

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut des Krankenhauses der Stadt Wien
[Vorstand: Prof. Dr. J. Erdheim].)

Über Lipoidgranulomatose¹.

Von

Dr. William Chester, New-York.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. Mai 1930.)

Inhaltsübersicht.

Einleitung.

1. Die *Handsche* Krankheit und ihre Geschichte.
2. Die *Niemann-Picksche* Krankheit.
3. Die verschiedenen Formen der Lipoid- und Kerosinstoffwechselstörung.
4. Eigenes Material.
5. Über das Lipoidgranulom.

Zusammenfassung.

Einleitung.

In der vorliegenden Arbeit wird von Lipoidgranulom und Lipoidgranulomatose die Rede sein. Zur vorläufigen Orientierung des Lesers sei hier gleich gesagt, daß darunter das zu verstehen ist, was im Schrifttum mit Xanthom und Xanthomatose bezeichnet wird. Die Begründung, weshalb dieser frühere Namen verworfen und ein neuer vorgeschlagen wird, folgt dann später an passender Stelle.

Die Frage der Lipoidgranulomatose sowie die der Ablagerung auch anderer pathologischer Substanzen in den verschiedensten Geweben ist derzeit in ein Stadium sehr reger Forschung eingetreten. Im Beginn galt das Lipoidgranulom als eine ausschließlich den Dermatologen angehende Erkrankung und auch heute noch müssen wir zugeben, daß die Haut, wenn auch nicht die ausschließliche, so doch bei weitem die häufigste Fundstätte des Lipoidgranuloms darstellt. Allerdings bietet auch die Lokalisation in der Haut schon eine große Mannigfaltigkeit dar, denn bald sitzt das Lipoidgranulom ausschließlich an den Augenlidern — und dies ist die weitaus häufigste Lokalisation überhaupt — bald aber findet es sich, wenn auch sehr viel seltener an vielen Stellen über die Haut verstreut. Bald ist es eine Begleiterscheinung

¹ Mit Unterstützung der Emanuel Libman- und Herbert L. Celler Fellowship-Funds.

von Ikterus, bald von Diabetes und bald wieder kommt es ohne diese Grundkrankheiten vor. Auch sind die Lipoidgranulome der Haut bald flach, bald wenig oder stark an der Oberfläche vorspringend und gehen bald mit viel, bald mit wenig Bindegewebsentwicklung einher. Und auch noch manche andere Unterschiede ergaben sich. Es war daher ein Verdienst von *Pinkus* und *Pick*, nachgewiesen zu haben, daß trotz aller dieser Verschiedenheiten im Grunde genommen das Lipoidgranulom stets sich insofern gleich bleibt, als die Stoffe sich mit Sudan rot färben und zum Teil doppelbrechend sind und zum Teil nicht.

Daß das Lipoidgranulom aber auch in den inneren Organen vorkommt, hat zum ersten Male *Murchison* in einem Fall gezeigt, der Lipoidgranulome in der Milz sowie in den Nieren aufwies. Seither ist bereits eine allerdings noch beschränkte Anzahl von Fällen bekannt geworden (*Balzer*, *Chvostek*, *Dyer*, *Fagge*, *Fordyce*, *Futcher*, *Lehzen* und *Knauf*, *Low*, *Maxon*, *Lavy*, *Pinkus* und *Pick*, *Pye Smith*, *W. Frank*, *Smith*), bei denen Lipoidablagerungen auch in den verschiedensten anderen Organen nachgewiesen wurden, so z. B. in der Schleimhaut der Luftwege, der Mundhöhle, der Gallengänge, des Duodenums, ferner in der Leber, im Endokard und den Arterien (Aorta, Pulmonalis, Karotis), in den drei serösen Häuten und endlich auch in der harten Hirnhaut. Ablagerung von Lipoidzellen im Knochenmark hat zum ersten Male *Lubarsch-Broß* in einem Fall nachgewiesen, bei dem dies auch in einer ganzen Reihe von Organen ebenfalls der Fall war, unter anderen auch in den Gaumenmandeln, Lungen, Nieren, in der Prostata, Wurmfortsatz und den Lymphknoten, um nur jene Organe zu erwähnen, von denen bisher noch nicht die Rede war.

Vorkommen von Lipoidgranulom im Knochen wird bei einer besonderen Gelegenheit (*Kolodny*, *Krogius*, *Albertini*, *Mason* und *Woolsten*) und zwar bei „Fingerxanthom“ beschrieben.

Daß Neutraffette und doppelbrechende Lipide sowohl in epithelialen Geschwülsten als auch bei Entzündungen abgelagert werden, ist eine wohl bekannte Tatsache. Zu jenen gehört nicht nur das sog. Hypernephrom, sondern z. B. auch eine ganz bestimmte Art von Prostata- und Magenkrebsen, zu diesen jegliche eitrige Entzündung von sehr langer Dauer, z. B. Pyelonephritis, Salpingitis, insbesondere aber die Aktinomykose. Alles das möge, weil streng genommen, nicht hierher gehörend, aus dem Spiele bleiben.

Uns hier handelt es sich um Lipoidablagerungen in Gewebe, die weder mit Geschwulstbildung etwas zu tun haben, noch eine Folge örtlicher, bakterieller Entzündung sind, sondern zufolge einer Stoffwechselstörung aus unbekannter Ursache entstehen und aus diesem Grunde an vielen Stellen unseres Körpers in Erscheinung treten können. Lange Zeit konnte in den bunten Bildern dieser Erscheinung eine Gesetzmäßigkeit nicht erkannt werden. Nunmehr aber beginnen aus dem verworrenen Bilde einzelne, in typischer Weise immer wiederkehrende Krankheitsbilder klar hervorzutreten, denen zwar Lipoidablagerung in den Geweben

gemeinsam ist, die aber trotzdem so handgreifliche Verschiedenheiten darbieten, daß von Krankheitsbildern zu sprechen tatsächlich volle Berechtigung besteht. Gemeint ist die *Handsche* und die *Niemann-Picksche* Krankheit.

Was der Grund dieser großen Verschiedenheiten in der Lipoidablagerung ist, muß Gegenstand künftiger Forschung sein. Wir wollen hier den Stand unserer bisherigen Kenntnisse zeigen, mit eigenen Beiträgen sie zu erweitern und zu vertiefen bestrebt sein und damit bewirken, daß auch von klinischer Seite dem Gegenstande erhöhte Aufmerksamkeit zuteil wird. Handelt es sich doch um zum Teil tödliche Krankheiten, deren Behandlung, da es sich ja um eine Stoffwechselstörung handelt, vielleicht sehr aussichtsreich ist. Es wird vielleicht in Zukunft gelingen, auch noch andere typische Krankheitsbilder aus dem großen Gebiete der krankhaften Lipoidablagerung herauszuholen, wovon unsere eigenen Fälle vielleicht einen Anfang darstellen. Bevor wir aber zu diesen und zu ihrer Stellung im Rahmen unserer bisherigen Kenntnisse übergehen, sei von der *Handschen* und *Niemann-Pickschen* Krankheit die Rede. Diese ist im deutschen Schrifttum sehr gut bekannt, wir können uns daher kurz fassen. Die *Handsche* Krankheit jedoch ist, obwohl ganz scharf umrisseen und höchst bemerkenswert, doch noch so wenig bekannt, daß viele Forscher über ihre Fälle berichten, ohne Kenntnis voneinander zu haben, ohne zu wissen, daß sie einen typischen Fall *Handscher* Krankheit unter der Hand hatten. Dadurch werden die Fälle nicht genügend aufgeklärt, gehen unter irreführenden Bezeichnungen im Schrifttum und fördern unsere Kenntnisse weniger, als sie es sonst könnten. Es entspricht daher einem dringenden Bedürfnis, wenn wir hier zum Gebrauche zukünftiger Forschung über diese Krankheit, vor allem vom pathologisch-anatomischen Standpunkte kritisch und etwas eingehender berichten.

1. Die *Handsche* Krankheit und ihre Geschichte.

Während unsere Kenntnisse vom Lipoidgranulom in langsamer Entwicklung begriffen waren, hat *Hand* 1893 einen Symptomenkomplex beschrieben, dessen Zugehörigkeit zur Lipoidgranulomatose erst viele Jahre später, und auch dann erst ganz allmählich geklärt wurde. Es handelt sich dabei um *Exophthalmus*, *Diabetes insipidus* und einen *Zerstörungsprozeß im Schädelknochen im früheren Kindesalter*.

Es war dies ein dreijähriger Knabe mit bronzefarbener Haut und einem Ausschlag unbekannter Art, bei dessen Obduktion im Schädeldach *gelbe* Knoten in Lücken der Tabula externa und interna saßen, ferner graue Knoten in der vergrößerten Leber, weiterhin Vergrößerung der Lymphknoten und der Milz. Eine mikroskopische Untersuchung der gelben Knoten im Schädeldach wurde nicht vorgenommen und die der grauen Knoten der Leber war sehr mangelhaft und unbefriedigend, so daß bloß in Anbetracht des Fehlens von Anhaltspunkten für Gumma, die den Verfasser selbst sehr unbefriedigende Diagnose *Tuberkulose*

gestellt wurde. Nach der weiteren Entwicklung unserer Kenntnisse über die Krankheit wurde es aber vollständig klar, daß die gelben Knoten im Schädeldach zweifellos Lipoidgranulome waren. Sehr lehrreich ist hier nur der Umstand, daß das Lipoidgranulom mit Tuberkeln bzw. Gumma, also mit zwei infektiösen, chronisch-entzündlichen Granulationsgeschwülsten verwechselt wurde; in dieser Verwechslung liegt etwas Charakteristisches für das Lipoidgranulom, von dem wir noch hören werden, daß es ebenfalls zu der chronisch entzündlichen, aber freilich nicht infektiösen Granulationsgeschwulst zu rechnen ist.

Hand selbst konnte noch nicht wissen, daß das von ihm beschriebene Krankheitsbild eine typische Erscheinung darstellt, wie sich das in der weiteren Folge herausgestellt hatte.

Die nach *Hand* folgenden einschlägigen Mitteilungen sind aber zunächst noch viel mangelhafter als die von *Hand* selbst, weil keine Leichenöffnungen vorlagen. So hat als nächster *T. W. Kay* die Symptomatrias Glotzauge, Diabetes insipidus und Schädelknochendefekte bei einem 7jährigen Knaben beschrieben und denkt an ein Gewächs der Gehirnbasis. Auch der nächste Verfasser, *A. Schüller*, denkt bei seinem ersten, 16jährigen Patienten, an ein Gewächs des Gehirngrunds, denn es handelt sich neben der Trias Exophthalmus, Diabetes insipidus, radiologische Schädelknochendefekte auch um Dystrophia adiposogenitalis. Sein zweiter Fall betrifft ein Mädchen, bei dem die gleiche Trias seit dem dritten Lebensjahr bestanden hat, wobei aber im Laufe einer mehrjährigen Beobachtung die Schädeldefekte sich deutlich verkleinerten. In diesem Falle denkt er an eine hypophysäre Störung. Auch im Fall *Christian*, ein 5jähriges Mädchen betreffend, bei dem die gleiche Trias bestanden hat, liegt kein Leichenbefund vor. Es ist unberechtigt, bei der in Rede stehenden Krankheit von *Christianschem Syndrom* zu sprechen, wie das nach dem amerikanischen auch im deutschen Schrifttum Brauch zu werden beginnt, da dieser Autor nicht weniger als drei Vorgänger hat und mit seiner Mitteilung die Erkenntnis des Krankheitsbildes um nichts weiter gebracht hat. Vielmehr hat schon der erste Beobachter, *Hand*, nach dem das Krankheitsbild als *Handsche Krankheit* zu bezeichnen ist, die Frage dank seinem Leichenbefund mehr gefördert als seine ersten Nachfolger.

Unter den nunmehr folgenden 14 Arbeiten auf diesem Gebiet, in welchen 16 weitere Fälle dieses Krankheitsbildes (*Hand*, *Griffith* und *Wiedman* und *Freeman*, *Grosh* und *Stieffel*, *Thompson* und *Keegan* und *Dunn*, *Schultz* und *Wermber* und *Puhl*, *Hochstetter* und *Veit*, *Alberti*, *Danzer*, *Kyrklund*, *Hausman* und *Bromberg*, *Milne*, *Rowland* 2, *Herzenberg*, *Schüller* und *Chiari*) mitgeteilt werden, finden sich bereits 7 obduzierte und mikroskopisch untersuchte Fälle, so daß nunmehr eine weitgehende Klärung dieser Krankheit zu verzeichnen ist. Von diesen anatomischen Befunden soll jetzt die Rede sein, während die un wesentliche Förderung des klinischen Krankheitsbildes später bei der zusammenfassenden Darstellung zur Sprache kommen soll.

Während die bisherigen Nachfolger *Hands* die Frage nicht im mindesten gefördert haben, haben *Weidman* und *Freeman* bei ihren anatomischen Untersuchungen des von *Griffith* klinisch beobachteten Falles den endgültigen Beweis für die Lipoidgranulomatur der Krankheit erbracht. Es war dies ein 9jähriger Knabe mit voll ausgebreittem tuberosem Lipoidgranulom der Haut. Anatomisch fand sich im Leberhilus ein entzündlich fibröses Bindegewebe mit viel Lipoid und offenbar von da ausgehend eine interlobuläre Fibrose mit positiver Sudanfärbung, mit Lymphzellen und Pigment. Die bestehende Gelbsucht war auf die Umscheidung beider Ductus hepatici zurückzuführen. Trotzdem die Verfasser an sekundäre Lipoidablagerung in syphilitischen Entzündungsherden denken, unterliegt es keinem Zweifel, daß diese Auffassung unrichtig ist, daß es sich vielmehr um Leberlipoidgranulom handelt. Eine ganz entsprechende Veränderung fand sich auch in der Lunge, in der das Parenchym und die Pleura eine diffuse Fibrose mit gelben Flecken

und Lipoidablagerung in den verdichteten, von Lymphzellen durchsetzten Alveolarsepten aufwies.

Am Schädeldach fanden sich viele, 6—20 mm große, zum Teil die ganze Dicke des Knochens betreffende Lücken, welche völlig mit gelbem, lipoidgranulomatösem, auch Cholesterinkristalle führendem, derbem, zum Teil nekrotischem Bindegewebe mit Lymphzellen und vielen Gefäßen erfüllt waren. Perikranium und Dura verdickt und mit diesem Bindegewebe fest vereinigt.

Ganz besonders wichtig aber ist der Befund am Gehirn, dessen lipoidgranulomatöse Erkrankung sich ausschließlich auf Zirbel und Hypophyse samt Umgebung erstreckt. Die Zirbel war auf 7 mm vergrößert, auf der Ober- und Schnittfläche gelb und enthielt im bloß wenig lymphzellig durchsetzten Bindegewebe Lipoidzellen, die von Gliazellen abgeleitet werden. Offenbar in Fortsetzung des Lipoidgranuloms im Knochen des Schädelgrundes breiteten sich gelbe Gewebsmassen im Sinus cavernosus, um das Ganglion *Gasseri*, die Carotis und den Keilbeinkörper herum aus. Und von da aus wurde der Hypophysenhinterlappen, sein Stiel und am Gehirngrunde die ganze Gegend zwischen Chiasma und Corpus mamillare von Lipoidgranulom durchsetzt. Mit diesem Befund ist zweifellos die Erklärung für eine der drei kardinalen Symptome dieser Krankheit völlig erbracht, denn es handelt sich um Diabetes insipidus aus ganz entsprechenden Gründen, wie dies bei Carcinommetastasen der Hypophyse und ihrer Umgebung sehr wohl bekannt ist. Wir müssen diese Annahme machen, wiewohl *Weidman* und *Freeman*, selbst hauptsächlich dermatologisch eingestellt, diesen überaus wichtigen Schluß aus ihren eigenen Befunden nicht ziehen, trotzdem schon vor ihnen *Schüller*, *Christian*, schon wenigstens die Vermutung ausgesprochen haben, daß der Diabetes insipidus bei dieser Krankheit hypophysären Ursprungs sei. Und noch etwas Wichtiges erklärt dieser Befund an der Hypophyse und ihrer Umgebung, nämlich die Erscheinungen von Dystrophia adiposogenitalis, wie sie als Nebenbefund in einem der Fälle von *Schüller* sowie in manchen späteren Fällen zu verzeichnen war.

