

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Zürich [Direktor:  
Prof. Dr. H. v. Meyenburg]. Unter Leitung von Prof. Dr. A. v. Albertini.)

## Cholesterin-Fremdkörper-Granulomatose der Lunge bei Diabetes mellitus<sup>1</sup>.

Von  
**Juanita Stahel-Stehli.**

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. April 1939.)

Den Speicherungskrankheiten ist in den letzten Jahren eine intensive Forscherarbeit gewidmet worden, mit dem Ergebnis, daß ihre Ätiologie und Pathogenese weitgehend geklärt werden konnte. Und trotzdem sind wir noch nicht am Ende, immer wieder tauchen neue Fragen auf, die einer Lösung harren. Dabei erscheint es uns besonders wichtig, neue Beobachtungen mitzuteilen, die sich in wesentlichen Punkten von den uns bereits bekannten Krankheitsbildern unterscheiden und deren Abklärung vielleicht zu einer Mehrung unserer Kenntnisse auf dem schwierigen Gebiet der Stoffwechsel- und Speicherkrankheiten führen kann. Eine solche Beobachtung soll im nachfolgenden mitgeteilt werden.

*Krankengeschichte* (Dr. med. J. Stahel, Küsnacht Zeh.). *Anamnese:* Der 1864 geborene H. B. wurde erstmals im Dezember 1934 von Dr. J. Stahel, Küsnacht, denn wir an dieser Stelle für die Angaben danken, wegen einer Nephritis mit Cystitis und einer beidseitigen Bronchitis mit Zirkulationsinsuffizienz und Stauungshochdruck behandelt. Es wurde dort erstmals Zucker im Urin nachgewiesen, der aber nach Abheilung der Infektion wieder verschwand, nachdem der Pat. auf eine leicht kohlehydratarme Diät gesetzt worden war. Nie litt er an Durstgefühl.

Vorher soll der Pat. außer einer Thrombophlebitis keine Krankheiten durchgemacht haben. Auch erinnerte er sich nicht an Kinderkrankheiten.

In der Folgezeit litt der Pat. bei Erhaltung aller geistigen Funktionen an kurzdauernden Absenzen, die stets mit starker Hypertonie der Muskeln verbunden waren. Hier und da, besonders nachts, quälten ihn krampfartige Schmerzen in beiden Waden.

Im April 1937 wurde erneut 1,3% Zucker im Urin gefunden, der in den folgenden Monaten, je nachdem der Pat. sich streng an seine Diät hielt oder nicht, zwischen 0,5 und 4% schwankte. Die Diät bestand aus viel Fleisch, mäßig Gemüse, wenig Obst, Brot und Kartoffeln.

*Jetziges Leiden.* Am 15. 5. 38 erkrankte der Pat. an einer schweren Grippe mit Schüttelfrost, hoher Temperatur, an einer Pharyngitis, zu der sich am folgenden Tag klinisch eine Bronchopneumonie links unten gesellte. Der Pat. geriet bei 4% Zucker im Urin in ein tiefes Koma, aus welchem er auch nach 2×100 Einh. Insulin, kombiniert mit 20%iger Traubenzuckerlösung, nicht mehr erwachte und am 18. 5. 38 3<sup>30</sup> Uhr morgens starb.

<sup>1</sup> Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll Nr. 608/38, seziert am 18. 5. 38, 10<sup>30</sup> Uhr (Obduzent: Prof. v. Albertini). Brust- und Bauchhöhle. Subcutanes Fettgewebe an Brust und Bauch mittelkräftig, etwa 3 cm messend. Muskulatur kräftig. Magen ziemlich stark, Darmzünglinge wenig, Harnblase stark gefüllt. In der Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit. Peritoneum parietale glatt und glänzend.

Das Herz entspricht in der Größe der rechten Faust der Leiche. Subepikardiales Fettgewebe mittelkräftig. Aorta mit  $8\frac{1}{2}$  cm Umfang, zeigt an den äußeren Klapprändern ziemlich starke spangenförmige Verdickung, an der hinteren Klappe ausgedehnte gelbliche Einlagerungen, welche auf das Aortensegel der Mitrals übergehen. In der Aorta ase. ist die Intima im großen ganzen zart, nur im Sinus valsalvae findet man eine ziemlich ausgedehnte, gelblich-fleckige Trübung. Subintimal auch in der Pulmonalis vereinzelt gelbliche, fleckige Trübungen. Herzhöhlen bds. etwas erweitert. Ventrikel schlaff, das Myokard hält links 10 mm, rechts 5 mm, ist bds. etwas gelblich gefleckt, im übrigen braunrot und leicht getrübt. Die Coronararterien in allen Ästen auffallend weit, zeigen starke gelbe Verfärbung der Wand und ausgedehnte plattenförmige Verkalkungen, so daß sie stellenweise zu starren Röhren umgewandelt sind. Das Myokard zeigt nirgends Fibrose. Eine sichtbare Lipämie ist nicht vorhanden.

Schilddrüse etwas vergrößert, mit spärlich lappigem Gewebe und einigen bis 2 cm messenden Kolloidknoten.

Aorta thoracica im Bogen etwas dilatiert, sie hat dort einen Umfang von 8 cm, weiter unten noch 7 cm. Sie ist diffus verdickt, zeigt ausgedehnte Einlagerung von gelben Flecken und Kalkplatten. In der Aorta abdominalis, welche 6 cm im Umfang aufweist, sind neben den beschriebenen Wandveränderungen noch oberflächliche Ulcerationen zu finden. Die beiden Aa. iliaca sind stark dilatiert und zeigen ebenfalls schwere arteriosklerotische Veränderungen.

Lungen. Abgesehen von den Spaltenverwachsungen, in deren Bereich die Pleura in großen Blasen abgehoben ist, findet sich eine dunkelbraunrote Pleura, die ziemlich gleichmäßig von kleinen, höchstens miliaren, weißlichen Knötchen durchsetzt ist. Die Aussaat der Knötchen ist außerordentlich dicht, gleichmäßig dicht in den Ober- und Unterlappen, die Pleura ist darüber graurot, glänzend, glatt, da die Knötchen nicht vorspringen. Die Konsistenz des Lungengewebes ist ziemlich stark vermehrt, besonders in den unteren Abschnitten. An den Vorderrändern der oberen Abschnitte findet sich leichtes Emphysem. In den unteren Partien der Oberlappen und vor allem in beiden Unterlappen ein dunkelgraurotes, etwas geflecktes Lungengewebe. Die Schnittfläche läßt bei genauem Zusehen eine feine Körnelung erkennen. Die Konsistenz ist stark vermehrt, die Brüchigkeit nirgends deutlich vermehrt. Von der Schnittfläche läßt sich reichlich blutiger Saft abstreichen, daneben entleert sich aus den kleinen Bronchien reichlich schleimig-trüiges Sekret und in den großen Bronchien findet sich solches sehr reichlich.

Die Milz wiegt 100 g und misst 11 : 7 : 3 cm. Kapsel zart, glatt. Auf Schnitt eher etwas weiches Gewebe mit trüber, grauroter Schnittfläche und undeutlicher Zeichnung.

Nebennieren bds. vergrößert, die linke wiegt 15 g, die rechte 30 g (durchschnittliches Normalgewicht nach Rössle und Roulet 7 g). Beide zeigen auf Schnitt eine unscharfe Trennung von Rinde und Mark. Die Rinde ist diffus verbreitert, zum Teil braunrot, zum Teil trüb gelblich.

Nieren mit kräftiger Fettkapsel und leicht abziehbarer fibröser Kapsel, vergrößert, wiegen zusammen 410 g und messen 13 : 6 : 4 cm. Konsistenz und Brüchigkeit o. B. Mittlere Rindenbreite 6 mm, Rinde und Mark blaß graurot, deutlich getrübt. Nierenbecken o. B.

Das Pankreas wiegt 130 g, stark von Fettgewebe durchwachsen.

Die Leber wiegt 2110 g und mißt 25 : 26 : 9 cm. Kapsel etwas uneben, Ränder stark abgerundet, auf Schnitt ein geflecktes, graurotes bis graugelbes Gewebe mit etwas verschwärzter Acinuszeichnung. Konsistenz leicht vermehrt, Brüchigkeit nicht vermehrt. Blutgehalt gering.

Mesenterium sehr fettreich, Drüsen klein.

Im Magen reichlich breiige und flüssige Speisereste. Schleimhaut intakt. Duodenum und Dünndarm o. B. Dickdarm o. B.

In den Wirbelkörpern rotes Mark.

Die Schädelsektion konnte nicht ausgeführt werden.

