellen, die in der Mitte zu einem Detritus zerfallen sind (Abb. 6). Am Rande gehen diese Herde in ein Granulationsgewebe über. Hier treffen wir auch vielkernige Riesenzellen an

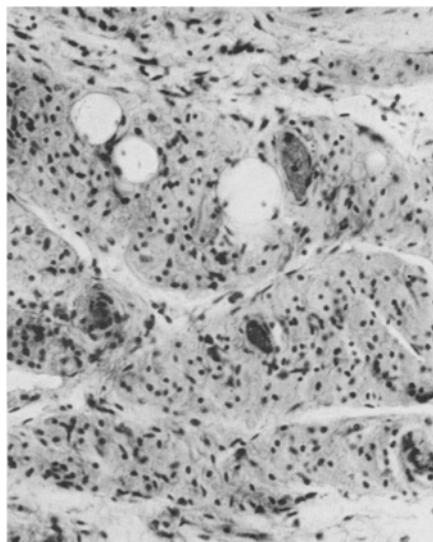


Abb. 4. Adventitia der Aortenwurzel. Läppchen von Schaumzellen. Einzelne Fettzellen erhalten.

(Abb. 7b). Das lymphatische Gewebe ist bis auf geringe Reste geschwunden und durch Bindegewebe ersetzt. Eine andere Lymphdrüse mit unverändertem Fettgewebe in der Umgebung besitzt eine von Schaumzellen durchsetzte verbreiterte

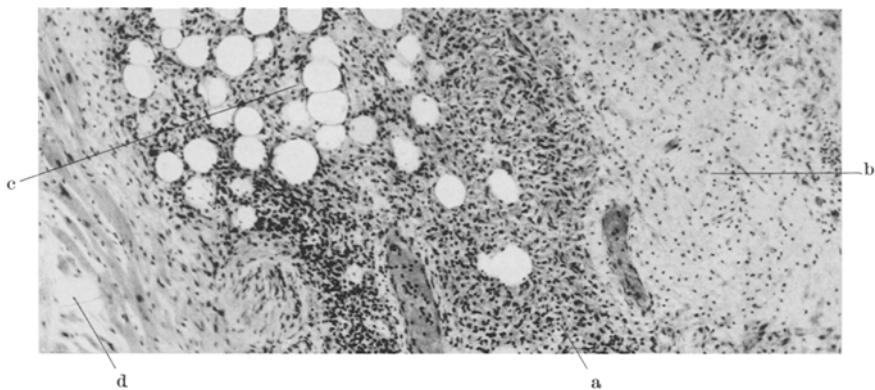


Abb. 5. Epikardiales Fettgewebe über dem rechten Vorhof. a Granulationsgewebe in beginnender Umwandlung zu Schaumzellen. b Rein xanthöse Einlagerungen. c Granulationsgewebe zwischen Fettzellen. d Herzschwielen.

Kapsel, während das Drüsengewebe unverändert ist. Die mediastinalen Lymphdrüsen in der Umgebung des Oesophaguscarcinoms sind o. B.



Abb. 6. Lymphdrüse aus dem Mesenterium: drei xanthomatöse Herde, lymphatisches Gewebe fast ganz geschwunden und durch Bindegewebe ersetzt.

Die Glissionschen Dreiecke in der Leber sind durchweg durchsetzt von mäßig viel Leukocyten. Einige Dreiecke sind durch ein Granulationsgewebe verbreitert und eins besteht aus einem sehr großen Herd von einem leukocytenreichen Granulationsgewebe, das in fortschreitender Umwandlung zu Schaumzellen steht. — Kupffer-Zellen o. B.

Während die *Niere* selbst keine Besonderheiten bietet, treffen wir im *Fettgewebe* der Niere ein lymphocytenreiches Granulationsgewebe an, das in Umwandlung der Bindegewebszellen zu Histiocytien und dieser wieder zu Schaumzellen steht (Abb. 7a). Bei der *Handschen* Krankheit ist das Nierenbeckenfettgewebe eines der meist-beteiligten Organe.