Einen weiteren Fortschritt bedeutet der von *Thompson*, *Keegan* und *Dunn* bearbeitete Fall eines 9jährigen Knaben mit den typischen drei kardinalen Anzeichen und einer gesamten Krankheitsdauer von über 3 Jahren. Die ausgedehntesten Schädeldefekte werden genau ebenso beschrieben wie bei *Weidman* und *Freeman* und sie waren so hochgradig, daß der Kopf teigig weich war. Die Stellen der Knochenlücken zum Teil sich vorwölbend, zum Teil eingesunken; ohne daß die Untersucher eine Deutung dieser Verschiedenheit versuchen, kann man annehmen, daß die hervorragenden Stellen das fortschreitende, die eingesunkenen das narbig geschrumpfte Stadium von Lipoidgranulom darstellen. Die Schmerzhaftheit des Gaumens und die Lockerung der Zähne werden ganz richtig auf Knochenzerstörung zurückgeführt. Die durch fibröse Lipoidgranulommassen bedingten Schädellücken fanden sich auch am Schädelgrunde, aber auch am Oberkiefer und die Lipoidgranulommassen sind sogar in die Keilbein- und Siebbeinhöhlen hineingewachsen. Von den lipoidgranulomatösen Knochenlücken waren ferner betroffen das Becken, die oberen Anteile der Oberschenkel, die Schulterblätter, Schlüsselbein, Rippen, Oberarmknochen, Lenden- und Halswirbel. Bemerkenswert war, daß radiologisch ein Defekt sich in 5 Monaten um das Doppelte vergrößert hat. Die Erklärung des Exophthalmus durch Lipoidgranulomknoten wird bestätigt. Das die Knochenlücken ersetzende Lipoidgranulomgewebe wird als gelb, bindegewebig bezeichnet und mikroskopisch im Bindegewebe enthaltene Lipoidzellen, zum Teil zu Riesenzenellen werdend, Plasma- und Lymphzellen, polynukleäre und eosinophile beschrieben. Unrichtig ist nur die Deutung der ganzen Veränderung als durch Mikroorganismen erzeugte Entzündung, deren Produkt knochenabbauende Fähigkeiten besitzt. Einen Fortschritt hingegen bedeutet die Annahme, daß die im Tuber cinereum und Infundibulum genau wie bei *Weidman* und *Freeman* sich findende Lipoidgranulommasse die Ursache des Diabetes insipidus ist. Der Hypophysen-

vorderlappen war aber hier normal und im Hinterlappen fanden sich nur geringe Einlagerungen von polynukleären, neutrophilen und eosinophilen Zellen. Ebenso auch in der harten Hirnhaut, der Sella entsprechend, ein kleiner Knochendefekt. Viel geringfügiger als bei *Weidman* und *Freeman* hingegen scheinen die Veränderungen der Lunge gewesen zu sein, welche offenbar bloß eine Fibrose und einkernige und polynukleäre Infiltrate der Lungenalveolaresepten aufwiesen; von gelber Färbung und Lipoidzellen ist hingegen nicht die Rede. Trotzdem aber wird die Ursache der Lungenveränderung der im Knochen und Tuber cinereum gleichgesetzt. Es bestand endlich eine rechtsseitige Herzhypertrophie und allgemeine Stauung, doch wird nicht hervorgehoben, daß es sich um Cor pulmonale als Folge der Lungenveränderung handelt, wie das ja höchstwahrscheinlich der Fall war.

Das bisher älteste Individuum, das an *Handscher Krankheit* starb, hat *Hochstetter* und *Veit* beschrieben. Es war dies ein 44jähriger Mann, der seit dem 38. Lebensjahr nach und nach alle typischen Zeichen entwickelte, ohne daß die Forscher selbst, trotz ausgeführter Leichenöffnung, erkannt hätten, daß es sich um *Handsche* Krankheit handelt. Die Erscheinungen waren Diabetes insipidus, radiologisch und anatomisch festgestellte Lücken der Schädelknochen und Exophthalmus. Die Schädellücken waren mit gelbbraunen Massen erfüllt, welche der ganzen Beschreibung nach Lipoidgranulom waren. Defekte aus gleichen Ursachen fanden sich im Türkensattel, wobei auch der Hypophysenhinterlappen ganz durch Binde- und Granulationsgewebe ersetzt war und auch in den schwielig verdichteten Stiel das Bindegewebe sich fortsetzte. Im Vorderlappen der sehr flachen Hypophyse fehlten jegliche granulierte Epithelzellen. Diese Veränderung der Hypophyse und ihrer Umgebung erklärte den Diabetes insipidus, verursachte aber auch Kopfschmerzen, Erbrechen und Krämpfe und die Veränderung der Hypophyse selbst hatte bindegewebige Hodenatrophie, Impotenz, Zahnausfall, Kachexie, Asthenie und einen Blutdruck von nur 85 und, wie der Verfasser meint, sekundär auch sonst multiple Blutdrüsensklerose zur Folge. Somit gehört der Fall zu jenen, bei denen die lipoidgranulomatöse Zerstörung der Hypophyse ein endokrines Krankheitsbild zur Folge hat, hier insbesondere ein an die *Simmondssche* Krankheit erinnerndes Bild, während bei jugendlichen Individuen aus der gleichen Ursache das Bild des Typus *Fröhlich* entsteht. Durch Lipoidgranulom erzeugte Knochenlücken fanden sich auch in den Augenhöhle und mögen der Grund des Exophthalmus gewesen sein. Auch im Oberschenkel dürfte der Beschreibung nach die Knochenzerstörung auf Lipoidgranulom zurückzuführen sein und im Leben bestand Knochen-schmerhaftigkeit. Die Veränderungen in der Dura und im Hilusgewebe beider Nieren erwiesen sich auch mikroskopisch als richtiges Lipoidgranulom und die gelben Flecken an den Oberlidern gehören natürlich auch hierher. Die grauweißen Knötchen in der Lunge, das Auftreten eines zell- und gefäßreichen Granulationsgewebes um die Bronchien und Gefäße und die Verdickung der Alveolaresepten dürfte wohl auch auf Lipoidgranulom zurückzuführen sein. Auch war das Blutcholesterin auf 174 mg in 100 ccm erhöht.

Eine anatomisch sehr aufschlußreiche Arbeit, ein Mädchen von $2\frac{2}{3}$ Jahren betreffend, stammt von *Schultz*, *Wermber* und *Puhl*. Gerade diese Arbeit, die ja aus neuester Zeit stammt, zeigt, wie unbedingt notwendig eine Gesamtdarstellung des bisherigen Schrifttums über die *Handsche* Krankheit ist, denn alle bisher angeführten Arbeiten auf diesem Gebiet blieben den Verfassern unbekannt, worunter auch ihre Schlußfolgerungen leiden, wie das aus dem Umstände hervorgeht, daß nirgends in dieser Arbeit gesagt ist, daß es sich um Lipoidgranulom handelt. Es fehlt in diesem Falle eines der kardinalen Symptome, nämlich der Diabetes insipidus, die weichen Schädeldefekte waren pulsierend und offenbar infolge von Blutungen schmerhaft, der Exophthalmus eine Zeitlang einseitig, dann beiderseitig, endlich bestand eine schon klinisch erkannte Splenohepatomegalie. Anatomisch fanden sich typische einschlägige Veränderungen in Schädeldach und -grund, in langen

Röhrenknochen, Wirbelkörpern und Rippen mit Spontanbruch einer Rippe, ferner in Milz, Lunge, Leber, Lymphknoten, Pankreas und Myokard. Im wesentlichen handelt es sich nach der Ansicht der Verfasser um echtes Granulom aus spezifischer Entzündung infolge eines chronischen Infektes unbekannter Art, charakterisiert durch eine systemartige Hyperplasie der Reticulumzellen, welche zumeist, aber nicht durchwegs, mit Lipoiden beladen und daher von schaumiger Struktur sind. Die Lipoide sudanophil, nach *Smith-Dietrich* negativ und nur spurenweise doppeltbrechend. Der ganzen Beschreibung nach handelt es sich um typische Lipoidzellen, obwohl die Verfasser nirgends dieses Wort gebrauchen, sondern ständig bloß von „großen Zellen“ reden. Diese fanden sich außer in dem Granulom auch noch in Lymph- und Blutgefäßen sowie in den Lungenalveolen. Auch das Reticulum selbst ist bis zur Bildung derben, narbigen Gewebes vermehrt und in manchen Organen auch Nekrose vorhanden. Außer den „großen Zellen“ fanden sich auch noch Lymph- und Plasmazellen, Leukocyten, namentlich eosinophile und Riesenzellen. Was aber die einzelnen Organe betrifft, so hatte das Granulom im Knochen des Schädelns und zum Teil auch der Wirbelkörper sehr ausgesprochenen sekundären Knochenabbau zur Folge, nicht aber in den Gliedmaßenknochen. In der Lunge kam ein bindegewebiges Netzwerk zustande, bei dem die Verfasser sonderbarerweise von „destruierenden Metastasen“ sprechen. Besonders schwerwiegend waren die Milzveränderungen, das Organ vergrößert und dicht von bis hirsekorngrößen Knötchen mit zentraler Nekrose besetzt, welche an der Oberfläche durch die Kapsel durchschimmern, bei vollkommenem Fehlen normaler Milzstruktur. Hingegen war die Leber nur etwas vergrößert und das periportale Bindegewebe stellenweise verbreitert mit gewucherten Gallengängen und im Parenchym weißlichen Stippchen. Bindegewebsvermehrung mit Parenchymuntergang fand sich in Pankreas und Myokard.

Das 12jährige Mädchen von *Kyrklund* litt seit dem 3. Lebensjahr an Diabetes insipidus, seit 7 Jahren an Exophthalmus und Dystrophia adiposogenitalis und Zwergwuchs, ferner radiologisch festgestellten, in den Schädelknochen schmerzhaften Defekten: Diese erweisen sich anatomisch mit einer gelben Masse erfüllt, die mit Haut und Dura verwachsen war. Sella- und Hypophysengegend makroskopisch unverändert. Im Orbitalgewebe nichts, was den Exophthalmus erklären könnte. Mikroskopisch im Hirnstamm hinter der Hypophyse, welche selbst normal war, in den Schädelknochen und einer Niere „Geschwulstherde“, die aus Bindegewebszellen und spärlichen kollagenen Fasern bestanden und an Sarkom denken ließen und reichlich sekundäre entzündliche Erscheinungen aufwiesen, wie zellreiche Infiltrate und reichlich Riesenzellen. Vom Lipoidgranulom und einer Erklärung der Gelbfärbung des Gewebes in den Schädelrücken ist nicht die Rede. Trotzdem unterliegt es keinem Zweifel, daß auch dieser Fall hierher gehört, doch bringt er eigentlich nicht mehr als der allererste Fall von *Hand*.

Klinisch und anatomisch recht gut untersucht ist der Fall des obduzierten 5jährigen Knaben von *Rouland*, dem wir auch die hier benützte Schrifttumzusammenstellung verdanken. Während aber *Rouland* im wesentlichen eine klinische Darstellung des Schrifttums bringt, versuchen wir hier die Pathologie und pathologische Anatomie des Gegenstandes darzustellen. In seinem Falle bestanden Exophthalmus, rechts mehr als links, pulsierende und radiologisch nachweisbare Lücken des Schädeldaches mit Zahnausfall und Zwergwuchs. Diabetes insipidus fehlte. In den Knochenlücken fand sich anatomisch gelbes Lipoidgranulomgewebe, welches auch den Schädelgrund zerstörte, die Sella turcica ausfüllte und die Hypophysengegend vollständig umgab, sowie auch in die Augenhöhlen sich hinein erstreckte. Auch am Darmbein gleichartige, aber geringe Veränderungen. Neu ist das Lipoidgranulom im Periost eines Lendenwirbelkörpers. Die Lungen, welche schon radiologisch eine diffuse Fibrose aufwiesen, waren auch anatomisch fibrös, verwachsen, mit Lipoidgranulom in den Verwachsungen und mikroskopisch fand

sich herdförmige Bindegewebsvermehrung und Lipoidablagerung in der Schilddrüse, Lymphknoten und in den Lungen. Hingegen wenig Lipoidablagerung in den Parenchymzellen der Niere, Lunge und des Herzens. Die Herde machten nicht den Eindruck infektiöser Granulationen, sondern ähnelten dem Lipoidgranulom, welches wahrscheinlich aus gewucherten Retikuloendothelzellen mit „Cholesterinose“ besteht. Die Zellen waren mit doppeltbrechendem Fett gefüllt, im Blut das Cholesterin vermehrt.

Ohne Kenntnisse des gesamten Schrifttums teils *Herzenberg* 1928 einen anatomisch sehr genau untersuchten Fall *Handscher* Krankheit mit, bei dem aber der Exophthalmus infolge fehlender Lipoidgranulome in der Orbita fehlte. Es war dies ein 5jähriges Kind, das an Diabetes insipidus litt und schon radiologisch Schädellücken aufwies und auch infolge von Lipoidgranulom in anderen Skeletsteilen an Knochenschmerzen litt. Anatomisch war die Ausdehnung des Lipoidgranuloms sehr bedeutend. Der Diabetes insipidus in typischer Weise durch Lipoidgranulom um die Hypophyse und das Infundibulum bedingt. Die Knochenlücke des Schäeldaches und -grundes mit Einschluß der Keilbein- und Siebbeinhöhle, ferner des Brustbeins, Oberschenkels, der Wirbelkörper und der Bandscheiben durch generalisiertes Lipoidgranulomgewebe bedingt. Doch fand sich Lipoidgranulom überdies auch noch in der Dura, im Thymus, in den Gaumemandeln, in den meisten Lymphknoten, namentlich an der Leberpforte, in der Milz und Leber und mikroskopisch geringere Veränderungen noch in manchem anderen Organ, so auch z. B. in der Haut in Form eines ausgebreiteten makulopustulösen Exanthems, welches auf der Anwesenheit von Schaumzellen im Papillarkörper beruhte. Das histologische Bild war durch die als Schaumzellen bezeichneten Lipoidzellen vor allem charakterisiert, welche scharlachrote und gelbe Tröpfchen enthielten, die zum Teil Neutralfett und zum Teil Cholesterinester waren, doch nur spärlich auch typische Cholesterinkristalle enthielten. Außer den Lipoidzellen fanden sich Plasmazellen, neutro- und eosinophile Leukocyten und an alten Stellen auch Fibrose in allen Graden bis zu ausgesprochenem Narbengewebe. Das Knochengebebe selbst antwortete auf die Anwesenheit des Lipoidgranuloms mit Porose, was auch in der Rindencapacta der Fall war, wo die *Haversschen* Kanächen erweitert und mit Lipoidzellen erfüllt waren. Leber und Milz nur mäßig vergrößert. In der Leber infolge Lipoidgranulomatose das periportale Bindegewebe stark vermehrt und in der Milz fast die ganze Pulpa von Xanthomzellen ersetzt. Trotzdem die Vergrößerung von Milz und Leber bei weitem nicht die Größe erreichte wie bei der Splenohepatomegalie von *Niemann-Pick*, bezeichnete *Herzenberg* doch ihren Fall als eine Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit, weil Milz und Leber identisch mit der bei *Niemann-Pick* sind, mit der bloßen Abweichung in bezug auf Nekrose und fibröse Umwandlung im eigenen Falle. Im Gegensatz zur *Niemann-Pick*-Krankheit war die Erkrankung, wenn auch sehr ausgedehnt, so doch nicht eben so ganz generell und wieder anderseits die Knochen im Gegensatz zur *Niemann-Pickschen* Krankheit schwer befallen. Über die Berechtigung, in diesem Falle von einer Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit zu sprechen, soll weiter unten die Rede sein. Ob bei der älteren, $8\frac{3}{4}$ Jahre alten Schwester des Falles *Herzenberg*, bei der keine Zeichen der *Handschen* Krankheit, wohl aber Zerstörungsvorgänge im Skelet bestanden, diese durch Lipoidgranulom bedingt waren, ist bei dem Mangel einer Obduktion nicht zu entscheiden.