#### *Histologische Untersuchung.*

*Technische Vorbemerkungen.* Fixation des Materials in 4% Formalin und für spezielle Untersuchungen in Formolsublimat. Färbungen: Neben dem üblichen

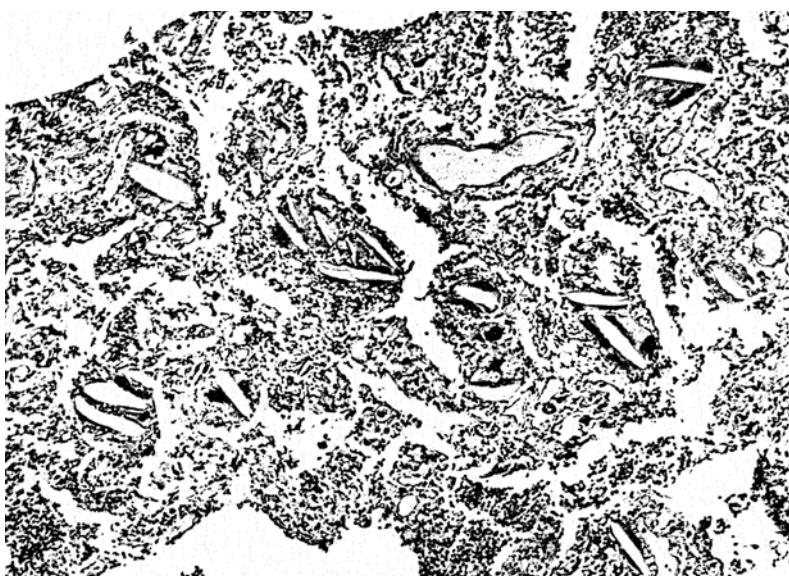


Abb. 1. Lunge, rechter Unterlappen. Peribronchiales Gewebe mit vielen Fremdkörperriesenzellen und einzelnen entzündlichen Infiltraten. In jeder Riesenzelle spaltförmige Lücken der herausgelösten Cholesterinkristalle. Paraffinschnitt. Hämalaunfärbung. Vergr. 90fach.

Hämalaun, van Gieson, Elastin-Weigert, Sudan III, Seharlach-R., wurden für die Fettuntersuchungen Färbungen mit Osmiumsäure, Nilblausulfat und die Methoden von Smith-Dietrich, Kossa, Ciaccio angewendet.

*Lungen.* Hauptbefund: Das Lungengewebe zeigt in sämtlichen Lappen, jedoch nach unten stark zunehmend, eine eigenartige Durchsetzung mit krystallinischen Fremdkörpern (Abb. 1), in den Oberlappen sind sie spärlich, im Mittellappen zahlreicher und in den beiden Unterlappen sehr zahlreich. Die Fremdkörper liegen meist in der Umgebung von Gefäßen, vorwiegend in größeren Septen, oft auch in den verdickten Alveolarsepten. Im Mittellappen liegen sie zum großen Teil in kleineren und größeren Haufen in der verdickten Pleura, nie aber in den Gefäßwänden, Bronchialwänden und Lumina oder in den Alveolen.

Sie sind schmal, rechteckig bis stäbchenförmig, zum Teil in der Längsrichtung faserig strukturiert. Mit Scharlach-R. färben sich nur diese Fasern leicht gelblichbraun an, während bei der Nilblausulfatmethode entweder der ganze Krystall ungefärbt bleibt, oder wieder speziell die Fasern einen schwach blauvioletten Ton annehmen. Mit der *Smith-Dietrichschen* Markscheidenfärbung nimmt nur ein kleiner Teil eine homogen-hellgraublaue Färbung an. Bei der *Ciaccio*-Färbung finden wir in einzelnen Krystallen schwarzblaue Niederschläge, während der Großteil der Fremdkörper ungefärbt bleibt, auch Osmiumsäure wird nicht reduziert, einige Krystalle nehmen eine rosaviolette Farbe an, während die Mehrzahl refraktär ist.

Im polarisierten Licht sind diese Krystalle doppelbrechend, beim Erwärmen verschwindet die Doppelbrechung, um beim Erkalten wieder im Konglomerat



Abb. 2. Lunge, Mittellappen. Perivasculäres Gewebe mit cholesterinkristallhaltigen Riesenzellen. Paraffinschnitt. Hämalaunfärbung. Vergr. 110fach.

kleinster Tropfen, die fast durchwegs die ursprüngliche Form des Krystalles beibehalten, wieder zu erscheinen<sup>1</sup>. In dieser Form färben sie sich mit Scharlach-R. lebhaft rot. Sie lösen sich nicht in Säuren, Alkalien oder Wasser, wohl aber in organischen Lösungsmitteln wie Alkohol, Chloroform, Xylool, Cedernöl und Nelkenöl. Im Paraffinschnitt sind daher nur die spaltförmigen Lücken zu sehen.

Zum umgebenden Lungengewebe haben die Fremdkörper keine direkte Beziehung, sie sind allseitig von einer oder mehreren Riesenzellen umschlossen. Im weiteren ist das Gewebe unverändert; obwohl die Fremdkörper vielfach in größerer Zahl zusammenliegen, bilden sie niemals Knötchen (Abb. 2) im Sinn von Granulomen mit Lymphocytenwall und Epitheloidzellen. An zahlreichen Stellen liegen

<sup>1</sup> Dieses Verschwinden der Doppelbrechung und Wiedererscheinen soll nach *Versé* für die Cholesterinester charakteristisch sein, im Gegensatz zu den anderen Lipoiden.

die Krystalle, umgeben von Riesenzellen, einzeln im Gewebe ohne irgendwelche Veränderung der Umgebung.

Die Riesenzellen, entsprechend der Verteilung der Krystalle in allen Lappen, in den oberen spärlich, im mittleren reichlich, in den beiden unteren sehr zahlreich, sind typische Fremdkörperriesenzellen. Rundlich oder meist oval bis langgestreckt, sich der Form des eingeschlossenen Krystalles anpassend, mit stark färbbarem, homogen rosa, stellenweise feinwabigem Plasma, färben sie sich mit Nilblausulfat stark blau. Sie zeigen in der Schnittfläche bis 30, selten mehr, längliche, ovaläre oder sich gegenseitig abplattende Kerne mit gleichmäßig feinem Chromatingerüst und 2 Nucleolen; selten findet man kompakte, pyknotische Kerne. Die Lage der Kerne ist verschieden, zum Teil liegen sie bandartig am Rand der Zellen, längs den Krystallflächen, zum Teil in dichten Haufen im Zentrum oder an den Polen.

Nirgends lassen sich in oder um die Riesenzellen elastische Fasern, Bruchstücke davon, oder anders geartete Einschlüsse, wie Pigmentkörper, phagocytierte Zellen, Corpora amyacea usw. nachweisen, ebenso zeigt eine Kossa-Färbung keinerlei Kalkablagerungen. Nur ein geringer Teil der Riesenzellen lässt keine Krystalle erkennen.

In der übrigen Lunge findet sich nur wenig Fett abgelagert, stellenweise ist das Bindegewebe der verbreiterten Alveolarsepten etwas verfettet. Ferner zeigen einzelne abgestoßene Alveolarepithelien eine feintropfige Verfettung.

Im übrigen zeigen die Lungen nur unbedeutende Veränderungen. Es findet sich allgemein eine mäßige Anthrakose, eine ziemlich gleichmäßige venöse Hyperämie, die besonders in den Unterlappen deutlich ist. Das Lungengewebe zeigt in den Ober- und Unterlappen leichtes Emphysem. In sämtlichen Lappen finden sich bronchopneumonische Herde, hauptsächlich mit polynukleären Leukocyten, wenigen Erythrocyten und spärlich desquamierten Alveolarepithelien. Fibrin ist in den Herden nicht nachweisbar. Die Lungengefäße zeigen im großen ganzen nur geringe Verfettung der Media und Intima der kleineren und größeren Arterienäste. Die Bronchien zeigen zum großen Teil schlecht erhaltenes Bronchialepithel. An einigen Stellen in den Oberlappen findet sich eine Abwandlung des Bronchialepithels zu geschichtetem Pflasterepithel. In der Umgebung der Bronchien finden sich stellenweise Infiltrate im peribronchialem Gewebe aus Lymphocyten, Plasmazellen und Leukocyten. Die Capillaren der verdickten Bronchialschleimhaut sind stark gefüllt.

*Herzmuskel.* Die Herzmuskelfasern sind zum Teil etwas verbreitert, zum Teil verschmälert, um die Kerne findet man stellenweise etwas Lipofuscin, an zahlreichen Stellen ist das Protoplasma der Muskelfasern diffus feintropfig verfettet. Interstitium schmal, nicht infiltriert. Die Gefäßwände sind in den beobachteten peripheren Abschnitten nicht verdickt und frei von Fett- und Kalkablagerungen.

*Milz.* Lymphatischer Apparat gering ausgebildet. Trabekel verdickt, Pulpazellenreich, enthält viele Erythrocyten. Plasmazellen, Lymphocyten und große mononukleäre Zellen von der Art der Myelocyten, stark gefüllte Gefäße, deren Wände keine Besonderheit zeigen. Keine Fettablagerung, weder in den Gefäßscheiden noch in den Pulpazellen.

*Nieren.* Glomeruli groß, gut durchblutet, intakt. Leichte Wucherung der Kapselfepithelien. Tubuli gut erhalten, zeigen nur eine geringe Verfettung. Interstitium schmal, nicht infiltriert. In den Papillen ist stellenweise etwas Fett und Kalk ins Bindegewebe eingelagert. In den Arteriolen ist die Intima verdickt, aber nur an vereinzelten Stellen geringgradig verfettet.