In der Bauchspeicheldrüse geringe Fibrose innerhalb der Läppchen. Knochenmark myeloisches Gewebe ohne Schaumzellen. Milz, Hoden usw. o. B.

Die Untersuchung der *Fettsubstanzen* haben wir an den zottenartigen Gebilden in der Umschlagsfalte des Epikards vorgenommen. Nilblausulfat: Überwiegende Menge — des meist kristallinisch ausgefällten Fettes — blau, einzelne Büschel

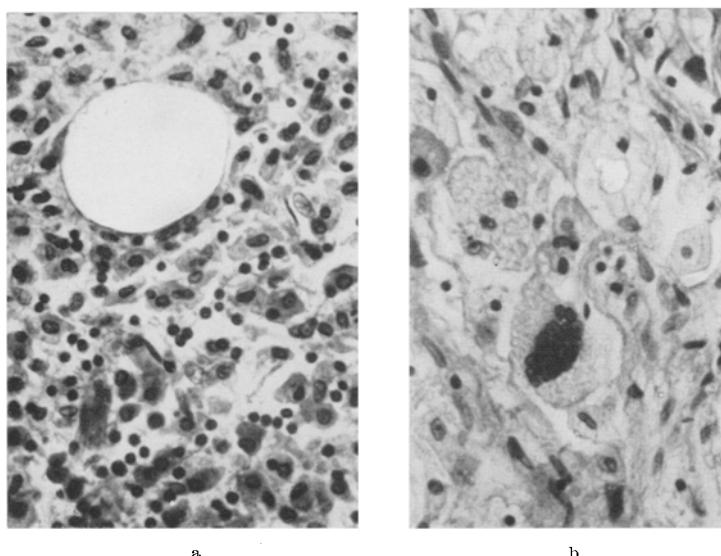


Abb. 7. Lipoidgranulome in verschiedenen Entwicklungsstufen. a Xanthöser Herd aus dem Fettgewebe des Nierenbeckens, um eine Fettzelle gelegen. Lymphocyten, Fibroblasten, Histiocytien. b Schaumzellen mit einer Riesenzelle.

größerer Kristalle rot. Reaktion nach *A. Schultz*: ausgesprochene Blaufärbung. Polarisator: starke Doppelbrechung.

Da nach *Kaufmann* und *Lehmann* die Reaktion nach *A. Schultz* an cholesterin-freien Fetten und Fettgemischen niemals positiv ist, dürfen wir bei dem starken positiven Ausfall auf das reichliche Vorhandensein von Cholesterin schließen.

Kurz seien aus dem Schrifttum die Befunde von xanthösem Gewebe im Herz-Gefäßsystem angeführt:

1884 erwähnt *Balzer* in einem Fall schwerer Lungentuberkulose bei einem 48jährigen Mann, daß außer seit Kindheit bestehenden vielen Xanthomen der Haut eine Xanthomatose des rechten Herzohres und in Form einzelner Flecken auch in den rechten und linken Herzkammer besteht.

1889 stellen *Lehzen* und *Knauf* bei multiplen Xanthomen der Haut schon klinisch die Diagnose einer Herz-Xanthomatose. Die Sektion deckte am Ursprung der Pulmonalklappen gelbe Erhabenheiten auf, die an „endarteritische Platten wie an Xanthom erinnern“. Oberhalb der Aortenklappen besteht „eine stenosierende Entartung der Intima aortae“. Die Oberfläche des Gefäßes erscheint durch gelbe Erhebungen, die an der Luft dunkelgelb werden, uneben. Diese nehmen

nach dem Isthmus aortae zu, sind etwa 3 mm dick und umfassen das Gefäß ringförmig. Die Carotis sin. ist durch eine gleiche Intimawucherung bis auf einen kleinen Rest geschlossen.

