

Aus dem Pathologischen Institut (Prosektor: Dr. med. habil. E. JECKELN)  
und der Medizinischen Klinik Süd (Prof. Dr. K. HANSEN)  
der Städtischen Krankenanstalten Lübeck.

**Über eine generalisierte Xanthomatose mit Knochenbefall  
und diffuser Plasmazellwucherung im Knochenmark  
bei essentieller Hyperlipämie\*.**

Von

**WERNER BREHMER und PAUL LÜBBERS.**

Mit 15 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 3. Dezember 1949.*)

Unter den Speicherungskrankheiten bilden die Glykogenose und von den Lipoidosen der Morbus Gaucher, die NIEMANN-PICKSche Krankheit sowie die amaurotische Idiotie Tay-Sachs wohlumschriebene, wenn auch in vielem noch sehr problematische Krankheitsformen. Der Formenkreis der eigentlichen Xanthomatosen, charakterisiert durch die Bildung eines schaumzellenreichen Gewebes mit Ablagerung von vorwiegend Cholesterin und seinen Estern, umfaßt dagegen verschiedenartige, ihrer Ätiologie, ihrem Wesen und zum Teil auch dem Feinbau der sie kennzeichnenden Gewebsveränderungen nach zu unterscheidende Krankheitsgruppen. Die Anschauungen über die Beziehungen der einzelnen dieser Gruppen zu einander gehen dabei noch auseinander.

Der eingehenden Darstellung eines Falles von generalisierter Xanthomatose, der in mancher Hinsicht Besonderes bringt, sei eine Klassifizierung der Xanthomatosen vorangestellt, wie sie THANNHAUSER kürzlich im deutschen Schrifttum brachte (Tabelle 1). Dabei sind die in Spalte 1 und 2 aufgeführten Formen Ausdruck einer allgemeinen Störung des Cholesterin- bzw. Fettstoffwechsels; diese Störung ist bei der stark umrandeten Gruppe eine primäre, d. h. derzeit noch nicht auf eine Organerkrankung oder andere übergeordnete Stoffwechselstörungen zurückzuführen. Für die Cholesterinablagerungen der in Spalte 3 aufgeführten Krankheitsgruppe werden lokale Faktoren als wesentlich angenommen. Im Gegensatz zu dieser von der Mehrzahl gerade der Pathologen getragenen Auffassung wird von mancher Seite (vor allem BÜRGER) noch die Ansicht vertreten, auch bei der Lipoidgranulomatose handle es sich um eine primäre Cholesterin- bzw. Lipoidstoffwechselstörung.

\* Pathologischer Teil: Dr. W. BREHMER — Klinischer Teil: Dr. P. LÜBBERS.

Tabelle 1. *Xanthomatosen (Xa.).*

I. Hypercholesterinämische (hch.) Xa. (Serum klar)	II. Hyperlipämie (Anhäufung von Neutralfett im Serum) mit sekundären eruptiven Hautxanthomen (Xam.) (Serum milchig bis sahnig.)	III. Normalcholesterinämische Xa. (Serum klar)
<p>A. <i>Essentielle (familiäre hch. Xa.)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Xam. der Augenlider und Xam. tuberosum et planum der Haut</li> <li>2. Xam. der Sehnen</li> <li>3. Xam. tuberosum et planum der Haut und Xam. der Sehnen</li> <li>4. Xam. der Blutgefäße und des Endokards (Atheroma)</li> <li>5. Familiäre Hypercholesterinämie, „forme fruste“ der familiären hch. Xa. (Form A1—5 einzeln oder kombiniert bei einzelnen Kranken)</li> </ol>	<p>1. Idiopathische (familiäre) Hyperlipämie der Kinder mit Vergrößerung der Leber und Milz und sekundären Hautxam. (Hepatosplenomegale Lipoidose von BÜRGER und GRÜTZ.)</p> <p>2. Idiopathische (nicht familiäre) Hyperlipämie der Erwachsenen mit sekundären Hautxam., gelegentlich begleitet von leichter Glykosurie und Leber- und Milzvergrößerung. (Keine Beeinflussung der Hyperlipämie durch Insulin.)</p>	<p>A. Eosinophiles, xanthomatöses Granulom (synonym mit SCHÜLLER-CHRISTIANS Syndrom, essentielle normalcholesterinämische Xa., Lipoidgranulom, eosinophiles Granulom).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hauterscheinungen             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Xam. disseminatum der Haut</li> <li>b) Petechien vortäuschende Hautoerscheinungen</li> </ol> </li> <li>2. Diabetes insipidus und Xam. disseminatum</li> <li>3. Eosinophiles xanthomatöses Granulom der Knochen</li> <li>4. SCHÜLLER-CHRISTIANS Syndrom: eosinophiles xanthomatöses Granulom der Knochen, des Gehirns und der Meningen mit Exophthalmus und Diabetes insipidus</li> <li>5. Generalisierte Form des eosinophilen, xanthomatösen Granuloms (wahrscheinlich identisch)</li> </ol>
<p>B. <i>Hch. Xa. als Folge von Lebererkrankungen</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Xanthomatöse biliäre Cirrhose. (Pericholangiolitische biliäre Cirrhose mit tuberosen und flachen Hautxam.)</li> <li>2. Seltene Fälle von chronischen Lebererkrankungen mit Hypercholesterinämie und Hautxam.             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Hämochromatosis mit Hypercholesterinämie und Hautxam.</li> </ol> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Symptomatische Hyperlipämie bei schwerem, unbehandeltem Diabetes mit sekundären eruptiven Xam. (Prompte Beeinflussung durch Insulin)</li> <li>4. Symptomatische Hyperlipämie bei chronischer Pancreatitis mit sekundären eruptiven Hautxam.</li> <li>5. Hyperlipämie bei Glykogenspeicherungskrankheit und eruptive Xam.</li> <li>6. Hyperlipämie bei Nephrosis. (Sekundäre eruptive Xam. nicht beobachtet.)</li> </ol>	

Tabelle 1. (Fortsetzung.)

b) Postoperative Obliteration des Ductus choledochus und Hautxam.		mit der akuten Reticuloendotheliose des Kindesalters) (LETTERER-SIWE): Haut, Meningen, Gehirn, Knochen, Lungen, Pleura, Leber, Milz und Lymphknoten sind befallen.
C. Hypercholesterinämie bei Myxödem		B) Xanthomzellen (Schaumzellen) in entzündlichem Gewebe und in echten Tumoren.

### A. Klinischer Teil.

Der 55jährige Patient kam am 10. 4. 47 zur Krankenhausaufnahme; er starb am 25. 9. 47.

*Vorgeschichte.* Familie o. B. 16jährige Tochter gesund.

*Eigene Erkrankungen.* In der Kindheit Masern, Scharlach, Keuchhusten, Diphtherie. Mit 6 Jahren Halsdrüsentuberkulose. 1914 Appendektomie. 1917 Phosgenvergiftung. 1916—1922 rezidivierende Ischias. 1935 Pyelitis. — 1940 Bluthochdruck festgestellt. 1943 EKG-Befund: „Schwerer Herzmuskelschaden“. Seit 1943 zeitweilig Strophanthinbehandlung ohne größere Herzinsuffizienz. Früher starker Nicotinabusus. — Seit 1942 zunehmende Paradentose mit Lockerung aller Oberkieferzähne, die 1944 gezogen wurden.

*Jetzige Erkrankung.* Früher wog Pat. über 100 kg. Seit etwa 1941 ständige Gewichtsabnahme mit leichter Reduktion des Allgemeinbefindens. Seit Anfang März 1947 rasch zunehmende allgemeine Verschlechterung: starke Hinterkopfschmerzen; Schwäche und Unsicherheit auf den Beinen mit Schmerzen in den Waden; Herzdruck und Belastungsdyspnoe; starkes Nachlassen der Spannkraft und der geistigen Leistungsfähigkeit; Blutungen aus Lippen und Zahnfleisch. Kein Fieber, kein stärkerer Durst.

*Befund.* Größe 175 cm; Gewicht 62,5 kg. Schlechter Allgemein- und Kräftezustand; vorzeitig gealtert. Haut fahlblaß, etwas schilfend. Ausgeprägte Akrocyanose. Zahlreiche kleinste Hämagiomata am Stamm. Keine Ödeme. Kopf: frei beweglich. Schädel unauffällig. An den Oberlidern median fast mandelgroße, flach beetartig erhabene Xanthelasmen. Kein Exophthalmus. Pupillen eng, rund; links etwas weiter als rechts; prompte Reaktion auf L. und C. — Mundhöhle: obere Totalzahnprothese; im Unterkiefer 8 Zähne erhalten; starke Paradentose und starke Gingivitis; Blutungen aus Zahnfleisch und Zunge, blutende Mundwinkelrhagaden. Mäßig starker Zungenbelag. Foetor ex ore. Rachen reizlos. Hals: reizlose alte Incisionsnarbe an der rechten Halsseite. Brustkorb breit und seitengleich beatmet. Lungen o. B. Herz nach links verbreitet; rauhes systolisches Geräusch über Spalte und Aorta. Extrasystolie mit Pulsdefizit. Frequenz um 80. Blutdruck: RR 185/110 mm Hg. Leib: Leber kommt bei Einatmung gerade unter dem Rippenbogen hervor. Milz nicht nachweisbar vergrößert. Rectal o. B. Genitale o. B. Gliedmaßen: frei beweglich. Druckschmerz des linken Sacroiliacalgelenks. Cutis marmorata. Alte Frostschäden beider Füße. Nervensystem:

psychisch etwas verkrampft, dabei abgestumpft. Normales Reflexverhalten. Augenhintergrund: ausgedehnte Retinitis angiospastica mit frischen Blutungen im Papillen- und Maculabereich beiderseits. Röntgenologisch: Lungen o. B. Herz etwas linksbetont; Aorta o. B. Urin: frei von Eiweiß und Zucker. Sediment: einige Erythrocyten.

Als auffallendster Befund war eine starke Hyperlipämie zu erheben: das Blut war ölig dickflüssig, so daß es sich nur schwer ausstrecken ließ; die Retraktion des Blutkuchens auch bei nur mäßig herabgesetzten Thrombozytenwerten unvollständig; das milchige Plasma (Oxalat- oder Citratblut) setzte bei längerem Stehen eine dicke Fettschicht ab (Abb. 1).

*Verlauf.* Bis zum 13. 5. langsame Verschlechterung des Gesamtzustandes bei etwa gleichbleibenden Beschwerden. Anhalten der oralen Blutungen, Abfall des Hämoglobins von 85 auf 40%; Blutsenkung um 120/140 mm; unregelmäßige subfebrile Temperaturen. Therapeutische Maßnahmen beschränkten sich auf Ganzmassagen und gelegentliche symptomatische Bekämpfung der Kopfschmerzen. Kost salzarm, ohne — bei der damaligen Fettarmut — weitere Fettbeschränkung.

Der weitere Verlauf sei in einigen Punkten durch Abb. 2 illustriert. Sie gibt den Temperaturverlauf (Tageshöchstwerte), die Blutsenkung (Hälfte von Ein- und Zweitstundenwert), die Werte für Hämoglobin und Thrombozyten sowie die der Blutfett- und -lipoidanalysen<sup>1</sup> und des Blutzuckers; daneben sind rein vergleichend die Blutfettwerte angezeigt, die sich aus der Höhe der Rahmschicht des Citratblutes nach 24stündigem Stehen im Westergreenröhren ergaben; diese vereinfachende Methode hat sich uns dabei für Vergleichswerte gut bewährt, zumal wir nur zeitweilig chemische Analysen durchführen lassen konnten und uns kein Lipokrit zur Verfügung stand. Die Übereinstimmung mit den Analysewerten war für unsere Zwecke ausreichend. — Weiter ist die Therapie angegeben, aber aus Gründen der Übersichtlichkeit symptomatische Behandlung von Komplikationen (z. B. Sulfonamide) nicht aufgeführt.

Bis Ende Mai langsame weitere Verschlechterung unter Zunahme der oralen Blutungen; Zeichen allgemeiner Capillardurchlässigkeit (RUMPEL-LEEDE, Kneifprobe) waren wechselnd stark bis zum Tod nachweisbar. Ende Mai plötzlich schwere Innenohrschwerhörigkeit, die weiterhin bestehen blieb. Anfang Juni nach Zahnxtraktion schwer beherrschbare Blutung (Thrombopenie); eine Bluttransfusion wurde jetzt schlecht vertragen; Kreislaufkollaps; Auftreten von CHEYNE-STOKESScher Atmung, die über Wochen in starker Ausprägung anhielt, später wohl zeitweilig schwächer wurde, aber auch bis zum Ende fast ständig

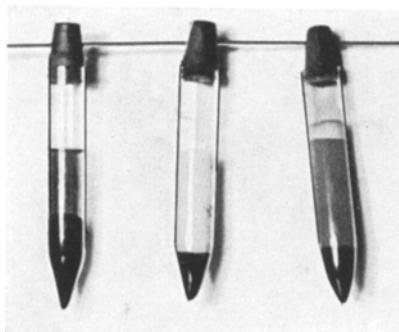


Abb. 1. Linkes Röhrchen: normales Citratblut nach Absetzen der Erythrocyten. Mittleres Röhrchen: stark lipämisches Citratblut nach Absetzen der Erythrocyten. Rechtes Röhrchen: das gleiche Citratblut nach Zentrifugieren (ein Teil des Fettes als Rahm abgesetzt).

<sup>1</sup> Die chemischen Analysen wurden im Physiologisch-Chemischen Institut, Hamburg-Eppendorf (Vorstand: Prof. Dr. KÜHNAU), von Herrn Dr. LÖHR in Gemeinschaft mit Herrn Dr. BÜCHER und Herrn Dr. KIRBERGER ausgeführt, denen wir für ihre freundliche Unterstützung sehr zu Dank verpflichtet sind.

nachweisbar war. Schwere Störungen der peripheren Durchblutung sowie rhythmische Atmung waren weiterhin stets dann besonders eindrucksvoll, wenn die Hyperlipämie ihre höchsten Grade erreichte. Pat. dämmerte im ganzen viel vor sich hin.

Eine Sternalpunktion am 8. 6. ließ uns wegen des starken Vorherrschens teils atypischer plasmacellulärer Elemente die Wahrscheinlichkeitsdiagnose Plasmocytom stellen. (Schon eine frühere Sternalpunktion hatte eine ganz auffallende Plasmocytose ergeben.) Dabei fanden sich jeweils einige typische Schaumzellen, ein Befund, dem wir bei der Hyperlipämie keine spezielle Bedeutung beimaßen. Die Röntgenuntersuchung des Skelets (29. 4. und 2. 5. Schädel; 10. 6. beide Ober-

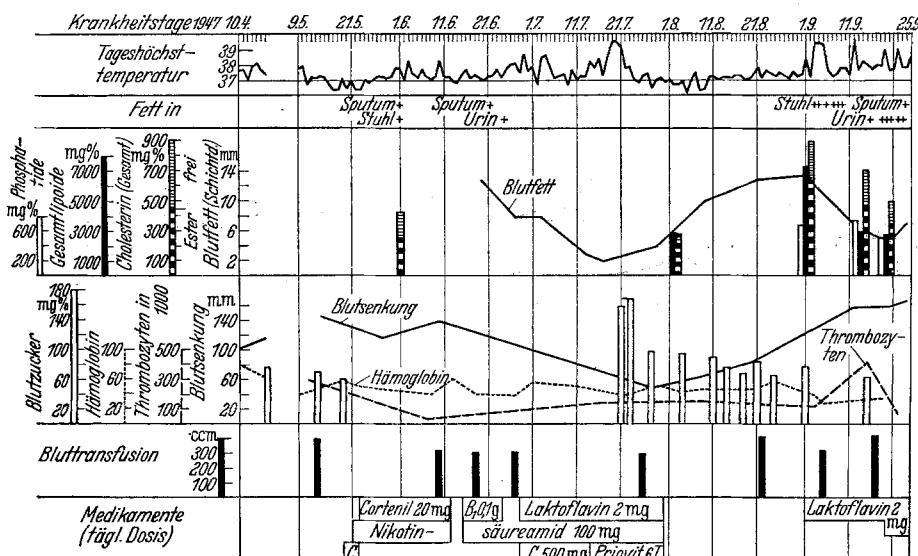


Abb. 2. Graphische Gesamtübersicht. Beschreibung siehe Text.

schenkel; 21. 6. beide Unterschenkel; 2. 8. Becken; beide Unterarme und Hände; Schädel; 25. 9. nach Sektion Schädelkalotte) ergab lediglich am Schädel einige kleine, bis linsengroße Aufhellungen (Abb. 3). BENCE-JONESScher Eiweißkörper im Urin stets negativ.

In der 2. Junihälfte und Anfang Juli auffällige Polydipsie, die zum Teil in den Verlauf einer disseminierten Bronchopneumonie (von etwa 25. 6. bis 22. 7.) fiel. Genaue Wasserbilanzen waren nicht aufzustellen; Trinkmenge bis 2,5 Liter; spezifisches Gewicht des Urins jedoch um 1010. In derselben Zeit zeigte der sonst stumpfe Pat. ein eindeutig psychotisches Bild mit Sinnestäuschungen, Beeinträchtigungsideen und schwersten Merkfähigkeitsstörungen. Dies alles schwand Ende Juli wieder.