*Nebennieren.* Zeigen histologisch eine gewaltige Hyperplasie der Rinde, ein großer Teil der Rindenzellen zeigt ausgedehnte kleintropfige Verfettung, das Nebennierenmark ist nur spärlich entwickelt.

*Pankreas.* Das Drüsengewebe ist sehr gut erhalten, stellenweise aber klein- bis großtropfig verfettet, dagegen sind die Langerhansschen Inseln fast gänzlich

verschwunden. Die Gefäße sind nicht verdickt und kaum verfettet, das Fettgewebe ist etwas vermehrt, nicht aber das Bindegewebe.

**Leber.** Die Acinuszeichnung ist verwischt, die Leberzellbalken kräftig, ein Teil der Leberzellen zeigt starke, großtropfige Verfettung. Die verfetteten Zellen sind diffus verteilt, die Kupferschen Sternzellen sind weder gewuchert noch verfettet. Die Glissionschen Scheiden sind vielfach verbreitert, zum Teil anastomosierend und zeigen geringe Lymphocyteninfiltration.

**Aorta.** Die Intima ist stellenweise ziemlich stark verbreitert, fast durchwegs deutlich von der Media getrennt, die Elastica interna ist intakt. Diffuse feintropfige



Abb. 3. Nierenarterie. Äußere Schicht der verbreiterten Intima. Cholesterinkristalle mit einzelnen Neutralfettropfen. Scharlach-R.-Färbung. Vergr. 122fach.

Verfettung der Intimallamellen, daneben herdförmige großtropfige Fettablagerung, die die innersten Lamellen aufsplittern, sowie vereinzelte Kalkniederschläge.

Die Media ist unterhalb der Intimaschäden verbreitert, die elastischen Fasern aufgelockert, sonst intakt. Leichte diffus feintropfige Verfettung, keine zelligen Infiltrate.

An umschriebener Stelle in der Bauchaorta ist die Intima durch breite Kalk- und Fettablagerungen aufgespalten, die äußersten Lamellen sind wenig verfettet und unverletzt, darunter liegen durch Fettaufnahme gequollene Zellen mit randwärts gedrückten Kernen.

**Nierenarterien.** Die mittelgroßen Arterien sind in den zur Untersuchung gelangten Abschnitten viel stärker geschädigt als die Aorta.

Die Intima der Arteria renalis durchwegs verbreitert, die innersten Lamellen sind im großen ganzen erhalten und nur stellenweise feintropfig verfettet, während die äußeren Partien durch große Herde von verfettetem, nekrotischem Material mit zahlreichen, sich mit Scharlach-R. nicht färbenden Krystallen durchsetzt sind (Abb. 3). Mäßige herdförmige Verkalkung. Unscharfe Trennung von Intima und Media, Zerstörung der Elastica interna und Übergreifen der Verkalkungsherde

auf die Media, die nur stellenweise etwas verbreitert und dort großtropfig, sonst nur spärlich feinkörnig, verfettet ist. Keine Infiltrate.

*Coronararterien:* Die Intima ist stellenweise stark verdickt, hier ist die Elastica interna aufgesplittet und die Abgrenzung gegen die Media unscharf. Nur angedeutete feintropfige Verfettung. Die Media ist an den Stellen der Intimaverdickung verschmälert, die Fasern etwas aufgespalten, Verfettung und Infiltrate fehlen.

#### *Pathologisch-anatomischer Befund.*

*Todesursache:* *Septische Bronchopneumonie* in beiden Unterlappen. Geringe entzündliche Milzschwellung. Trübe Schwellung der Nieren.

*Hauptkrankheit:* *Diabetes mellitus* laut klinischen Angaben. Inselsklerose und Adipositas des Pankreas. Lebercirrhose, interinsuläres Stadium. Allgemeine Arteriosklerose mittleren Grades, diffuse Coronarsklerose (weite Form).

*Nebenbefund:* *Cholesterin-Fremdkörpergranulomatose der Lunge.* Bronchitis muco-purulenta chronica mit partieller Metaplasie des Bronchialepithels in den Oberlappen. Kappenförmige schiefrige Induration in beiden Lungenspitzen mit Pleuritis chronica fibrosa adhaesiva circumscripta.

#### *Chemische Untersuchung der Lungenkrystalle.*

Die chemische Untersuchung der Krystalle wurde vom Physiologisch-chemischen Institut der Universität Zürich (Prof. Flaschenträger<sup>1</sup>) durchgeführt.

Das untersuchte Lungengewebe, 277,25 g, bestand aus 78% Wasser und 22% Trockensubstanz. Aus dieser ließen sich 7,06 g (11% der Trockensubstanz) mit Chloroform extrahieren. Dieser Chloroformextrakt setzt sich zusammen aus einem verseifbaren Anteil, hauptsächlich Neutralfetten, und einem vorwiegend aus Cholesterin bestehenden, unverseifbaren Anteil.

Die Fettverseifung ergab 1,405 g = 19,9% unverseifbare Substanz, ein Rohcholesterin vom Schmelzpunkt 143—146°. Nach Umkristallisation blieben davon 62% mit Schmelzpunkt 148—149° übrig. (Schmelzpunkt des reinen Cholesterins 148,5°.)

Berechnet auf die Gesamtlunge sind 1,46% der Trockensubstanz reines Cholesterin.

Des Anteil des freien Cholesterin im Gesamtcholesterin wurde nach der Digi-toninmethode bestimmt. Die Werte sind als ungefähr zu bezeichnen, da sie aus einem Rohextrakt gewonnen wurden. Das Verhältnis von freiem Cholesterin zu Cholesterinestern beträgt 1,2 : 1.

Quantitative Untersuchungen über den Cholesteringehalt normaler Lungen liegen nur vereinzelt vor. Nach Hueck enthält eine normale Lunge (800 g) bis zu 2,8 g Cholesterin, während der Gehalt in unserem Falle nahezu 4 g beträgt.

Angaben über das Verhältnis von freiem zu verestertem Cholesterin haben wir in der Literatur nicht finden können. Liegen hier dieselben Mengenverhältnisse vor wie in anderen Organen, wo die Ester das freie Cholesterin um das 2—4fache übertreffen, so lässt sich in unserem Fall eine deutliche Verschiebung zugunsten des freien Cholesterins konstatieren. Weitere Arbeiten über den normalen Cholesteringehalt der Lunge, und besonders solche über die Mengenverhältnisse von freiem und verestertem Cholesterin, wären sehr wünschenswert.

#### *Krystallographische Untersuchung der Krystalle.*

Leider konnten vollständige krystallographische Daten nicht ermittelt werden, da die äußerlich schönen leisten- bis tafelförmigen Krystalle innen in ein wirr-fasriges Aggregat umgewandelt waren. Der gleiche Befund ließ sich am vergleichs-

<sup>1</sup> Wir möchten an dieser Stelle Herrn Prof. Flaschenträger für die mühevolle Arbeit herzlich danken.

weise untersuchten reinen Cholesterin (*Merk*) erheben. Die Lichtbrechung in der einen Achsenrichtung ließ sich als wenig, in der zweiten Achsenrichtung als wesentlich größer wie 1,522 ermitteln.

### Besprechung.

Die makroskopische und mikroskopische Beurteilung dieses Falles zeigt, daß die Veränderungen der Organe, wie sie sich durch den gestörten Zucker- und Fettstoffwechsel bei Diabetes ergeben können, nicht besonders ausgeprägt sind. Durch das fast gänzliche Fehlen der *Langerhansschen* Inseln ist der klinische Befund eines Diabetes mellitus auch pathologisch-anatomisch gestützt. Das übrige Drüsenparenchym ist, abgesehen von einer stellenweisen mäßigen Verfettung, gut erhalten.

An den Nieren finden sich keine Anzeichen von diabetischer Nephrose und in der Leber fehlt die bei Zuckerkrankheit oft vorkommende Verfettung der *Kupfferschen* Sternzellen. Die Nebennierenrinde ist verweitert und verfettet, wie dies bei Diabetes häufig zu sehen ist, das Bild der Milz dagegen ist gänzlich uncharakteristisch und ohne Spur von Lipoidablagerung.

Die Befunde an gewissen Arterien entsprechen fast genau den von *W. Schöndorff* bei diabetischer Lipämie erwähnten. In seinem Fall waren die Aorta und Pulmonalis befallen, während sich in unserem die Veränderungen auf die Nierenarterien beschränken. Hier finden sich im sudangefärbten Schnitt an einigen Stellen in den innersten Intimaschichten große, mit gelbroten Tropfen prall gefüllte Zellen, neben dichten Haufen farbloser anisotroper Nadeln (Abb. 3).