Weiter bemerkenswert ist die anscheinend vorhanden gewesene, jetzt abgeheilte Endokarditis der Mitralklappen, wenn die Verf. schreiben, daß hier eine Verdickung des Schließungsrandes und eine Erschlaffung des Gewebes besteht, so daß ein Schluß der Klappe unmöglich ist. Die Verf. haben den Eindruck, daß die stärkerer mechanischer Einwirkung ausgesetzten Stellen der Gefäße besonders betroffen sind.

Unter der Bezeichnung eines Fibroxanthoms schildert Dietrich ein Herz, dessen Oberfläche mit hanfkerngroßen, weißgelben Geschwulstknöten übersät war. Geschwulstknöten ferner an der Innenfläche des rechten Vorhofs, geringer im linken Ventrikel. Hochgradige Ummauerung der Nierenbecken durch dieses Gewebe. Wegen der Beteiligung der Schädelhöhle wird dieser Fall vielfach zur *Handschen Krankheit* gerechnet. Ob mit Recht, muß dahingestellt bleiben.

Wenn auch in der Umgebung der Herde vereinzelt Leukocyten und Plasmazellen vorkommen, so scheint durchweg nicht der Charakter eines Granulationsgewebes vorgelegen zu haben. Und Dietrich betont, daß Aufbau und Verbreitung „unverkennbar autonomen Charakter tragen, so daß man an der Geschwulstnatur nicht zweifeln kann“.

1928 sah Herzenberg in ihrem Fall, der heute allgemein zur *Handschen Krankheit* gerechnet wird, subendokardial Gruppen und Haufen von Lipoiden tragenden hellen Zellen, die stellenweise die Muskulatur ganz verdrängten.

Chiari fand makroskopisch erkennbare knötchenförmige und diffuse Schaumzellenherde im rechten Herzohr, ferner im epikardialen Fettgewebe und im Endokard unterhalb des ovalen Fensters.

Chester sah Lipoidgranulome ausschließlich im rechten Herzen. Ein fingerdicker Strang im Epikard des Sulcus coronarius, bis zum Endokard reichend. Eine schwielige Umwandlung des Endokards im Bereich der Papillarmuskeln und Balken der rechten Herzkammer wird als narbig ausgeheilte Lipoidgranulomatose angesehen.

In jüngster Zeit hat Heß bei generalisierter Hautxanthelasmatose eine solche der Aorta mitgeteilt. Lokalisation entsprach einer Mesaortitis luica. Rundzelleneinstreuungen in der Media und Außenhaut. Zerstörungen der Media durch Schaumzelleneinlagerungen.

Überblicken wir zusammenfassend Ort und Stärke der Schaumzellenbildung in unserem Fall, so steht die rechte Herzhälfte an erster Stelle, es folgt das Epikard, das Fettgewebe der Nierenbecken und zum Schluß einige Lymphknoten.

Die Sonderstellung dieser Beobachtung beruht in der Vergesellschaftung der Xanthelasmatose mit einer ulcerös, in die rechte Kammer durchgebrochenen Endokarditis. Daraus ergeben sich zwei Fragen:

1. Ob die *Xanthelasmatose* und *Endokarditis* zwei selbständige Krankheitsbilder darstellen, deren Zusammentreffen nur als Zufallsbefund zu werten ist, oder ob

2. engere Beziehungen bestehen, in dem Sinne, daß die *Endokarditis* die *Xanthelasmatose* ausgelöst hat oder sogar die vielleicht zugrunde liegende Störung des Cholesterinstoffwechsels verursacht hat.