Neben der in Abb. 2 angeführten Behandlung wurde vom 5.—12. 7. eine Eleudrontherapie durchgeführt. Nach Einleitung einer Lactoflavinbehandlung gingen Cheilosis und orale Blutungen rasch zurück. (Gleichzeitig wurde Vitamin C in großen Dosen sowie Nicotinsäureamid parenteral gegeben; doch hatte eine zuvor schon durchgeführte längere Behandlung mit Nicotinsäureamid und kürzere mit Vitamin C keinen entsprechenden Einfluß ausgeübt.) Die Hyperlipämie war Mitte Juli weitgehend zurückgegangen; dabei trat eine kurzdauernde Hyperglykämie auf, während sonst die Blutzuckerwerte niedrig lagen.

Eine 3. Sternalpunktion förderte am 24. 7. reichlich ockergelbe Massen. Im Ausstrich fanden sich neben den vorherrschenden, teils atypischen Plasmazellen

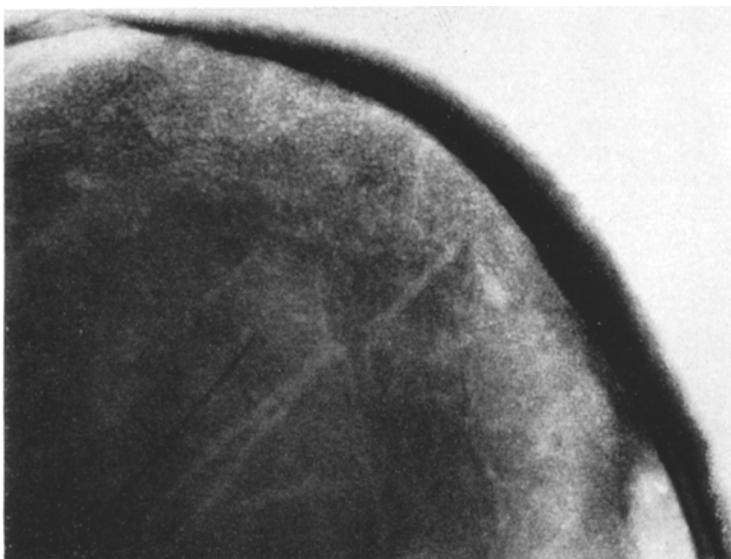


Abb. 3. Kleine Aufhellungsherde im hinteren oberen Quadranten des Schädels.

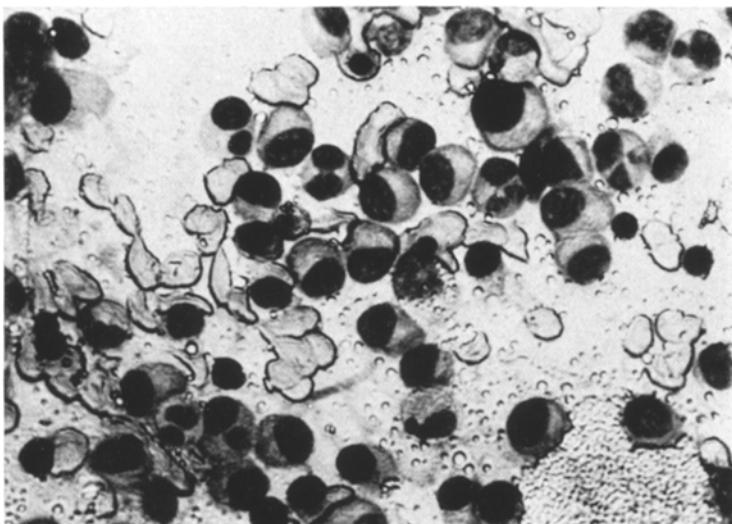


Abb. 4. Sternalmarkausstrich (MAY-GRÜNWALD-GIEMSA): massenhaft Plasmazellen, zum Teil mit starker Kernsegmentierung, die bis zur Bildung kleeblattförmiger Kerne führt.

jetzt reichlich Schaumzellen (Abb. 4 und 5); das Schnittpräparat ergab ausgedehnte Xanthomherde in kleinzeligem, vorwiegend plasmacellulärem, wahrscheinlich

entzündlichem Gewebe (Abb. 6). Nun erschien die Diagnose einer HANDEM-SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit auch bei Fehlen einer klassisch ausgesprogenen Sym-

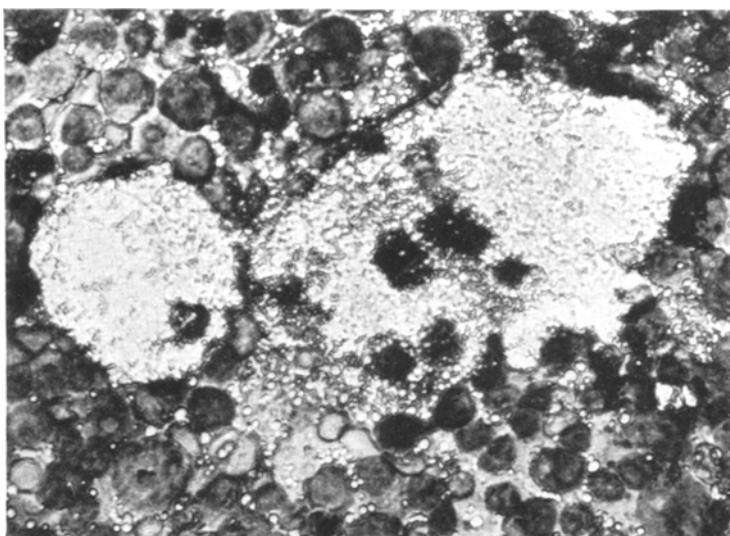


Abb. 5. Typische Schaumzellen im Sternalmarkausstrich (MAY-GRÜNWALD-GIEMSA).

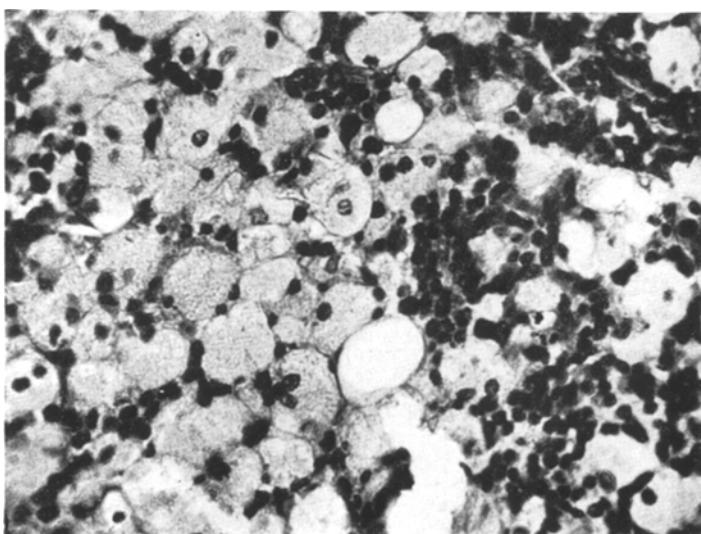


Abb. 6. Sternalpunktat, Gewebsschnitt (HE), 400fache Vergrößerung. Xanthomherd.

ptomenrias als gesichert. — Röntgenologisch hatten sich an den Lungen während des pneumonischen Krankheitsbildes zahlreiche dichtstehende, linsen- bis erbsgroße Herdschatten gefunden; da sich nach Abklingen der pulmonalen Erschei-

Tabelle 2.

Datum	Gesamt-fett	Gesamt-choleste-rin	Freies Choleste-rin	Choleste-riester	Freies: ver-estertes Choleste-rin	Phos-phatide (berech-net als Lecithin)	Neutral-fett
	mg-%	mg-%	mg-%	mg-%	mg-%	mg-%	mg-%
1. 6. 47 <sup>1</sup>	—	432	177	255	1:1,44	—	—
2. 8. 47 <sup>1</sup>	2320	284	61	223	1:3,66	—	—
1. 9. 47 <sup>2</sup>	7300	898	286	612	1:2,14	680	5722
13. 9. 47 <sup>2</sup>	3000	702	236	466	1:1,97	750	1548
20. 9. 47 <sup>2</sup>	2840	500	155	345	1:2,23	495	1845

<sup>1</sup> Serumanalysen, <sup>2</sup> Gesamtblutanalysen.

nungen am 2. 8. immer noch eine vermehrte strangig-kleinknotige Lungenezeichnung fand, nahmen wir auch eine pulmonale Lipoidgranulomatose an.

Um den Einfluß des Lactoflavins auf die Hyperlipämie zu prüfen, Fortlassen aller Vitamingaben. Wiederauftreten von Cheilosis und oralen Blutungen; Anstieg des Blutfetts zu höchsten Werten mit entsprechenden Allgemeinerscheinungen im August. Ab 1. 9. Lactoflavin. Bei schlechtestem Allgemein- und Kreislaufzustand Entwicklung eines hochfieberhaften Zustandes, Ausbildung einer großen, fluktuierenden Schwellung der linken Gesäßbacke und Hämoglobinabfall; Incision ergab ein großes Hämatom. Es kam zu einer Infektion des Hämatoms, zu Nachblutungen, und schließlich erfolgte der Tod unter Entwicklung einer terminalen Pneumonie. Der Blutfettgehalt war wieder erheblich abgefallen, eine geringe Cheilosis verblieb.

Jetzt seien noch die Ergebnisse einiger klinischer und Laboratoriumsuntersuchungen gegeben, die aus Gründen der Übersichtlichkeit aus der Darstellung des Verlaufs herausgehoben wurden.

Blutfett- bzw. -lipoidwerte siehe Tabelle 2. Diese Werte geben die Größenordnung; die wirklichen Werte liegen etwas höher. Es war jedoch methodisch nicht möglich, das Blut bzw. Serum quantitativ zu pipettieren, da bei dem hohen Fettgehalt das Fett zum Teil in den Pipetten haften blieb. Bei den letzten Bestimmungen mußte Oxalatvollblut verwendet werden, weil sich spontan kein Serum absetzte und beim Zentrifugieren das Fett abgeschleudert wird. Die Bestimmungen erfolgten an Alkohol-Ätherextrakten (nach BLOOR); Cholesterinbestimmung colorimetrisch nach RAPPAPORT (DUBOSCQ-Colorimeter); Bestimmung der Cholesterinester nach Digitoninfällung des freien Cholesterins; Bestimmung des Lipoidphosphors nach FISKE und SUBBAROW; Gesamtfettbestimmung gravimatisch.

Blutzuckerwerte siehe Tabelle 3. Zuckerbelastungen (50 g Traubenzucker oral) am 12. 5. und 28. 7. ergaben protrahierte Anstieg und Abfall des Blutzuckers bei normaler Ausschlaghöhe. — Serumcalciumwerte zwischen 8,9 und 9,7 mg-%.

Tabelle 3.

	Datum												
	21. 4.	12. 5.	19. 5.	21. 7.	23. 7.	28. 7.	4. 8.	11. 8.	14. 8.	21. 8.	25. 8.	1. 9.	15. 9.
Blutzucker mg-% <sup>1</sup>	77	72	61	160	170	99	96	91	77	70	66	77	63

<sup>1</sup> Doppelbestimmungen nach HAGEDORN-JENSEN.

Rest-N. wiederholt um 30—40 mg-%. Gesamt-N am 22. 8. 810 mg-% und am 19. 9. 1008 mg-%. Kochsalz am 14. 6. 351 mg-%, 26. 7. 585 mg-% und am 28. 8. 492 mg-%. — Wa.R. negativ; Takata-Ara, wenn zu beurteilen, sehr stark positiv. Refraktometrisch ergaben sich unbrauchbare, erhöhte Werte (entsprechend über 12% Eiweiß). Serumbilirubin 0,3—0,7 mg-%.

Hämatologisch: Färbeindex um 1. Leukocytenwerte im ganzen zwischen 6000 und 9000. Differentialblutbild am 8. 6.: Eosino 9%, Stab 7%, Segm 39%, Lympho 39%, Mono 6%; (etwa die Hälfte der Lympho- und Monocyten zeigte nur geringen, ganz unscharfen, wie in Auflösung begriffenen Protoplasmasaum). 23. 4.: Blutungszeit 14 min. Gerinnungszeit 6 $\frac{1}{2}$  min; 8. 6.: Blutungszeit 10 min, Reticulocyten am 3. 9.: 0,2% = 4000, am 22. 9.: 4% = 70000.

Sternalpunktat vom 25. 4.: Zellreiches Mark mit starker Vermehrung lymphoider und plasmacellulärer Elemente. Plasmazellen herrschen vor, zeigen jedoch auffallend helles Protoplasma mit unscharfer Zellkontur, so daß Abgrenzung mancher Formen gegen sog. lymphoide Reticulumzellen schwierig ist. Zell- und Kerngröße wechseln; manche Plasmazellen zeigen ausgesprochen segmentierte Kerne, so daß kleeblattartige Kernformen entstehen. Auch die Kernstruktur wechselt; grobschollige Chromatinstrukturen herrschen vor, doch werden auch ziemlich viele Elemente mit jüngerem, feinstrukturiertem Kern angetroffen, der jedoch in der Minderzahl Nucleolen enthält. Auf 100 weiße myeloische Zellen — hier außer einer Linksverschiebung mäßigen Grades keine Besonderheiten — etwa 100 plasmacelluläre und lymphoide Elemente und 20 Lymphocyten sowie 70 lymphoide Kerne ohne kenntliches Protoplasma. 20 Erythroblasten normaler Reifeverteilung auf 100 weiße myeloische Zellen. Megakaryocyten etwas vermehrt, mit ziemlich dichtem, granuliertem Protoplasma ohne Plättchenanlagerungen. Einige Schaumzellen.

Sternalpunktat vom 8. 6.: Zellreiches Mark. Linksverschiebung des weißen myeloischen Systems etwas stärker. Auf 100 weiße myeloische Zellen etwa 400 (!) plasmacelluläre und lymphoide Elemente, vorwiegend Plasmazellen, und 30 Lymphocyten sowie 60 lymphoide Kerne. Kernsegmentierungstendenz der Plasmazellen noch ausgeprägter als am 25. 4.; relativer Erythroblastenwert 45. Wieder einige Schaumzellen.

Sternalpunktat vom 24. 7.: Makroskopisch reichlich gelbe Gewebsbröckel. Im Ausstrich reichlicher Schaumzellen. Auf 100 weiße myeloische Zellen 300 plasmacelluläre und lymphoide Elemente, 60 lymphoide Kerne und 55 Erythroblasten normaler Reifeverteilung. Megakaryocyten vermehrt.

Grundumsatz am 29. 4. und 20. 5.: + 25 bzw. + 22%. Wasserversuch: am 12. 4. nach 1000 cm<sup>3</sup> Einfuhr 4-Std-Wert von 430 cm<sup>3</sup> und 24-Std-Wert von 1000 cm<sup>3</sup>; spezifisches Gewicht zwischen 1002 und 1018. Am 3. 5. auf 1500 cm<sup>3</sup> Einfuhr 4-Std-Wert von 660 cm<sup>3</sup> und 24-Std-Wert von 1900 cm<sup>3</sup>; dabei angedeutete Mehrphasigkeit. — Urin: Eiweiß, Zucker und Aceton stets negativ. Diastase normal. Keine wesentlichen pathologischen Formelelemente. Lipurie sowohl im Stadium starker als auch geringerer Hyperlipämie nachweisbar; dabei auch doppeltbrechende Substanzen. Fettausscheidung am 23. 9. in 1100 cm<sup>3</sup> Urin etwa 11 g. — Im Stuhl wechselnd reichlich Fett nachweisbar, meist Neutralfett, weniger Fettsäuren; keine makroskopischen Fettstühle. — Im Auswurf wurde mehrfach Fett nachgewiesen.

Blutdruckwerte zwischen 130/80 und 160/100 mm Hg. EKG am 12. 4.: Linksyp; QRS 0,1 sec, stark geknotet. T I flach diphasisch, T II flach positiv, T III am höchsten positiv; interpolierte ventrikuläre Extrasystolen. Am 12. 6. keine Änderung. — Lumbalpunktion am 19. 4.: Normale Verhältnisse. — Dunkeladaptation am 24. 4. stark gestört.

## B. Pathologisch-anatomischer Teil.

Die *Sektion* erfolgte am 24. 9. 47, 2 Std nach dem Tode (Sekt.-Nr. 854/47);  
Obduzent: Dr. BREHMER.

### *Makroskopischer Sektionsbefund (Auszug).*

Leiche eines 55jährigen, 175 cm großen Mannes in erheblich reduziertem Ernährungszustand. Die Haut ist diffus leicht gelb verfärbt. Weiße Skleren! Keine Hautxanthome. Sichtbare Schleimhäute sehr blaß. Im inneren Lidwinkel beider Augenoberlider einzelne kleinbohnengroße Xanthelasmen. An der Innenseite des rechten Oberschenkels und über der rechten Glutäalregion liegt je ein breit eröffneter, tief reichender Absceß.