Genaue histologische *Lungenuntersuchungen* bei Diabetes sind nicht häufig mitgeteilt. *Lutz*, *Chalatow* und *Lubarsch* betonen ausdrücklich das Fehlen von pathologischen Anzeichen, auch in Fällen von generalisierte Xanthomatose der inneren Organe, ebenso *Fahr* und *Stamm* in einem Fall, wo sich „ohne eigentlichen Diabetes“ bei Zucker-, Aceton-Acetessigsäureausscheidung eine generalisierte Lipoidspeicherung in den Zellen des R.E.S. fand. Bei den 11 von *Warren* und *Root* gesammelten Fällen sind, soweit die Lungenbefunde in den Sektionsprotokollen erwähnt sind, keine speziellen Veränderungen beschrieben. Auch im großen, von *Lauche* und *Krauss* gesammelten Material finden sich keine für die Lunge typischen diabetischen Veränderungen, abgesehen, daß der Diabetes bei einer Pneumonie den Ausgang in eine Lungengangrän begünstigen kann.

Dagegen ist eine echte Cholesterinspeicherung bei Diabetes von *Kawamura* kurz erwähnt, in Form von großen, cholesterinhaltigen Zellen in den Septen, Lymphgefäßendothelen und Alveolen. Am häufigsten soll es nach *Lubarsch* und *Plenge* zur Bildung großer Fettwülste in den Capillaren wie bei Fettembolien kommen, während Speicherung in den Epithelen sehr selten sein soll. In einem von *Bross* bearbeiteten

Fall betrafen die Veränderungen einige mittelgroße Arterien und Venen. In den peripheren Wandschichten fanden sich große, lipoidhaltige Rund- und Spindelzellen.

Zwischen diesen Beobachtungen und unseren Befunden bestehen aber prinzipielle Unterschiede. Während bei den anderen Fällen, die intracelluläre Fettablagerung im Lungengewebe mit multiplen xanthomatösen Läsionen in anderen Organen kombiniert war, ist in unserem Fall einzig die Lunge befallen. In ihren Alveolarsepten oder unter der Pleura liegen extracellulär, einzeln oder in Haufen, Cholesterinkristalle, umgeben von Riesenzellen, während die Wandschichten der Gefäße, die perivasculären Lymphspalten und die Alveolarepithelien keine Fettinfiltration aufweisen.

Ohne diabetische Erkrankung finden sich Fettablagerungen in der Lunge, nicht selten bei Stauungsinduration, chronischen Pneumonien, Desquamativpneumonien und Tuberkulose meist in Form von intracellulärer klein- und großtropfiger Verfettung. Dagegen ist die Bildung von freien Cholesterinkristallen in den Alveolen und Alveolarsepten, die dann eine reaktive Riesenzellbildung hervorrufen, sehr selten.

Experimentell gelang es *Wohlwill* und *Holm* ein derartiges Bild durch Injektion von Cholesterin in die Vena portae von Hunden hervorzurufen. Das Lipoid setzte sich in den Leber- und Lungencapillaren fest. Durch den Reiz begannen die Endothelien zu wuchern und es bildeten sich in der Gefäßwand um die Fetttropfen große Fremdkörperriesenzellen.

Ähnliche Riesenzellen finden sich in den Lungen auch bei den sog. Riesenzellpneumonien des Kindesalters, die bei Masern, Scharlach und Diphtherie auftreten (*Hecht*). Diese, aus den Alveolarepithelien sich bildenden, meist intraalveolär gelegenen Zellen, mit geringer phagocytärer Kraft, sind aber nicht eigentliche Fremdkörperriesenzellen und nie mit Fettspeicherung der Lunge kombiniert.

Fast stets finden sich aber einfach- und doppelbrechende Fettablagerungen bei der Tuberkulose (*Pagel, Schultze, Kaiserling, Orgler*), und zwar wechselt der Anteil an Cholesterinestern, Phosphatiden und Neutralfett, je nach der Reaktionsform: Bei käsiger Pneumonie reine Neutralfettablagerung, bei produktiven Herden eine Mischung von Neutralfett und Cholesterinestern mit Überwiegen des ersten, bei Desquamativpneumonie vorwiegend Cholesterinesterverfettung. Während es sich dabei um Niederschläge in geschädigten Gewebe handelt, ist der Ablagерungsmechanismus bei Stauungszuständen ein ganz anderer.

In Stauungslungen machten *Marchand* und *Risel* sehr ähnliche Beobachtungen. Sie fanden in den Alveolen und Alveolarzellen braungelbe, stäbchenförmige, nicht doppelbrechende, eisenhaltige Krystalle, die von organischen Lösungsmitteln nicht angegriffen wurden. Seltener fanden sich doppelkonturierte, stäbchenförmige Krystalle, innen mit Fetttropfen gefüllt, deren Entstehung *Marchand* auf die postmortale

Abkühlung zurückführte. In einem von *Nissen* beschriebenen Fall fanden sich in den verdickten Alveolarsepten submiliare Granulome mit peripherem Lymphocytenwall und Fremdkörperriesenzellen um „myelinartige“, mit Hämatoxylin dunkelblau färbbare Massen von wechselnder Form. In ihrem Inneren waren doppelbrechende, farblose Krystalle eingeschlossen. unlöslich in organischen und anorganischen Lösungsmitteln färbten sich die Gebilde nur mit der *Bendaschen* Markscheidenfärbung, im Gegensatz zu den Krystallen, die auch gegen diese refraktär blieben. *Nissen* betrachtet diese „Myelinmassen“ als Produkt eines chronischen Stauungsödems, während *Ceelen*, der bei brauner Lungeninduration krystallähnliche, von Riesenzellen umschlossene Gebilde in den verbreiterten Alveolarsepten beobachtet hatte, diese für abgesprengte Reste von verkalkten, elastischen Fasern hielt. Derselben Ansicht sind auch *Berg* und *Bergstrand*, die in einem Fall von „Lymphogranulomatose benigna“ (*Boecksche* Krankheit) in den *Langhansschen* Riesenzellen der Lungentuberkel verschiedene geformte, zum Teil lichtbrechende Fremdkörper eingeschlossen fanden. Diese Körper sollen zwar nicht für Lymphogranulomatose benigna pathognomonisch sein, aber da bei dieser Krankheit eine starke Zerstörung der elastischen Fasern stattfindet, histologisch differentialdiagnostische Bedeutung haben.

Bei fibrinöser und chronischer Pneumonie sahen *Kaiserling*, *Schultze*, *Kaiserling* und *Orgler* Neutralfett und Cholesterinablagerungen in den Bronchial- und Alveolarepithelien und besonders in den Lymphoendothelien. Zum Großteil handelte es sich um gelöstes Fett, selten wurden intracellulär gelegene Krystalle beobachtet.

Große Ähnlichkeit mit unserem bietet der von *Dugge* publizierte Fall „Von Riesenzellpneumonie bei einem Erwachsenen“. Die Sektion des 30jährigen Mannes ergab als Todesursache: Eine genuine Pneumonie, daneben chronische und frischere bronchopneumonische Herde, Bronchiektasen und Induration der beiden Oberlappen und des Mittellappens. Das Bestehen einer Fettstoffwechselstörung wird nicht erwähnt. Neben den verschiedenen Entzündungsbildern fanden sich bei der histologischen Untersuchung der Lunge Fremdkörperriesenzellen im jungen, intraalveolären Granulationsgewebe, perivaskulär im chronisch-entzündlichen Zwischen Gewebe und vereinzelt frei in den Alveolen. Ungefähr die Hälfte dieser Zellen enthielt Cholesterinkrystalle, eine kleinere Anzahl runde, konzentrisch geschichtete Körper, wohl *Corpora amyacea*, die nach *Lauche* häufig bei chronischen Pneumonien in den Alveolen entstehen. Die übrigen Riesenzellen waren frei von Einschlüssen. Diese Cholesterinablagerung ist im Gegensatz zu unserem Fall offenbar nicht Folge einer generellen Fettstoffwechselstörung. Die Ursache für die Abscheidung des Fettes dürfte in einer Hemmung des oxydativen Abbaues durch den im chronisch-entzündlichen Lungengewebe erschwert Gasaustausch liegen. Die Kombination mit *Corpora amyacea* — Ablagerungen, die oft bei Krankheitsbildern mit Behinderung der Zirkulation und des Gasaustausches gefunden werden — und die zum Teil intraalveolare Abscheidung der Lipide lassen eine lokale Fettstoffwechselstörung vermuten.

In unserem Fall finden sich in den Alveolen keinerlei Ablagerungen und die Ausfällung der Cholesterinkrystalle ist streng auf das perivasculäre

Gewebe der Alveolarsepten beschränkt. Da keine pathologisch-anatomischen Anhaltspunkte für eine Störung des Gasaustausches vorhanden sind, müssen wir annehmen, daß die Ausscheidung von Cholesterinkristallen mit dem veränderten Zucker- und Fettstoffwechsel bei Diabetes in Zusammenhang steht. Ist es aber denkbar, daß eine generelle Stoffwechselstörung in *einem* Organ solche Veränderungen hervorruft, und zwar nur in der Lunge, die im allgemeinen keine typisch-diabetischen Veränderungen aufweist? Oder spielt die Lunge im intermediären Fettstoffwechsel vielleicht eine große Rolle und sind die Cholesterinablagerungen der Ausdruck einer Störung derselben?