Beim letzten, erst jüngst mitgeteilten Fall von *Schüller* und *Chiari*, einem 26jährigen Mann, bestanden Dystrophia adiposogenitalis, rechtsseitiger Exophthalmus, radiologische und palpatorische Schädellücken, die anatomisch durch Lipoidgranulom bedingt waren, das ebenso in Dia- und Epiphyse des Femurs sowie im Darmbein sich fand und mit Durchbruch der Knochenrinde und Ausbreitung im M. psoas einherging, ferner Polyurie, Lipoidgranulom der Lider beiderseits und des Nierenbeckens, mäßig vermehrtes Blutcholesterin und Hirndruckerscheinungen.

Diese werden anatomisch durch große Lipoidegranulomassen in der Regio hypothalamica erklärt, ebenso der Exophthalmus durch Lipoidegranulom in der Orbita. In der Pleura und Lunge zahlreiche gelbe Knötchen und Septenverdickungen, welche im Leben radiologisch fleckige und streifige Verdichtungen verursacht haben. Leber, Milz, Nebennieren makroskopisch unverändert und die beiden ersten auch bei der chemischen Untersuchung lipoidefrei¹.

Aus den hier angeführten Fällen des Schrifttums geht mit Klarheit hervor, daß die *Handsche Krankheit* klinisch und pathologisch-anatomisch ganz scharf umrissen ist. Man kann gar nicht daran zweifeln, daß man das Recht hat, von einer charakteristischen *Krankheit* zu sprechen, welche in vieler Hinsicht außerordentliche Beachtung verdient. Denn es handelt sich um eine Störung des Lipoidstoffwechsels, bei der Neutralfett, Cholesterinester und Phosphatide in den Geweben zur Ablagerung kommen, wobei es zur Ausbildung der die Lipoide beherbergenden, also für die Krankheit spezifischen schaumigen Lipoidzellen kommt, ferner zur zelligen Exsudation und zur Bindegewebsvermehrung.

Das weitaus bevorzugte *Alter* ist das vom 3.—5. Lebensjahr (*Hand* Fälle 1, 2, *Schiller* Fall 2, *Christian*, *Danzer*, *Bromberg* und *Hausmann*, *Rowland* Fälle 1, 2, *Milne*), nur einmal war ein noch jüngeres Kind betroffen (*Schulz*, *Wermber* und *Puhl*); deutlich spärlicher sind die Fälle vom 7.—9. Lebensjahr (*Kay*, *Grosh* und *Stiffel*, *Thompson*, *Keegan* und *Dunn*, *Griffith*) und am seltensten die des späteren Kindesalters: Je ein Fall im 13. (*Kyrklund*) und 16. (*Schüller*) Lebensjahr. Beim Erwachsenen sind bisher 3 Fälle, einen 21jährigen Mann (*Alberti*), einen 26jährigen Mann (*Schüller* und *Chiari*) und einen 44jährigen Mann (*Hochstetter* und *Veit*) betreffend zu verzeichnen. Das männliche *Geschlecht* ist deutlich bevorzugt, 14 männliche gegen 6 weibliche Fälle. Auch scheint die Krankheit häufiger bei Juden vorzukommen.

In höchst eigentümlicher Weise sind die Gewebe der *Kopfgegend* die *Hauptfundstätte* für die Ablagerung der Lipoide, und zwar erstens die Schädelknochen, zweitens die Orbita, drittens die Umgebung der Hypophyse und das Tuber cinereum. Von diesen drei Lokalisationen leiten sich auch die drei kardinalen klinischen Erscheinungen dieser spezifischen Krankheit ab, und zwar erstens palpatorisch und radiologisch feststellbare Lücken der Schädelknochen (alle Untersucher), zweitens Exophthalmus und drittens Diabetes insipidus. Neben diesen drei die Haupterscheinungen hervorrufenden Lokalisationen sind aber

¹ Während der Drucklegung ist (Klin. Wschr. 1930, 1302) von Karl Höfer ein weiterer einschlägiger Fall erschienen, dessen Zugehörigkeit zur *Hand* schen Krankheit wieder nicht erkannt wurde. Nach Kopfverletzung im 4. Lebensjahr traten beim Knaben Knochengeschwülste auf, die radiologisch nachweisbare Knochendefekte verursachten, welche sich später von selbst verkleinerten. Ferner bestand Exophthalmus, Gehörsverschlechterung, Diabetes insipidus, auf Hypophysenvorderlappenkompression bezogener Zwergwuchs, Hautausschlag, doppelbrechende Schaumzellen in der Kopfnarbe sowie im Knochenmarkspunktat.

auch noch andere nicht kardinale Fundstätten zu verzeichnen, welche im folgenden noch erwähnt werden sollen und wegen der in den hier angeführten Einzelfällen nachzusehen ist. Für die unzweifelhafte Vorliebe der Lipoidablagerung für eine bestimmte Körpergegend, hier die Schädelknochen, kann die Ursache derzeit nicht angegeben werden.

Das *Skelet* ist ein Lieblingssitz des lipoidgranulomatösen Gewebes, an dem es osteosklastische Wirkungen hervorruft, daher die zuweilen erwähnte Schmerhaftigkeit (*Schultz, Wermber und Puhl; Hochstetter und Veit; Kyrklund, Herzenberg*) und daher auch zweitens die klinisch zuweilen betonte Notwendigkeit der Differentialdiagnose gegen Myelom (*Schultz, Wermber und Puhl; Thompson, Keegan und Dunn; Rowland*). Sind auch Schädeldach und -grund bei weitem bevorzugt, so werden doch, wenn auch nur gelegentlich, Oberarm und Oberschenkel, Schlüsselbein und Schulterblatt, Rippen und Wirbel, sowie Becken befallen (*Thompson, Keegan und Dunn; Hochstetter und Veit; Schultz, Wermber und Puhl; Rowland Fall 2; Herzenberg; Schüller und Chiari*). Verkleinerung der Knochenlücken durch Übergang des Lipoidgranuloms in Vernarbung wird zuweilen beobachtet (*Schüller Fall 2, Rowland 2*) und dabei auch festgestellt, daß der früher wie in manchem anderen Falle pathologisch erhöhte *Cholesterinspiegel des Blutes* (*Griffith 397 mg-%, Hochstetter und Veit 174 mg-%, Rowland 315 mg-%, Schüller und Chiari 192 mg-%*) mit dem Rückgang der Knochenercheinungen ebenfalls tief unter die Norm (normal 140—160 mg-% *Autenrieth-Funk-Methode*) sank und zwar von 315 mg-% auf 111 mg-% (*Rowland*). Die Vorliebe des Lipoidgranuloms für das Skelet geht auch aus dem Umstände hervor, daß auch außerhalb des Rahmens der *Handschen Krankheit* Knochenlipoidgranulom vorkommt, so in einem Falle von *Merrill* mit Sehnennahautlipoidgranulom und radiologisch festgestellten Knochenlücken an den langen und kleinen Extremitätenknochen.

Der *Exophthalmus*, der manchmal bloß einseitig ist (*Hand, Fall 3, Schüller und Chiari*), aber nur ausnahmsweise fehlt (*Herzenberg*), leitet sich häufig in der Weise vom Schädellipoidgranulom ab, daß dieses, von der knöchernen Umgrenzung der Orbita ausgehend, in die Augenhöhlen vorspringt; manchmal sitzt es aber im Orbitalgewebe selbst (*Rowland Fall 1, Schüller-Chiari*). Auch der Exophthalmus erfährt zuweilen teilweise einen Rückgang (*Rowland Fall 2*). Hier sei auch noch erwähnt, daß Lipoidgranulomgewebe auch in die Keilbein- und Siebbeinhöhle hineinwachsen und sie ausfüllen kann (*Thompson, Keegan und Dunn; Herzenberg*).

Auch der *Diabetes insipidus* leitet sich vom Schädellipoidgranulom ab, auf das somit alle drei kardinalen Symptome zurückzuführen sind. Denn die mehrfach gemachte Angabe, daß die Hypophyse ganz in Lipoidgranulomgewebe eingehüllt war (*Griffith; Wiedman und Freeman; Rowland 1; Herzenberg; Schüller und Chiari*) deutet an, daß die lipoid-

granulomatösen Veränderungen von dem knöchernen Türkensattel auf die Hypophyse übergriff; es scheint aber auch vorzukommen, daß die Regio subthalamica bzw. Tuber cinereum und Infundibulum (*Thompson, Keegan und Dunn*) oder der Hirnstamm (*Kyrklund*) hinter der Hypophysengegend lipoidgranulomatöse Veränderungen aufweist, ohne daß in der Hypophyse selbst Veränderungen bestehen oder bloß geringgradige im Hinterlappen und unbedeutendere im Vorderlappen (*Wiedman und Freeman*). Schon radiologisch finden sich Veränderungen der Sella (*Christian; Rowland Fall 2*), die aber auch normal sein kann (*Grosh und Stiffel, Hand 2, Hausman und Bromberg*), wie sie auch umgekehrt Zerstörungen aufweisen kann, ohne daß Diabetes insipidus bestünde (*Schüller, Fall 2*). Unter den 18 Fällen fehlt der Diabetes insipidus nur 4mal (*Schüller Fall 1; Hand Fall 3; Rowland Fall 1; Schultz, Wermbter und Puhl*). Unter den 8 obduzierten Fällen wurde die Hypophyse und ihre Umgebung 7mal untersucht (*Wiedman und Freeman, Thompson, Keegan und Dunn, Hochstetter und Kyrklund, Rowland, Herzenberg, Schüller und Chiari*). Wie von den Knochenveränderungen, so ist auch vom Diabetes insipidus zu bemerken, daß er auch außerhalb des Rahmens der *Handschen* Krankheit durch Lipoidgranulom verursacht vorkommt.

So im Falle der 22jährigen Patientin von *Turner, Davidson und White*, welche seit $3\frac{1}{2}$ Jahren an Lipoidgranulomatose der Haut litt und seit 3 Jahren an Diabetes insipidus mit Hypercholesterinämie. In diesem auch anatomicisch untersuchten Fall fand sich Lipoidgranulom außer in der Haut auch noch in der Schleimhaut der Mundhöhle, des Rachens, Kehldeckels mit Verengung des Kehlkopfeingangs, Heiserkeit und Atemnot, ferner Lipoidgranulome in der Lufttröhre und den Bronchien. Der Diabetes insipidus fand seine Erklärung in der reichlichen Anwesenheit von Lipoidgranulomatose im Vorder- und Hinterlappen der Hypophyse. Die schaumigen Lipoidzellen sind zum Teil doppeltbrechend und fanden sich auch reichlich in der Magenschleimhaut. Das Mediastinum fibromatos. Die Fibrose wird als Folge der Lipoidzellen angesehen.

Genau ebenso bestand Lipoidgranulomatose der Haut und Diabetes insipidus bei *Spillmann und Wartin*. Bei dem 37jährigen Phthisiker von *Weber* war der Diabetes insipidus bedingt durch Lipoidgranulom im Hypophysenhinterlappen und in der Lehne des nicht vergrößerten Sattels, doch fehlte jede anderweitige Lipoidgranulomatose. In dem bloß klinisch beobachteten Fall von Diabetes insipidus eines 22jährigen Mannes bei *Pussey und Johnstone* ist Lipoidgranulom der Hypophysengegend deshalb zumindest wahrscheinlich, weil auch noch andere Gehirnerscheinungen, wie Schwindel und Ohnmacht, aber auch Lipoidgranulom der Haut und des Augapfels bestanden hatten. Erscheinungen von Hirndruck waren übrigens auch im Fall von *Schüller und Chiari* auf das Lipoidgranulom der Regio subthalamica zurückzuführen.

Was nun die nicht kardinalen, nur gelegentlich bei der *Handschen* Krankheit anzutreffenden Symptome betrifft, so ist zunächst der *Dystrophia adiposogenitalis* (*Schüller Fall 1, Kyrklund, Schüller-Chiari*) zu gedenken, die zweifellos ebenfalls auf die Lipoidgranulomveränderungen der Hypophysengegend zurückzuführen ist, ebenso wie der auch ohne *Dystrophia adiposogenitalis* vorkommende *Zwergwuchs* (*Grosh und Stiffel*,

Alberti, Schultz, Wermbter und Puhl, Rowland Fälle 1 und 2) oder das Zurückbleiben der geistigen und körperlichen Entwicklung (andere Autoren). Ferner hatte die lipoidgranulomatöse Zerstörung der Hypophyse einmal auch ein an die *Simmondsche Krankheit* erinnerndes Bild zur Folge (*Hochstetter und Veit*). Der zuweilen genannte Zahnausfall (*Thompson, Keegan und Dunn; Herzenberg*) ist auf die lipoidgranulomatöse Knochenzerstörung des Alveolarfortsatzes zurückzuführen. Der für das Lipoidgranulom sonst bekanntesten Lieblingslokalisation in der Haut wird nur ausnahmsweise Erwähnung getan, so Lipoidgranulom beim erwachsenen Fall von *Hochstetter und Veit*, sowie *Schüller und Chiari*; ferner das exanthemartig auftretende Hautlipoidgranulom bei *Herzenberg* und der histologisch nicht untersuchte Hautausschlag im ersten Falle *Hands*.

Lipoidgranulomablagerungen in *Lunge* (*Thompson, Keegan und Dunn, Hochstetter und Veit, Schultz, Wermbter und Puhl, Rowland* Fall 1, *Herzenberg, Schüller-Chiari*); Leber (*Wiedman und Freeman, Schultz, Wermbter und Puhl, Rowland* 1, *Herzenberg*), Milz (*Schultz, Wermbter und Puhl, Herzenberg*) und *Lymphknoten* (*Herzenberg, Rowland* Fall 1) und noch seltener im *Pankreas* (*Schultz, Wermbter und Puhl, Tonsillen, Thymus, Nebennieren* (*Herzenberg*)), Nierenhilusbindegewebe (*Hochstetter und Veit*) werden gelegentlich erwähnt. Die *Lungenbeteiligung* erscheint deshalb von besonderem Interesse, weil sie, wenn auch selten (*Thompson, Keegan und Dunn, Rowland, Schüller und Chiari*), zufolge der fibrösen Umwandlung der Lunge zur Hypertrophie und Insuffizienz der rechten Herzklappe führt, die zur Todesursache wird, wenn auch die Forscher den ursächlichen Zusammenhang der Herz- und Lungenveränderungen nicht immer erkannt haben. *Erfolgt der Tod* an Herzinsuffizienz, so ist dies für die Lungenbeteiligung der *Handschen Krankheit* sehr kennzeichnend; sonst sterben die Kranken an dazwischen kommenden Infektionen. Die Krankheit hat einen *subakuten* oder *chronischen* Verlauf. Dank diesem kommt es eben zu fibrösen *Ausheilungsvorgängen* in den Lipoidgranulomherden, worin ja auch ein Gegensatz zur *Niemann-Pickschen Krankheit* besteht, bei der offenbar infolge des viel rascheren Verlaufes fibröse Ausheilungsstadien nicht zustande kommen. Noch seltener ist die Beteiligung der *Leber*, so im Fall *Wiedman und Freeman*, wo das Lipoidgranulom vom Hilus aus in die Leber einstrahlte und Gelbsucht erzeugte, und ferner in den Fällen *Herzenbergs, Schultz, Wermbter und Puhl*, wo Lipoidgranulom überdies auch noch in der *Milz* bestand, ohne daß von einer Splenohepatomegalie etwa im gleichen Sinne wie bei *Niemann-Pickscher Krankheit* gesprochen werden dürfte.