**Schädel.** Nach Abziehen der Kopfschwarte zeigt sich das Schädeldach völlig glatt ohne äußerlich sichtbare Lückenbildungen. Von innen jedoch sieht man in der Kalotte wie auch in der gesamten Schädelbasis zahlreiche, leuchtend gelbe Herde von Sagokorn- bis zu Kleinbohnengröße unter dem Periost hindurchschimmern, ohne daß sie dabei das Oberflächenniveau oder die Knochenfestigkeit beeinträchtigen. In der Schädelkalotte lassen sich diese Herde nur gegen das Licht betrachtet als Lückenbildungen nachweisen. Auf der Sägefläche breiten sie sich lediglich innerhalb der grauroten Diploe aus. Sie sind gut abgrenzbar und lassen sich nur teilweise mit der Pinzette eindrücken. Eine besondere Anhäufung größerer Herde findet sich in der mittleren Schädelgrube. Aber auch Türkensattel und die Felsenbeine sind stärker von über kirschkerngroßen derartigen schwefelgelben Herden durchsetzt, während die Orbitae frei befunden werden. Hypophyse nicht vergrößert, unauffällig. Mittelohren und Nebenhöhlen trocken und leer. Über der rechten Großhirnwölbung liegen an der Innenseite der sonst unveränderten Dura einzelne bräunliche ältere Blutungsreste. Die Intima der leeren, derbwandigen Basisarterien weist zahlreiche kalkhaltige, weißgelbe Intimalherde auf. Innerhalb der Capsula interna links findet sich ein alter, cystisch umgewandelter, erbsgroßer Blutungsherd. Außer geringem Blutreichtum und mäßigem Ödem makroskopisch keine weiteren Besonderheiten an Rückenmark, Groß- und Kleinhirn. — Hirngewicht: 1410 g.

**Brusthöhle.** Sehr dünnes und großenteils gallertig umgewandeltes Unterhautfettgewebe. Der rechte Pleuraraum enthält 400 cm<sup>3</sup> trübe, citronengelbe Flüssigkeit. Rechtsseitig einzelne strangförmige Pleuraerwachsungen.

**Herz (350 g).** Herzbeutel spiegelnd, glatt. Das Herz ist etwa 1½ mal so groß wie die rechte Leichenfaust und deutlich links verbreitert. Die rechten Herzräume sind normal weit, während die linke Herzkammer stark erweitert ist und durch Abflachung der Trabecularmuskulatur und Rundung der Herzspitze annähernd kugelförmige Gestalt besitzt. An ihrer Basis liegt dicht unter der Mitralklappe eine etwa pfauenmengroße Wandausstülpung, innerhalb der die Kammerwand nur 4 mm mißt und großenteils schwielig umgewandelt ist. Herzklappen unauffällig. Herzmuskelschwülen. Wandstärke rechts 5 mm und links 13—15 mm. Die leeren Coronararterien besitzen bis weit in die Peripherie leuchtend gelbe, teilweise kalkhaltige Intimaeinlagerungen, die mehrfach zur starken Einengung des Lumens führen. 3 cm hinter dem Abgang des Ramus circumflexus sin. ist die Lichtung von einem derartigen leuchtend gelben, weichen und nur wenig kalkhaltigen Herd der Intima fast völlig verschlossen.

**Lungen.** Dorsale fibrinöse Pleuritis. Emphysematöse Blähung beider Oberlappen. Lungenödem. Geringer Blutreichtum. Unter der Pleura pulmonalis und auf allen Schnittflächen zeigt sich ein dichtes feines Gespinst hellgelber Stränge (Lymphgefäß). Die Unterlappen und der rechte Mittellappen haben einen graugelben Farbton und sind dicht von älteren, teilweise abszedierenden

Pneumonien durchsetzt. Die dickwandigen Bronchien sind diffus erheblich zylindrisch erweitert, besonders im dorsalen Anteil des rechten Unterlappens. Eitige Bronchitis und Bronchiolitis. Die Bronchialschleimhaut weist zwischen den Knorpelringen eine kranzförmige, leuchtend gelbe Verfärbung auf. Auf dem Querschnitt sind Bronchien und Gefäße vielfach von einem unregelmäßig dicken, graugelben Ring umgeben. Außerdem finden sich zahlreiche, einzelsehende, weiche, hellgelbe Herde von etwa Hirsekorngröße auf allen Schnittflächen, ähnlich dem Bild einer miliaren Tuberkulose. Die Intima der Pulmonalarterien besitzt vornehmlich an den Verzweigungsstellen neben den berben, weißgelben Polstern auch einige leuchtend gelbe Herde von weicherer Konsistenz. Lymphknoten des Lungenabflußgebietes bis zu Walnußgröße geschwollen, fest und unregelmäßig graugelb.

*Halsorgane.* Mundschleimhaut unverändert. Graugelbe Verfärbung der Zungenoberfläche, unter der ein dichtes, hellgelbes Lymphgefäßnetz in den hinteren Abschnitten durchschimmert. Kehlkopf und Trachea mittelweit, leer, glatt und blaßgelb verfärbt. Ösophagus mittelweit. Schleimhaut glatt und diffus blaßgelb. In den von zahlreichen glasigen Kolloidknoten durchsetzten Schilddrüsenlappen findet sich je ein haselnußgroßer, weicher, gut abgrenzbarer Knoten mit leuchtend goldgelber Schnittfläche, die von einzelnen feinen grauen Streifen durchzogen ist.

*Gefäße.* Die Aortenintima ist vorwiegend im Brustteil von einzelnen weiß-grauen narbigen Strängen durchzogen, neben denen sich gelbe und weißgelbe, flach prominierende Herde finden, die im Bauchteil mehrfach kalkhaltig und geschwürig zerfallen sind. Das Blut der großen Venen und aus dem rechten Ventrikel hat eine blaßgraurote Farbe und gerinnt unter Absetzung einer dicken milchigen Rahmschicht sehr schnell. Die spärlichen Speckhautgerinnsel zeigen einen auffallend weißlichen Farbton. Das Blut der großen Arterien und aus dem linken Ventrikel zeigt bei der Gerinnung deutlich eine geringere rahmige Absetzung.

*Bauchhöhle. Milz (180 g).* Unter der zarten Kapsel ist ebenso wie auf der rostbraunen Schnittfläche ein dichtes Netzwerk hellgelber Lymphgefäße sichtbar. Außerdem finden sich auf dem Schnitt zahlreiche kleine, schwefelgelbe Knötchen, die vereinzelt Sagokorngröße erreichen. Klare Follikelzeichnung. — Lymphknoten des Bauchraumes sämtlich unauffällig.

Im *Dünndarm* finden sich unter der Schleimhaut des unteren Jejunum einige fleckförmige, gelbliche Partien bis zu Pfenniggröße, die im unteren Ileum an Größe und Zahl erheblich zunehmen. Sie zeigen hier eine auffällige Anlehnung an die PEYERSchen Haufen, überragen diese aber vereinzelt um ein Mehrfaches an Größe. Dickdarm o. B.

*Leber (1120 g).* Rostbraune, glatte Oberfläche, die ebenfalls unter der Kapsel von einem hellgelben, strahlenförmigen, aber etwas weitmaschigerem Lymphgefäßnetzwerk durchzogen ist. Schnittfläche rostbraun, blutarm.

*Pankreas:* o. B.

Die *Nebennieren* zeigen um das graurote Mark eine gleichmäßig graue Rinde ohne sichtbaren Lipoidgehalt.

Die *Nieren* (380 g) sind groß und fest. Das Fettpolster ist gallertig umgewandelt. Die glatte, unregelmäßig blaßgraurote Oberfläche ist beiderseits von zahlreichen stecknadelkopfgroßen, goldgelben Herden durchsetzt. Die verbreiterte und leicht diffus getrübte Rinde wird streifenförmig bis ins Mark von einzelnen Abscessen bis zu Kirschkerngröße durchzogen. Sämtliche Markkegel sind strahlenförmig dicht von leuchtend gelben, strangförmigen Herden durchsetzt, die sich in der Papillenspitze bündelförmig verdichten. Nierenbecken und Ureteren mittelweit, leer, zart. — *Harnblasenschleimhaut* weißgelb, mäßig zart; geringe Füllung mit bernsteingelbem, klarem Urin. Prostata, Hoden, Nebenhoden und Samenblasen o. B.

*Knochen.* Das *Sternum* zeigt im dunkelgrauroten Mark eine stärkere Durchsetzung mit leuchtend gelben, gut abgrenzbaren, meist linsengroßen Herden. Normale Festigkeit des Knochens. — *Rippen* makroskopisch unauffällig; keine Osteoporose. Die unregelmäßig dunkelgraurote Spongiosa aller *Wirbelkörper* ist in wechselnder Dichte von gelblichen, sagokorn- bis kirschkerngroßen Herden diffus durchsetzt, besonders in den Lendenwirbelkörpern. Nur vereinzelt lassen sich größere derartige Herde eindrücken. Auch das *Becken* ist vorwiegend in den Schambeinen dicht von schwefelgelben Herden bis zu Bohnengröße durchsetzt, die hier aber zumeist weich und eindrückbar sind. Die *Oberschenkel* weisen eine feste, normal dicke *Compacta* auf. Während der distale Markraum nur gallertiges Fettmark enthält, wird der gesamte proximale Markraum von weichen, leuchtend gelben Massen ausgefüllt, die in ihren Randteilen einzelne kleine Blutungsherde erkennen lassen. Strahlenförmige Ausläufer dieser gelben Massen ragen weit in die Spongiosa des Femurkopfes hinein.

#### *Mikroskopische Untersuchungen (Auszug).*

*Haut.* Normale Plattenepithellage, unter der sich im *Stratum papillare* eine gleichmäßige Ansammlung extracellulären, nicht doppelbrechenden Fettes (Fettfärbungen stets mit Sudan und Scharlachrot) in schmaler, bandförmiger Anordnung findet. Im *Stratum reticulare* zeigen die Bindegewebszellen um kleine Blut- und Lymphgefäß sowie um Drüsenausführungsgänge herum eine erhebliche Schwellung und Speicherung meist doppelbrechenden Fettes bis zur Entwicklung typischer, meist einkerniger Schaumzellen mit vorwiegend exzentrischer Lage des Zellkernes. Auch die einzeln liegenden Histiocyten im *Stratum papillare* und in den Lagen des oberen *Stratum reticulare* haben zumeist doppelbrechendes Fett reichlich gespeichert. Hyaline Sklerose des Bindegewebes in den tieferen Schichten. Positive Fettfärbung des Plasmas in den Gefäßen. Der Inhalt der Lymphgefäße färbt sich mit Sudan tief orange und mit Scharlachrot leuchtend rot.

*Xanthoma palpebrarum.* Unter dem Epithel reichlich typische Schaumzellherde, meist in ringförmiger Anordnung um Capillaren und Lymphgefäß. Schwellung und Fettspeicherung der Histiocyten. Melanotisches Pigment in den obersten Bindegewebszellagen.

*Herzmuskel.* Mittelstarke Sklerose der größeren und mittleren Arterien. Zahlreiche kleinere perivasculäre Narben. Herdförmige, feintropfige Verfettung der Muskulatur. Mäßiger Lipofuscin gehalt.

*Aorta.* In der Bauchaorta typische geschwürige Atheromatose der Intima mit Einbruch in die Media und stellenweise Zerstörung der *Elastica interna*. In der Tiefe mehrfach größere Atheromhöhlen mit Ausfällung doppelbrechender Cholesterinkristalle. Partielle hyaline Umwandlung der Intima mit Kalkeinlagerungen. Nichtdoppelbrechende Verfettung der Endothelzellen und der Bindegewebszellen. Mäßige lipoide Durchtränkung der Saftspalten. Stellenweise Verbreiterung der elastischen Elemente. Auch in der Brustaorta starke Atheromatose mit Geschwürsbildung. Starke Verfettung der Histiocyten in Intima und *Adventitia*. Einzelne Rundzellansammlungen um die *Vasa vasorum*. Stellenweise mehrreihige, beetartige Wucherung geschwollener Endothelzellen mit starker Verfettung, aber nur geringer Doppelbrechung.

*Herzkranzarterien* (alter thrombotischer Verschluß im Anfangsteil der *Arteria coron. circumfl. sin.*). Bereits weitgehend organisierte Thrombose auf dem Boden einer Xanthomatose. *Elastica interna* und *externa* sind fast gänzlich gut erhalten. Subendothelial findet sich eine etwa halbmondförmige Wucherung geschwoller und stark verfetteter Endothelzellen bis zur Ausbildung typischer Schaumzellen in den äußeren Lagen. Starke Doppelbrechung. Stellenweise noch deutliche

Abgrenzung gegen den Thrombenrest durch eine Endothellage. Um diese rein subendotheliale Schaumzellwucherung liegt nach außen in der Intima eine dickere, bogenförmige Schicht hyalinen Bindegewebes. Hier keine Verkalkung.

*Nebenniere.* Auffallend geringer Lipoidgehalt der Rinde. Einzelne kleine doppelbrechende Zellen im Bereich der Rindenmarkgrenze und um einzelne Arterien. Starke Verfettung der Lymphgefäßendothelen. Sudanpositives Plasma in den Gefäßen wie in allen Organen.

*Schilddrüse.* Das Schilddrüsengewebe zeigt außer einer Druckatrophie um die Adenomknoten keinerlei Besonderheiten. Die zwei xanthomatös umgewandelten Adenomknoten lassen zusammenhängende Partien Schilddrüsengewebes nur in einzelnen Randpartien erkennen. Hier finden sich deutlich die Zeichen einer Basedowisierung: hohes, teilweise mehrzelliges Epithel, verschieden starke Kolloidfärbung mit Vacuolenbildung, vereinzelt interstitielle Infiltrate, stärkere Epitheldesquamation und mehrfach auch Erythrocyten im Lumen der Follikel. Bis auf diese Randabschnitte sind die Adenomknoten völlig mit typischen doppelbrechenden Schaumzellen ausgefüllt (Abb. 7). Dazwischen finden sich immer wieder vereinzelt komprimierte Follikelreste. Die Schaumzellwucherung scheint interstitiellen Ursprungs zu sein. Mehrfach finden sich große abgeschlossene Herde, die von einem schmalen endothelialartigen Saum umgeben werden. Innerhalb dieser Herde kommen frischere Blutungen oder ältere Blutungsreste vor. Die Schaumzellen sind häufig in größeren Partien gänzlich nekrotisch zerfallen. Gerade in der Umgebung solcher Nekrosen zeigen die Kerne Gerüst- oder Kernwandhyperchromatose bis zur Totalhyperchromatose. Vielfach auch bereits Bilder volliger Karyorhexis neben Symplasmen von Schaumzellen bis zu 13 Kernen. In einigen dieser größeren, endothelialartig ausgekleideten Räume finden sich lediglich nur noch Kerntrümmer in einem doppelbrechenden, diffusen Lipoidgemisch mit zahlreichen ausgefallenen Cholesterinkristallen. Eine Siderose findet sich nur in den Schaumzellen der Umgebung dieser nekrotischen Partien. Auch in der Umgebung von frischen und älteren Blutungen findet sich eine stärkere Siderose des Schaumzellprotoplasmas. Je lipoidreicher eine Schaumzelle, desto eisenärmer. Mit zunehmender Größe der Schaumzellen wird der Eisengehalt immer feinkörniger und gruppiert sich deutlich um die kleinen Lipoidtropfen im Protoplasma. Stärkste Siderose der Bindegewebsszellen des Interstitiums vornehmlich im Randgebiet der Adenomknoten. Auch die Epithelen der wenigen erhaltenen Drüsenanteile zeigen eine feinkörnige, gleichmäßige Siderose, die sich etwa ringförmig nur in den lumennahen Abschnitten der Follikelepithelen findet. Im Follikellumen liegen desquamierte Epithelen mit starker Siderose und Kernpyknose. Auch die endothelialartigen Zellen, die die größeren Xanthomzellhaufen umschließen, sind siderotisch. Der Kolloidstrumenanteil ist völlig eisenfrei. Erhebliche Arteriosklerose. Vorwiegend Intimaverdickung mit partieller Zerstörung der Elastica interna. Vereinzelt auch stärkere Adventitiauwucherung. Eine größere Arterie zeigt ein mächtiges subendotheliales, lipoidreiches Schaumzellpolster, das zu einer Einengung des Lumens auf annähernd ein Viertel des Ursprünglichen geführt hat. Elastica interna und externa sind hier großenteils erhalten. Außerdem findet sich am gleichen Gefäß starke Verfettung und Schwellung der Adventitzzellen bis zur Ausbildung typischer doppelbrechender Schaumzellen.

*Leber.* Mäßige zentrale Stauung mit beginnender Atrophie und geringer feintropfiger Leberzellverfettung von vorwiegend zentralem Typ. Feintropfige, sudanpositive Fettfüllung der Capillaren, besonders zentral ausgeprägt. Starke Schwellung der KUPFFERSchen Sternzellen mit erheblicher Phagocytose von Erythrocyten. Mittelstarke, vereinzelt doppelbrechende Verfettung derselben und schwere Siderose. Stärkere Siderose auch der gesamten Capillarendothelen. Geringe

feinkörnige Siderose der peripheren Leberzellen. Auch die Siderose der Capillarwandungen und besonders der Sternzellen ist in der Läppchenperipherie am stärksten ausgebildet. Geringer Lipofuscingehalt der Leberzellen. Einzelne doppelbrechende Schaumzellen in lockerer bandförmiger und haufenförmiger Anordnung unter der Kapsel, wahrscheinlich vom Lympgefäßendothel ausgehend. Sonst keine xanthomatösen Veränderungen.