Über den Umfang dieser Rolle sind die Meinungen sehr geteilt. Man kann hier fast von einer französischen Schulmeinung im Gegensatz zu einer allerdings nicht einheitlichen deutschen reden, während die Russen (*Anitschkow* und Mitarbeiter) in ihren umfangreichen Cholesterinstoffwechselexperimenten sich nicht eindeutig für eine der beiden Auffassungen aussprechen. Die französischen Autoren schreiben der Lunge die Hauptfunktion im Fettstoffwechsel zu, die Deutschen der Leber. Neben den Extremisten, die den gesamten Fett- und Cholesterinstoffwechsel ausschließlich über die Lunge bzw. die Leber leiten, gibt es einige, die beiden Organen eine Teilfunktion zusprechen.

Unter den französischen Autoren sind es vor allem *Roger* und *Binet*, dann auch *Abelous*, *Soula*, *Busquet*, *Le Moigniac*, die durch Versuche an Hunden die Rolle der Lunge im intermediären Fettstoffwechsel zu klären suchten. Dazu schienen ihnen zwei Methoden geeignet: 1. Untersuchungen über das Verhalten der Lunge und Leber zu den aus dem Darm resorbierten Fetten (s. unten).

## 2. Untersuchungen über das Schicksal von intravenös injizierten Ölen oder Fett emulsionen.

Diese Versuche führten *Busquet* und *Vischniac* zuerst mit Öl injektionen in die Femoralvene durch. Um den Einwand zu entkräften, daß die Lunge selbstverständlich mit Fett vollgepfropft sein würde, da sie mit ihrem Capillarnetz das erste mechanische Passagehindernis bilde, wurden die Injektionen in die Vena portae gemacht. Sie untersuchten einerseits den Fettgehalt im Blut der Vena portae und der Lebervenen, andererseits im Blut der Vena cava und der Aorta. Die Differenz aus diesen Werten ergibt je das Fixationsvermögen der Leber bzw. der Lunge für Fette. Die absorbierte Fettmenge ist in der Lunge etwa 35mal größer als in der Leber, unabhängig davon, ob das Öl in den portalen oder in den großen Kreislauf injiziert wurde. Durch sukzessive Gewebexcisionen konnte histologisch der Abbau des Öles in der Lunge verfolgt werden. In den 5 Min. nach der Injektion fixierten Lungengewebe sind die Endverzweigungen der Arteriolen und Capillaren mit mikroskopisch kleinen Fetttropfen gefüllt, während in den venösen Abflüssen solche gänzlich vermischt werden. Wenige Minuten später erscheinen die Tropfen angenagt, mit kleinen Vakuolen gefüllt und verkleinern sich rasch, ohne dabei aus den Capillaren in die zum Herz führenden Venen abgeschwemmt zu werden. Während dieses Vorganges ändern die Fetttropfen ihre farberischen Eigenschaften. Statt sich mit Osmiumsäure schwarz zu färben, erscheinen sie grau, auch die Sudanfärbung fällt hellgelb, statt wie anfänglich, rot, aus. Da sich während des Ver-

dauungsprozesses in der Gefäßwand Fett nie nachweisen ließ, glauben die Autoren an einen intravasculären Abbau durch eine aus den Endothelien austretende Lipase. Daß diese Lipase aber nicht der einzige Faktor ist, zeigt folgender Versuch: Wurden bei den Tieren durch Einführung von Fremdkörpern Entzündungsvorgänge im Lungengewebe ausgelöst, so war der Auflösungsvorgang in diesen Bezirken verlangsamt, und sistierte ganz in den Lungenteilen, deren Sauerstoffzufuhr durch eine Ligatur des Bronchus unterbunden war.

Ebenso wurde die Absorption von Öl bei *intratrachealer* Einführung beobachtet (*Guieyse-Pellissier*), bei welcher die Tropfen durch Alveolarzellen und Leukozyten, besonders eosinophile, aufgenommen wurden, und der Weitertransport ins Gewebe durch beigesetzte Carminkörper verfolgt werden konnte.

Da diese Bedingungen aber unphysiologisch sind, führten *Roger* und *Binet* Fettbestimmungen im Blut von Hunden 4 Stunden nach einer neutralfett- und cholesterinreichen Mahlzeit aus. Von der Überlegung ausgehend, daß das im Darm resorbierte Fett die Mesenteriallympknoten passiert und von hier durch den Ductus thoracicus den venösen Blutstrom erreicht, wurde eine Sonde in das rechte Herz eingelegt und sukzessive Proben aus dem Blut-Chylusgemisch gewonnen. Gleichzeitig erfolgte eine Entnahme arteriellen Blutes aus der Arteria carotis oder femoralis. Diese Proben ergeben eine deutliche Differenz (etwa 12%) im Fettgehalt zwischen dem in die Lunge einströmenden und dem abfließenden Blut. An diesen wurden *in vitro* noch weitere Beobachtungen gemacht. Im arteriellen Blut sinkt der nachweisbare Fettgehalt rasch ab, während er im venösen nahezu auf der Höhe des Anfangswertes bleibt. Dies ließ einen weiteren oxydativen Abbau des Fettes im O<sub>2</sub>-reichen arteriellen Blut vermuten. Der Sauerstoff übt dabei aber nur eine Teilkontrolle aus, denn extravital mit O<sub>2</sub> geschütteltes venöses Blut erhält die lipolytische Eigenschaft des arteriellen nicht. Die Fettverdauung steigt zwar etwas, bleibt aber weit unter den Werten des arteriellen Blutes. Es handelt sich noch um die Mitwirkung einer in der Lunge vorkommenden, oder der Aktivierung einer im Blut vorhandenen Lipase. Dies läßt sich *in vitro* durch die Abnahme der Fettkonzentration im Blut nach Zusatz von Lungenstückchen beweisen. Diese Lipase, die durch Erwärmung auf 120° inaktiviert wird, ist allerdings nicht für das Lungengewebe spezifisch, sie findet sich mehr oder weniger in den meisten Organen, in speziell hoher Konzentration, aber in Leber, Lunge und Mesenteriallympknoten. Ziehen wir in Betracht, daß von diesen 3 Organen die Lunge mit Sauerstoff weit aus am besten versorgt ist, ergibt sich zwangsläufig, daß sie eine bedeutende Rolle im intermediären Fettstoffwechsel spielen muß.

Daß nicht nur eine Ausscheidung und Fixation des Fettes, sondern ein *wirklicher Abbau* im Lungengewebe erfolgt, zeigt das Verhalten des respiratorischen Quotienten einer künstlich ventilierten und durchbluteten Lunge (*Binet, Aubel, Marquis*). Nachdem der Wert CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> unter diesen Bedingungen über längere Zeit konstant zwischen 0,95–1,0 ermittelt war, wurde dem zirkulierenden Blut eine Menge Buttersäure zugegeben, die einen respiratorischen Quotienten von 0,6 besitzt. Während der ersten Zeit nach Zugabe des Fettes bleibt der respiratorische Quotient 1, um langsam durch den Abbau der Fettsäure auf 0,64 abzusinken. Blockiert man aber das R.E.S. der Lunge mit Tusche, wird das Fett in der Lunge zurückgehalten, was sich aus der Konzentrationsdifferenz im arteriellen und venösen Blut errechnen läßt, aber der respiratorische Quotient bleibt 1. Der Abbau der Fette, der offenbar eng an die Funktionstüchtigkeit der R.E. gebunden ist, ist also gehemmt, während das Fixationsvermögen der Lunge davon unabhängig ist und erhalten bleibt. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Lunge eine speziell große Absorptionsfähigkeit für das im Blut zirkulierende Fett hat und dieses sowohl um- wie abbauen kann, während ihre Speicherungsfunktion gering ist.

Um das Verhalten der Lunge im Cholesterinstoffwechsel zu studieren, wurden von *Abelous* und *Soula* durch Verfütterung einer cholesterinreichen Kost an Hunden

Versuche durchgeführt und analoge Resultate für die Fixations- und Abbaufähigkeit der Lunge für das Cholesterin gefunden. Über welche Zwischenstufen dieser Abbau vor sich geht, ist unbekannt, die Autoren dachten an eine Oxydation, ob mit Angriff an der Seitenkette oder am Ringsystem, erwähnen sie nicht. Auf alle Fälle ist in den Alveolarzellen stets freies Cholesterin nachzuweisen, was eine sehr aktive Esterase voraussetzt.

Im deutschen Schrifttum machte *Kröszeg* quantitative Versuche an Hunden, um mit einem Fett von bekanntem Judgehalt in feinster Emulsion, die Beteiligung der Lunge am Fettstoffwechsel zu erfassen. Die anscheinend gründlich und gut durchgeführten Experimente zeigen ein großes Fixationsvermögen der Lunge für Chylus oder ähnlich fein verteilte Fette. Der Minimalwert der pulmonalen Fettkonzentration ist ungefähr gleich der Maximalkonzentration in der Leber.