Für den Zusammenhang von Endokarditis und Xanthelasmatose sprechen vor allem die Befunde in der rechten Herzkammer. Auch ohne

Serienschnitte anzuwenden, sind *an der Basis fast aller subendokardialen Schaumzellenherde Veränderungen des Herzmuskels* nachzuweisen von nekrotischen oder atrophischen Muskelfasern an bis zu ausgedehnten Schwielenbildungen. Im Bereich dieser Muskelschäden hat das entzündliche Gewebe stets den Charakter des reinen Granulationsgewebes. Die Schaumzellen treten erst fernab lichtungswärts auf, so daß man nicht sagen kann, daß erst auf die Lipoidablagerung hin das Granulationsgewebe und die Herzmuskelbeeinträchtigung entstanden sind. Vereinzelt habe ich mächtige subendokardiale Granulome in der linken Herzkammer gefunden. Hier treten Schaumzellen — makroskopisch waren die Herde nicht zu erkennen — nur in einzelnen Exemplaren auf. Kleinere Granulome erinnern an rheumatische Knötchen. Auch in diesem mächtigen

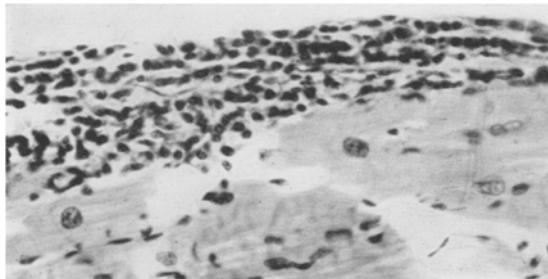


Abb. 8. Aktivierte subendotheliale Zellen unter dem Endokard der rechten Herzkammer.

Polster von Granulationsgewebe, in dem Schaumzellen verschwindend gering sind, umklammerte und untergehende Muskelfasern. | Ganz ähnliche subendokardiale Granulome ohne Schaumzellen habe ich ferner in Präparaten des Falles *Schultz, Wermber, Puhl* gefunden, der 1924 aus unserem Institut veröffentlicht wurde. Der Fall wird heute wegen der Schädeldefekte zur *Handschen Krankheit* gerechnet, unterscheidet sich aber von den typischen Vertretern dieser Krankheit durch das Fehlen von Lipoidablagerungen, abgesehen von geringfügigen Fettablagerungen in der Umgebung von Nekrosen. In diesem Fall haben die Autoren wegen der großen Ähnlichkeit der im Zentrum nekrotischen Knötchen der Milz mit Tuberkeln an einen infektiösen Prozeß gedacht.

Für einen Zusammenhang zwischen Endokarditis und Xanthelasmatose sprechen ferner vielleicht auch die Befunde von *Zellaktivierungen*, die man ohne gleichzeitige Schaumzellenbildung unter dem Endokard der rechten Kammer antreffen kann. Hier (Abb. 8) liegen 5—7 Lagen von Zellen mit allen Kriterien der Plasmazellen, denen jedoch der abgerundete Protoplasmaleib fehlt. Vielleicht sind sie durch die Raumverengerung und Kontraktion des Herzens in langgestreckte Gebilde umgewandelt worden. Auf diese subendokardialen Zellaktivierungen hat *Siegmund* kürzlich erneut hingewiesen. Er hat sie besonders bei

Scharlachsepsis und Sepsis lenta gefunden. Bei dieser kommt es nach Siegmund zur Bildung ausgesprochener kleiner Buckel, „endokarditischer Warzen“, die sich von unseren „Buckeln“ nur durch das Fehlen der Schaumzellen unterscheiden. Buckelförmige Schaumzellengranulome fand Letterer in einem durch Lorenz mitgeteilten Fall von Handscher Krankheit in der Innenwand größerer Milzvenen.

Innerhalb des Herzens besteht also zweifelsohne ein Zusammenhang zwischen Endokarditis und Xanthelasmatose. Die Annahme eines solchen liegt auch nahe in der Leber, wo zwar keine nachweisbaren Gewebsschädigungen vorhanden, der Reichtum an Leukocyten jedoch auffallend ist. Auch für die fast ganz verödete Lymphdrüse des Mesenteriums ist eine solche Möglichkeit nicht allzu fernliegend. Schwieriger liegen die Verhältnisse im Herzbeutel, im Nierenfettgewebe. Hier fehlt jede grobe Gewebsschädigung. Histologisch stellt sich hier die Schaumzellenablagerung in zwei verschiedenen Formen dar.