2. Die Niemann-Picksche Krankheit.

Außer der *Handschen Krankheit* hat sich in neuerer Zeit auch noch die *Niemann-Picksche Krankheit* aus dem Gesamtbilde der Lipoid-

granulomatose als etwas ganz besonderes herauslösen lassen. Da *Pick* selbst bereits in erschöpfender Weise eine klinische und anatomische Darstellung dieser Krankheit entworfen hat, erübrigt es sich, dies hier noch einmal zu tun. Wir wollen daher bloß einen Vergleich zwischen der *Niemann-Pickschen* und *Handschen* Krankheit durchführen und wollen dadurch das Gegensätzliche beider Krankheiten hervortreten lassen, aber auch eine ganz kurze Charakteristik der *Niemann-Pickschen* Krankheit entwerfen und damit auch die Gesamtdarstellung der Lipoidgranulomatosekrankheiten vervollständigen.

Wohl findet sich diese Krankheit ebenfalls besonders häufig bei Juden, manchmal familiär (*Knox, Schmeisser* und *Wahl*), befällt aber im Gegensatz zur *Handschen* Krankheit das *weibliche Geschlecht* viel mehr als das männliche, 10 weibliche gegen 4 männliche, soweit uns die diesbezüglichen Arbeiten zugänglich waren. — Auch in bezug auf das betroffene *Alter* besteht ein auffallender Unterschied, denn bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit standen die Individuen zur Zeit des Todes im Alter von 5—20 Monaten, während die klinischen Erscheinungen naturgemäß noch viel früher beginnen müssen, so daß die Annahme, es handle sich um ein angeborenes Leiden, berechtigt erscheint. Die *Handsche* Krankheit beginnt aber gerade in dem Alter, welches keiner der Fälle von *Niemann-Pick* erlebt hat. — Ferner ist im Gegensatz zur *Handschen* die *Niemann-Picksche* Krankheit eine akute, geradezu *stürmisch verlaufende* und durchwegs rasch tödliche Krankheit. — Wohl gehört die *Niemann-Picksche* Krankheit genau wie die *Handsche* zur *Lipoidgranulomatose*, aber die bei ihr sich findende *Bevorzugung der Leber und Milz*, welche eine riesige Größe erlangen können, verleiht dieser Krankheit ihr besonderes Gepräge. Diese Splenohepatomegalie wurde früher mit der durch die *Gauchersubstanz* verursachten Splenohepatomegalie zusammengeworfen, und es ist eben das Verdienst *Picks*, erkannt zu haben, daß hier andere Stoffe zur Ablagerung gelangen: Neutralfette, Cholesterinester, Phosphatide (chemisch untersuchte Fälle — *Pick-Brahm, Siegmund, Bloom-Kern*). *Pick* war daher der erste, der aus den bisherigen verkannten Fällen des Schrifttums (*Niemann, Knox, Schmeisser* und *Wahl* 2 Fälle, *Siegmund*) erkannt hatte, daß es sich klinisch und pathologisch-anatomisch um eine besondere Krankheit handelt, der er den Namen *lipoidzellige Splenohepatomegalie* gab. Die lipoidgranulomatöse Splenohepatomegalie ist das kardinale Symptom der *Niemann-Pickschen* Krankheit, während die Beteiligung von Milz und Leber bei der *Handschen* Krankheit nur ausnahmsweise vor kommt, auch dann in einem nicht absolut, aber vergleichsweise verschwindend geringen Grade und in einer ganz anderen Form. — Von der Hauptlokalisation in der Leber und Milz abgesehen aber findet man bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit *Lipoidzellen* nicht nur ständig in Thymus und Lymphknoten, sondern *nahezu generell in allen Organen*.

und Geweben des Körpers, die davon mehr oder weniger gelb erscheinen, darunter auch in Lungen (*Knox, Wahl und Schmeisser; Pick, Bloom*) und Knochenmark (*Pick, Bloom, Corean, Oberling und Dienst*), in diesem allerdings in ganz geringem, makroskopisch gewöhnlich nicht erkennbarem Grade. Von einer so allgemeinen Ausbreitung ist bei der *Handschen* Krankheit niemals die Rede, doch können bei ihr die Lungen, wenn auch nur ausnahmsweise, schwer betroffen sein. — Hingegen ist von einer *Bevorzugung der Kopfgegend* bei der Entwicklung von Lipoidgranulom im Knochenmark bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit im Gegensatz zur *Handschen nicht die Rede*. — Im *mikroskopischen Aufbau* aber besteht kein grundsätzlicher Unterschied zwischen der *Handschen* und der *Niemann-Pickschen* Krankheit, ebensowenig zwischen ihnen beiden einerseits und dem, was schon seit langem unter dem Namen *Xanthom* (= Lipoidgranulom) irgendeiner beliebigen Örtlichkeit wohl bekannt ist. Das Spezifische bei allen diesen Formen sind die schaumigen, Neutralfette, Cholesterinester und Phosphatide in verschiedener Mischung enthaltenden Lipoidzellen neben Exsudatzellen verschiedener Art und das Auftreten junger Bindegewebzellen und neuer Bindegewebsfasern, so daß man von örtlichem oder diffusen Liquorgranulom sprechen kann. *Hypercholesterinämie* ist aber weder bei der *Handschen*, noch bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit, noch bei irgendeinem anderen Lipoidgranulom beständig zu finden.

3. Die verschiedenen Formen der Lipoid- und Kerasinstoffwechselstörung.

Das Studium des Schrifttums ergibt nach allem bisher Gesagten, daß es eine Lipoidstoffwechselanomalie gibt, bei der sich Lipoide in den Geweben ablagern und zu typischen Veränderungen in ihnen führen. Nicht nach dem Wesen dieser Gewebsveränderungen, wohl aber nach ihrer verschiedenen Lokalisation erscheinen die Krankheitsbilder in außerordentlicher Mannigfaltigkeit und wechseln von einem gelben Fleck am Augenlid, der nur einen Schönheitsfehler bedeutet, bis zu Krankheiten, die durch besondere Ausbreitung oder durch örtlich weitgehende Veränderungen oder durch Ergriffensein eines lebenswichtigen Organes zum Tode führen. Es ist in der letzten Zeit gelungen, aus dieser großen Mannigfaltigkeit *zwei scharf umrissene Krankheiten* herauszugreifen, welche, da sie sich *regelmäßig in gleicher Weise* wiederholen, mit vollem Recht als besondere Krankheiten bezeichnet werden müssen, das ist die *Niemann-Picksche* und die *Handsche* Krankheit. Wohl sind beide bloß besondere im Säuglingsalter oder im späteren Kindesalter und sogar bei Erwachsenen auftretende Erscheinungen einer gleichartigen, wenn vielleicht nicht gleichen Stoffwechselerkrankung, denn sie beruhen beide auf Lipoidgranulomatose. Trotzdem aber müssen sie als eigene Krankheiten bezeichnet werden, was nicht nur für die rasche klinische und pathogenetische Verständigung unabweisbar ist, sondern geradezu

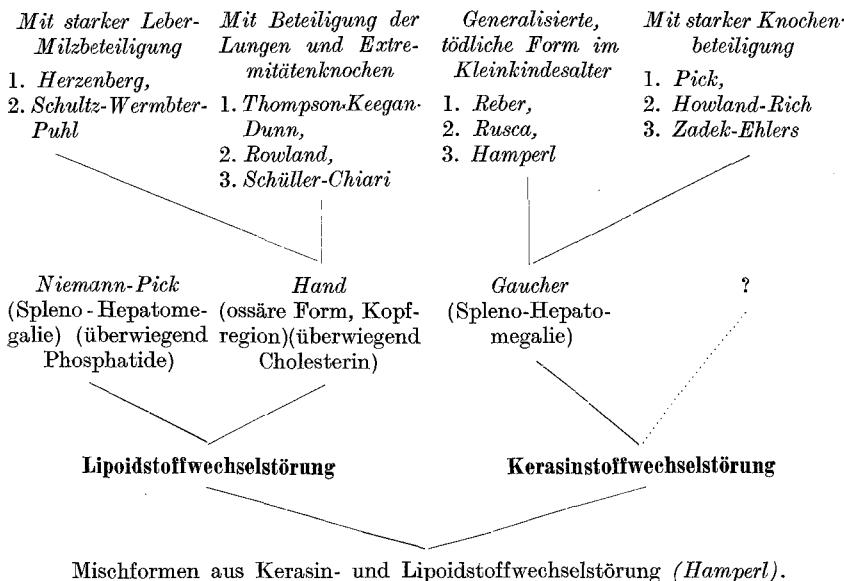
zur Erforschung der Frage anregt, weshalb eine gleichartige Stoffwechsel-erkrankung zwei so verschiedene Bilder erzeugt, deren jedes für sich in immer wieder gleicher Weise auftritt. Es hat also die Aufstellung dieser scharf umrisstenen Krankheitsbilder auch den Vorteil, die weitere Erforschung der Frage anzuregen. Sprechen wir doch trotz Gleichheit der Avitaminose beim Kind von *Möller-Barlow*, beim Erwachsenen von Skorbut, wobei, wie bei der Lipoidgranulomatose, mit dem verschiedenen Alter eine Verschiedenheit der Lokalisation und damit des Krankheitsbildes einhergeht; und ebenso sprechen wir von Rachitis und Osteomalacie, obwohl nur das Alter und das Krankheitsbild, nicht das Grundlegende der Krankheitsursache verschieden sind. In diesem Punkte müssen wir daher *Abrikossoff* und *Herzenberg*, die hier nicht von einem eigenen „*Morbus*“ sprechen wollen, widersprechen, zwischen denen einerseits und *Lubarsch* und *Pick* anderseits im Anschluß an die Mitteilung des Falles *Herzenberg* eine, wie wir glauben, wenig fruchtbare Aussprache entstanden ist. Denn bedenkt man, daß nach unserer obigen Darstellung die *Niemann-Picksche* Krankheit bloß ein spezieller Fall der Lipoidgranulomatose (*Rowland*, „*Xanthomatosis*“, *Pick*) ist, so leuchtet es sofort ein, daß *Herzenberg* schon von vornherein im Unrecht ist, ihren Fall als eine „Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit“ zu bezeichnen, denn sie nimmt da die Pars pro toto. In Wirklichkeit ist ihr Fall eine ossäre Abart der Lipoidgranulomatose, nicht aber der *Niemann-Pickschen* Krankheit, wie sie unrichtigerweise sagt. Denn die *Niemann-Picksche* Krankheit ist die hepatolienale und der von ihr beschriebene Fall die ossäre Abart der Lipoidgranulomatose. Ebenso kann man nicht von *Pickschen* Zellen sprechen, sondern von Lipoidzellen, denn die bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit sich findenden Schaumzellen sind dieselben wie bei jedem anderen Fall von Lipoidgranulomatose und so lange bekannt als diese selbst. Hätte *Herzenberg* ihren Fall nicht als eine Skeletform von *Niemann-Pick* bezeichnet, so wäre die ganze Meinungsverschiedenheit gar nicht entstanden. Aber davon abgesehen, hat auch *Herzenberg*, wie *Lubarsch* ganz richtig sagt, auch deshalb unrecht, weil nach Abzug der Knochenveränderungen das, was an Veränderungen zurückbleibt, keine *Niemann-Picksche* Krankheit ergibt. Wäre *Herzenberg* in Kenntnis der *Handschen* Krankheit gewesen, so wäre es auch ihr nicht eingefallen, von einer „Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit“ zu sprechen, sondern sie hätte ihren Fall als *Handsche* Krankheit bezeichnet, welche der *Niemann-Pickschen* bei- und nicht untergeordnet ist. Während der späteren Erörterung sind aber *Abrikossoff* und *Herzenberg* zur Kenntnis der *Handschen* Krankheit gelangt, führen sie aber unter dem bisher gebräuchlichen, aber, wie wir oben gezeigt haben, unberechtigten Namen des „*Christianschen Syndroms*“ an.

Wenn aber *Abrikossoff* und *Herzenberg* meinen, in ihrem Falle mit

dem gleichen Recht von einer „ossären Form der *Niemann-Pickschen Krankheit*“ zu sprechen, wie *Pick* selbst von einer ossären Form des Morbus *Gaucher*, so haben die russischen Verfasser auch nur den Schein einer Berechtigung für sich. Es besteht in der Tat ein Bedürfnis, auf dem Gebiet des Morbus *Gaucher* die gleiche Betrachtungsweise anzuwenden, wie wir dies hier auf dem Gebiet der Lipoïdstoffwechselstörung durchgeführt haben. In diesem Sinne handelt es sich bei dem, was bisher als Morbus *Gaucher* bezeichnet wird, um eine Stoffwechselerkrankung, bei der die bisher nicht näher bekannte *Gauchersubstanz* von *Epstein* und *Lieb* als Kerasin erkannt wurde, die hier die gleiche Rolle spielt wie bei der Lipoïdgranulomatose das Lipoïd. Der Morbus *Gaucher* muß daher als die hepatolineale Form der Kerasinstoffwechselerkrankung bezeichnet werden, die ein nicht in allen Einzelheiten gleiches Analogon dessen ist, was auf dem Gebiete der Lipoïdgranulomatose als *Niemann-Picksche Krankheit* bezeichnet wird. Ob es bei der Kerasinstoffwechselstörung eine überwiegend ossäre Krankheit gibt, wie es etwa die *Handsche Krankheit* auf dem Gebiete der Lipoïdgranulomatose ist, ist noch die Frage, doch wäre es möglich, daß in Zukunft dergleichen beschrieben werden wird. Die von *Pick* beschriebenen Fälle von ossärer Form des Morbus *Gaucher* stellen jedenfalls dieses Analogon nicht dar, sondern sie sind in der Tat, wie es *Pick* selbst sagt, bloß eine auf dem Mitergriffen-sein der Knochen beruhende Variante des typischen Morbus *Gaucher* und wie *Lubarsch* ebenfalls mit Recht hervorhebt, bleibt nach Abzug der Knochenveränderung in den Fällen *Picks* doch ein typischer Morbus *Gaucher*. Der Fall *Herzenberg* aber ist, wie schon oben gesagt, nicht eine ossäre Variante der *Niemann-Pickschen Krankheit*, sondern viel mehr als das, ein selbständiges Krankheitsbild, nämlich die der *Niemann-Pickschen Krankheit* bei- und nicht untergeordnete *Handsche Krankheit* und stellt nicht ein Analogon der ossären Form des Morbus *Gaucher* dar. *Pick* war zu dieser Bezeichnung berechtigt, *Herzenberg* aber nicht. Vergleicht man den Fall *Herzenberg* mit allen anderen bisher bekanntgewordenen Fällen der *Handschen Krankheit*, so fällt es allerdings auf, daß Milz und Leber (auch vorhanden im Fall *Schultz*, *Wermbter* und *Puhl*), wesentlich, aber bei weitem nicht so stark beteiligt waren wie bei *Niemann-Pick*. Eine gewisse geringe Annäherung an die *Niemann-Picksche Krankheit* liegt darin gewiß. Doch zeigen die Fälle von *Handscher Krankheit* im Schrifttum, daß bei ihnen, von der kardinalen Lokalisation in der Kopfgegend abgesehen, bald dieses, bald jenes Organ recht erheblich an der Krankheit teilnimmt. So können z. B. bei der *Handschen Krankheit* die Lungen (*Thompson*, *Keegan* und *Dunn*; *Rowland* 1, *Schüller* und *Chiari*), die Lymphknoten an der Leberpfote (*Wiedman* und *Freeman*), das Skeletsystem außer den Schädelknochen (*Thompson*, *Keegan* und *Dunn*; *Hochstetter* und *Veit*; *Rowland*) in hohem Grade mitverändert sein und in anderen Fällen freibleiben, und so ist

es gewiß auch mit der Milz und Leber der Fall. Daraus aber darf nicht die Berechtigung abgeleitet werden, im Falle *Herzenbergs* bloß von einer Variante der *Niemann-Pickschen* Krankheit zu sprechen, die doch in so vieler Hinsicht etwas von der *Handschen* Krankheit Grundverschiedenes darstellt.

Die beigeschlossene Tabelle soll das hier Besprochene noch deutlicher machen und die Bei- bzw. Unterordnung der verschiedenen Krankheiten und ihrer kleineren Varianten möglichst klar hervortreten lassen, deren in Zukunft noch manche andere hinzukommen mögen.