Noch weitergehende Schlüsse zieht *Seemann* aus seinen Kaninchen- und Hunderversuchen, indem er der Lunge gegenüber dem ins Blut eingeführten Cholesterin nicht nur eine Fixations- und Abwehrrolle zuschreibt, sondern auch eine Ausscheidungsfunktion, wie sie *Kawamura* und *Nakanoin* (zit. nach *Aschoff*) in intensiver Form bei Eigelbfütterung in den Bronchialepithelien der Hundelungen gesehen hatten. Die reaktiven Vorgänge, die er durch in großen Dosen durch die Arteria carotis, Vena portae und femoralis eingeführtes Cholesterin, in den Lungen hervorrief, entsprechen einigermaßen den von uns beobachteten und ganz den bei intravenöser Cholesterinzufuhr von *Klotz* erhaltenen Veränderungen. Neben einer temporären Verstopfung der Gefäße ohne Infarktbildung fanden sich große intravasculäre Fremdkörpergranulome aus Cholesterinkristallen mit Riesenzellen, eine Verbreiterung und Wucherung der Alveolarsepten und -epithelien, mit Riesenzellbildung und kleine Cholesterinkristalle, während die übrigen Organe nur geringfügige Veränderungen zeigen.

Ahnlich sind die Resultate *Zinserlings* bei subeutaner Cholesterinverabreichung oder langdauernder Fütterung. An der Injektionsstelle finden sich von Riesenzellen umschlossene Krystalle in den Präcapillaren und Capillaren der Lunge viele Zellen vom Makrophagentypus (*Histiocyten Aschoffs*) mit massenhaft doppelbrechendem Fett im Plasma, die durch Syncytiumbildung oder amitotische Teilung in Riesenzellen übergehen sollen.

Leider sind bei *Goldmanns* sehr detaillierten Untersuchungen mit intravitalen Farbstoffen über die cellulären Vorgänge des Verdauungsprozesses nur Darm, Milz und Leber berücksichtigt, und die bindenden Schlüsse die sich aus diesen günstigen Versuchsbedingungen für eine Lungenfunktion hätten ergeben können, fehlen.

Dagegen gibt es eine große Zahl von Untersuchern, die besonders an Hand von Fütterungsversuchen der Lunge keine oder nur geringe Funktion zubilligen und das Zentrum des Cholesterinstoffwechsels ausschließlich in die Leber oder das R.E.S. verlegen. In den umfangreichen Arbeiten über die pathologisch-anatomischen Veränderungen der inneren Organe bei Cholesterinfütterung äußern sich *Anitschkow* und Mitarbeiter wenig oder gar nicht über Lungenbefunde, vielleicht weil sie speziell auf Grund des Versuches von *Joannovics* und *Pick* von der Annahme ausgingen, „daß das perorale Fett in die Vena portae und Leber gelangt und die Resorption in die Mesenteriallymphdrüsen nur ein sekundärer Vorgang darstellt“. Da sich ihre Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Ablagerungsprozesse richtete und weniger auf funktionelle Vorgänge, sind diese Ergebnisse durchaus verständlich.

Auch für *Cirio*, *Landau*, *Rothschild* stehen Leber und Nebenniere, sei es als Umbau-, Abbau- oder Speicherungsorgan ganz im Zentrum des intermedialen Cholesterinstoffwechsels.

Eine etwas summarische Arbeit, auf die sich viele spätere Versuche stützen, ist die von *Joannovics* und *Pick*. Um im Gegensatz zur herrschenden Ansicht, „daß mit der Nahrung zugeführtes Fett zu etwa 60% von den Lymphbahnen

aufgenommen wird“, das Pramat der Leber im Fettstoffwechsel zu beweisen, verfütterten sie ungesättigte Fettsäuren, deren genaues Jodbindungsvermögen ihnen bekannt war. Bei der Suche nach den von ihnen quasi etikettierten Fetten in der Leber während und nach der Mahlzeit fanden sie durch Berechnung der Jodzahl nicht nur den vollen Gehalt ihrer verfütterten ungesättigten Säuren, sondern weit mehr. Wenn die angewandte Methode auch an und für sich kein Beweis ist, ob nicht trotzdem die mitgefütterten gesättigten Fette von den Lymphbahnen resorbiert wurden, hätte sie diese Tatsache stutzig machen sollen. Schon 1891 wies *Loew*, später *Leathes*, *Meyer-Weddel* u. a. nach, daß in der Leber die Neutralfette durch die Galle dehydriert werden, und in mehr und mehr ungesättigte, mit enormem Jodbindungsvermögen übergehen, daß also nur ein Bruchteil des zugeführten Fettes nötig war um diese Resultate zu erzielen, der große Rest aber sehr gut über die Mesenteriallymphknoten den Ductus thoracicus erreichen konnte. Da das Verhalten der Lipoide nicht an absoluten Werten, sondern nur in Beziehung zu den ungesättigten Fettsäuren geprüft wurde, fehlt auch diesen Untersuchungen die Beweiskraft, und daß die durch ihre Jodzahl gekennzeichneten Fettsäuren in den übrigen Organen nicht aufgefunden werden konnten, ist bei dem Umbau der im Sinn einer Hydrierung, Dehydrierung und Oxydation (*Sinclair*) in den Lymphknoten und im Ductus thoracicus am aufgenommenen Nahrungsfett vorgenommen wird, nicht verwunderlich.

Doch auch andere wie *Bugnard*, *Hoppe*, *Cantoni*, *Markowitz* und *Mann* lehnen die Versuche von *Roger*, *Binet* u. a. ab, indem sie die Resultate auf Versuchsfehler zurückführend die lipolytische Funktion der Lunge wenigstens bei normalem Stoffwechsel verneinen. Gewiß verwirklichen Experimete selten ganz physiologische Bedingungen und die Auswirkungen einer Hypercholesterinämie sind pathologische, aber warum sollten der Lunge im normalen Stoffwechsel all diese Eigenschaften abgehen, die sie unter experimentellen und pathologischen Bedingungen zeigt? Wahrscheinlich haben diejenigen recht, die, wie *Rémond*, *Colombis*, *Bernardbeig* u. a. die Fixation und den Abbau des Cholesterins in der Lunge und der Leber anerkennen. Das Resultat ihrer Tierversuche ergab nämlich, daß während der Verdauung der Cholesteringehalt des linken Herzblutes stets kleiner ist als der des rechten, aber auch eine Verminderung desselben in den Vv. hepaticae im Verhältnis zur Konzentration in der Vena portae.

Sicher ist die Ausscheidungsfunktion der Lunge bei normalem Ablauf des Cholesterinabbaus gering und wird größtenteils von der Leber bewältigt. Nur unter pathologischen Verhältnissen, eventuell bei erschwertem oxydativem Ab- oder Umbau und starker Überschreitung der normalen Konzentration von 0,25—0,32% (*Hueck*) kommt es zum Austritt von Cholesterin aus den Bronchiolen ins Sputum.

In unserem Fall lag sicher eine über der Norm liegende Anreicherung im Cholesteringehalt der Lunge vor, die keine klinisch oder pathologisch-anatomisch manifeste Oxydationserschwerung und etwa dadurch bedingte Acidose aufwies, wie wir sie bei niederem Grundumsatz, Induration und besonders hochgradig bei Emphysem sehen. Zwar auch unter diesen ungünstigsten Bedingungen bleibt das  $p_{\text{H}}$  des Lungenblutes praktisch konstant (*Rossier*) und der Partialdruck des Kohlendioxyd steigt von normal 40 mm kaum höher als 50 mm, was keine sehr erhebliche Säuerung des Milieus bedingt. Allerdings sagen diese Werte über das Säure-Basengleichgewicht und das  $p_{\text{H}}$  des Gewebes nichts aus und es ist sehr wahrscheinlich, daß die Einzelzelle unabhängig von Blut und Gasatmosphäre

durch ihren internen Stoffwechsel verursachte Schwankungen hat und eine durch den Diabetes bedingte acidotische Richtung, die den Fettstoffwechsel stört, in unserem Fall vorhanden war. Hueck glaubt, daß die Gewebe, an denen sich die Anhäufung der Cholesterinester im Tierversuch und beim Menschen zuerst bemerkbar macht, solche mit hoher CO<sub>2</sub>-Spannung sind. Gewisse Beziehungen zwischen der Regulierung des Säure-Basen-Gleichgewichtes und dem Cholesterinumsatz dürften vorhanden sein, da diese weitgehend von denselben Organen beherrscht werden, nämlich Lunge, Leber, Haut und Darm.

Unabhängig von einer möglichen Abbauhemmung des Cholesterins durch die Acidose im Lungengewebe muß sich eine Anreicherung des Cholesterin aus dem diabetischen Stoffwechsel ergeben, da dieses ein wichtiger Hilfsfaktor in Ab- und Umbau der Fette, also auch im Umbau des Fettes zu Zucker, ist, welcher Umweg ja bei dieser Krankheit eingeschlagen wird. Wenn die Retention des Cholesterin in der Lunge auch auf diesen pathologischen Stoffwechsel beruht, erklärt das seine Ablagerung in krystallinischer Form nicht, denn bevor das Cholesterin im Gewebe auskrystallisiert, müssen ihm seine Schutzkolloide abhanden gekommen sein. Die Lösung dieser Eiweiß-Cholesterinbindung kann wohl durch die Störung des Säure-Basen-Gleichgewichtes bedingt sein und wir müssen annehmen, daß für unseren Fall, wenigstens temporär, eine solche bestanden hat.