*Milz.* Erhebliche Wucherung der Pulpazellen. Stärkere Phagocytose. Wenige, relativ kleine Sinusknötchen. Unter der Kapsel liegen in breiter, bandförmiger Anordnung meist einkernige doppelbrechende Schaumzellen, die auch in unregel-

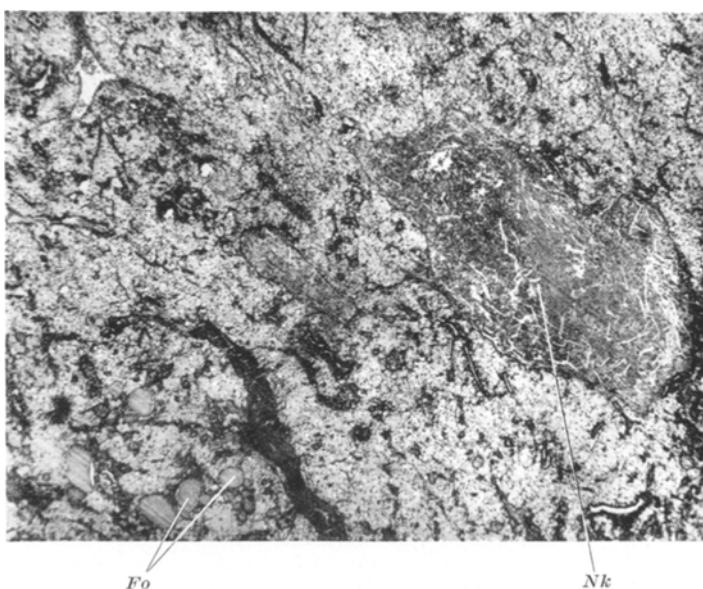


Abb. 7. Schilddrüse (HE), 30fache Vergrößerung. Übersichtsbild eines xanthomatösen Schilddrüsenadenoms mit einzelnen Follikelresten (Fo). Bei Nk herdförmige Nekrose mit Ausfallung von Cholesterinkristallen.

mäßiger Weise die gesamte Pulpa durchsetzen. Um die mittleren und kleineren Arterien, besonders aber um die Follikelarterien liegen breite Ringe großer typischer Schaumzellen, die anscheinend aus der gewucherten Adventitia hervorgehen (Abb. 8). Schwellung der Musculariszellen in den mittleren und kleineren Arterien. Hyalinose mehrerer Follikelarterien. Intimahyperplasie der mittleren und größeren Arterien. Subendothiale Wucherung geschwollener lipoidhaltiger Zellen bis zur Ausbildung typischer Schaumzellen in allen Entwicklungsstadien meist an den größeren Arterien. Stellenweise bereits erhebliche Lumeneinengung durch diese beetartigen Zellwucherungen. Stärkste Siderose der Pulpazellen und Sinusendothelen. Follikel völlig eisenfrei. Geringe Siderose der Schaumzellen. Meist einkernige, mehrfach aber auch zwei- bis dreikernige Schaumzellen. Keine Schaumriesenzellen. Der meist exzentrisch liegende Zellkern ist oval oder unregelmäßig vielkantig und nimmt etwa  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{12}$  des Zelleibes ein. Mehrfach Kernpyknose. Starke Doppelbrechung fast aller Schaumzellen.

*Trachea.* Unter dem Flimmerepithel liegt in etwas unregelmäßiger Anordnung eine zwei- bis dreireihige, bandförmige Schicht doppelbrechender größerer Zellen,

die aber noch nicht die Größe der typischen Schaumzellen erreichen. Wahrscheinlich sind es geschwollene, lipoidreiche Lymphgefäßendothelien. Partielle Verfettung der Knorpelzellen.

*Hauptbronchus.* Kleinzellige Infiltration der Submucosa. Leukocyten im Lumen. Gleichmäßige basale und vorwiegend lumennahe Verfettung der Bronchialepithelien. Unregelmäßig dichte, ringförmige Schicht zumeist doppelbrechender Schaumzellen unter dem Schleimhautepithel. Dichte Umlagerung der peribronchialen Lymphknötchen und der Gefäße mit Schaumzellen. Im Interstitium der Schleimdrüsen mehrfach doppelbrechende Schaumzellbildung. Geringe Anthrakose.

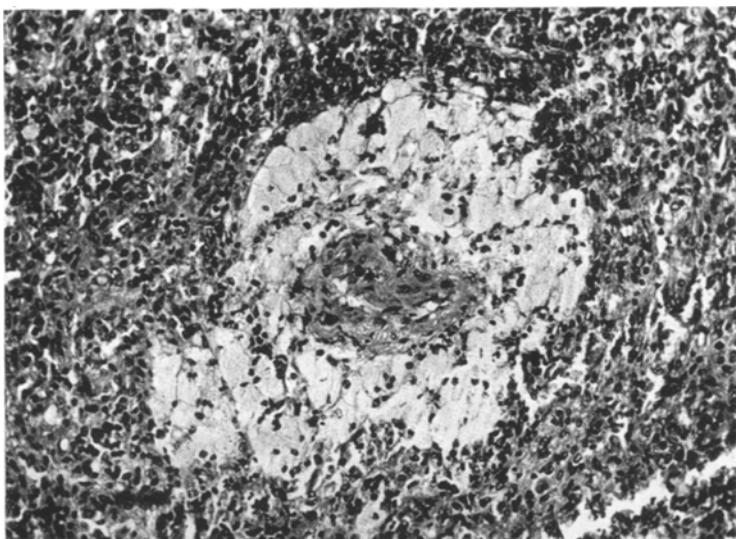


Abb. 8. Milz (HE), 200fache Vergrößerung. Ringförmige Schaumzellwucherung von der Adventitia einer Follikelarterie aus. Schwelling der Musculariskerne. Hyalinose der Intima.

Partielle Verfettung der Knorpelzellen. Die perivasculären Lymphbahnen sind erweitert und völlig mit tief orange gefärbten (Sudan) Fetttröpfchen und doppelbrechenden Schaumzellen ausgefüllt. Auch im Lumen der mittleren und vor allem der kleineren Bronchien findet sich reichlich fein- und großtropfiges, teilweise doppelbrechendes Fett. Weitgehende Ateletkase des anliegenden Lungengewebes.

*Lunge.* Schwere Bronchiektasen mit chronischer, teilweise geschwüriger Bronchitis. Partielle Kollapsinduration. Chronisch-pneumonische Infiltration neben konfluierenden, teilweise abszedierenden Bronchopneumonien der Unterlappen. Ringförmige lipoidreiche Schaumzellansammlungen um alle Bronchien, in deren Lumen neben Leukocyten vielfach auch siderofere und lipoidhaltige große Zellen vorkommen. Auch im Lumen der Alveolen finden sich reichlich derartige Zellen; im Interstitium und zwischen den etwas geschwollenen, aber sonst unauffälligen Alveolarepithelien kommen stark siderofere Zellen vor (eingewanderte Histiocyten?). Daneben finden sich im Interstitium und um die meisten Gefäße, sowie um die erweiterten Lymphgefäße reichlich typische Schaumzellen. Diese zeigen vor allem perivasculär eine mäßige Siderose. Das Eisenpigment liegt auch hier straßenartig in feinkörniger Anordnung um die tröpfchenförmigen Lipoidmassen. Geringe Anthrakose der subpleuralen Histiocyten, meist zusammen

mit Fettspeicherung. Die Capillaren enthalten überall stark sudanpositive fein- und mitteltropfige Fettmengen, ähnlich dem Bild einer echten Fettembolie. Die erweiterten Lymphgefäße sind besonders subpleural neben doppelbrechenden Schaumzellen mit mittel- und großtropfigen Fettmassen gefüllt. Verfettung und Schwellung der Lymphgefäßendothelen. Sudanpositives Plasma besonders in den Arterien, in denen sich Blutkörperchen kaum differenzieren lassen, da der Inhalt der Gefäße sich diffus gleichmäßig mit Fettfarbstoffen anfärbt. Herdförmige Intimapolsterbildung der mittleren und größeren Arterien. An einzelnen mittelgroßen Arterien typische xanthomatöse subendothiale Zellwucherungen von

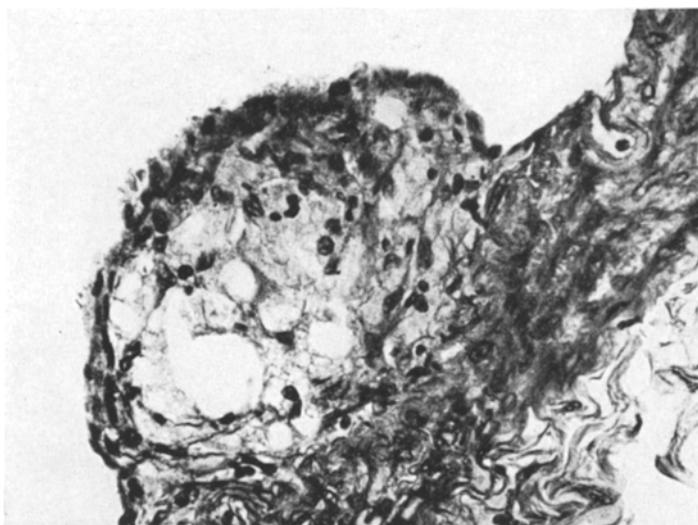


Abb. 9. Lungenarterie (HE), 400fache Vergrößerung. Polsterartige subendothiale xanthomatöse Schaumzellwucherung.

flacher, beetartiger, lokaler Schwellung lipoidhaltiger Endothelzellen bis zur Ausbildung regelrechter doppelbrechender Schaumzellpolster (Abb. 9). Elastica interna und externa auch hier gut erhalten.

*Paratrachealer Lymphknoten.* Unspezifische akute Lymphadenitis. Erweiterung der Sinus mit Wucherung und stärkerer Desquamation der Endothelzellen. Keine Wucherung der lymphatischen Substanz. Reichliche Phagocytose von Erythrocyten. Bandförmige, gleichmäßige Schwellung und starke, gering doppelbrechende Verfettung der subkapsulären Lymphgefäßendothelen, im stärkerem Grade auch im Randgebiet der Sinus. Die zellreiche Lymp ist stark sudanpositiv und enthält reichlich Fett in mittel- und großtropfiger Form. Starke Schwellung und Verfettung der Reticulumzellen mit geringer Doppelbrechung (Abb. 10). Geringe Siderose und Anthrakose. Ähnliche Befunde auch in den Bifurkationslymphknoten. Jedoch ist hier der Lipoidreichtum und die Schwellung der Reticulumzellen noch stärker ausgeprägt.

*Gaumenmandel.* Um die Lymphocytensäume der Krypten und der Oberfläche liegen in annähernd bandförmiger Anordnung große doppelbrechende, lipoidreiche Schaumzellen. Die wenigen erhaltenen kleinen Lymphfollikel zeigen in ihrer Umgebung eine geringe Lipoidspeicherung der Bindegewebsszellen.

*Zungengrund.* Zahlreiche größere typische Schaumzellherde am Rand der Zungenbälge, teilweise auch deutlich um kleinere Gefäße gelagert. Zwei- bis dreireihige bandförmige Schaumzellherde mit starker Doppelbrechung, auch direkt unter dem Plattenepithel.

*Ösophagus.* Gleichmäßige, drei- bis achtreihige Lage typischer Schaumzellen in der Tunica propria, direkt unter dem Plattenepithel. Meist einkernige, seltener zweikernige Formen. Starke, wenig doppelbrechende Verfettung der Lymphgefäßendothelien in den Papillen und der Submucosa. Mehrfach Schaumzellen im Lumen der Lymphgefäß (Abb. 11).

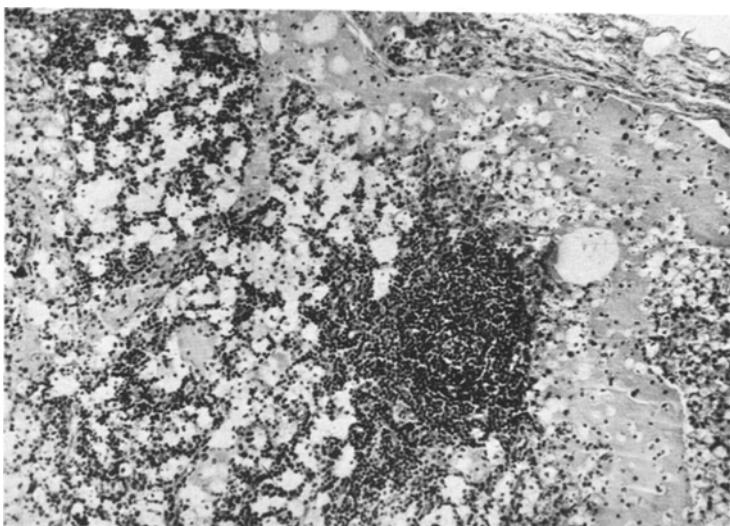


Abb. 10. Paratrachealer Lymphknoten (HE), 120fache Vergrößerung. Starke Schwellung lipoidhaltiger Reticulumzellen und Sinusendothelien. Unspezifische Lymphadenitis.

*Darm.* Überall normales Schleimhautrelief. Plasma in den Gefäßen wie überall sudanpositiv. In kleineren Venen mehrfach mittel- und großtropfiges Fett. Typische doppelbrechende Schaumzellen finden sich vorwiegend im unteren Ileum, hier meist am Boden PEYERScher Haufen. Stärkere Verfettung der Lymphgefäßendothelien. Dickdarm und Netz unauffällig.

*Niere.* Mäßige Arteriosklerose. Intima- und Adventitiawucherung der mittleren Arterien. Einzelne kleine sklerotische Rindenarben. Tubulo- und in geringerem Grade auch Glomerulonephrose in wechselnder Stärke. Schwellung der Glomerulusendothelien. Teilweise Verklumpung der Glomerulusschlingen und unscharfe Begrenzung derselben. Keine Kernvermehrung. Die Tubulusepithelien sind meist geschwollen, vereinzelt haben sie aber auch ein flaches, regeneratorisches Epithel. In den tieferen Abschnitten der Nephrone trifft man häufiger auf kompakte hyaline Zylinderbildungen in den Lichtungen. Stärkere feintropfige Verfettung der Epithelien der Tubuli recti, deren Lumen reichlich feintropfiges Fett enthält. Das Interstitium in Mark und Rinden-Markgrenze ist vielfach von typischen, meist einkernigen Schaumzellen in einreihiger Anordnung durchsetzt. In der Rinden-Markgrenze finden sich, in annähernd regelmäßig herdförmiger Anordnung, die Lichtungen der Harnkanälchen mit einem scholligen, teilweise auch grobkörnigen Inhalt ausgefüllt, der sich mit Hämatoxylin-Eosin braunviolett und mit Sudan

hellbraun anfärbt. Die Epithelien dieser Harnkanälchen zeigen dabei einen völlig nekrotischen Untergang ihrer Kerne, während die Tubuli der nahen Umgebung klein und atrophisch sind. Auch sie zeigen bereits beginnenden Kernuntergang. Mehrere dieser Herde sind von einer ein- bis zweireihigen Lage doppelbrechender Schaumzellen umgeben (Abb. 12). — In einzelnen Abschnitten findet sich interstitiell eine kleinzellige, vorwiegend plasmacelluläre Infiltration mit Ausbildung weniger Nierenrindenabscesse. Die interstitiellen Bindegewebzellen sind in der Umgebung dieser entzündlichen Herde stark verfettet. Die Bindegewebzellen sind teilweise erheblich geschwollen, haben aber nur geringe Doppelbrechung und

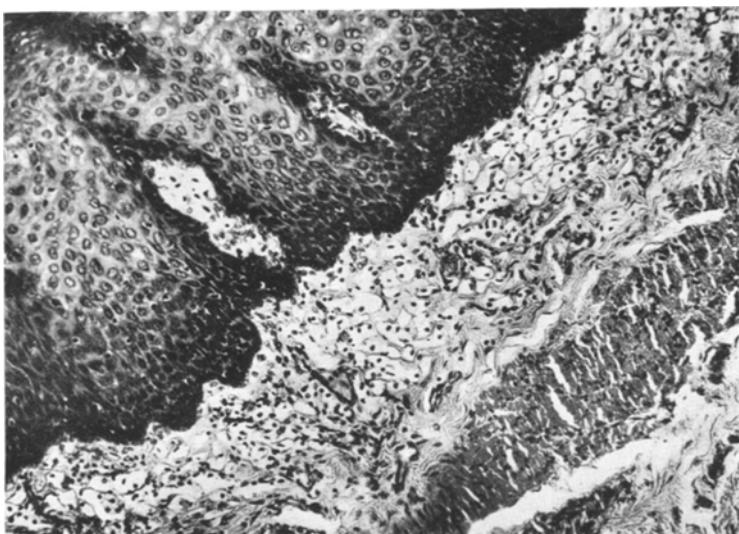


Abb. 11. Ösophagus (HE), 140fache Vergrößerung. Bandförmige Schaumzellage unter dem Plattenepithel.

erreichen auch nicht die Größe der übrigen typischen Schaumzellen im Mark und Rinden-Markgrenze. Auch die Tubulusepithelien in der Umgebung entzündlicher Herde sind erheblich verfettet. In ihrem Lumen enthalten sie hier mehrfach Leukocyten. Keine Siderose. Typische halbmondförmige subendothiale Schaumzellbildung in der Wand einer mittelgroßen Arterie des Markes.