4. Eigenes Material.

Fall 1. 44jährige Kranke mit belangloser Familienvorgeschichte. Wiederholt Rotlauf. Vier Geburten, die letzte drei Jahre vor dem Tod. Die klinischerseits als multiple Sklerose gedeutete Nervenkrankheit begann 7 Jahre vor dem Tod und das uns hier interessierende *Lipoidegranulom der Augenlider* wurde zum ersten Male vor 3 Jahren bemerkt. Niemals Polyurie, Gelbsucht oder Gelenkschmerzen. Wa.R. und Zucker im Harn —. Der Tod erfolgte an allmählich zunehmender Herzinsuffizienz unter Atemnot.

Leichenöffnung. Ober- und Unterlid beiderseits von einem sehr breiten Lipoidegranulomband eingenommen, welches einen ununterbrochenen Ring um die Augenspalte herum bildet und an der Schläfe gegen die Haargrenze hinauf jederseits einen spitzen Ausläufer entsendet. Es springt an der Oberfläche deutlich, aber nur wenig vor. Sonst außen nichts Bemerkenswertes.

Beide *Lungen* zum Teil locker angewachsen und trotz hochgradigen bullösen Emphysems namentlich der Oberlappen durchwegs von bedeutend erhöhter Konsistenz. An der glänzenden, aber ebenfalls derben Pleura frische, gelbe, beetartig erhabene Lipoidegranulomherde. Daneben insbesondere in den Oberlappen narbig

geheilte, nicht mehr gelbe, strahlig zusammengeschrumpfte und narbig eingezogene Lipoidegranulomherde, zwischen denen die lufthaltige Lunge höckerig vorspringt. Auf der Schnittfläche das Lungengewebe an keiner einzigen Stelle mehr ganz normal, sondern ausgedehnt fibrös in Form eines allerfeinsten dichtesten und gleichmäßig verteilten grauen Bindegewebsnetzes mit gelblichen Lipoidegranulomeinlagerungen, welche den Alveolarsepten entsprechen, wobei aber nur ein Teil derselben diese Verdickung aufweisen. Auch die Septa zwischen den Läppchen zeigen die gleichen Veränderungen, und wo sie die Pleura erreichen, zeigt diese eine flächenhafte Lipoidegranulomeinlagerung. Nur wo das graue Netzwerk etwas zarter ist, in seinen Maschen noch rotes Lungengewebe, welches aber an schwerer betroffenen Stellen kaum mehr zu sehen ist. Stark vermehrtes graues Bindegewebe mit gelben Lipoidegranulomeinlagerungen umgibt auch häufig die kleinen Blutgefäße. Von dieser diffusen, fibrös ausheilenden Lipoidegranulomatose lässt sich als Überbleibsel geheilter Tuberkulose eine tief eingezogene schieferige Narbe mit erbsengroßen Kreideherden in der linken Lungenspitze ganz leicht unterscheiden und im basalen Abschnitt des Lappens zwei weitere, ganz kleine, schieferige, strahlige Narben. Außerdem in der rechten Spalte eine höchstens 4 mm dicke, parallel an der Pleura ziehende schieferige Narbe.

Am *Herzen*, bei unveränderter linker, die rechte Kammer als Folge der Lungenveränderung außerordentlich exzentrisch vergrößert und ausschließlich im rechten Herzen Lipoidegranulom in drei Herden, der eine in Form eines fast fingerdicken Stranges, genau dem Sulcus coronarius entsprechend, in seiner ganzen Länge das subepikardiale Gewebe einnehmend und auf der Schnittfläche durchscheinend grau mit sehr vielen gelben Einlagerungen, die an der epikardialen Oberfläche stellenweise sehr stark gelb durchschimmerten. Zwei weitere geschwulstartige Einlagerungen lagen in der Vorhofwand, der eine, den Raum zwischen der Mündung beider Hohlvenen einnehmend, der andere vorn genau an der Mündung der oberen Hohlvene; jener 12, der zweite 14 mm dick, beide vom Endo- bis zum Epikard die ganze Herzwanddicke einnehmend und an beiden Oberflächen gelb durchschimmernd und an der Herzoberfläche knopfförmig vorspringend; auf der Schnittfläche die Herzwandmuskulatur durch das Lipoidegranulom unterbrochen. Eine weißlich schwielige Umwandlung des Endokards in weiter Ausdehnung an der Vorderwand der rechten Kammer, die Papillarmuskeln und Balken betreffend, wird als narbig geheilte, das Myokard nicht betreffende Lipoidegranulomatose angesehen.

Leber zeigt fast ausschließlich in ihrem linken Lappen einzelne periportale Felder durch starke Bindegewebsvermehrung mit gelblichen Lipoidegranulom-pünktchen rings um die Venenlichtung auffallend. Im rechten Lappen diese Veränderungen nur angedeutet. Das Lebergewebe selbst unverändert.

In der *Milz* die Follikel erhalten und außer chronischem Milztumor keine Veränderungen.

Knochen. Keiner der untersuchten Knochen in seiner Gestalt verändert. Beide Oberschenkelknochen auf der Sägefläche: Fettmark durchwegs hell rötlich; in den Kondylen gelbe, ausgedehnte Lipoidegranulome, auf der Schnittfläche von ausgesprochen gelber Farbe; in der Diaphysenmitte ein bloß dattelkerngroßer Herd; aber die untere Diaphysenhälfte bis hinunter in die Metaphyse und zum Teil auch in die Epiphyse ganz von Lipoidegranulom eingenommen, in dem es zur Entwicklung dichtesten Knochengewebes gekommen ist, und zwar nicht nur im Bereich der Spongiosa, sondern auch in dem der großen Markhöhle. Dieser osteoplastische Charakter tritt am stärksten im unteren Drittel hervor, wo von Rinde zu Rinde der ganze Knochen von dieser Compacta eingenommen wird, in welcher nichts mehr von Spongiosa oder Knochenmark zu erkennen ist und sogar das Gelb des Lipoidegranuloms an Menge zurücktritt. In der rechten Tibia (Abb. I, 2 B) die obere Hälfte und das untere Drittel der Diaphyse sowie die untere Metaphyse

ebenfalls von Rinde zu Rinde von riesigen Lipoidgranulomherden (Abb. 1, c–d) eingenommen, die ganz aus Compacta mit nur wenig Lipoidgranulom bestehen, dafür aber von gelbem Lipoidgranulom umsäumt sind. Kleinere Lipoidgranulomherde auch im mittleren Drittel der Tibia und Fibula. Die untere Hälfte der letzteren (Abb. 1, 2 A) fast ohne Unterbrechung ebenfalls ganz zu einer Compacta geworden; am wenigsten Lipoidgranulom im Oberarmknochen, und zwar fast nur in der unteren Hälfte in Form kleiner verschmelzender, bis zur Metaphyse reichender Herde. Alle untersuchten Fußwurzelknochen und der Grund des ersten Mittelfußknochens mit verdichteter Spongiosa und nur im Fersenbein bohnengroße Lipoidgranulomeinlagerungen. Hingegen ist die Sägefläche des ersten Lendenwirbelkörpers (Abb. 2, C) im Gegensatz zur ganzen übrigen Wirbelsäule gänzlich osteosklerotisch und bloß im rückwärtigen Anteil von Lipoidgranulomatose gelb, dabei die normalen wag- und senkrechten Bälkchen meist sichtbar und überall eingestreute Räume mit rotem Knochenmark. Die klinisch angenommene multiple Sklerose fand sich anatomisch nicht, wohl aber eine teilweise graue Degeneration der Seitenstrangbahnen.

Aufsteigende *Aorta* frei von Atherosklerose. Schon im Bogen zwei erbsengroße gelbe Atheromflecken mit Geschwür und Thrombus, im absteigenden Teil ein atheromatöses Geschwür mit wandständigem Thrombus und an dieser Stelle die Gefäßwand glatt, von einem längs verlaufenden Kanal untergraben. Im Bereich des Abganges der großen Bauchgefäße eine Gruppe von zum Teil verkalkten Atheromherden und der hier 4,8 cm betragende Gefäßumfang verengt sich plötzlich auf 2,4 cm unterhalb des Abganges der Nierenarterien; nur etwas tiefer steigt der Umfang wieder auf 3,5 cm an, aber gerade hier besteht ringsum viel Atherom.

Nebennieren entsprechend groß, Rinde schmal, *Fasciculata* gut lipoidhaltig, Mark breit, mit vielen kleinen gelben Rindeneinsprengungen. In der rechten *Niere* einige Lipoidgranulomflecken im atrophischen *Hilusfettgewebe* neben einem

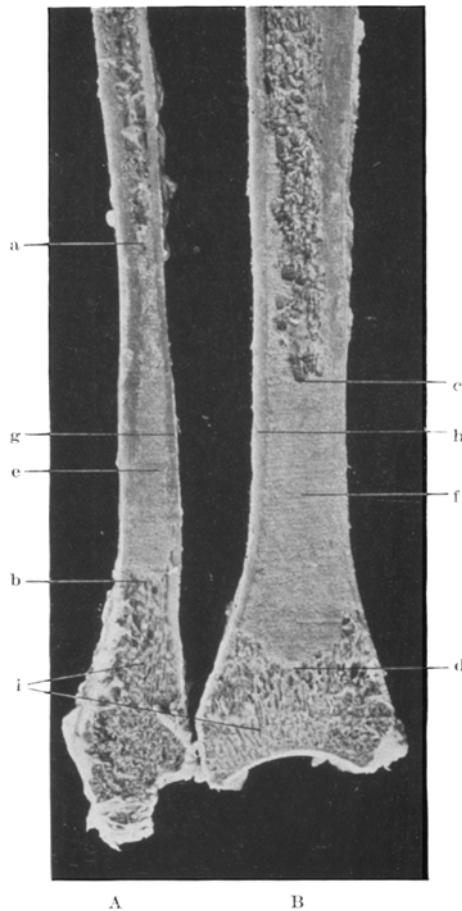


Abb. 1. Osteosklerotische Lipoidgranulomherde der Tibia und Fibula. In der rechten Fibula A und der rechten Tibia B je ein großer osteoplastischer Lipoidgranulomherd a–b, c–d, deren dichtes Knochengewebe e, f, sich gegen die dicke Knochenrinde g h deutlich abhebt. Normale Spongiosa.

Kelch. Cystopyelitis beiderseits. Narben der Pars media ventriculi und kleine Geschwirchen im pylorischen Abschnitte.

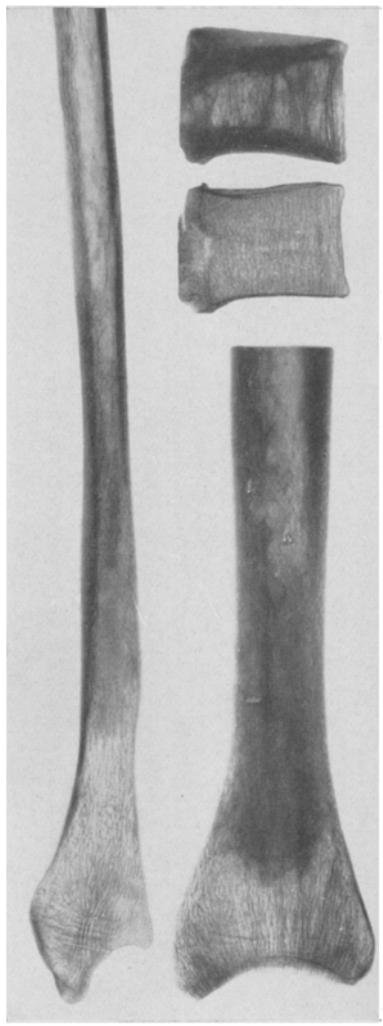


Abb. 2. Dichtesten Schatten gebendes Lipoidgranulom in der unteren Hälfte der Fibuladiaphyse A, eben daselbst sowie in der Metaphyse der Tibia B, sowie in einem Lendenwirbelkörper, dessen Spongiosa beträchtlich vergrößert, aber auch schüchterner gestellt ist C und zum Vergleich dazu der normale benachbarte Wirbelkörper (der untere).

Lungenbläschen mit kubischen, oft abgestoßenen Epithelzellen ausgekleidet, die frei in der Bläschenlichtung vielkernige Riesenzellen bilden können. Der fibrösen

Was nun die mikroskopischen Veränderungen in den einzelnen Organen betrifft, so ist folgendes zu sagen:

In der Lunge ergab sich mikroskopisch Wort für Wort eine Bestätigung des makroskopischen Befundes: Eine mächtige Bindegewebsvermehrung in der Pleura pulmonalis (Abb. 3, a), am stärksten, wo eine Scheidewand zwischen zwei Läppchen (Abb. 3, c) an der Pleura ansetzt. Ferner Bindegewebsvermehrung in den Scheidewänden zwischen den Läppchen sowie auch zwischen den Lungenbläschen (Abb. 3, b, b), doch hier stets nur herdförmig; fast immer ein oder mehrere Gefäße im Innern des Bindegewebsherdes, und zwar von den kleinsten bis zu mittelgroßen und dann Arterie und Vene gemeinsam von einem sehr dicken Bindegewebsmantel (Abb. 3, a, a) eingehüllt. Das vermehrte Bindegewebe derbfaserig, aber niemals hyalin und die Bindegewebzellen manchmal syncytiumartig verschmolzen. Im vermehrten Bindegewebe der Pleura (Abb. 3, A) ihre alte Elastica mit Unterbrechungen erhalten und das Bindegewebe zu ein Drittel auf der Elastica, zu zwei Dritteln zwischen ihr und dem Lungenparenchym gelegen. Stellenweise im vermehrten Pleurabindegewebe viele Capillaren, senkrecht zur Oberfläche aufsteigend. Die Bindegewebsvermehrung scheint von der Pleura auf die Lunge überzugreifen, wenigstens bevorzugt sie die subpleurale Anteile der Lunge gegenüber den tieferen. Die im Bindegewebe liegenden Lipoid- und Exsudatzellen sehr ungleichmäßig verteilt und stellenweise ganz fehlend. Die Intima der Gefäße zeigt meist eine das Dreifache der Media betragende Verdickung. In einer größeren Hilusarterie Lipoidriesenzellen mit reichlichem zelligem Exsudat und vermehrten Vasa vasorum und genau darüber eine starke Intimaverdickung. Andere Gebiete der Lunge zeigen das Bild der Kollapsinduration: das Bindegewebe zwischen den Lungenbläschen verdickt, mit Lymph- und Plasmazellen durchsetzt, die spalt- oder sternförmigen

Scheidewand liegt zu beiden Seiten die den Bläschen zugehörige Elastica an. In der Lichtung der Lungenbläschen, Bronchien, Gefäßen sowie in Hiluslymphknoten nirgends Lipoidzellen nachweisbar. Im großen ganzen muß die Lipoidgranulomatose der Lunge als sehr alt bezeichnet werden, wie das Überwiegen des bindegewebigen Ausheilungsstadiums zeigt.