Erstens tritt uns die Schaumzellenbildung in enger Weise zusammen mit einem Granulationsgewebe entgegen. Manchmal sind die Granulationszellen für sich gelagert (Abb. 3). Hier eine Ansammlung von Lymphocyten, dort eine solche von aktivierten Bindegewebszellen und darüber in reiner Form die Schaumzellen. Im Fettgewebe des Nierenbeckens und im Epikard der Aorta sind die Granulationszellen bunt durcheinander gelagert. Am klarsten kommen diese Verhältnisse in der Abb. 7a vom Fettgewebe der Nierenbecken zur Anschauung. Die Granulationsherde gehen ohne Grenze über in Schaumzellen, die den Charakter des Granulationsgewebes weitgehend verloren haben, wenn auch zwischen ihnen immer noch einzelne Lymphzellen liegen.

Diese Befunde sind wichtig für die Auffassung der Handschen Krankheit, deren Heranziehung und Vergleich mit unserem Fall nicht unbedingt ist. In seiner vollen Typik ist „Christians Syndrom“ gewiß ein charakteristisches Krankheitsbild. Nimmt es aber schon durch die fehlende Heredität, das fehlende Gebundensein an eine bekannte Rasse, durch die sehr wechselnde Prognose und Altersverteilung, durch die Unregelmäßigkeit der Lokalisation u. a. m. eine Sonderstellung gegen die übrigen charakterisierten Lipoidosen ein, so bestehen außerdem gleitend alle Übergänge zu Xanthelasmatosen, denen die typische Triade der Handschen Krankheit abgeht. Die Varianten in der Erscheinungsform hat Henschen in acht Gruppen geteilt. Er kommt zu dem Schluß, daß „Christians Syndrom“ nicht die Sonderstellung einer Krankheit einnimmt, sondern nur als eine symptomatologisch reiche und vollständige Form der allgemeinen Xanthomatose betrachtet werden kann.

Von grundsätzlicher Bedeutung ist es, daß das Granulationsgewebe in unserem Fall *immer den Charakter des Selbständigen* und *zuerst Dauergewesenen* trägt. Man hat niemals den Eindruck, daß sich das Granulationsgewebe erst auf die Ablagerung von doppelbrechenden Fetten hin

entwickelt hat, sondern umgekehrt, daß die *Schaumzellen aus dem Granulationsgewebe* heraus entstanden sind.

Bei der *Handschen* Krankheit tritt uns das Schaumzellengewebe auch in Form eines Granulationsgewebes entgegen. Das verleiht dieser Erkrankung eine Sonderstellung, deren Erklärung den Beschreibern der *Handschen* Krankheit schwerfällt. *Chiari* macht in seinem großen Referat die chemische Zusammensetzung der bei der generalisierten Xanthelasmatose zur Ablagerung kommenden Fette dafür verantwortlich. Nach *Epstein*, *Spranger* und *Degkwitz* üben die Cholesterinester in Fettgemischen eine entmischende Wirkung im Gegensatz zu der dispergierenden und emulgierenden Wirkung des Lecithins aus. Die Ausfällung von Fettsubstanzen führt zu einer Zellschädigung und gibt eine Erklärung für das Auftreten von Nekrosen und Fremdkörperriesenzellen ab. „Auch der immer mehr in Erscheinung tretende Charakter der Herde als einer granulationsgewebsartigen Bildung ist in diesem Sinne zu deuten“ (*Chiari*). Umgekehrt aber sollen nach diesem Autor Nekrosen, mechanische Reizungen und Traumen wieder die Cholesterinablagerung begünstigen und Infektionskrankheiten sollen „stimulierend“ wirken und nicht ohne Einfluß auf das Manifestwerden der Krankheit sein.

Diese Auffassung, die aus den letzten Sätzen spricht, kommt der meinen von der vorliegenden Beobachtung entgegen. Sie decken sich indes nicht ganz, denn dem Granulationsgewebe muß ich in meinem Fall den Charakter des primär entzündlichen Gewebes zusprechen, das nicht erst in Abhängigkeit von oder reaktiv auf zerfallende Fettsubstanzen entstanden ist. Man kann aber denken, daß durch die einmal erfolgte Ablagerung von Lipoiden der entzündliche Prozeß unterhalten und verstärkt wird.