Damit wird das Auftreten von Cholesterinkrystallmassen in der Lunge unter ganz verschiedenen pathologischen Vorbedingungen verständlich. Im Fall *Dugge* bestand eine durch die chronische Pneumonie bedingte Erschwerung des Gasstoffwechsels und eine dadurch verursachte Säuerung an der Alveolarwand — das würde die Lokalisation von cholesterinhaltigen Riesenzellen in den *Alveolen* in diesem Fall erklären — einen Befund, der sich in unseren histologischen Schnitten nirgends erheben läßt. Diese intraalveolären Riesenzellene können recht wohl aus Alveolarepithelien entstanden sein, in denen sich das Cholesterin infolge einer Oxydationshemmung anreicherte. Zu dieser gesellte sich vielleicht noch eine allgemeine Veränderung des normalen Cholesterinumsatzes, wie sie für unseren Fall als der Hauptfaktor anzusehen ist. Da die pathologisch-anatomischen Befunde der Lunge unseres Falles keine Anhaltspunkte für die Behinderung ihrer respiratorischen Funktionen bieten, müssen wir die Ursache für die Abscheidung des Cholesterin in einer durch den Diabetes bedingten acidotischen Stoffwechselrichtung suchen.

Über die eigentliche Pathogenese der Cholesterinumsatzstörung lassen sich nur Vermutungen aufstellen. Die Abscheidung von freien Cholesterintafeln in die Gewebsspalten beweist eine Störung des normalen Verhältnisses Cholesterin/Cholesterinester. Die Ausfällung kommt zustande durch einen Entmischungsvorgang, da das Cholesterin hydro-

phob und damit in den Gewebsflüssigkeiten schwer löslich ist, und nur mit Hilfe der Ester ein günstiges Lösungsverhältnis erzielt wird. Durch die Gleichgewichtsverschiebung dieser zwei Komponenten des physiologischen Lipoidgemisches unterscheidet sich unser Fall von anderen Lipoidosen, wie Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick und besonders Morbus Schüller-Christian.

Während der Morbus Gaucher durch eine vermehrte Kerasinbildung verursacht wird, deren Pathogenese noch umstritten ist, entsteht der Morbus Niemann-Pick durch eine Entgleisung des Phosphatidstoffwechsels. Der Gesamtorganismus wird vom Lecithin überschwemmt, einem Phosphatid, das normalerweise in größeren Mengen nur im nervösen Gewebe vorkommt, für die anderen Gewebe aber ein Plasmagift darstellen soll. Sekundär kommt es bei dieser Krankheit zu einer starken Erhöhung des Gesamtcholesterin, wahrscheinlich weil die geschädigten Leberzellen zur Cholesterinausscheidung unfähig sind.

Der wesentliche Befund bei der Xanthomatose *Schüller-Christian* sind die Granulationsherde, aus Histiocyten, proliferierenden Reticulumzellen, faserreichem Bindegewebe, welche sich am häufigsten in den Knochen, daneben in fast allen Organen, namentlich auch in der Lunge finden. Diese Granulomatose ist oft, aber nicht notwendigerweise (Fall *Chester*) mit einer Hypercholesterinämie kombiniert, die sekundär zu einer Speicherung von Cholesterinestern in den Histiocyten des Granulationsgewebes führt. Die Granulombildung ist aber keine Folge der Hypercholesterinämie -- abgesehen davon, daß sie sich bei Fütterungsversuchen nie erzeugen läßt — lassen frische Granulationsherde meist keine Lipideinlagerungen erkennen. Während unter normalen Bedingungen die Gewebe an freiem Cholesterin reicher sind als an verestertem, überwiegen im intracellulären Lipoidgemisch der Granulome die Cholesterinester über das freie, im Verhältnis 4 : 1 bis 10 : 1 (Fälle *Charis*). Erst durch diese Umkehr der normalen Bedingungen wird die Aufnahme des Cholesterinfettgemisches in die Speicherzellen des Bindegewebes möglich.

In unserem Fall dagegen handelte es sich um eine primäre Auskrystallisation von freiem Cholesterin, das sich infolge einer Veresterungsstörung im Überschuß befand. Hier mußte die Abscheidung extracellulär erfolgen, da der für die Aufnahme in die histiocytären Makrophagen notwendige Dispersionsgrad wegen des geringen Gehaltes an Cholesterinestern ungenügend war.

Die Krystallmassen wirkten in den Gewebsspalten als Fremdkörper und führten aus rein mechanischen Gründen im angrenzenden Bindegewebe sekundär zur Bildung von Fremdkörperriesenzellen, nicht aber zu einem eigentlichen Granulationsgewebe mit Fibroblasten und jungen Gefäßen, wie sie bei *Schüller-Christian*scher Krankheit auch ohne Lipideinlagerungen vorhanden sind (*Letterer*).

Die Gegensätzlichkeit zwischen diesen zwei Cholesterinlipoidosen äußert sich also hauptsächlich in zwei Punkten: Bei der vorwiegend intracellulären Cholesterinstearose vom Typus *Schüller-Christian*, primäre Bildung eines nicht notwendigerweise lipoidhaltigen Granulationsgewebes. Sekundäre aktive Speicherung eines Lipoidgemisches durch die Histiocytten, wobei infolge einer Stoffwechselstörung das Gesamtcholesterin vermehrt und besonders ein pathologisches Verhältnis zwischen freiem Cholesterin und Estern besteht mit starkem Überwiegen der letzteren. Bei unserem Fall dagegen: Eine mit Diabetes kombinierte Störung des Lipoidstoffwechsels mit streng extracellulärer Ablagerung von Cholesterinkristallen bei starkem Überwiegen des freien Cholesterins über seine Ester und sekundärer reaktiver Fremdkörpergranulombildung.

Durch die extracelluläre Auskristallisation von Cholesterin hat der unsere mit einem von *Urbach* veröffentlichten Fall „von extracellulärer Cholesterinose der Haut“ gewisse Ähnlichkeit, der im Gegensatz zu den üblichen Xanthomatosen mit Speicherung von Cholesterinestern in Schaumzellen mächtige extracelluläre Ablagerungen von freiem Cholesterin in der Cutis und Subcutis aufwies.

Eine ähnliche, aber noch stärkere Verschiebung des  $\frac{\text{Cholesterin}}{\text{Cholesterinester}}$ -Quotienten (42 : 1) ist die Cholesterinlipidose Typus *Bogaert-Scherer*, bei welcher sich mächtige tumorartige Schwellungen der Sehnen der oberen und unteren Extremitäten fanden, hervorgerufen durch große, in den Sehnenfaserbündel extracellulär zur Abscheidung gelangten Cholesterinkristallmassen.

Das gemeinsame Charakteristikum dieser drei Krankheitsbilder liegt in der Ausscheidung des freien Cholesterins infolge einer Hemmung des Veresterungsvorganges, der die notwendige Bedingung für das Zustandekommen des intermediären Cholesterintransportes darstellt.

Wie *Verzár* und *Laszt* im Tierversuch gezeigt haben, ist der Regulator dieses komplizierten Gleichgewichtsmechanismus die Nebennierenrinde. Sie beeinflußt die Phosphorylierung der Fette und die über die Phosphatide verlaufende Resynthese zu Fettsäureestern. Diese Reaktionsfolge kann durch Exstirpation der Nebenniere völlig unterbrochen werden, wird aber durch das Rindenhormon Eukorton, ebenso wie durch Flavin-Phosphorsäure (Vitamin B<sub>2</sub>) wieder in Gang gebracht, und zwar erstreckt sich die Regulationstätigkeit der Nebennierenrinde auf die Fettresorption im Darm, den extraenteralen Fettstoffwechsel und intermediären Fettsortransport, indem sie als Katalysator der Phosphatidsynthese wirkt, ohne welche eine Fettmobilisation nicht möglich ist.

Liegt nun in den sichtbaren pathologisch-anatomischen Veränderungen im Sinne einer Hyperplasie mit fettiger Degeneration der Nebennieren in unserem Fall, oder ganz allgemein bei Diabetes eine funktionelle

Störung dieser hormonalen Regulation im Sinne einer herabgesetzten Phosphorylierungstendenz vor, so daß der normale Aufbau der Cholesterinfettkomplexe unterbleibt und es zur Bildung abnormer Mengen von Cholesterin-Neutralfettgemischen mit Vorherrschen des freien Cholesterins über das veresterte kommt? Infolge ihres abnormalen chemischen und kolloidalen Charakters kommen diese für die vitalen Umsetzungen nicht mehr in Betracht und werden durch die Lunge ausgeschieden.