Herz. Die Lipoidgranulomknoten des Herzens gehören in der Hauptmasse dem subepikardialen Fettgewebe an und greifen von da erst sekundär auf das

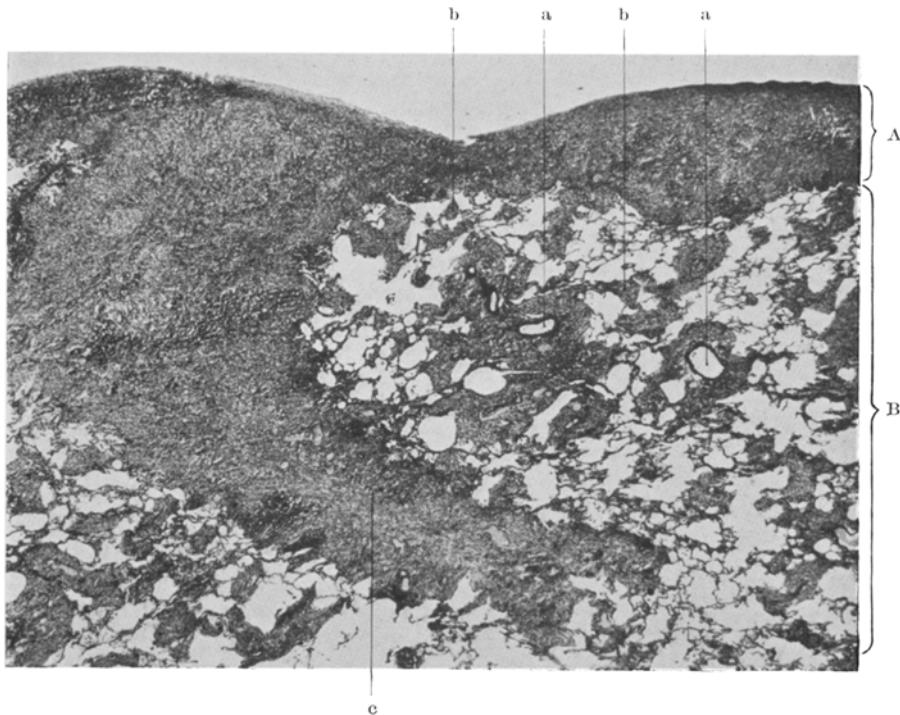


Abb. 3. Lipoidgranulomatose der Lunge. 12,5fache Vergr. A verdickte Pleura; B Lungenläppchen mit dicken fibrösen Lipoidgranulommänteln um die Gefäße a, a sowie fibrösen Lipoidgranulomeinlagerungen in den Lungenalveolarsepten b, b-c stark lipoidgranulomatöses Septum zwischen zwei Lungenläppchen, von der verdickten Pleura ausgehend.

Epikard nach außen und das Myokard mehr des Vorhofes als der Kammer über. Dementsprechend finden sich Bestandteile des Epikards (Bindegewebszüge), des Subepikards (auseinandergedrängte Fettzellen, kleine und große unveränderte Gefäße) und des Myokards (Muskelzellen) mitten im Lipoidgranulom vor. Das netzig angeordnete feine Bindegewebe mit eingestreuten groben Bündeln ist häufig hochgradig ödematös und darin überwiegen bald die dicht beisammenliegenden Lipoidzellen, bald die Exsudatzellen. Über dem Gipfelpunkt der in den Herzbeutel vorspringenden Lipoidgranulomknoten zeigt das gespannte Epikard offenbar infolge der Reibung bei der Herzarbeit starke Bindegewebsvermehrung. Der Umstand, daß Lipoid in Bindegewebsszellen nicht nur im Lipoidgranulom, sondern auch *außerhalb*, allerdings in nächster Nähe desselben, z. B. in dem noch verschonten Myokard anzutreffen ist, spricht in hohem Maße dafür, daß es sich um Aufnahme

von solchen Lipoidstoffen in Bindegewebszellen handelt, welche im Lipoidgranulom vielleicht nach Zerfall der Lipoidzellen frei werden.

Leber. Der Läppchenaufbau und die Leberzellen unverändert. In den peripheralen Feldern mäßige Rundzelleninfiltrate, aber mit seltenen, sofort zu erwähnenden Ausnahmen nirgends Lipoid und nur eine unbedeutende Vermehrung des Kollagens und der Gallengänge. Leberzellen fast überall fettfrei, nur hie und da an den Läppchenrändern sudanrote Tröpfchen im Protoplasma, von denen nur ein schmaler Randsaum in Nilblausulfat blau erscheint, während im ungefärbten

Zentrum der Tröpfchen manchmal kleine doppeltbrechende Teilchen sich finden. Dem makroskopischen Befund entsprechend findet man in vereinzelten periportalen Feldern eine mächtige Vermehrung derben Bindegewebes um die sonst unveränderte Portavene und nur um sie herum auch Lipoidzellen mit geringem entzündlichem Infiltrat, darunter viel Plasmazellen. In dem Bindegewebe sind Arterie, Vene und Gallengänge nicht vermehrt, wohl aber die Blutcapillaren. In den spindeligen Bindegewebszellen nicht doppeltbrechendes Lipoid und nur vereinzelte kleine doppeltbrechende Einschlüsse in diese eingesprengt.

Aorta. Intima stellenweise 2–3mal dicker als die Media, arm an Elastica, aus hyalin degeneriertem, stellenweise zellenlosem Bindegewebe bestehend mit Ablagerungen von Fett und Lipoid, zahlreichen Cholesterinkristallen in beginnenden Atheromhöhlen und Lipoidzellen um sie herum.

Am Lumen ganz flache Fibrin-

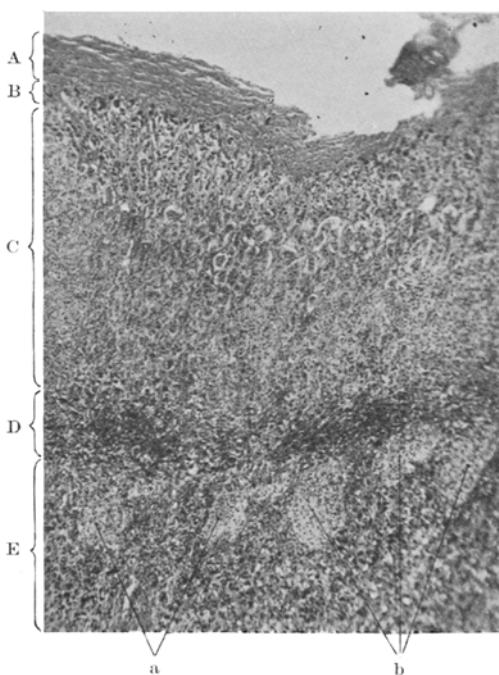


Abb. 4. Rindenwucherung der Nebenniere. 40fache Vergr. A Nebennierenkapsel; B Glomerulosa; C Fasciculata; D Reticularis; E Nebennierenmark. In dieses hineinwuchernde knollige Rindenherde a, b.

thromben. Eine trichterförmige Einsenkung mit spärlichen umgebenden Lymphzellen erwies sich als geheiltes Geschwür, an dessen ehemaligem Rand die elastischen Fasern der Intima wie abgeschnitten enden, während darüber bei der Heilung neues Bindegewebe entstanden ist. Im Vergleich mit den engen capillären Vasa vasorum der Media, die meist nur bis zur Mitte ihrer Dicke zu finden sind, erscheinen in der tiefen Intimaschicht viel zahlreichere, stark mit Blut gefüllte, sogar von Elastica umgebene Capillaren. Der Gefäßgehalt der Intima ist auf die Atherosklerose zurückzuführen.

Nebenniere. Im ganzen regelrecht gebaut, in der basophilen Marksubstanz große Rundzelleneinlagerungen, in der dreischichtigen Rinde, die stark pigmentierte, kleinzelige Reticularis (Abb. 4, d) stellenweise sehr breit. Pathologischerweise folgt stellenweise auf die Reticularis markwärts geradezu wie eine vierte Schicht noch einmal Fasciculata in Form konvex vorspringender Fortsätze (Abb. 4, a, b)

in fast gleichmäßiger Größe, oft in langer Reihe nebeneinander. Es handelt sich da nicht um die so häufigen Einstülpungen der Rinde gegen die Marksubstanz (Abb. 4, E), sondern um eine abnorme Wucherung, die vielleicht mit der Lipoidgranulomatose zusammenhängt.

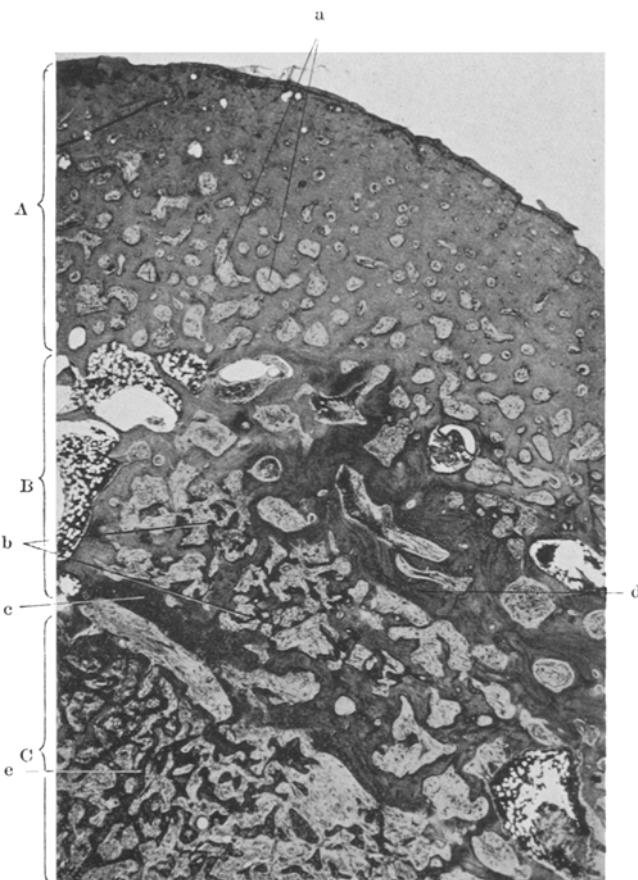


Abb. 5. Lipoidgranulom in der Rinde und Markhöhle des Oberschenkels. Querschnitt, 11fache Vergr. Die Rinde A durch Einlagerung zahlreicher Lipoidgranulomerfüllter Räume a porosiert. Eine vollkommen neue, dichte und feimbalkige Spongiosa füllt bei b den Zwischenraum zwischen dicken alten Bälkchen c, d und ebenso bei e die große Markhöhle. B Spongiosabereich; C große Markhöhle.

Knochen. An von Lipoidgranulom freien Stellen die Knochenrinde und Spongiosa normal, ihre Markräume mit Fettmark (Abb. 6, A) erfüllt. Das Lipoidgranulom tritt im Knochen ausgesprochen herdförmig auf, die Herde meist von unregelmäßiger Gestalt, bald gut begrenzt (vgl. Abb. 8, c, d, 6 c), bald am Rand sich unscharf verlierend. Der Rand glatt oder mit Ausläufern versehen, die netzig zusammenhängen und Inseln normalen Knochenmarks zwischen sich einschließen (Abb. 6, e). Die Herde wechseln von den kleinsten über etwas größere, die mehrere benachbarte Spongiosaräume einnehmen, bis zu solchen, die den Röhrenknochen in seiner

ganzen Dicke und auf eine namhafte Länge einnehmen. Sie betreffen überwiegend die Spongiosa (Abb. 5 B), nicht selten aber auch die Knochenrinde (Abb. 5 A).

Nach dem inneren Aufbau der Herde zu schließen sind sie von *sehr ungleichem Alter*, bald jung und in fortschreitender Entwicklung, bald alt und in narbiger

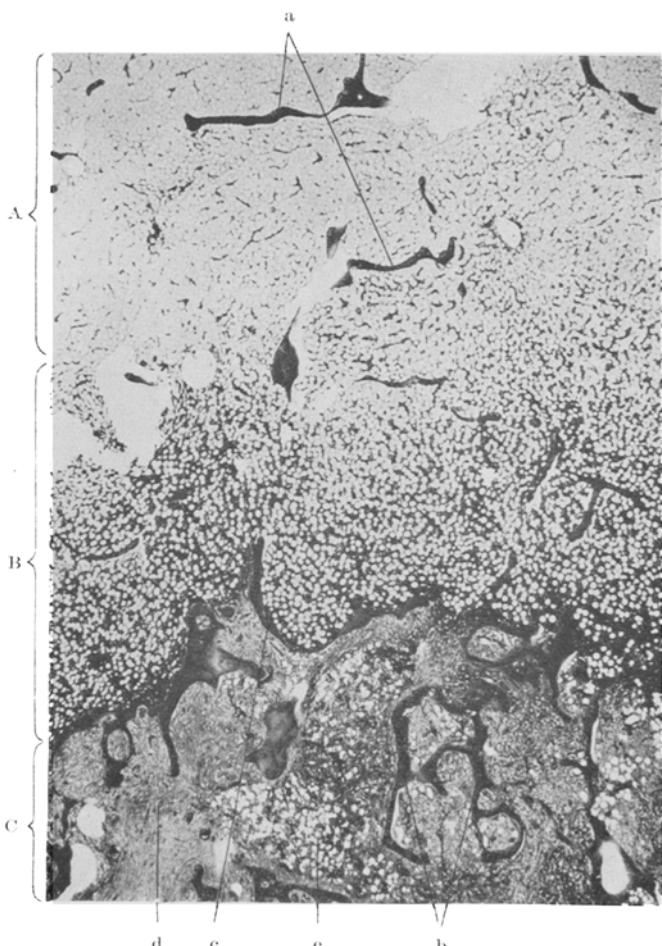


Abb. 6. Lipoidgranulomsklerose der Knochenspongiosa. 12,5fache Vergr. Das Fettmark A wird immer zellreicher, B mit Annäherung an den Lipoidgranulomherd C und führt nur ganz spärliche und dünne Spongiosabalkchen a, während der Lipoidgranulomherd reichlich mit dicken Bälkchen b ausgestattet, nach außen durch einen fortlaufenden Knochenbalken c abgegrenzt ist. Stark fibröses Lipoidgranulomgewebe d und in diesem eingeschlossen von Lipoidgranulom verschonte Inseln von zelligem und Fettmark e.

Verödung. Diese Betrachtungsweise erleichtert sehr das Verständnis der sehr abwechslungsreichen Bilder. *Junge Herde* oder die fortschreitenden Ränder eines alten bestehen aus dicht gedrängten Massen, die sich vieleckig abplattender, voll entwickelter Lipoidzellen, unter denen sich auch mehrkernige Riesenexemplare finden. In alten, bindegewebig verödenden Herden zeigen die Lipoidzellen Pyknose,

atrophieren, werden spärlicher, liegen nirgends mehr in kompakten Massen, sondern mit viel Bindegewebe gemischt, schließlich nur einzeln, und können stellenweise ganz schwinden. Aber auch in schon ganz alten Herden können Lipoidzellen neuerdings in Massen auftreten wie bei der Tuberkulose neue Knötchen in vernarbenden Gebieten. Ein junger, fortschreitender Herd von Lipoidegranulom zeigt an seinem Rande Lipoidzellen, die zwischen den Fettzellen des Fettmarkes auftauchen und sie auseinanderdrängen und manchmal ist es nur eine einzige Lipoidzelle. Ganz dasselbe aber tritt in Erscheinung, wenn ein alter, schon lange stillstehender, ja selbst durch ein Knochenbälkchen nach außen abgeschlossener Herd wieder zu wachsen beginnt. Dieses Sichhinzugesellen neuer Lipoidzellen zu alten Herden ist deshalb bemerkenswert, weil sie ja nicht aus Teilung der alten, schon vorher im Herde vorhandenen hervorgehen, wie in einer Geschwulst die Geschwulstzellen, sondern so, daß eine fremde Freßzelle Lipoid aufnimmt und sich dem alten Herd anschließt. Da sich hier das Lipoidegranulom (Abb. 6, C) in einem so leicht zu überblickenden Gewebe, wie reines Fettmark ist, ausbreitet, kann man an seinem fortschreitenden Rande sehr bequem verfolgen, wie das bis dahin normale Fettmark (Abb. 6 A) auf das Erscheinen der Lipoidzellen mit dem Auftreten von zelligem Mark (Abb. 6 B) antwortet, in dem manchmal auffallend viele eosinophil granulierte Zellen liegen. Diese Reaktion, welche nicht immer sofort eintritt, geht mit einer starken capillären Blutüberfüllung einher, klingt mit der Entfernung vom Herd allmählich ab, so daß unmittelbar an seinem Rande manchmal rein zelliges Mark liegt, weiter weg gemischtes Mark, bis dann schließlich das zellige Mark (Abb. 6, B) sich ganz verliert und dem reinen Fettmark (Abb. 6, A) Platz macht. In der Reaktionszone des zelligen Markes kann Osteoporose bestehen. Wo vom Herd netzig zusammenhängende Fortsätze ausstrahlen und zwischen sich Knochenmarksinseln einschließen, sind auch diese aus zelligem und Fettmark gemischt. Durch fortschreitende Ausbreitung des Lipoidegranuloms in das gemischte Mark hinein geraten die Knochenmarks- und Fettzellen in abnehmender Zahl in die kompakte Masse der Lipoidzellen, dann ins Innere des Herdes passiv hinein, wo sie sogar noch in seinen späteren Stadien zu finden sind. Nur im Zentrum solcher können sie ganz fehlen.