*Harnblase.* Cystitis granulosa. Unter dem unauffälligen Epithel liegen stellenweise größere Haufen doppelbrechender Schaumzellen, die in den tieferen Abschnitten deutlich eine Lagerung um kleine Blut- und Lymphgefäße zeigen. Auch um die großen, subepithelial gewucherten Lymphknötchen finden sich größere Schaumzellherde, die nur vereinzelt von Lymphozyten durchsetzt sind.

*In Pankreas, Gallenblasenwand, Prostata, Hoden, Muskulatur und Dura* kein wesentlicher Befund.

*Knochen:* Wirbelsäule. Vorwiegend myeloisches Mark, starke diffuse Durchsetzung mit meist ausgereiften Plasmazellen. Stellenweise machen die Plasmazellen mehr als 50 % des Markes aus. Innerhalb dieses Plasmazellreichtums finden sich vielfach kleinere extravasale „Plasmaseen“, die meist von Erythrocyten, Leukozyten, Plasmazellen und Reticulumzellen dicht umgeben sind. Nicht selten kommen unregelmäßige Randeinkerbungen und Vacuolenbildungen dieser Plasmaseen vor. In den Abschnitten größerer Plasmazellreichtums besteht stärkere Porose. Teilweise

lassen sich nur noch Trümmer der Spongiosabälkchen erkennen. Inmitten der vorwiegend myeloischen Markzellen liegen lose verstreut zahlreiche Verbände typischer doppelbrechender Schaumzellen. Neben diesen gemischzelligen Partien kommen aber auch größere Herde reiner Schaumzellen vor, die lediglich von einzelnen Fettzellen und Reticulumzellen durchsetzt sind. Vielfach sind ganze Markräume nur von Schaumzellen durchsetzt. In diesen Partien findet sich gegenüber den vorwiegend plasmacellularären keine erhöhte Knochenresorption. Mehrfach ist eine Anlagerung größerer Schaumzellherde an Gefäßen zu erkennen. Die kleineren

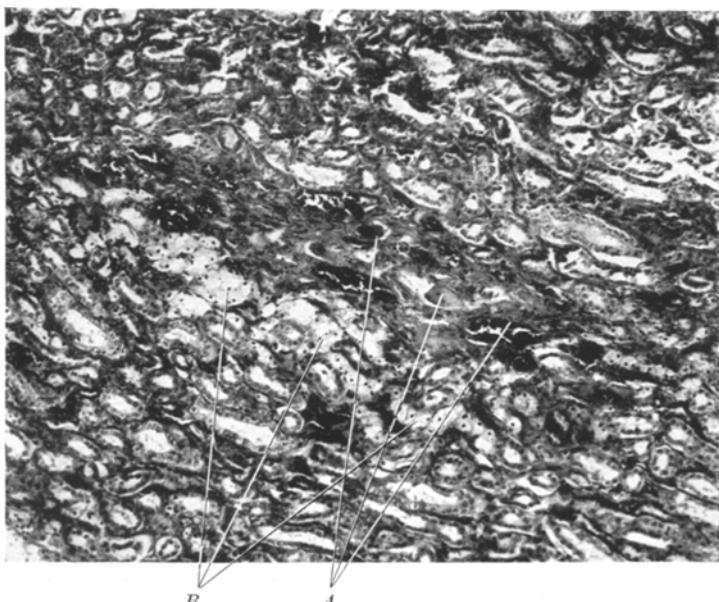


Abb. 12. Niere (HE), 100fache Vergrößerung. Lipoidhaltige Massen im Lumen von Harnkanälchen der Rinden-Markgrenze (A). Nekrose der Tubulusepithelien. Interstitielle Schaumzellbildung in der Umgebung (B).

Arterien zeigen eine mäßige hyaline Wandquellung. Amyloid-, Azan-, Kongorot- und Fibrinfärbung nach WEIGERT lassen weder in den Plasmazellen noch in den Plasmaseen Paraproteineinschlüsse erkennen. Lediglich mit der MASSONSchen Trichromfärbung kommen in einzelnen Plasmazellen blaugefärbte, granulaartige Einschlüsse im Plasma zum Vorschein.

*Femurmark (proximaler Anteil).* Regelmäßige Markanteile lassen sich nicht mehr erkennen. Statt dessen findet sich ein dichtes Netz wabenförmiger, sämtlich doppelbrechender Schaumzellen, das lediglich von Fettzellen durchsetzt wird. Mehrfach kommen größere Herde mit Symplasmen von Schaumzellen und völligem Zelluntergang mit Ausfällung größerer Cholesterinkristalle vor. Auch hier ist eine ringförmige Schaumzellwucherung um kleine Gefäße und Lymphgefäße erkennbar. Letztere sind vereinzelt von Schaumzellen ausgefüllt. Die Schaumzellen sind allermeist einkernig und haben eine exzentrische Kernlagerung. Die Kerne sind meist oval und vorwiegend in der Umgebung nekrotischer Herde total hyperchromatotisch. Ganz vereinzelt finden sich kleine Blutungen oder kleine Rundzellherde in das Gesamtbild eingestreut.

*Sternum.* Gleichartiges myeloisches und vorwiegend plasmacelluläres Markbild. Mäßige Eosinophilie. Der Plasmazellreichtum beträgt auch hier stellenweise über 50%. Dazwischen kommen überall typische xanthomatöse Schaumzellherde, teilweise von beträchtlicher Größe vor. Wiederum deutliche Gefäßanlehnung.

*Rippe.* Zellreiche myeloische und in geringerer Anzahl auch rote Blutbildungsherde. Die Plasmazellvermehrung ist hier nicht so ausgeprägt. Extravasale Plasmaseen kommen nur ganz vereinzelt vor. Keine Osteoporose. Auch Schaumzellen finden sich lediglich in sehr viel geringerer Anzahl in kleinen, nur lose



Abb. 13. Schädel (HE), 200fache Vergrößerung. Xanthomatöser Schaumzellherd in der Spongiosa um eine kleine Arterie.

zusammenhängenden Verbänden zwischen den myeloischen Markzellen. Reine xanthomatöse Herde kommen nicht vor. Wie in den Organen enthalten die kleineren Venen sudanpositive feintropfige Fettmassen.

*Schädel.* Vorwiegend myeloisches Mark. Neben hyperostotischen Abschnitten kommen Partien mit stark vermehrter Knochenresorption vor. In letzteren kommt der Plasmazellreichtum mit den extravasalen Plasmaseen deutlich zum Ausdruck. Zahlreiche Spongiosabalkchentrümmer. Mehrfach auch rote Blutbildungsherde. Neben gemischtzelligen Übergangsbildern finden sich auch größere, rein xanthomatöse Schaumzellherde, wiederum häufig in Anlehnung an Blutgefäße (Abb. 13). Adventitiawucherung kleinerer Arterien. Geringe Eosinophilie. Kirschkerngroßes Chondrom im rechten Felsenbein. Ausfall der Paraproteinfärbungen wie oben.

*Hypophyse.* Mäßige feinkörnige Verfettung im Interstitium der Adenohypophyse. Stärkere, teilweise doppelbrechende Verfettung der Histiocytten des Hypophysenstieles. Geringe feintropfige Verfettung der eosinophilen Zellen.

*Zentralnervensystem.* Die eingehende Untersuchung von Gehirn und Rückenmark, die hier nur im Auszug wiedergegeben werden kann, verdanken wir Herrn Professor Dr. JACOB und Herrn Dr. PYRKOSCH (Hirnanatomisches Institut der

Psychiatrischen Universitäts-Klinik, Hamburg-Eppendorf, Direktor: Prof. Dr. BÜRGER-PRINZ)<sup>1</sup>.

In der grauen und der weißen Substanz trifft man ubiquitär auf typische Schaumzellherde, die sich besonders schön mit van Gieson, Alzheimer-Mann und bei Silberimprägnation darstellen lassen, während die Nisslfärbung die Schaumzellkonturen nur blaß wiedergibt. Die Lage der Herde auch hier meist perivaskular; in den vorwiegend geschlossenen, traubenförmigen Herden liegen in der Regel 20—30 Schaumzellen zusammen, mitunter aber sind sie auch an der Peripherie locker verstreut (Abb. 14 und 15). Daneben sieht man stets einige protoplas-

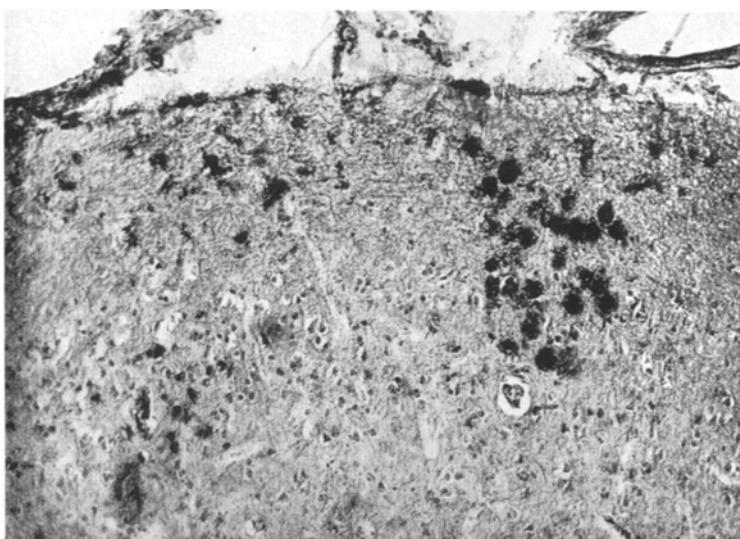


Abb. 14. Gehirn (Scharlachrot), 70fache Vergrößerung. Schaumzellansammlung in der Frontalrinde (Aufnahme: Hirnanatomisches Institut, Hamburg-Eppendorf).

matische Astrocyten mit mehr oder weniger ausgeprägter Kernblähung, die teilweise an ALZHEIMERSche Glia erinnert. Im Scharlachrotpräparat kommen neben leuchtend roten Tropfen mehr deckfarben-rotgelbliche Gebilde von mitunter büschelförmig-strahliger Struktur vor. Schließlich finden sich solche krystallin wirkende Strukturen von rein schmutzig-gelblicher Farbe, die doppelbrechend sind. Im Nilblaupräparat färben sich diese Ablagerungen im Gegensatz zu dem Fett in den Ganglienzellen (Preußisch-Blau) meist dunkelviolett an. Außerdem sieht man auch hier gelblich-schmutzig-farbene krystalliforme Ablagerungen. Es ist sehr auffallend, daß den im Fettbild so hervortretenden Ablagerungen keine deutliche Strukturänderung der Rinde im Nisslbild entspricht. So sieht man kaum einen herdförmigen Ausfall von Ganglienzellen. Nur bei stärkerer Vergrößerung werden meist perivaskuläre Wucherungen stark protoplasmatischer Glia zumeist in Gruppen von 3—4 Zellelementen (mitunter Gliarosenbildung) deutlich. Hingegen ist auf den ersten Blick nicht nur diese herdförmige, sondern auch eine

<sup>1</sup> Eine ausführlichere Darstellung und Besprechung der xanthomatösen Hirnveränderungen unseres Falles werden in Kürze VAN BOGAERT und JACOB in einer Arbeit über die Cholesterinosen des Zentralnervensystems an anderer Stelle veröffentlicht.

diffuse Wucherung protoplasmatischer Astrocyten besonders in den obersten 3 Rindenschichten vorhanden. Die Cholesterinherdbildungen in der Hirnrinde bevorzugen die oberen Rindenschichten der frontalen und occipitalen Partien. Selten ist ein subcorticaler Herd im Mark, häufiger im Pallidum und der Linsenkernschlinge. Im Rückenmark sind die Hinterstränge bevorzugt, aber auch an der Grenze von Vorderhorn und Seitenstrang kommen typische Schaumzellherde vor. Auch in den Markherden sind Schaumzellen und Astrocytenproliferationen deutlich. Durch die oft riesengroßen Schaumzellen wirkt das Gewebsbild bei der Nisslfärbung spongiös-wabig. Die Markscheidenbilder lassen dementsprechend

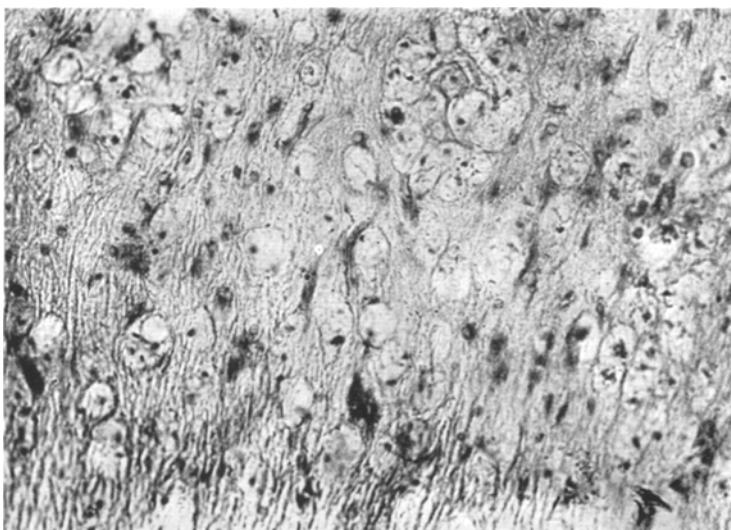


Abb. 15. Gehirn (Nisslfärbung, 240fache Vergrößerung. Dichter Schaumzeltherd im Ammonshorn (Aufnahme: Hirnanatomisches Institut, Hamburg-Eppendorf)).

eine Auseinanderdrängung der Fasern erkennen; darüber hinaus aber ist es zu einer Strangdegeneration, besonders in den Hintersträngen (vorwiegend GOLL) gekommen, die mit Faserzerfall zu Neutralfetten einhergeht. Die Silberimprägnierungen nach BIELSCHOWSKY, PERDRAU, VON BRAUNMÜHL und CAJAL lassen keinerlei Mesenchymatisation im Herdbereich erkennen. Die diffuse Astrocytenwucherung findet sich nicht nur in der Hirnrinde, sondern auch überall in den Stammganglien und der grauen Substanz des Rückenmarks. Es findet sich außerdem eine generalisierte Hyalinofibrose der Gefäße, sowie Adventitia- und Mediaverkalkung der Zahnkerngefäß mit einzelnen Infiltraten. Freie Pseudokalkablagerungen im Pallidum. Der Gefäßinhalt wie in allen Organen fettplasmatisch, mitunter jedoch leuchtend rot gefärbte Ausgüsse (Scharlachrot), die an das Bild einer echten Fettembolie erinnern. Neben den Schaumzellherden kommen an verschiedenen Stellen, meist in den unteren Rindenschichten um wandveränderte Gefäße, eindeutig vasalbedingte Erbleichungsherde vor, Etat-lacunaire-ähnliche Bilder im Pallidum. Ein größerer Nekroseherd, der das Gebiet eines ganzen Kleinhirnbäumchens umfaßt. Hier handelt es sich um eine zentrale cystische Nekrose im Reparationsstadium mit ausgeprägter Gliareparation und mottenfraßähnlichem Schwund der Körnerschicht in der Peripherie. Sehr schön in der Nachbarschaft der Nekrose eine Wabenbildung zwischen Körner- und Molekularschicht mit Ausfall der

Purkinjezellen, wohl als Ausdruck eines Ödemschadens. In anderen Partien des Kleinhirns findet sich in den Markkegeln eine Gewebsauflockerung mit Markscheidenschwund.

#### Pathologisch-anatomischer Gesamtbefund.

Stärkste Hyperlipämie. Mäßige Nephrose. Diffuse Plasmazellwucherung im Knochenmark. Multiple xanthomatöse Herde in Sternum, Rippen, Becken, Schädel und Wirbelsäule. Xanthomatöses proximales Femurmark mit einzelnen kleinen Blutungen. Xanthoma palpebrarum. Diffuse Xanthose der Haut. Xanthomatose der Milz und der Lymphknoten des Lungenabflußgebietes. Lymphangiosis xanthomatosa des Zungengrundes, des Pharynx, der Trachea und der Bronchien. Lymphangiosis xanthomatosa der Leber, der Milz und der Lungen. Xanthomatose der Lungen, der Ösophagusschleimhaut und der Dünndarmschleimhaut. Zahlreiche Xanthomherde beider Nieren. Xanthomatose der Harnblasenschleimhaut. Xanthomatöser Befall von Gehirn und Rückenmark mit generalisierter ALZHEIMERScher Gliawucherung. Xanthomatose der Brustaorta mit stärkerer Atherosklerose der Bauchaorta. Xanthomatose und Lipoidose der Pulmonalarterien sowie der Herzkranzarterien. In Organisation befindliche xanthomatöse Thrombose im Anfangsteil des Ramus circumflexus sin. Pflaumengroßes chronisches Herzwandaneurysma in der Hinterwand des linken Ventrikels. Einzelne kleinere Herzmuskelschwülen. Hypertrophie der linken Herzkammerwand. Endokardfibrose des linken Vorhofes. Dilatation der linken Herzkammer. Lungenödem. Schwere chronische zylindrische Bronchiektasenbildung beiderseits mit eitriger Bronchitis und Bronchiolitis. Chronische abszedierende Pneumonie beider Lungenoberlappen. Frischere fibrinöse Pleuritis beiderseits. Erguß in der linken Pleurahöhle ( $350 \text{ cm}^3$ ). Strangförmige Pleuraverwachsungen rechts. Substantielles Emphysem der Lungenoberlappen. Hypertrophie der Wand der rechten Herzkammer. Herdförmige interstitielle Nephritis mit einzelnen Nierenrindenabscessen beiderseits. — Schwere allgemeine Kachexie und Anämie. Starke Siderose der Milz, geringere der Leber. Fast völliger Lipoidschwund der Nebennierenrinde. Gallertatrophie des subcutanen, des perirenalen und des epikardialen Fettgewebes. Gallertatrophie des distalen Femurmarkes. Zwei tiefe, breit eröffnete Abscesse über der rechten Glutäalregion und an der Innenseite des rechten Oberschenkels. Ödem des rechten Unterschenkels. Mittelschwere allgemeine Atherosklerose. Stärkere Sklerose der Hirnbasisarterien. Kirschkerngroßer, cystisch umgewandelter Blutungsherd im linken Putamen und der rechten Kleinhirnhemisphäre (Hypertonus nach klinischer Angabe). Geringe flächenförmige, alte Blutungsreste an der Durainnenseite über der rechten Großhirnwölbung. Struma nodosa mit zwei haselnußgroßen xanthomatösen Adenomknoten beiderseits.