Besteht für unseren Fall die Annahme der hormonalen Regulationsstörung zu Recht, so läßt sich das gesamte Krankheitsbild auf eine pluriglanduläre, innersekretorische Insuffizienz zurückführen, wobei sich nicht entscheiden läßt, ob ein primäres Versagen des Pankreas und dann der Nebennieren, oder eine primäre Störung der übergeordneten hypophysären und diencephalen Zentren für die Abweichungen des Zucker- und Fettstoffwechsels von der Norm verantwortlich ist.

#### Zusammenfassung.

Beschreibung eines Falles von Altersdiabetes mit extracellulären Cholesterinkristall-Ablagerungen im Interstitium der Lunge, das Bild einer eigentlichen Cholesterinfremdkörpergranulomatose mit ausschließlicher Lokalisation in der Lunge. Erörterung der Rolle der Lunge im Fett- und Cholesterinstoffwechsel unter normalen und pathologischen Bedingungen.

Die Cholesterinstoffwechselstörungen können lokal, durch eine Erkrankung des Lungengewebes bedingt sein, oder hormonal, wobei neben anderen Faktoren vielleicht eine fehlerhafte Regulation des Fettstoffwechsels durch die Nebennierenrinde im Sinne einer Hemmung des Veresterungsvorganges besteht.

---

#### Literaturverzeichnis.

- Abelous J. et L. Soula:* C. r. Soc. Biol. Paris **84**, 852 (1921). — *Anitschkow:* Beitr. path. Anat. **56**, 379 (1913); **59**, 306 (1914). — Med. Klin. **1914 I**, 465. — Erg. inn. Med. **28**, 1 (1925). — Verh. dtsch. path. Ges. **23**, 473 (1928). — *Anitschkow u. Chalatow:* Zbl. Path. **24**, 1 (1913). — *Aschoff:* Beitr. path. Anat. **47**, 1 (1910). — Z. exper. Med. **50** (1926). — *Berg, S. u. H. Bergstrand:* Beitr. Klin. Tbkr. **90**, 536 (1937). — *Binet, L.:* 6 conférences de Physiologie. Paris: Masson & Cie. 1935. — *Binet, L., Aubel et Marquis:* C. r. Soc. Biol. Paris **109**, 2, 1169 (1932); **112**, 540 (1933). — *Bitrolf, R.:* Beitr. path. Anat. **49**, 213 (1910). — *Bloor, W.:* J. of biol. Chem. **15**, 105 (1913). — Annual. Rev. Biochem. **1**, 267 (1932); **2**, 147 (1933); **3**, 175 (1934). — *Bross:* Virchows Arch. **227**, 144 (1920). — *Bugnard, L.:* C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 369 (1929). — *Busquet et Vischniac:* C. r. Soc. Biol. Paris **84**, 852, 908, 956, (1921). — *Cedlen:* Virchows Arch. **214**, 99 (1913). — Handbuch von Henke-Lubarsch, Bd. III/3, S. 15—26, 1931. — *Chalatow:* Virchows Arch. **217**, 251 (1914). — *Chauffard, A., G. Laroche et A. Grigaut:* Ann. Méd. **8**, 149 (1920). — *Chester:* Virchows Arch. **279**, 561 (1931). — *Chiari:* Erg. Path. **24**, 396 (1931). — *Ciaccio:* Zbl. Path.

20, 9 (1909). — *Cirio*: Virchows Arch. 269, 739 (1928). — *Colombino*: Dtsch. med. Wschr. 1910 I, 212. — *Dietrich*: Virchows Arch. 212, 119 (1913). — *Dugge, M.*: Virchows Arch. 277, 757 (1930). — *Epstein, E.*: Virchows Arch. 281, 152 (1931). — Klin. Wschr. 1933 I, 56. — *Erg. Path.* 33, 280 (1937). — Virchows Arch. 298, 430 (1937). — *Fahr, T.*, *C. Stamm*: Klin. Wschr. 1924 II, 1206. — *Fröhlicher, E. u. H. Südmann*: Biochem. Z. 274, 21 (1934). — *Fauré-Frémiel, E.*: C. r. Soc. Biol. Paris 83, 11 (1920). — *Goldmann, E.*: Virchows Arch. 239, 183 (1922). — *Guieyse-Pellissier, A.*: C. r. Soc. Biol. Paris 83, 809 (1920). — *Hecht*: Beitr. path. Anat. 48, 263 (1910). — *Hübschmann, P.*: Handbuch von Henke-Lubarsch, Bd. I, S. 128. 1926. — *Hueck, W.*: Verh. dtsch. path. Ges. 20, 18 (1925). — *Joannovics, Pick*: Verh. dtsch. path. Ges. 14, 268 (1914). — *Kaiserling*: Berl. klin. Wschr. 1910 II, 47. — *Kaiserling u. Orgler*: Virchows Arch. 167, 296 (1902). — *Kasarinoff*: Beitr. path. Anat. 49, 490 (1910). — *Kawamura*: Virchows Arch. 207, 469 (1912). — *Kawamura, Nakanoin*: Erg. inn. Med. 26, 1 (1924) (zit. Aschoff, S. 45). — *Kleemann, H.*: Virchows Arch. 282, 613 (1931). — *Klotz*: J. med. Res. 33, 157 (1915). — *Köszeg*: Arch. f. exper. Path. 101, 305 (1924). — *Kraus*: Handbuch von Henke-Lubarsch, Bd. V/2, S. 702. 1929. — *Kuczynski, M.*: Virchows Arch. 239, 185 (1922). — *Landau, M. u. J. McNee*: Beitr. path. Anat. 58, 667 (1924). — *Lauche*: Handbuch von Henke-Lubarsch, Bd. III/1, S. 811, 839. 1928. — *Leathes and Meyer-Weddel*: J. of Physiol. 38 (1909). — *Le Moignic et J. Gantrellet*: C. r. Soc. Biol. Paris 81, 519 (1918). — *Le Moignic, E. et A. Sézary*: C. r. Soc. Biol. Paris 81, 590 (1918); 82, 1004 (1919). — *Letterer, E.*: Arch. f. exper. Path. 157, 250 (1930). — *Veröff. Gew. u. Konstit.path.* 8, 1 (1934). — *Münch. med. Wschr.* 1933 I, 201. — *Klin. Wschr.* 1934 II, 1046. — *Lubarsch, O.*: Dtsch. med. Wschr. 1918 I, 484. — Handbuch von Henke-Lubarsch, Bd. I, S. 673, 765. 1927. — *Lubarsch, O. u. K. Plenge*: Handbuch von Henke-Lubarsch, Bd. III/3, S. 607, 633. 1931. — *Lutz, W.*: Beitr. path. Anat. 58, 273 (1914). — *Marchand*: Verh. dtsch. path. Ges. 10, 222 (1906). — *Nissen*: Beitr. path. Anat. 70, 212 (1922). — *Noël*: C. r. Soc. Biol. Paris 86, 120 (1922). — *Pagel*: Virchows Arch. 256, 629 (1925). — *Pinkus u. Pick*: Dtsch. med. Wschr. 1908 II, 1426. — *Rémond, A., H. Colombies et J. Bernaribeig*: C. r. Soc. Biol. Paris 90, 1029 (1924). — *Riesel*: Dtsch. med. Wschr. 1909 I, 182. — *Roger, H. et L. Binet*: Bull. Acad. Méd. Paris 86, 129 (1921). — C. r. Soc. Biol. Paris 86, 76, 203 (1922); 87, 24 (1922). — *Presse méd.* 1 (April 1922). — *Roger, H. et Verne*: C. r. Soc. Biol. Paris 88, 1140 (1923). — *Rossier, P. H.*: Mündl. Mitt. — *Rothschild, M.*: Beitr. path. Anat. 60, 39, 60 (1915). — *Rouland*: Arch. int. Med. 42, 611 (1928). — *Seemann*: Beitr. path. Anat. 83, 705 (1930). — *Schöndorff*: Virchows Arch. 258, 246 (1925). — *Schultze, W.*: Verh. dtsch. path. Ges. 12, 226 (1908); 15, 47 (1912). — *Sinclair, R.*: Annual. Rev. Biochem. 6, 245 (1937). — *Terroine, E.*: Annual. Rev. Biochem. 5, 227 (1936). — *Urbach, E., Epstein u. K. Lorenz*: Arch. f. Dermat. 166, 243, 272 (1932). — *Urbach, E. u. Wiethe*: Virchows Arch. 273, 285 (1929). — *Versé*: Verh. dtsch. path. Ges. 20, 67 (1925). — *Verzár, F.*: Schweiz. med. Wschr. 16, 1093. (1935). — *Verzár u. L. Laszt*: Biochem. Z. 278, 396 (1935); 288, 351, 356 (1936). — *Warren, S. and H. Root*: Amer. J. Path. 2, 69 (1926). — *Weidmann u. Freeman*: Arch. f. Dermat. 9, 149 (1924). — *Williams, J. and M. Dresbach*: Amer. J. med. Sci. 153, 165 (1917). — *Wohlwill u. Holm*: Verh. dtsch. path. Ges. 22, 235 (1927). — *Zehnder*: Dtsch. Z. Chir. 250, 422 (1938). — *Zinserling, W.*: Beitr. path. Anat. 71, 292 (1923).