Der *Ausheilungsvorgang* des Lipoidegranuloms nimmt seinen Anfang schon in dem Stadium, wo die Lipoidzellen noch dicht gedrängt beisammen liegen, und zwar in Form von rasch an Menge zunehmenden Bindegewebefasern zwischen ihnen. Dann aber nimmt das Bindegewebe noch weiter zu, wird grobfaserig, die Zellen noch eine Zeitlang sehr zahlreich, dann immer spärlicher und indem die Lipoidzellen spärlicher werden und endlich ganz schwinden, wird das Bindegewebe schwielig, sehr zell- und gefäßarm. Der Leib der Bindegewebszellen ist dann sehr häufig von feinsten, gelben Pigmentgranula ganz erfüllt, die aber dort fehlen, wo Lipoidzellen noch reichlich vorliegen. Die bindegewebige (Abb. 6, d) Verödung als Abschluß des Rückbildung- und Heilungsvorganges betrifft nur Teile des Lipoidegranuloms, namentlich sein Zentrum oder einen ganzen Herd, der dann schwielig und nach außen scharf begrenzt erscheint.

Entsprechend dem sich verdichtenden Bindegewebe besteht für das Knochengewebe selbst die Folge des Lipoidegranuloms an der *Spongiosa* weit überwiegend in *Osteosklerose* (Abb. 5, b), welche sich ausschließlich nur auf die Herde beschränkt, die erst im Verödungsstadium einen höheren Grad erreicht, an den stärkst entwickelten Stellen sich sogar einer *Compacta* nähert und wesentlich dichter sein kann als die hier allerdings porotische *Diaphysenrinde*. Diese Knochenverdichtung kommt nicht so zustande, daß die alten Bälkchen neue Knochenbeläge ansetzen, wie man das bei osteoplastischem Carcinom sehen kann, sondern auf dem Wege eines lebhafteren Umbauens; dementsprechend finden sich oft Lakunen, in ihnen nicht selten Osteoclasten, die außerhalb der Herde fehlen, während die Osteoblasten nur platt sind. Die neue sklerotische *Spongiosa* (Abb. 5, b) hat einen

ganz unstatischen Aufbau und fügt sich nicht harmonisch in die umgebende normale Spongiosa ein. Die meist sehr dicken (Abb. 5, b), nur selten dünnen Bälkchen stehen unregelmäßig und dicht und das faserige Mark in den sehr kleinen Markräumen tritt gegen das Knochengewebe stark zurück. Nach einer neuerlichen Besiedlung eines alten, osteosklerotisch verödeten Herdes mit frischen Lipoidzellinfiltraten können die schon ohnehin sehr engen Markräume auch noch durch eine noch neuere, aber feinerbalkige Spongiosa zugemauert werden. Die Bälkchen der neuen, sklerotischen Spongiosa haben gute Kernfärbung, sind, wenn dick, aus lamellärem, rotem Knochengewebe aufgebaut, das sich wahrscheinlich in der Blütezeit des Lipoidgranuloms bildet. Oft, aber nicht immer, und meist in umschriebenen Gebieten sind die lamellären Bälkchen von dicken, ganz dunkelblauen Belegen sehr primitiven Knochengewebes umsäumt, welches offenbar erst im Verödungsstadium des Herdes dazukommt und außerhalb der Herde an der normalen Spongiosa stets fehlt. Aus solchem einfachen Knochengewebe können Bälkchen aber auch in ganzer Dicke bestehen, dann sind sie aber viel dünner als die lamellären, aber auch solche Bälkchen können allein ein Gebiet eines sklerotisch verödeten Herdes aufbauen. Osteosklerose kann aber auch fehlen, ja es kann auch zu *Knochenschwund* kommen. Das ist ausschließlich an schwielig verödeten Herden zu finden oder in narbig geheilten Gebieten sonst noch fortschreitender Herde. Man sieht dann auffallend häufig *Howshipsche Lakunen*, die schon oben erwähnten primitiven Bälkchen mit oft unfärbbaren Kernen noch dicht, aber fast gar nicht mehr zusammenhängend. Solch spongiosarame Gebiete leiten zu völligem Spongiosaschwunde über und dann sind große, ganz knochenfreie Räume ausschließlich von Schwielengewebe eingenommen (vgl. Abb. 8, a).

Als Ausdruck eines gewissen Abschlusses des ganzen Verödungsvorganges ist es anzusehen, wenn als völlig scharfe Außenbegrenzung des Herdes stellenweise oder nahezu an der ganzen Oberfläche ein neuer, *knöcherner Randbalken* auftritt, wobei einwärts von diesem Lipoidgranulom, auswärts aber Knochenmark liegt. Vom Rande größerer osteosklerotischer Herde sieht man mit freiem Auge stellenweise eine anscheinend besonders grobbalkige, netzige Spongiosa abgehen und ins umgebende normale Knochenmark ausstrahlend sich verlieren. Mikroskopisch aber erkennt man, daß dies nicht einfache und nur besonders grobe Knochenbälkchen sind, sondern breite Fortsätze des verknöcherten Lipoidgranuloms selbst, die sich ins normale Knochenmark hineinerstrecken und hier untereinander zu einem Netz zusammentreten, in dessen Maschen von Lipoidzellen freies Knochenmark liegt; diese breiten Fortsätze aber setzen sich erst aus einer ganzen Anzahl lamellar gebauter, regellos verlaufender Knochenbälkchen zusammen, zwischen denen das meist schon bindegewebsreiche Gewebe des Lipoidgranuloms mit eosinophil gekörnten Zellen, Plasma-, Lymph- und verschiedenartigen ungranulierten Zellen liegt, welches zu beiden Seiten des breiten Fortsatzes durch einen oft ununterbrochenen Randbalken (Abb. 9, d) gegen das Knochenmark scharf abgegrenzt ist, wie das bei großen Herden schon oben erwähnt ist. Weil aber diese makroskopisch wie besonders grobe Balken sich ausnehmenden Gebilde mikroskopisch sich als aus mehreren Spongiosabälkchen (vgl. Abb. 9, f) zusammengesetzt erweisen, mögen sie „*zusammengesetzte Bälkchen*“ (Abb. 9, c) genannt werden. Diese hat kürzlich erst *Freud* bei der *Paget-Krankheit* beschrieben, wo sie Fasermark führen, in unserem Falle aber bindegewebig vernarbendes Lipoidgranulom (vgl. Abb. 9, c). Wenn aber aus diesem die Lipoidzellen verschwinden, so bleibt bloß Bindegewebe zurück, was die Ähnlichkeit mit *Paget* noch erhöht, aber völlige Gleichheit besteht doch nicht.

Die kompakte *Knochenrinde* neigt in viel geringerem Grade zu Lipoidgranulom als die Spongiosa und wird nur dann in Mitleidenschaft gezogen, wenn ein Spongiosaherd breit oder nur mit schmalem Fortsatz die Rinde erreicht. Auch außerhalb des Lipoidgranuloms kann die *Compacta* porotisch sein mit reinem Fettmark in

den weiten Markräumen und hie und da viele Knochenzellen abgestorben, wie man das schon unter normalen Umständen im späteren Alter nicht selten findet. Wo die Rinde in der Richtung von innen nach außen vom Lipoidgranulom ergriffen wird, treten in ihren Räumen erst mäßige, dann dicke Massen von Lipoidzellen auf (Abb. 7, d), bis dann die meisten Räume davon voll und nur die ganz engen Gefäßkanäle (Abb. 7, b) frei sind. Auch in der Rinde folgt auf das Erscheinen der Lipoidzellen ein reaktives Auftreten von zelligem Mark zwischen den Fettzellen und am Schluß eine zunehmende Fibrose, namentlich in den inneren Rindenschichten, während in den äußeren noch viel Lipoidzellen zu finden sind oder

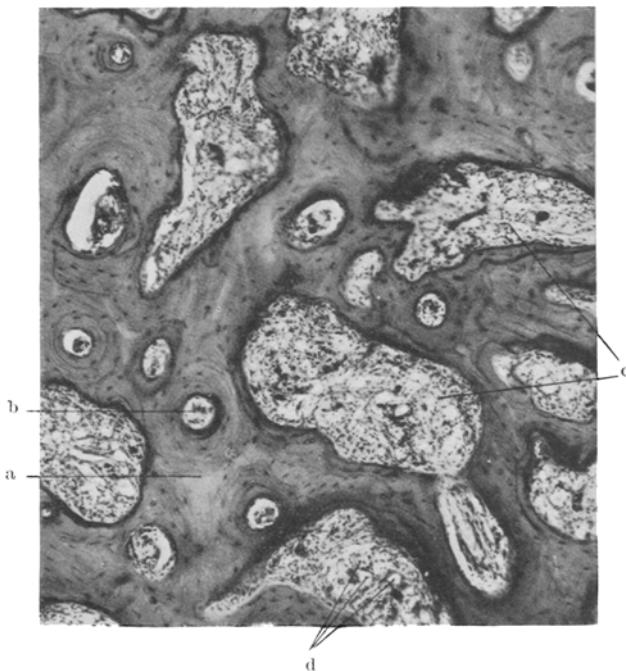


Abb. 7. Ausschnitt aus der sklerosierten Knochenrinde der Abb. 5 bei 70facher Vergrößerung. In den erhaltenen Resten der Knochenrinde a liegen neben den normalen engen Gefäßkanälen b die großen mit Lipoidgranulom erfüllten Resorptionsräume c; d Lipoidzellen.

das zellige Mark über diese überwiegt. Selbst ganz nahe dem Periost schon können Markräume Lipoidzellen enthalten, aber nur einmal konnten sie aus einem solchen ein wenig bis ins Periost hinein verfolgt werden, welches somit zu selbständiger Aufnahme von Lipoidgranulom gar nicht neigt. Sofort außerhalb des Periostes findet sich ausnahmsweise ein rein lymphzelliges Infiltrat. Die das Lipoidgranulom beherbergenden Markräume der Rinde zeigen alle Merkmale gesteigerten Umbaues, denn bald zeigen sie lakkäre Begrenzung (Abb. 7, c), also Erweiterung durch Abbau, bald eine Einsäumung mit schmalem Osteoid, doch ohne hohe Osteoblasten, also neuerliche Verengerung durch Anbau, bald wieder eine, wie die dicke dunkelblaue Grenzscheide zeigt, ruhende appositive Begrenzung und durch mehrfache Überschichtung solcher Grenzscheiden durch neue Knochenlagen entstandene eigene konzentrische Haltelinien, also schubweise vor sich gehende und immer wieder zeitweise stillstehende, schließlich sehr namhafte Einengung der Räume.

Das Endergebnis dieses Umbaues aber ist doch meist eine mäßige oder ausgesprochene, nirgends aber sehr hochgradige Porose der Compacta (Abb. 5, a), namentlich nahe der Spongiosa, wie die vielen, besonders weiten und in geringerer Zahl bis nahe ans Periost reichenden Räume zeigen. Doch finden sich noch sehr viele normale, ganz enge *Haverssche Kanäle* mit dicker, vielschichtiger Lamellenhülle und Schaltlamellen dazwischen, so daß der Charakter der Compacta im wesentlichen noch erhalten ist.

Die mikroskopische Untersuchung des *Rückenmarkes* ergab in Bestätigung des makroskopischen Befundes eine beidseitige Pyramidenbahndegeneration, wobei Lipoidablagerungen nirgends nachweisbar waren.

Auf Grund der Erfahrung in unserem ersten Falle wurde regelmäßig bei allen im Seziersaal vorkommenden Fällen mit gelben Flecken an den Augenlidern mit besonderer Aufmerksamkeit nach Lipoidgranulomen in den Eingeweiden und im Skelet gefahndet. Unter insgesamt 11 auf diese Weise untersuchten Fällen war das Ergebnis nur noch einmal positiv und dieser zweite Fall möge nunmehr folgen.

Fall 2. Johann S., 69 Jahre alt, hatte einen Blutdruck von 180—220 mm und negativen *Wassermann*. In der Vorgesichte Gallensteinkoliken. Der Tod erfolgte unter schwerster allgemeiner Stauung infolge Insuffizienz des hypertrophen Hypertonie- und Emphysemherzens. Hochgradige zentrale und periphere Atherosklerose. Spontanheilung der seinerzeitigen Cholelithiasis und Cholecystitis unter Zurücklassung einer weiten Gallenblasenduodenalfistel. Die Nebenniere enthält nur punktförmige Reste von Lipoid und umgibt rechterseits ein walnußgroßes und linkerseits ein kirschengroßes, stark durchblutetes und knochenmarkhaltiges Lipom. An beiden oberen *Augenlidern* nahe dem inneren Augenwinkel findet sich ein länglicher, 1 cm langer, flacherhabener, *gelber Fleck*.

In den *Eingeweiden* konnte nirgends Lipoidgranulom nachgewiesen werden, wohl aber reichlich im *Knochen*. Zur Probe wurde ein Oberarm-, ein Oberschenkel- und die beiden Unterschenkelknochen einerseits der Länge nach aufgesägt. Die beiden ersten enthielten fast durchwegs rotes, die beiden letzten fast nur Fettmark. Lipoidgranulomherde fanden sich nur in den Knochen der Ober- und Unterschenkel. Am Schienbein und am Oberschenkelknochen lag das Lipoidgranulom in der großen Markhöhle des unteren Diaphysendrittels und zeigte in diesem frische und geheilte Stadien nebeneinander, in jenem jedoch nur frische Stadien, und zwar in Form eines 4,5: 1 cm großen Herdes von opaker, schwefelgelber, weicher Beschaffenheit mit konvexbuchtigen Rändern, der deutlich gegen das rötlichgelbe, durchsichtige Fettmark abstach. Solche junge Herde fanden sich an der genannten Stelle des Schienbeines 5 mit der längsten Ausdehnung von 3, 5, 8, 15 und 21 mm, daneben aber auch noch 4 narbig geheilte Herde von weißer Farbe, opaker Beschaffenheit, zäher, gelber Konsistenz und mit konkav buchtigen Rändern. Sie waren von den gelben Herden getrennt und hatten eine Größe von 5, 6, 6, 10 mm. Die frischen und alten Herde bevorzugten in der großen Markhöhle die Gegend nahe der Rinde. Am ausgedehntesten war das Lipoidgranulom im Wadenbein, wo es einen großen Teil der Diaphyse einnahm, weit überwiegend schwielig ausgeheilt war, stellenweise von gelben Streifen begleitet.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung wurde, trotz makroskopischen Fehlens von Lipoidgranulom in den Eingeweiden, danach in Leber, Herz, Lunge, Milz, Niere und Nebenniere, jedoch ebenfalls mit negativem Ergebnis, gefahndet. Über die mikroskopische Untersuchung der Nebennierenlipome wird von anderer Seite berichtet werden (*Soós*, Beitr. path. Anat. 1930).