Zustand nach alter Appendektomie. Kirschkerngroßes Chondrom im rechten Felsenbein.

*Haupitleiden:* Essentielle Hyperlipämie mit generalisierter Xanthomatose der Organe, der Knochen und der Gefäße.

*Todesursache:* Kachexie, Pneumonie, Lungenödem.

#### Besprechung der Befunde.

Der makroskopische Sektionsbefund schien zu Beginn unserer Untersuchungen die klinische Diagnose einer atypischen Form der SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit zu stützen, obgleich die mannigfältigen schweren Störungen des Gesamtstoffwechsels überhaupt nicht in den bekannten Rahmen dieses Krankheitsbildes passen wollten. Erst die spätere eingehende histologische und chemische Untersuchung ließ uns diese Diagnose endgültig aufgeben. Wenn auch die außergewöhnliche Knochenbeteiligung unseres Falles die Diagnose Lipoidgranulomatose nahelegte, so führten doch vor allem zwei Faktoren zu einer klaren Abgrenzung, einmal das völlige Fehlen jeglicher granulomatösen Veränderungen und zum anderen das Ergebnis unserer chemischen Gewebsanalysen. Gerade bei der Klärung dieser diagnostischen Schwierigkeiten schulden wir Herrn Professor LETTERER unseren besonderen Dank für seinen wertvollen Rat und seine gütige Unterstützung.

Im Schrifttum der SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit weisen sämtliche Autoren, wenigstens von pathologisch-anatomischer Seite, auf das gleichzeitige Auftreten granulomatöser und lipoidzelliger Bilder hin, wobei sie allerdings unterschiedlicher Ansicht über das Primäre dieses Vorganges sind. Noch heute streiten die Anhänger einer primären spezifischen Granulomatose (CEELEN, CHESTER, GERSTEL, HEINE, LETTERER, SIEGMUND, WÄTJEN u. a.) mit den Vertretern der primären Stoffwechselstörungstheorie (BÜRGER, CHIARI, PICK, ROWLAND u. a.). Besonders LETTERER ist immer wieder auf Grund des typischen granulomatösen Charakters, der seiner Meinung nach das Primäre dieses Krankheitsgeschehens darstellt, für eine klare Abgrenzung von den Lipoidosen eingetreten. BÜRGER dagegen erklärt diese Granulome als sekundäre reparative Gewebsreaktion auf lokale oder allgemeine Cholesterin-anreicherungen und sieht keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen Lipoidgranulomatose und Lipoidose bzw. Xanthomatose.

Auch unsere chemischen Untersuchungsergebnisse lassen charakteristische Unterschiede zur Lipoidgranulomatose erkennen. Der chemischen Analyse wurden Teile aus Nebennieren, Lungen, xanthomatösem Femurmark und den lipoidzellig infiltrierten Schilddrüsenadenomen nach folgendem Vorgehen unterzogen:

Die formalinfixierten Organteile wurden mit sauberem Seesand verrieben und mit Alkohol getrocknet. Nach dem Abdampfen des Alkohols

Tabelle 4. Prozentualer Lipoidgehalt der Frischsubstanz.

Organ	Phosphatide	Freies Cholesterin	Ester-cholesterin	Gesamt-cholesterin	Normal-Gesamt-cholesterin
Nebenniere . . .	0,57	0,83	0,35	1,19	4,01
Lunge . . . . .	0,29	3,28	1,13	4,41	0,33
Femurmark . . .	0,32	13,25	4,58	17,83	0,42
Schilddrüse . . .	0,37	13,95	3,82	17,77	—

wurde der Organbrei im SOXLETH-Apparat mit Äther extrahiert. Aus dem Ätherextrakt wurden nach der oben angegebenen Methodik bestimmt: A. Die Gesamtlipoide. B. Gesamtcholesterin. C. Cholesterinester. D. Freies Cholesterin. E. Phosphatide.

Eine Kontrolle der verwendeten Formalinflüssigkeit ergab, daß lediglich Spuren von Phosphatid, aber nicht von Cholesterin, in Lösung gegangen waren. Das Ergebnis dieser Untersuchungen wird aus den Tabellen 4 und 5 ersichtlich.

Der starke Cholesterinreichtum unserer Organe kommt besonders deutlich beim Vergleich mit den Normalwerten (nach BÜRGER) zum Ausdruck. Nur in den Nebennieren finden wir auffälligerweise das Gesamtcholesterin auf ein Viertel des Normalen vermindert. Charakteristisch ist das starke Übergewicht des freien Cholesterins in allen Organen.

Besondere Bedeutung kommt dem quantitativen Verhältnis Estercholesterin : freiem Cholesterin zu. Es beträgt in Nebenniere 1:3,5, in Schilddrüse 1:3,7, in Lunge 1:3,0 und im Femurmark 1:2,9. Das normale Verhältnis wird in der Literatur allgemein mit 1:2 angegeben.

Zu ähnlichen Ergebnissen bei primärer essentieller Xanthomatose kamen HERRMANN und NATHAN, DIRSCHERL u. a., die ebenfalls ein erhebliches Überwiegen des freien Cholesterins (bis 1:4,7) angeben. Sonst ist ein derartiges Verhältnis nur noch bei den extracellulären Cholesterinosen (KERL-URBACH) bekannt.

Die SCHÜLLER-CHRISTIANSche Krankheit weist als wesentlichen Unterschied ein charakteristisches Übergewicht des Estercholesterins auf, das in zahlreichen chemischen Analysen von Lipoidgranulomen

Tabelle 5. Gesamtlipoidgehalt und seine prozentuale Zusammensetzung.

Organ	Gesamtlipoide auf 100 g		In Prozent der Gesamtlipoide		
	Frisch-substanz	Trocken-substanz	Phosphatide	Freies Cholesterin	Ester-cholesterin
Nebenniere . . .	2,88	13,26	19,9	28,9	8,22
Schilddrüse . . .	17,7	53,6	2,1	77,3	20,5
Lunge . . . . .	4,8	23,9	6,15	68,5	23,5
Femurmark . . .	49,8	81,25	0,66	26,7	9,2

durch ANDERS, BÜRGER, DIETRICH, EPSTEIN, KLEINMANN, THANNHAUSER u. a. gefunden wurde. ANDERS gibt für seinen Fall das Mengenverhältnis Estercholesterin : freiem Cholesterin mit 4:1 an, EPSTEIN mit 4,75:1 und KLEINMANN sogar mit 5,08:1. Lediglich BÜRGER fand in der Analyse eines cystischen (bluthaltigen!) Schädelgranuloms des Falles von KRAUSS und BARTH ein geringes Übergewicht des freien Cholesterins, nämlich 1:0,8.

Neue Anregungen geben jüngst die interessanten Untersuchungen von KUTSCHER und VRLA, die sie an Organen und Granulomen eines 13 Monate alten Kindes mit Lipoidgranulomatose (Fall ARNOLD) vornahmen. Die Knochengranulome enthielten bis zu 14,6% Gesamtcholesterin (Trockengewicht). Das Verhältnis des freien zum gebundenen Cholesterin schwankte zwischen 1:3,8 und 1:5,3. In den ältesten, cholesterinreichsten Granulomen war gleichzeitig auch das Übergewicht der Estercholesterine am stärksten ausgeprägt. Dagegen zeigten überraschenderweise die Frühstadien der Granulome des gleichen Falles ein gänzlich anderes Bild: Bei gegenüber der Norm vermindertem (!) Gesamtcholesteringehalt war das freie Cholesterin in einem Übergewicht, wie es etwa gesunden Gewebsverhältnissen entspricht. Da sich auch in den Organen in Menge und Verteilung des Cholesterins normale Verhältnisse fanden, lehnen die Untersucher eine primäre humorale Lipoid- oder Cholesterinstoffwechselstörung als Ursache der Lipoidgranulomatose ab. Sie glauben vielmehr, daß sich erst sekundär nach Bildung der Granulome eine celluläre Cholesterinstoffwechselstörung in der Weise entwickelt, daß den jungen Zellen der spezifischen Granulome entweder die intracellulär wirkende esterspaltende Esterase fehlt oder daß es zu einem intracellulären Auftreten der sonst nur extracellulär vorhandenen esterbildenden Esterase kommt.

Das starke Übergewicht des freien Cholesterins sichert ebenso wie das Fehlen wesentlicher granulomatöser Gewebsprozesse die Einordnung unseres Falles in die Gruppe der generalisierten essentiellen Xanthomatosen, und zwar ist er der Gruppe II, 2 (idiopathische Hyperlipämie der Erwachsenen mit sekundären Hautxanthomen) der THANNHAUSER-schen Klassifizierung der Lipoidosen zuzurechnen. Nach der BÜRGERSchen Einteilung gehört er zu den primären essentiellen Xanthomatosen mit vorwiegend visceraler (und ossaler) Lokalisation, ohne daß eine weitere Unterteilung möglich wäre. Er sprengt durch die Generalisierung der Xanthomgewebsentwicklung jede zu enge Klassifizierung. Das THANNHAUSER-sche Schema ordnet sowohl nach histologischen als auch nach blutchemischen Gesichtspunkten; und zwar erblickt es ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal im Vorliegen entweder einer isolierten oder doch ganz vorzugsweise Vermehrung des Cholesterins bei klarem Serum auf der einen Seite, im Bestehen einer grob manifesten

Hyperlipämie mit rahmigem Serum und einer starken Vermehrung des Neutralfettes bei vergleichsweise nur geringer (aber doch absolut oft beträchtlicher) Vermehrung der übrigen Lipoide andererseits, oder schließlich im Fehlen einer Störung des Blutlipoidspiegels. Blutchemisch gesehen sind hier wohl scharfe Abgrenzungen nicht immer möglich, zumal unter der Gruppe der Lipoidgicht (Gruppe I, A nach THANNHAUSER) Fälle mit stark erhöhtem Neutralfett ohne manifeste Hyperlipämie bekannt sind (so z. B. Fall BÜRGER mit einem Gehalt von 781 mg-% Gesamtcholesterin, 447 mg-% Phosphatiden und einem Gesamtfettgehalt von 3270 mg-%, das ist ein Neutralfettgehalt von 2052 mg-%); dem gegenüber zeigte der zu Gruppe II, 1 zu rechnende Fall OPITZ bei 264 mg-% Gesamtcholesterin, 358 mg-% Phosphatiden und einem Gesamtfettgehalt von 1800 mg-%, also 1178 mg-% Neutralfett eine stark manifeste Hyperlipämie. Das Fehlen sekundärer eruptiver Hautxanthome dürfte einer Zuordnung zur Gruppe II, 2 ebensowenig widersprechen, wie die anatomisch großartige Ausbreitung der Xanthomatose, die beispielsweise in ihrer vasculären Lokalisation ganz dem bei rein hypercholesterinämischen Xanthomatosen bekannten Bild entspricht.

Unter den vielen, meist noch ungelösten Fragestellungen, die dieser Fall aufgibt, seien folgende pathologisch-anatomische Probleme besonders herausgestellt:

1. Die mannigfaltige Lokalisations- und Entstehungsmöglichkeit der Schaumzellen.

2. Die xanthomatosen Gefäßveränderungen.

3. Die ausgedehnten xanthomatosen und diffus plasmocytären Veränderungen der Knochen bzw. des Knochenmarkes.

4. Die schwere essentielle Hyperlipämie.

5. Die direkte Fettausscheidung durch Lungen und Nieren.

1. Die *Histologie der Schaumzellen* ist in ihren Einzelheiten inzwischen so oft eingehend beschrieben, daß es sich erübrigkt, auf die typischen Formen unseres Falles nochmals näher einzugehen. Wir beobachten bei aller Vielfalt doch einige ständig wiederkehrende Lokalisationen:

a) Die Anlehnung an Gefäße und Bronchien.

b) Die Beziehung zum Lymphgefäßendothel.

Die breite kranzförmige Wucherung der Schaumzellen von der Adventitia kleiner Arterien aus sehen wir besonders schön im Knochen (Abb. 13) und an den Follikelarterien der Milz (Abb. 8). Ob diese Wucherung der Schaumzellen ihren Ursprung in mesenchymalen Adventitiazellen oder in den Lymphspalten der Gefäße nimmt, wagen wir nicht zu entscheiden. Stoßen wir doch unter Schleimhäuten, bindegewebigen Kapseln, in der Haut und den Organen überall auf eine

sichere Schaumzellentwicklung aus dem Endothel der Lymphgefäß. Letztere werden uns häufig überhaupt erst durch die charakteristische Schaumzellagerung sichtbar. Dies gelingt aber nicht in allen Organen, so daß wir mehrfach über die Herkunft der Schaumzellen im unklaren bleiben. So gelang es uns z. B. nicht, an Hand der reichlichen Schaumzellager im Interstitium der Nieren Lymphgefäß zur Darstellung zu bringen, geschweige denn eine ursächliche Verbindung zu ihnen nachzuweisen, wie es FRESEN bei einer entzündlichen Schrumpfniere mit Ausfällung von Lipoideiweißkrystallen gelungen ist. In unserem Fall läßt sich eine Entwicklungsmöglichkeit der Schaumzellen aus folgenden Zellarten erkennen:

1. Endothelzellen, 2. Reticulumzellen, 3. undifferenzierten Mesenchymzellen, wobei den ersteren und den letzteren die größere Bedeutung zukommt. Nicht alle Schaumzellen zeigen eine Doppelbrechung ihrer gespeicherten Lipoidmassen. Mehrfach findet sich auch eine Siderose der Schaumzellen. Mit zunehmender Größe der siderotischen Schaumzellen wird der Eisengehalt immer feiner und zeigt sich schließlich in ganz feinkörniger Lagerung um die zahlreichen Lipoidtröpfchen im Zellplasma.

LETTERER und ARNOLD haben bereits hervorgehoben, daß die Zellkerne der Schaumzellen früh zu degenerativen Veränderungen neigen. ARNOLD hat die verschiedenen Degenerationsformen der Kerne an einzelnen Schaumzelltypen ausführlich beschrieben und schematisch eingeteilt. Unsere Kernformen wären nach seiner Klassifizierung meist den Typen III—V zuzuordnen, d. h. wir finden pyknotische Kernveränderungen von der Gerüst- und Kernwandhyperchromatose bis zur Totalhyperchromatose. Eine Lappung der Kerne (Typ VI) kommt seltener vor. Riesenzellbildung (Typ VII) fand sich nur in Form von Symplasmen in Schilddrüse und Femurmark. Schaumriesenzellen vom Typ der Fremdkörperriesenzellen oder der Toutonschen Riesenzellen konnten wir nicht beobachten.

Mit dem Problem der Schaumzellentstehung hat sich LUBARSCH an Hand eines 1918 von ihm beschriebenen Falles einer generalisierten Xanthomatose bei einem 26jährigen Diabetiker — der Fall wurde später von seinem Schüler BROSS ausführlicher dargestellt — eingehend beschäftigt. Der Fall ähnelt im pathologischen Gesamtbild dem unseren in vielen Punkten. Neben einer schweren manifesten symptomatischen (?) Hyperlipämie fand sich eine Lymphangiosis xanthomatosa der Leber, der Milz, der Haut, des Wurmfortsatzes und zahlreicher Lymphknoten. Multiple Xanthome der Tonsillen, der Milz und der Nieren. Xanthomatöse Infiltration des Femurmarkes. Xanthomflecken in der Intima der Pulmonalarterien. Kleine xanthomatöse Infiltrate der Prostata und der Duodenalschleimhaut. Die Haut zeigte makroskopisch auch lediglich den Befund einer leichten, sicher nicht ikterischen Gelbfärbung, deren Entstehung sich erst mikroskopisch durch den Nachweis der Lymphangiosis xanthomatosa erklärte. LUBARSCH führt die Wucherung der Lymphgefäßendothelen und der Bindegewebszellen mit

Schaumzellbildung letztlich auf den Fremdkörperreiz der Fettstoffe zurück, die sich mit ihren Zerfallsstoffen in den Lymphbahnen anhäufen und zu einer Stromverlangsamung führen. Vorbedingung ist seiner Meinung nach eine Fettstoffwechselstörung, die meist eine Cholesterinämie im Gefolge hat. SCHAAF bestreitet auf Grund seiner Tierversuche eine größere Bedeutung der Cholesterinämie und hält nur eine anormale Zusammensetzung des Gesamtblutfettes für wesentlich. Das würde also eine Verschiebung des Cholesterinesterquotienten oder eine Konzentrationsveränderung der Phosphatide voraussetzen. Da wir diese beiden Möglichkeiten während der klinischen Kontrolle im Blute nie wesentlich feststellen konnten, möchten wir doch der schweren Hypercholesterinämie (bis zu 900 mg-%) unseres Falles neben der manifesten Hyperlipämie eine gewisse Bedeutung für die Ausbildung der generalisierten xanthomatösen Veränderungen beimessen.