Noch schärfert als *Chiari* betont *Chester*, daß durch die Ablagerung der Lipoiden das Granulom entsteht. Im ablehnenden Sinne ist *Letterer* ausführlich auf die Arbeit von *Chester* eingegangen. *Letterer* (ähnlich *Ceelen*) tritt auch für die primäre Granulomnatur ein.

Eine Schwierigkeit, diese Auffassung von dem primär entzündlichen Gewebe auf alle Befunde auszudehnen, entsteht jedoch in unserem Fall aus der Beobachtung läppchenartiger Herde im Epikard, die der Lage nach ursprünglichen Fettträubchen entsprechen und denen entzündliche Veränderungen, von einzelnen Rundzelleneinstreuungen abgesehen, fehlen. Daß jedoch auch dieses Gewebe von der Endokarditis nicht verschont geblieben ist, dafür sprechen die alten Verwachsungen der Perikardblätter, die hyalinen Verquellungsherde, die man in ihnen findet. Nebenbei sei erwähnt, daß sich auch in der Aortenmedia narbige Ausfallsherde finden, die auf die Endokarditis zu beziehen sind. — Bieten diese läppchenartigen, entzündungsfreien Schaumzellenherde Schwierigkeiten, sie der Endokarditis als auslösendes Moment unterzuordnen, so sind sie vielleicht ein Hinweis, daß in unserem Fall schon etwas mehr

vorliegt als nur eine Vielheit örtlicher Schaumzellenbildung in der Umgebung entzündlicher Herde, wie etwa bei einer Aktinomykose.

Das überwiegende Gebundensein der Xanthelasmatose an das Herz, die nur vereinzelte und geringfügige Beteiligung der übrigen Organe, scheinen mir dafür zu sprechen, daß der Endokarditis eine maßgebende Rolle für den Krankheitsprozeß zuzusprechen ist.

Auffällig ist jedoch in unserem Fall, daß nur die an der Oberfläche im Bereich der venösen Blutbahn liegenden Schwielen und Granulome mit Schaumzellen vergesellschaftet sind. Die Schwielen und das Granulationsgewebe innerhalb der Herzmuskulatur sind frei davon. Das subendokardiale Gewebe der linken Kammer weist Schaumzellen nur in sehr geringem Ausmaß auf. Auch in den wenigen Fällen des Schrifttums ist eine Bevorzugung der rechten Herzhälfte festzustellen. Worin liegt die Erklärung dieser eigenartigen Lokalisation und kann die Beantwortung dieser Frage uns auch gleichzeitig die Bevorzugung der übrigen wenigen von der Xanthelasmatose befallenen Organe erklären?

Es fällt zunächst auf, daß die zur Hauptsache beteiligten Organe reich an Fettgewebe sind und daß der Sitz der xanthösen Bildungen auch vorwiegend im Fettgewebe ist. Das trifft ohne weiteres für das Epikard der rechten Herzhälfte und das Fett der Nierenbecken zu. Und auch für einen großen Teil der subendokardialen Zellpolster besteht dieser Zusammenhang. Wir treffen nicht wenige Buckel an, in denen gewöhnliche Fettgewebszellen liegen. Bei der starken Adipositas cordis ist die Möglichkeit nicht fernliegend, daß sich, wie so häufig, auch subendokardial in der rechten Herzhälfte kleine Ansammlungen von Fettzellen gebildet haben. Die vorhandene Entzündung hat hier im Fettgewebe besonders günstige Bedingungen für eine Ausbildung von Schaumzellen vorgefunden. In dem Endokard der linken Herzhälfte finden wir bekanntlich weit weniger Fettgewebe als rechts. Diese Tatsache kann uns erklären, daß trotz der beträchtlichen Bildung subendokardialer Zellpolster in der linken Herzhälfte Schaumzellen dort nur in Einzel-exemplaren anzutreffen sind.