Die von LUBARSCH beobachtete Bildung echter Fremdkörperriesenzellen innerhalb xanthomatöser Abschnitte ließ unser Fall gänzlich vermissen, doch fällt uns bei beiden Fällen eine interessante Parallel auf: das ist die bevorzugte Schaumzellbildung an entzündlich veränderten Organen. LUBARSCH erwähnt das gleichzeitige Vorhandensein einer chronischen, teilweise exsudativen Tuberkulose in Lungen, Lymphknoten, Nieren und Femurmark. Besonders in den Nieren und im Femurmark waren die Tuberkel von Schaumzellen umgeben. Die stärkste xanthomatöse Infiltration sah er am Wurmfortsatz, der eine chronische Entzündung mit ausgedehnten Verwachsungen aufwies. Auch in der schaumzellreichen Leber bestand eine chronisch-entzündliche Induration. Ein derartiges Zusammentreffen entzündlicher Veränderungen mit reichlicher Schaumzellbildung wird in unserem Fall besonders deutlich in den unspezifisch entzündlich veränderten Lymphknoten des Lungenabflußgebietes, die allein unter den Lymphknoten xanthomatösen Befall zeigen. Auch die lipoidzellige Infiltration der chronisch entzündlich veränderten Bronchien, Lungen, Nieren und Harnblasenschleimhaut muß unter diesem Gesichtspunkt erwähnt werden. In Ergänzung zu LUBARSCH möchten wir weniger der lokalen Lymphstauung die alleinige, ausschlaggebende Bedeutung beimessen als vielmehr einer lokalen Stoffwechselstörung, die durch entzündliche Vorgänge ausgelöst sein kann. Diese Ansicht findet eine Stütze in der Beobachtung, daß wir eine stärkste xanthomatöse Infiltration nicht nur im entzündlich veränderten Gewebe finden, sondern auch an Orten lokaler Stoffwechselstörung ohne entzündliche Ursache (z. B. die weitgehend xanthomatöse Umwandlung unserer basedowifizierten Schilddrüsenadenome). Ob hierzu auch das Knochensystem mit seiner diffusen plasmacytomartigen Durchsetzung gerechnet werden kann, läßt sich bei der Einmaligkeit dieser Beobachtung lediglich als interessante, aber nicht zu entscheidende Frage aufwerfen. Grundsätzliche Vorbedingung für ein generalisiertes Auftreten xanthomatöser Veränderungen bleibt eine primäre oder sekundäre Störung des allgemeinen Fettstoffwechsels.

SIEGMUND und später auch FROBOESE u. a. sahen lokale Lipoidzellbildungen ohne nachweisbare allgemeine Fettstoffwechselstörung in der Milz bzw. in der Darmschleimhaut und dachten bereits an „eine Entgleisung im örtlichen Zellstoffwechsel und Fermentgeschehen bei der Veresterung der Fette“.

2. Besondere Bedeutung kommt unseren *xanthomatösen Gefäßveränderungen* zu. Die subendothelialen lipoidhaltigen Zellwucherungen im Brustteil der Aorta und an einzelnen Arterien der Lungen, der Milz und der xanthomatösen Schilddrüsenadenome, die wir neben einer mittelschweren allgemeinen Atherosklerose vorfinden, lassen sich nur im Sinne einer Gefäßxanthomatose erklären. Ausgehend von einer flachen, beetartigen Wucherung und Schwellung der Endothelzellen kommen alle Stadien bis zur Ausbildung stenosierender lipoidreicher Schaumzellpolster vor. Der beschriebene ältere thrombotische Verschluß der linken Herzkranzarterie auf dem Boden xanthomatöser Intimaveränderungen mit der Ausbildung eines Herzwandaneurysmas stellt nur eine der möglichen lebensbedrohlichen Folgen dar.

So berichten CRANSTONE und LOWE über einen plötzlichen Todesfall durch Abriß xanthomatöser Herzklappen. SIEGMUND fand ebenfalls bei zwei 5jährigen Brüdern, die plötzlich verstorben waren, neben einem xanthomatösen Befall der Haut, der Herzklappen und der Brustaorta ein Herzspitzenaneurysma, das durch stenosierende xanthomatöse Intimapolster der Herzkranzarterien entstanden war. Über einen gleichartigen Befund an einem 28jährigen, plötzlich verstorbenen Mann berichtete FRANZ. Auch hier hatte sich bei allgemeiner Xanthomatose mit bevorzugtem Befall der Gefäße ein Herzspitzenaneurysma auf gleiche Weise ausgebildet. Diesen beiden Fällen, die durch die Folgen ihrer xanthomatösen Gefäßwandveränderungen dem unserigen besonders ähneln, sind noch die Fälle von HESS und SCHILDKAUS sowie von LEHSEN und KNAUSS an die Seite zu stellen. Auch von ihnen wurde ein xanthomatöser Intimabefall der Aorta, der Carotiden, der Pulmonalarterien, der Herzkranzarterien und der Mitrals beobachtet.

In allen diesen Fällen handelte es sich um xanthomatöse Wucherungen, die ihren Ursprung unter bzw. im Endothel nahmen. Die Aorta zeigte wie bei uns meist eine auffällige Bevorzugung des Brustteiles. Teilweise waren die Schaumzellherde sogar unter Zerstörung der elastischen Elemente in die Muscularis eingedrungen.

Neben diesen rein subendothelialen xanthomatösen Gefäßprozessen tritt in unserem Fall noch die generalisierte kranzförmige Schaumzellbildung in den äußeren Adventitiashichten der kleineren Arterien wesentlich häufiger hervor. Nur in der Schilddrüse sehen wir diese beiden verschiedenen Entwicklungsmöglichkeiten zusammen an demselben Gefäß ausgebildet.

3. Eine ganz besondere Problematik bieten die *Veränderungen des Knochenmarkes*. Hier finden sich neben rein xanthomatös umgewandelten Bezirken und gemischten Übergangsbildern auf weite Strecken Bilder, die sich in nichts von dem beim diffusen Plasmocytom Bekannten

unterscheiden. Diese gänzlich verschiedenen Veränderungen befallen die gleichen Knochen. Die Osteoporose ist stellenweise nur in den plasmocytären Abschnitten stärker ausgeprägt. Wenn auch morphologisch keine Zeichen nachweisbar sind, die eine Störung der Serum-eiweißbildung anzeigen, so keine RUSSELSchen Körperchen, keine stärkere Plasmazellvacuolisierung (dem meist negativen Ausfall der bereits von BRASS angewandten Färbungen zum Nachweis intra- und extracellulärer Paraproteine möchten wir in unserem Falle wegen der langen Lagerung der entkalkten Knochen in Formalin keine allzu große Bedeutung beimessen), so können dem doch einzelne klinische Daten entgegengesetzt werden, die auch bei insgesamt nicht erhöhtem und sogar erniedrigtem Serumeiweißspiegel eine Verschiebung des Serum-eiweißspektrums anzeigen dürften: die auffallend hochgradige Beschleunigung der Blutsenkung (bereits vor Bestehen einer stärkeren Anämie) und der stärkst positive Ausfall der Takata-Reaktion. Eine Fraktionierung der Serumeiweißkörper war nicht durchführbar; Bence-Jones im Urin nie nachweisbar. BRASS betont ausdrücklich, daß morphologisch faßbare Eiweißstoffwechselstörungen nur in einem gewissen Prozentsatz der Plasmocytomfälle vorkommen. Wenn wir noch auf die interstitielle Nephritis unseres Falles hinweisen, eine Veränderung, die auch BRASS häufig bei seinen zahlreichen Plasmocytomfällen sah, und schließlich betonen, daß der intravitale cytologische Sternalmarkbefund völlig dem eines Plasmocytoms gleicht, so ist die Zahl der Indizien groß, die auf das Vorliegen eines echten Plasmocytoms hindeuten.

Doch wenn auch APITZ erwähnt, daß das diffuse Plasmocytom gar nicht so selten sei und eben häufig nur mikroskopisch erkannt werden kann, so ist doch sein Zusammentreffen mit einer hyperlipämischen Xanthomatose einzigartig. Es rechtfertigt Zweifel an dem echten Plasmocytomcharakter unseres Falles und läßt die Frage aufwerfen, ob hier nicht innere Zusammenhänge vorliegen. Doch sei gleich betont, daß Beweise gegen das Zufällige der vorliegenden Kombination bei einem Einzelfall natürlich nicht erbracht werden können. — Nehmen wir die Überordnung eines Prozesses an, so ergibt sich aus unseren bisherigen Kenntnissen: Beim Plasmocytom sind unseres Wissens bisher Störungen des Lipoidstoffwechsels, insbesondere Hyperlipämien und Xanthomatosen nicht bekannt<sup>1</sup>.

CREMER beschreibt eine Reticulose mit osteolytischen Knochenherden bis zu Walnußgröße und BENCE-JONES-Eiweißkörper im Urin; der Pat. zeigte intra vitam eine Lipämie (Gesamtfett 648 mg-%, Gesamtcholesterin 355 mg-%), und bei der Sektion fand sich eine Verfettung und Xanthomatose der Leber; dabei wird

<sup>1</sup> *Anmerkung bei der Korrektur:* Inzwischen beschreibt HARTMANN beim  $\beta$ -Plasmocytom geringe bis mittelstarke Erhöhung des Serumcholesterins. [Dtsch. Arch. klin. Med. 196, 161 (1949).]

Schaumzellenbildung aus KUPFFERSCHEN Sternzellen beschrieben, diese „Schaumzellen“ entsprechen jedoch weder nach Beschreibung noch nach der Abbildung den bei Xanthomatosen gewöhnlich zu findenden Schaumzellen.

Die Deutung, die Plasmazellwucherung sei Ausdruck der gesteigerten Produktion grobdisperser Eiweißkörper, die als Lipoproteine dem Lipoidtransport dienen, wie sie auch HECKNER gibt, ist verführerisch und nicht von der Hand zu weisen. Aus der Literatur lassen sich für die Annahme eines solchen symptomatischen Plasmocytoms, wie man es dann fast nennen möchte, jedoch keinerlei Parallelen finden. Lediglich HÖFER beschreibt im Markpunktat eines Falles von SCHÜLLER-CHRISTIANScher Krankheit stellenweise eine Vermehrung von Plasmazellen und Reizformen, ein Befund, der jedoch weder quantitativ noch qualitativ mit dem unseren verglichen werden kann. Gerade bei Hyperlipämien und Hypercholesterinämien sind dergleichen Veränderungen nicht beschrieben. Auch ist eine wesentliche Erhöhung der Blutsenkung dabei nicht die Regel. — Wir werden uns für unseren Fall mit der Darstellung der Befunde begnügen müssen, um vielleicht später bei Bekanntwerden ähnlicher Fälle eine Klärung möglich zu machen.

4. Der schweren *Hyperlipämie*, die auch klinisch das eindrucks- vollste Symptom darstellte, kommt auch in der morphologischen Be- trachtung eine führende Rolle zu, doch können wir nicht einmal ent- scheiden, ob die generalisierten xanthomatosen Veränderungen der Hyperlipämie neben- oder untergeordnet sind. Ihrem Wesen nach müssen wir sie vorläufig noch als „essentielle Hyperlipämie“ ansprechen, was naturgemäß lediglich aussagt, daß wir über die zugrunde liegende Stoffwechselstörung und ihr anatomisches Substrat noch völlig im un- klaren sind. Jedenfalls kann aus den klinischen und anatomischen Untersuchungen das Vorliegen einer symptomatischen Hyperlipämie aus bekannten Ursachen, wie Alkoholismus, Diabetes mellitus, Leber- erkrankungen, chronische Nierenerkrankungen, Pankreatitis, Glykogen- speicherungs-krankheit, Intoxikationen usw. mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Derart eindrucksvolle Hyperlipämien finden wir im älteren Schrifttum meist im Gefolge des Diabetes mellitus erwähnt, und das auch nur in den Jahren vor Einführung der Insulinbehandlung. ADLER, B. FISCHER, MARCHAND, KUSSMAUL, LUBARSCH, ÜMBER u. a. berichten über klassische Fälle extremer Hyperlipämie, die wir aber bei dem damaligen Stand der chemischen Untersuchungsmög- lichkeiten und ihren gänzlich anderen Ursachen nur bedingt zum Vergleich heran- ziehen können. KUSSMAUL beschreibt sogar regelrechte hämorrhagische Infarkt- bildungen infolge einer schweren diabetischen Hyperlipämie.

Der eindrucksvolle makroskopische Befund unserer Hyperlipämie am Sektionstisch entspricht ganz den Schilderungen, wie sie uns HUEBSCHMANN, MARCHAND, LUBARSCH und BROSS gegeben haben. Auch sie erwähnen einen deutlich sichtbaren größeren Fettgehalt des Blutes aus dem rechten Herzen und den großen Venen, auf den noch bei der Frage der Fettausscheidung näher einzugehen sein wird. Das Plasma färbte sich in allen Organen diffus mit Sudan und Scharlachrot an. Der celluläre Charakter des Blutes kam lediglich in den Arterien etwas zum Ausdruck, während sich in den Venen meist nur ein gleich-

mäßig sudanpositiver Inhalt ohne celluläre Differenzierungsmöglichkeit fand. Die Capillaren enthielten das Fett besonders in den Lungen und im Gehirn häufiger in feintropfiger Form, ähnlich dem Bilde einer regelrechten capillären Fettembolie. Den stärksten Fettreichtum jedoch wies der schaumzellhaltige Inhalt der Lymphgefäß auf, der sich mit Sudan tief orange färbte.

5. Der schon makroskopisch sichtbar größere *Fettreichtum des venösen Blutes* lässt neben einem Fettausbau in den Lungen an die Möglichkeit einer direkten Fettausscheidung denken. In Frage kommen hier im wesentlichen die Lungen und die Nieren. Bereits RÖSCH und RIECKE (zit. nach B. FISCHER) beschrieben bei Hyperlipämie eine ständige Fettausscheidung im Urin. Bei unserem Patienten ließen sich im Urin Fettmengen bis zu 11 g am Tage nachweisen. Dem entspricht im mikroskopischen Bild die Füllung zahlreicher Tubuli recti mit feintropfigen Lipoidmassen. Welche Rolle in diesem Zusammenhang die zahlreichen herdförmigen Tubulonekrosen in der Mark-Rindengrenze der Nieren spielen, wagen wir nicht zu entscheiden.

Eine aktive Rolle der Lungen bei der Fettausscheidung beschrieb JECKELN bei einem 6jährigen Knaben mit leukämischer Lymphadenose: „Die Capillaren erscheinen weit und enthalten manchmal auf große Strecken zusammenhängende Lipoidmassen von einer feinbröckligen oder feinkörnigen Zusammensetzung, ähnlich Schotterbahnen. Auch im Lumen zellig erfüllter und besonders zellfreier Alveolen sieht man feinkörnige und bandartige lipoide Massen.“ Diese interessante Beobachtung deckt sich weitgehend mit der unserigen, bei der auch die Ödemflüssigkeit gleichmäßig erheblich fettdurchtränkt war. Klinisch wurde während der gesamten Beobachtungszeit Fett in wechselnder Menge im Sputum nachgewiesen.

Tierexperimentell zeigten JECKELN, ROGER, SEEMANN, WUTTIG u. a. eine Fettausscheidung der Lungen nach Injektion von Cholesterinöl, Milch und anderen fettreichen Stoffen. QUENSEL hält auf Grund seiner Untersuchungen an zahlreichen Lungen und Sputa gesunder Menschen sogar eine geringe physiologische Ausscheidung von Fettstoffen durch die Lunge für möglich. Während ROGER u. a. glauben, der unterschiedliche Fettgehalt des venösen und arteriellen Blutes beruhe lediglich auf einem fermentativen lipolytischen Abbau der Fette in der Lunge, möchten wir an Hand unseres Falles übereinstimmend mit JECKELN erneut auf die direkte Ausscheidungsmöglichkeit von Fettstoffen durch den Bronchialweg hinweisen.

Literaturangaben über Fälle, die als idiopathische Hyperlipämien des Erwachsenenalters angesehen werden können, finden sich in dem uns zugänglichen Schrifttum überhaupt nur spärlich. Rechnen wir hierzu als fraglich den angeführten Fall CREMER, so gehört sicher hierher ein von BERNHARD veröffent-

lichter Fall eines 29jährigen Mannes, bei dem jedoch nur ein klinischer Befund vorliegt. Weiter gehört wohl ein von DUSSO beschriebener (uns nur im Referat zugänglicher) Fall hierher, bei dem ein Krankheitsbild mit vegetativen und endokrinen Störungen und Hyperlipämie über 3 Jahre beobachtet wurde, und bei dem sich eine universelle hochgradige Xanthomatose und Bindegewebsproliferation fanden. Vielleicht ist auch der Fall von HERTZOG, ANDERSON und BEEBE (54jähriger Mann) in diese Gruppe zu zählen, der eine starke Anämie, eine Milzvergrößerung und eine ausgedehnte Cholesterinspeicherung im R.E.S., besonders in Milz und Lymphknoten, bei Freibleiben der Knochen zeigte, und der als atypische Form des SCHÜLLER-CHRISTIAN-Syndroms gedeutet wurde (über eine Hyperlipämie ist dem Referat nichts zu entnehmen). FABRIS berichtete über eine hochgradige Xanthomatosis der Haut und der inneren Organe bei einem Diabetiker, der nach 3jähriger Beobachtung an einer xanthomatösen Larynxstenose starb. Es hat sich wohl nicht um eine diabetische, sondern um eine idiopathische Hyperlipämie gehandelt. Eine Entscheidung hierüber ist bei dem oben bereits ausführlich besprochenen Fall von LUBARSCH nicht möglich, da eine klinische Beobachtung fehlt. Sicher unserem Fall an die Seite stellen möchten wir den von LEONHARD als „Seltener Fall von HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANScher Krankheit“ veröffentlichten Fall eines 58jährigen Mannes mit einer starken manifesten Hyperlipämie (Gesamtcholesterin 635 mg-%, Phosphatide 684 mg-%), einer Anämie von 32% Hb und einer Senkungsbeschleunigung von 165/168 mm. Röntgenologisch ließen sich kleinere osteolytische Herde in Schädel und Becken nachweisen. Die Sektion (keine Kopf- und Brustsektion) ergab eine geringe Leber- und eine starke Milzvergrößerung sowie in den Knochen „charakteristische Lipoidgranulome“. Histologisch fanden sich in Leber und Milz Blutbildungsherde, jedoch keine Speicherungserscheinungen, und in der Niere ein Ödem mit auffälliger Ablagerung fettiger Stoffe. Die Knochenherde wurden anscheinend nicht histologisch untersucht. Der Verf. kommt zu dem Schluß, daß, wenngleich dieser histologische Befund nicht typisch für HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSche Krankheit sei, so doch keinerlei Zweifel an der klinischen Diagnose dieser Krankheit bestehen könnten.

Unser Fall demonstriert eindringlich, wie berechtigt tatsächlich solche Zweifel hinsichtlich der klinischen Diagnose sind. Er zeigt, daß eine klinische Abgrenzung gegen den SCHÜLLER-CHRISTIAN unmöglich sein kann, wenn nicht gerade die starke Hyperlipämie gegen einen solchen verwertet werden muß. Bisher ist eine so manifeste Hyperlipämie beim SCHÜLLER-CHRISTIAN nicht beobachtet worden, lediglich BÜRGER beschreibt in einem Fall lipämisches Serum, jedoch mit der Bemerkung: „ein Stich ins Gelbliche“ einen sehr geringen Grad der Lipämie. — Weder röntgenologisch nachweisbare osteolytische Knochenherde, noch der makroskopische Befund „typischer Lipoidgranulome“, noch sogar der Gewebsschnitt des Sternalpunktats mit Xanthommassen sichern die Diagnose einer Lipoidgranulomatose. Zudem schienen in unserem Fall der röntgenologische Lungenbefund wie das beim SCHÜLLER-CHRISTIAN so charakteristische Auftreten einer Innenohrschwerhörigkeit diese Diagnose zu bekräftigen. Ausschlaggebend blieb die genaue histologische Durchuntersuchung.

Eine sichere Zuordnung einzelner wesentlicher klinischer Symptome zu dem Bild der hyperlipämischen Xanthomatose ist in unserem Fall

bei deren unlösbarer Verflechtung mit der plasmacellulären Knochenmarkveränderung nicht möglich, so vor allem nicht die der Anämie und Thrombopenie (für die Anämie spielt die hämorrhagische Diathese zweifellos auch eine beträchtliche Rolle). Der idiopathischen Hyperlipämie ist eine Anämie an sich nicht eigen; sie war jedoch im Fall LEONHARD mit seinem xanthomatösen Befall des Skeletsystems stark ausgeprägt; das Fehlen einer histologischen Untersuchung der Knochen läßt aber einen näheren Vergleich — ob nicht vielleicht auch eine Plasmazellwucherung bestand — nicht zu. Auch bei der von HERTZOG, ANDERSON und BEEBE beschriebenen generalisierten Xanthomatose, die jedoch das Knochensystem freiließ, fand sich eine schwere Anämie; bei der Lipoidgranulomatose ist sie keine Seltenheit. Maßgeblich für ihr Auftreten dürfte in manchen Fällen eine Hypersplenie, in den anderen der anatomische Befall des Knochenmarks sein, das eben im vorliegenden Fall zwei verschiedenartige Veränderungen — Xanthomatose und Plasmazellwucherung — aufweist.

Zweifellos beachtenswert erscheint in unserem Fall das klinische Syndrom von Cheilosis und Glossitis, das — zweimal — durch kleine parenterale Lactoflavingaben rasch zu fast völligem Rückgang gebracht werden konnte und nach Aussetzen dieser Medikation prompt rezidierte; es wird daher zwangslässig als Ausdruck eines Lactoflavinmangels (sog. Ariboflavinose) anzusprechen sein. Ungenügender Lactoflavin gehalt der Nahrung kann trotz der damals schlechten Ernährungsbedingungen ausgeschlossen werden: die Erscheinungen blieben bzw. rezidierten unter der gemischten Krankenhauskost; zudem ist ganz allgemein in Deutschland trotz äußerst schlechter Ernährungsbedingungen das Auftreten von alimentären Ariboflavinen nicht bekannt geworden. Bei der offensichtlichen Wirksamkeit kleiner parenteraler Lactoflavingaben sind in unserem Fall wahrscheinlich Resorptionsstörungen des Vitamins verantwortlich zu machen, über deren Ursachen kaum Vermutungen möglich sind. Störungen der Phosphorylierung, die nach VERZAR auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz zurückzuführen wären — anatomisch fand sich ja ein höchstgradiger Lipoidschwund der Nebennierenrinde —, sollten auch die Injektion nicht-phosphorylierten Lactoflavins unwirksam bleiben lassen; auch blieb die Gabe synthetischen Desoxycorticosteronacetats ohne Einfluß auf die Erscheinungen der Ariboflavinose<sup>1</sup>. — Die unter der Lactoflavinbehandlung jeweils auftretende auffällige Senkung des Blutfettspiegels ließ uns erst daran denken, der Ariboflavinose eine zentrale Stellung im Krankheitsgeschehen unseres Falles einzuräumen (ZEHNDER empfahl 1937 auf Grund theoretischer Überlegungen die Vitamin-B<sub>2</sub>-Behandlung der Lipoidosen). Wir möchten jedoch diesen Abfall des Blutfetts eher auf

<sup>1</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Kürzlich beschrieb ESSER Ariboflavinen bei reaktiven Reticulosen (Dtsch. med. Wschr. 1950, 706).

die zufällig zeitlich mit der Lactoflavin-Medikation etwa gleichlaufenden Fieberperioden zurückführen; die zeitliche Übereinstimmung ist hier noch strikter; zudem ist der Abfall nicht nur des Cholesterins, sondern aller Lipoid- und Fettfraktionen des Blutes im Fieber klinisch und auch experimentell bekannt (SCHRADE u. a.); auch in dem von CREMER beschriebenen Fall ging die Hyperlipämie im Zug einer Pneumonie zurück. Immerhin erscheint die Nachprüfung der Lactoflavinwirkung in entsprechenden Fällen wünschenswert. — Daß auch für das Schwinden von Cheilosis und Glossitis nicht die Lactoflavinbehandlung, sondern die Entwicklung eines fieberhaften Prozesses wesentlich war, ist jedoch nicht wahrscheinlich.

BÜRGER legt besonderen Wert auf die Feststellung von Störungen auch des Kohlenhydratstoffwechsels bei den essentiellen Lipoidosen und sieht in ihrem Nachweis bei der HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSchen Krankheit eine starke Stütze seiner Anschauung, daß letztere ihrem Wesen nach den übrigen Formen essentieller Xanthomatosen gleichzusetzen sei. Diese Kohlenhydratstoffwechselstörung findet ihren Ausdruck in erniedrigten Nüchternblutzuckerwerten und bisweilen in pathologischen Zuckerbelastungskurven. Auch in unserem Fall lagen die Nüchternwerte meist sehr niedrig; um so auffallender waren die am 21. und 23. 7. zu erhebenden Werte von 160 und 170 mg-%. Sie fallen gerade in die Zeit des niedrigsten Blutfettspiegels, so daß hier ein reziprokes Abhängigkeitsverhältnis wirksam zu sein scheint. Und doch möchten wir in der Deutung jedenfalls sehr zurückhaltend sein und die Blutzuckererhöhung vielleicht zu dem fieberhaften Zustand in Beziehung setzen (DEPISCH). Während der 2. Periode von Fieber und Blutfettabfall war keine Hyperglykämie nachweisbar.

Therapeutisch sind bei den essentiellen Hyperlipämien und Hypercholesterinämien von den einzelnen Untersuchern verschiedene Wege gegangen worden; meist wurde eine Beeinflussung durch Vitamine und Hormonpräparate versucht; Erfolge blieben diesen Behandlungsarten im allgemeinen versagt. Jetzt wird jedoch über günstige Erfolge mit Thyroxinmedikation berichtet (RAUSCH u. a.). In einem größeren Teil der Fälle wirkt sich die strenge Einschränkung in der Zufuhr tierischer Fette günstig aus, in anderen versagt auch sie völlig (LEONHARD, SCHMIDT); in unserem wurde die Hyperlipämie zu einem Zeitpunkt bemerkt, da die Fettzufuhr des Patienten aus Gründen der allgemeinen Ernährungslage unter der als zulässig angesehenen Höchstgrenze von 10—20 g Fett täglich lag.

Die Besonderheiten unseres Falles scheinen uns eine so breite kasuistische Darstellung zu rechtfertigen, auch wenn die Lösung der so zahlreichen Probleme noch offen bleibt. Aber erst aus der detaillierten Darstellung möglichst vieler gut untersuchter Fälle wird ihre Klärung möglich sein.

*Zusammenfassung.*

1. Die Schwierigkeit der diagnostischen Abgrenzung generalisierter Xanthomatosen von der Lipoidgranulomatose wird an Hand eines Falles gezeigt, der über 5 Monate bis zu seinem Tode in unserer klinischen Beobachtung stand. Es handelte sich um einen 55jährigen Mann mit generalisierter Xanthomatose der Organe und der Gefäße ohne xanthomatöse Hautveränderungen, aber mit starker außergewöhnlicher Beteiligung des Knochenmarkes. Durch das völlige Fehlen granulomatöser Veränderungen und das starke Übergewicht des freien Cholesterins in den Organen und Xanthomherden ließen sich charakteristische Unterscheidungsmerkmale herausstellen.

2. Der auffallendste Befund war eine schwere manifeste Hyperlipämie (bis zu 7300 mg-%), die bei Fehlen der bislang bekannten Ursachen als „essentiell“ angesehen werden muß.

3. Das venöse Blut war allgemein fettreicher als das arterielle. Klinisch und anatomisch konnte eine direkte Fettausscheidung durch Lungen und Nieren nachgewiesen werden.

4. Es wurde gezeigt, daß Schaumzellen durch Lipoidspeicherung in Endothelzellen, Reticulumzellen und undifferenzierter Mesenchymzellen entstehen können. Sie zeigten besonders häufig eine Lagerung unter dem Endothel von Lymph- und Blutgefäßen und um die Adventitia kleinerer Arterien. Die stenosierende subendothiale Schaumzellwucherung in den Herzkrankarterien hat entsprechend früheren Beobachtungen zu einem Herzwandaneurysma geführt.

5. Besondere Beziehungen scheinen zwischen gehäufter Schaumzellbildung und Orten lokal bedingter Stoffwechselstörung zu bestehen.

6. Bei Xanthomatosen bislang noch nicht beobachtet ist die diffuse Plasmazellwucherung im Knochenmark unseres Falles. Wenngleich die Bilder fast ganz dem vom Plasmocytom Bekannten entsprechen, muß man bei der schweren Störung des Gesamtstoffwechsels auch an die Möglichkeit eines „symptomatischen Plasmocytoms“ denken.

*Literatur.*

- ADLER: Berl. klin. Wschr. **46**, 1453 (1909). — ANDERS: Verh. dtsch. path. Ges. **1931**, 331. — ARITZ: Virchows Arch. **306**, 631 (1940). — ARNOLD: Arch. Kinderheilk. **132**, 42 (1944). — Beitr. path. Anat. **108**, 1 (1943). — BERNHARD, E.: Schweiz. med. Wschr. **1936**, 261. — BRASS: Frankf. Z. Path. **57**, 367 (1943); **58**, 56 (1943); **59**, 413 (1948). — BROSS: Virchows Arch. Suppl. **227**, 145 (1920). — BÜRGER: Klin. Fortbildg **2**, 583 (1934). — Verh. dtsch. path. Ges. **1938**, 88. — Handbuch der inneren Medizin, Bd. VI/1, S. 828. 1944. — CEELEN: Dtsch. med. Wschr. **59**, 680 (1933). — CHESTER: Virchows Arch. **279**, 561 (1930). — CHIARI: Verh. dtsch. path. Ges. **1930**, 347. — Virchows Arch. **288**, 527 (1933). — CREMER: Zbl. Path. **68**, 290 (1937). — DIETRICH: Virchows Arch. **212**, 119 (1913). — DIRSCHERL: Hoppe-Seylers Z. **262**, 34 (1940). — DUSSO: Endocrinology **12**, 327 (1937). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **92**, 277 (1938). — EPSTEIN: Klin. Wschr.

**1931**, 1601; **1933**, 56; **1937**, 1320. — Virchows Arch. **289**, 430 (1936). — FABRIS: Zbl. Path. **65**, 92 (1936) (Referat). — FISCHER, B.: Virchows Arch. **172**, 30 (1903). FRANZ: Frankf. Z. Path. **49**, 431 (1936). — FRESEN: Virchows Arch. **308**, 344 (1942). — Beitr. path. Anat. **108**, 452 (1943). — Klin. Wschr. **1943**, 664. — FROBOESE: Verh. dtsch. path. Ges. **1938**, 127. — GERSTEL: Virchows Arch. **294**, 278 (1934). — HECKNER: 33. Tgg Nordwestdtsch. Ges. inn. Med. **1949** (Diskussionsbemerkung). — HEINE: Beitr. path. Anat. **94**, 412 (1935). — HERRMANN u. NATHAN: Arch. f. Dermat. **152**, 575 (1926). — HERTZOG, ANDERSON and BEEBE: Arch. of Path. **29**, 120 (1940). Ref. Kongreßzbl. inn. Med. **105**, 66 (1940). — HESS, FR. O.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **46**, 355 (1934). — HÖFER: Klin. Wschr. **1930**, 1302. — HUEBSCHMANN: HENKE-LUBARSCHS Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I/I, S. 111. 1926. — JECKELN: Beitr. path. Anat. **92**, 357 (1933). KERL-URBACH: Virchows Arch. **273**, 275 (1929). — KLEINMANN: Virchows Arch. **282**, 613 (1931). — KRAUSS u. BARTH: Klin. Wschr. **1934**, 876. — KUSSMAUL: Dtsch. Arch. klin. Med. **14**, 1 (1874). — KUTSCHER u. VRLA: Klin. Wschr. **1949**, 369. — LEHZEN u. KNAUSS: Virchows Arch. **116**, 85 (1889). — LEONHARDT: Münch. med. Wschr. **1941**, 858. — LETTERER: Frankf. Z. Path. **30**, 377 (1924). — Münch. med. Wschr. **1933**, 201. — Klin. Wschr. **1934**, 1046. — Verh. dtsch. path. Ges. **1938**, 12. — Verh. Ges. Verdgskrkh. **14**, 12 (1939). — Naturforschung und Medizin in Deutschland 1939—1946, Bd. 70/I, S. 68. 1948. — LUBARSCH: Dtsch. med. Wschr. **1918**, 484. — MARCHAND: Münch. med. Wschr. **1915**, 19. — OPITZ: Dtsch. med. Wschr. **1935**, 88. — QUENSEL: Zit. nach JECKELN. — RAUSCH: 33. Tgg Nordwestdtsch. Ges. inn. Med. **1949** (Diskussionsbemerkung). — ROGER: Zit. nach LUBARSCH-PLENZE, Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. III/3, S. 633. 1931. — ROWLAND: Arch. int. Med. **42**, 611 (1928). — SCHAAF: Arch. f. Dermat. **175**, 279 (1937). — Zbl. Hautkrkh. **35**, 1 (1931). — SCHMIDT: Z. klin. Med. **136**, 738 (1939). — SCHRÄDE: Erg. inn. Med. **62**, 743 (1942). — SEEMANN: Beitr. path. Anat. **37**, 705 (1930). — SIEGMUND: Münch. med. Wschr. **1938**, 1617. — Zbl. Path. **70**, 328 (1938). — THANNHAUSER: Ärztl. Forschg **2**, 295 (1948). — WÄTJEN: Beitr. path. Anat. **96**, 443 (1936). — WUTTIG: Beitr. path. Anat. **37**, 378 (1905). — ZEHNDER: Klin. Wschr. **1937**, 553.

Dr. W. BREHMER, Lübeck, Krankenhaus Süd, Patholog. Institut.  
Dr. P. LÜBBERS, Lübeck, Krankenhaus Süd, Med. Abteilung.