Ein Zusammenhang zwischen Schaumzellenbildung und Fettgewebe besteht also zweifelsohne. Besonders gilt das fernerhin für den Befund der läppchenartigen Schaumzellenherde. Über die Erklärung der Lage unserer Schaumzellenbildungen hinaus ergibt sich von selbst die weitere Frage, ob nicht überhaupt engere kausale Verknüpfungen zwischen Endokarditis, Granulationsgewebe, Schaumzellen einerseits und Fettgewebe andererseits bestehen! Hat vielleicht die Endokarditis mit ihren Zellaktivierungen und Granulomen multiple umschriebene, örtliche gebundene Störungen des Fettstoffwechsels im Fettgewebe verursacht, in deren Verlauf die Neutralfette geschwunden, die Cholesterinester aber von den Granulationszellen resorbiert worden sind und darüber hinaus ganze Fettträubchen in Schaumzellen umgewandelt worden sind?

Diese Vorstellung ist sehr bestechend. Sie erklärt uns leicht die Bevorzugung einzelner Organe und Teile dieser Organe.

Aber sie besitzt auch ihre Schwächen. Sie beantwortet nicht die Frage, warum die *Glisssonschen Dreiecke* der Leber, die doch im allgemeinen frei von Fettgewebszellen sind, beteiligt sind, nicht auch die Frage, warum wir dann bei der so häufigen Endokarditis nicht häufiger eine Xanthelasmatose sehen! Unter der Betonung der Tatsache einer Bevorzugung fettricher Gewebsarten, die uns die beste Erklärung für die Topographie der Schaumzellenherde gibt, möchte ich doch eine allgemeine Störung des Cholesterinstoffwechsels voraussetzen. Sie wäre ohne die Endokarditis vielleicht erscheinungslos verlaufen, durch das zufällige Nebeneinander beider Krankheiten ist erst der seltene Befund einer Herzxanthelasmatose entstanden.

Aus alledem ergibt sich für mich folgende Auffassung für den vorliegenden Fall:

1. Es hat eine maligne Endokarditis bestanden, die an vielen Stellen zu herdförmigen Schädigungen des Herzgefäßsystems geführt und darüber hinaus allgemeine Zellaktivierungen ausgelöst hat. Diese Stellen geschädigten und aktivierte Gewebes haben eine Neigung, sich mit doppelbrechenden Fetten zu beladen und Schaumzellen zu bilden. Die besten Bedingungen dafür liegen im Fettgewebe.

2. Diese Ablagerung von Fettsubstanzen ist vielleicht begünstigt worden durch eine allgemeine Störung des Fettstoffwechsels (*Oesophaguscacinom?*). Durch die Endokarditis ist es dann zu einer morphologischen Manifestierung dieser Stoffwechselstörung gekommen.

Stoffwechselstörung und Endokarditis haben also nebeneinander bestanden. Sie sind selbständige Krankheiten gewesen. Aber erst durch die Endokarditis, die primär entzündliche Gewebsveränderungen gesetzt hat, ist es zur Xanthelasmatose gekommen. Für die Auffassung der primären entzündlichen Gewebsveränderungen bestehen gewebliche Unterlagen. Für die Störung des Cholesterinstoffwechsels fehlen Beweise, wir können sie nur annehmen. Für die Vermutung, daß auch die allgemeine Stoffwechselstörung durch die Endokarditis verursacht worden ist, bestehen ebenfalls keine Beweise, noch können wir sie widerlegen.

Daß bei der Entstehung von Xanthelasmen neben der allgemeinen Stoffwechselstörung örtliche Bedingungen eine maßgebende Rolle spielen, ist seit langem anerkannt. *Anitschkow* konnte durch aseptische Entzündung im Unterhautgewebe nur dann eine Schaumzellenbildung erzeugen, wenn er gleichzeitig den Tieren Cholesterin zuführte. Die Stärke der Schaumzellenbildung ging der Stärke des örtlichen Reizfaktors und dem Grade der Sättigung des Organismus mit Cholesterinverbindungen parallel. *Chalatow* konnte in der Niere nur dann Schaumzellenbildung hervorrufen, wenn er gleichzeitig eine Phosphor- oder

Phloridzinvergiftung setzte. (Ähnlich *Bailey*, *Schönheimer*, *Hössli*, *Wustmann*, *Anitschkow*. Weitere Übersicht bei *Letterer*.) Umgekehrt konnte *Schönheimer* bei reiner Cholesterinverfütterung keine Ablagerung von histologisch nachweisbaren Cholesterinestern in der Herzmuskelatur finden. *Urbach* kommt für die „*Necrobiosis lipoidica diabetica*“ zu dem Ergebnis, daß die Stoffwechselprodukte der diabetischen Erkrankung die Nekrobiosen bedingen, während es durch den Reichtum des Diabetikerblutes an Lipoiden zur Ablagerung von ihnen an der geschädigten Hautstelle kommt.

Von vielen Beschreibern des *Handschen* Syndroms ist darauf hingewiesen worden, daß nicht selten infektiöse Erkrankungen vorausgegangen sind. Im ersten *Handschen* Fall lag z. B. eine verruköse Endokarditis der Mitralis vor. *Herzenberg* schreibt in der Schlußbetrachtung ihres Falles, bei dem sicherlich eine Tuberkulose mit im Spiel war, daß nicht nur eine primäre Stoffwechselstörung, sondern auch gleichzeitig eine konstitutionell (oder toxisch) bedingte Zellschädigung zur Ablagerung von Lipoiden in den Zellen führen kann.

Die Ergebnisse unserer Beobachtung unterstützen die Ansicht von der primären entzündlichen Natur der Lipoidgranulomatose. Sie sind mit einer Aufforderung, bei der Klärung dieser eigenartigen Krankheitsbilder die ätiologische Forschung nicht mit der Feststellung einer Stoffwechselstörung abzubrechen.

Schrifttum.

- Anitschkow*: Münch. med. Wschr. **1913**, 2555. — *Beitr. path. Anat.* **57**, 201 (1914). — *Bailey*: J. of exper. Med. **23**. — *Balzer*: Archives de physiol. norm. et patholog. — *Ceelen*: Dtsch. med. Wschr. **1933**. — *Chalatow*: Beitr. path. Anat. **57**, 85 (1914). — *Chester*: Virchows Arch. **279**, 561 (1930). — *Chiari*: Erg. Path. **24**, 396 (1931). — *Dietrich*: Virchows Arch. **212**, 119 (1913). — *Epstein*, *Spranger*, *Degkwitz*: Zit. nach *Chiari*. — *Henschen*: Acta paediatr. (Stockh.) **12 VI** (1931). — *Herzenberg*: Virchows Arch. **269**, 614 (1928). — *Heß*: Münch. med. Wschr. **15**, 579 (1934). — *Hößli*: Brun's Beitr. **95**, 198 (1924). — *Kaufmann* u. *Lehmann*: Virchows Arch. **261**, 623 (1926). — *Lehzen* u. *Knauf*: Virchows Arch. **116**, 85 (1889). — *Letterer*: Über eine xanthöse Lymphogranulomatose mit besonderer Beteiligung des Skelets. Veröffentlichung aus der Gewerbe- und Konstitutionspathologie, 36. Heft. 1934. — *Lorenz*: Inaug.-Diss. Würzburg 1933. — *Schönheimer*: Virchows Arch. **249**, 1 (1924). — *Schultz*, *Wermber*, *Puhl*: Virchows Arch. **252**, 519 (1924). — *Siegmond*: Virchows Arch. **290**, 3 (1933). — *Urbach*: Klin. Wschr. **16**, 577 (1934). — *Wustmann*: Dtsch. Z. Chir. **192**, 381 (1925).