Knochen. Außerhalb des Lipoidgranuloms ist die *Spongiosa* dem Alter entsprechend etwas atrophisch, Zeichen von Ab- und Anbau hie und da zu sehen,

in den Markräumen ausschließlich Fettmark. Das Lipoidgranulom sitzt ausschließlich im Fettmark der Spongiosa und der großen Markhöhle, kann sie im ganzen Querschnitt des Röhrenknochens einnehmen, bevorzugt aber besonders die Nähe der Rinde (Abb. 9). Der leicht zu übersehende allererste Beginn besteht darin, daß im Zwickel zwischen drei Fettzellen oder im Endost eines Bälkchens das Knochengewebe unmittelbar berührend eine einzige, oder eine kleine Gruppe von noch auffallend kleinen Lipoidzellen auftritt, die, obwohl erst von kaum Leukocytengröße, doch schon den typischen, schaumigen, scharf begrenzten Zellleib zeigt, während der stets einzige Kern vorerst noch klein und dunkel ist, im Gegensatz zu den großen lichten der vollreifen, sehr viel größeren Lipoidzellen. Solche kleine, junge Lipoidzellen mit dicht zusammenliegenden Kernen liegen auch in späteren Stadien zwischen den großen und können erst bei starker Vergrößerung erkannt werden. In der diesen Fall kennzeichnenden Weise tritt das Lipoidgranulom diffus auf, d. h. zahlreiche solche kleinen Gruppen von Lipoidzellen (Abb. 8, i) sind in einem unscharf begrenzten Gebiet locker eingestreut, in deren Begleitung schon jetzt kleine, fast protoplasmalose Zellen vom Aussehen der Lymphzellen mit kleinem, rundem, dunklem Kern auftreten, die aber zum Teil schon einen deutlichen, aber schmalen Protoplasmasaum aufweisen, zum Teil aber ausgesprochene Plasmazellen sind. Schon in diesem Stadium erkennt man trotz der noch geringen Zahl von Lipoidzellen das Lipoidgranulom schon mit freiem Auge am opaken Schwefelgelb der frischen Schnittfläche, das gegen das durchscheinende Gelb des Fettmarkes absteht. Auch ausgetretene rote Blutkörperchen kommen, wenn auch selten, vor, doch noch keine Spur von Bindegewebsvermehrung und noch überall normale Fettzellen. Zu den an Zahl nicht verminderten Capillaren haben die Lipoidzellen und die sie begleitenden einkernigen weißen Blutzellen keine notwendige Beziehung, denn bald liegen sie zahlreicher rings um die Gefäße, bald ganz abseits von ihnen. Erst nach längerer Zeit kommt es im Lipoidgranulom zur Ausbildung eines Bindegewebsnetzwerkes, in das dann die Lipoidzellen und die sie begleitenden weißen Blutzellen zu liegen kommen. Dieses Bindegewebe wird später derbfaserig und dicht, führt anfangs noch reichlich Bindegewebsszellen und bleibt in gleicher Verteilung wie das Lipoidgranulom noch lange Zeit mitten im Fettmark liegen, nachdem alle Lipoidzellen und ihre Begleitzellen schon längst geschwunden sind, das Lipoidgranulom also schon geheilt ist (Abb. 8, a). Bald füllt der winzige Narbenherd bloß den Zwickel zwischen drei Fettzellen aus, bald nimmt er den größten Teil der großen Markhöhle ein und ist dann mit freiem Auge sichtbar. In unmittelbarer Umgebung solcher Lipoidgranulomnarben pflegt das Fettmark stärker gefüllte Capillaren zu haben als sonst und die unmittelbar anliegenden Fettzellen machen ringsum im Narbengewebe konvexe Eindrücke, das sich somit passiv verhält und vielleicht nach sehr langer Zeit wieder ganz von Fettmark ersetzt und so zum völligen Verschwinden gebracht wird. Das Lipoidgranulom kommt aber nicht nur in der eben geschilderten ganz *diffusen* Anordnung, sondern auch in etwas mehr *kompakten*, großen, isolierten oder zusammenhängenden Herden vor. Auch solche Herde zeigen alle Übergänge von jungen, rein zelligen Stadien zu immer reichlicher faserigen, wobei das zuerst in der Mitte auftretende Narbengewebe geradezu schwielig, sehr zellarm und gefäßlos werden kann, aber nicht hyalin wird. Nicht immer finden sich im Schwielengewebe noch vereinzelt, große, überreife Lipoidzellen und zahlreicher die Begleitzellen. Zu dieser Zeit befindet sich der noch zellige Rand des Herdes in fortschreitender Ausbreitung, wobei die Lipoidzellen und ihre Begleitzellen in kleinen Gruppen oder in kompakten Massen ins Fettmark vordringen.

Schon im frühen, noch nicht fibrösen Stadium des Lipoidgranuloms zeigen die *Knochenbälkchen*, die einen lipoidgranulomhaltigen Markraum begrenzen, lebhaften *Abbau*, also viele Osteoclasten und *Howshipsche Lakunen*. Dies mag

Folge gesteigerten Gewebsdrucks sein, tritt aber auch dann ein, wenn der Markraum nicht ringsherum von Knochen begrenzt ist.

Der anfänglich rein osteoclastische Charakter zeigt sich auch darin, daß ein Bälkchen schwindet, so wie es ins Lipoidegranulom eintaucht. Aus dem Umstände aber, daß die spärlich gewordenen Bälkchen dicker werden können (sklerosierende Osteoporose Roux), ersieht man, daß sehr bald *auch Anbau* folgt und solche ursprüngliche lamelläre Bälkchen tragen alle Zeichen lebhaften Umbau, viel Abbau,

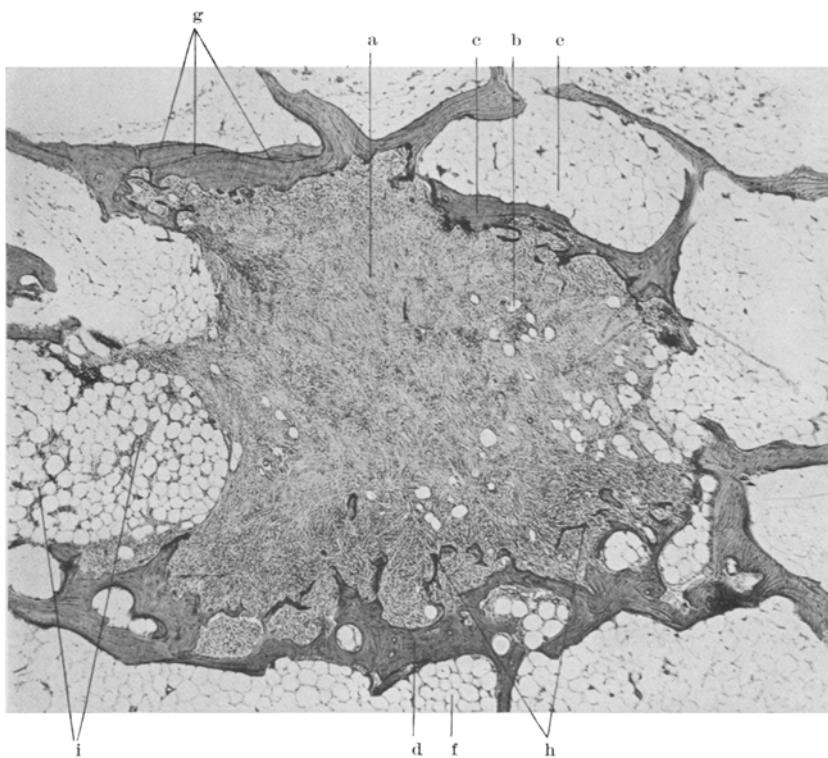


Abb. 8. Randbalkenbildung um einen Herd von Lipoidegranulom. 26fache Vergr. Der stark fibröse Lipoidegranulomherd a mit einzelnen eingeschlossenen Fettzellen b wird oben und unten durch Randbalken c, d scharf gegen das umgebende normale Fettmark e, f, abgegrenzt. g Haltelinien im Randbalken; h hauptsächlich aus Grenzscheide bestehende Überbleibsel; i in Fettmark sich ausbreitendes Lipoidegranulom.

Osteoclasten und Lakunen, platte Osteoblasten und breite kalklose Säume neuen primitiven Knochengewebes, viele Haltelinien (Abb. 8, g), aber auch breite Grenzscheiden an lange stillstehenden Oberflächen. Diese fast nicht zusammenhängenden sklerosierenden Bälkchen erreichen aber den osteosklerotischen Charakter des ersten Falles bei weitem nicht. In den oben genannten kompakteren Herden von Lipoidegranulom sieht man aber auch ganz neue Bälkchen entstehen (Abb. 9, f). Diese beginnen im zentralen Narbengewebe mit der Ablagerung feinsten bis zellgroßer, bald zu sehr primitiven Bälkchen aus verkalktem Bindegewebe verschmelzenden Kalkkörnchen. Auf einer höheren Stufe sind es zahlreiche, feine, fast gleichmäßig unstatisch-wirr angeordnete, dunkelblaue, neue, primitive Bälkchen mit spärlichen, plumpen, meist nekrotischen Zellen, meist in fortschreitendem

osteoidem Anbau, selten lakunärem Abbau. Die ins Fettmark sich hineinverlierenden Bindegewebszüge faserig gewordener Lipoidegranulomherde enthalten häufig ein solches neues Bälkchen. Die so auf Grundlage des Lipoidegranuloms entstehende geringe Osteosklerose fehlt, wenn der Herd in der großen Markhöhle liegt.

Ein besonders häufig wiederkehrendes Bild ist das folgende: Wie schon oben erwähnt, werden die Bälkchen, die einen von Lipoidegranulom befallenen Spongiosa- markraum begrenzen, durch gesteigerten Gewebsdruck im Lipoidegranulom auf

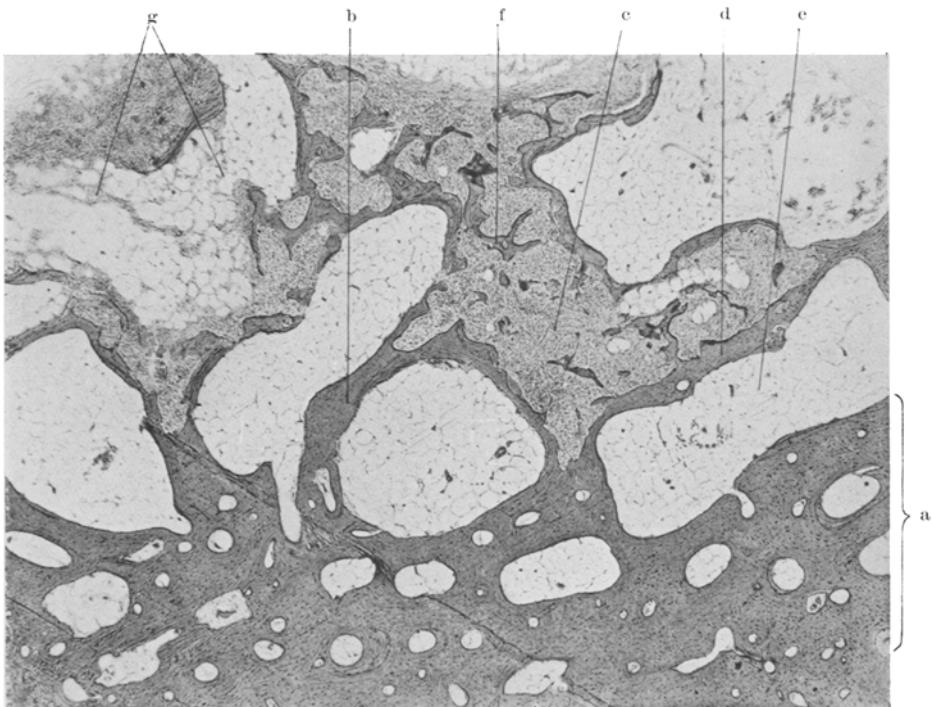


Abb. 9. Zusammengesetzte Bälkchen. 22facher Vergr. Aus einem Diaphysenquerschnitt. a die innerste Schicht der kompakten Knochenrinde; b einfaches Spongiosabälkchen; c zusammengesetztes Bälkchen, ringsherum von einem Randbalken d, der das normale Fettmark e vom stark fibrösen Lipoidegranulom c scheidet und viele dünnerne Bälkchen f auch im Lipoidegranulom liegend; g im Fettmark sich ausbreitendes Lipoidegranulom.

der ihm zugewendeten Seite lebhaft lakunär abgebaut. Sie müßten bald ganz verschwinden, wenn nicht auf der anderen, dem normalen Fettmark zugewendeten Seite, wie der feine Osteoidbelag beweist, ein Knochenanbau erfolgte. Daß dieser in Schüben vor sich geht, zeigen die bis 6 parallel übereinanderliegenden Haltelinien, die in der alten, normalen Spongiosa nicht vorkommen. Bei diesem Abbau innen und Anbau außen bleibt das Bälkchen dick, erfährt andauernd unter Vergrößerung des zu einem Lipoidegranulomherd gewordenen Markraumes eine zentrifugale Ortsverschiebung und der Lipoidegranulomherd behält so dauernd einen *Randbalken* (Abb. 8, e, d, 9, d), der ihn vom normalen Fettmark (Abb. 8, 9, e) trennt, aber schon lange nicht mehr das alte Spongiosabälkchen ist. Dieser Entstehungsgeschichte entsprechend ist der Randbalken durch den anbauenden glatten

Außenrand, die vielen Haltelinien, d. h. versenkten, überschichteten Grenzscheiden und den osteoclastisch oft tief ausgefressene Buchten aufweisenden, höchst unregelmäßigen Innenrand ausgezeichnet. Auf dem Wege, den der Randbalken bei seiner Ortsverschiebung zurücklegt, läßt er viele kleine und kleinste Überbleibsel (Abb. 8, h) der besonders schwer abbaufähigen Grenzscheiden zurück, die so im Lipoidgranulomherd liegen bleiben, und zwar neben den hier schon selbständige entstandenen ganz neuen Bälkchen. Es kommt aber auch vor, daß der Randbalken, wenn der Abüber den Anbau überwiegt, ganz verschwindet; dann zeugen die Grenzscheidenüberbleibsel dafür, daß er da war. Ein solcher (Abb. 9, c) mit Randbalken (Abb. 9, d) umgrenzt, im Innern neue Bälkchen (Abb. 9, f) enthaltender Herd von langer Gestalt und mit ähnlichen zusammenhängend hat, wie schon im Falle I geschildert, eine unverkennbare Ähnlichkeit mit den von *E. Freund* bei Ostitis deformans *Page* beschriebenen „zusammengesetzten Bälkchen“.

Die kompakte *Knochenrinde* (Abb. 9, a) dieses Falles ist ganz frei von Lipoidgranulom. Nur in ihrem stark verdickten Endost mit vielen großen Bindegewebskernen finden sich Gruppen kleiner und mittelgroßer Lipoidzellen. Dieses Endost kann auf der einen Seite die Rinde osteoclastisch abbauen, auf der anderen von zelligem Mark begleitet sein. Das Periost unverändert. Die Knochenzellen der *Tela ossea* in der *Compacta* sind auf weite Strecken kernlos, nur einzeln eingestreute Kerne gefärbt. Die jüngsten, die *Haversschen Kanälchen* auskleidenden Schichten aber sind stets kernhaltig. Einer allgemeinen, mit dem Lipoidgranulom nicht zusammenhängenden *Knochenatrophie* entsprechend sind manche *Haverssche Kanälchen* sehr weit geblieben und um das wesentlich kleinere Gefäß liegt ein sehr lockeres Bindegewebe mit vielen Bindegewebzellen, einzelnen Lymph- oder eosinophilen Leukocyten; ebenso finden sich mäßig viele, weite, lakunär begrenzte, auch Osteoclasten aufweisende *Haverssche Resorptionsräume*, darin gallertiges Fasermark mit Capillaren, spindeligen Bindegewebzellen, roten und weißen Blutkörperchen sowie vereinzelt Fettzellen.

5. Über das *Lipoidgranulom*.

Auf Grund der mikroskopischen Befunde in den einzelnen Organen sei hier eine *allgemeine Charakteristik des Lipoidgranuloms* entworfen, wie es sich in den verschiedensten Organen in typischer Weise wiederholt und auch auf *das Wesen desselben* eingegangen. Drei Bestandteile kommen im Lipoidgranulom vor: 1. die *Lipoidzellen*, welche das Lipoid in sich einschließen und den eigentlich spezifischen Bestandteil dieses Granuloms darstellen, 2. *Exsudatzellen* verschiedener Art, welche eine Reaktion des Gewebes auf die Anwesenheit der Lipoide darstellen und 3. das *Bindegewebe*, welches vor allem bei der Heilung des Lipoidgranuloms eine Rolle spielt. Damit ist gesagt, daß die ganze Veränderung hier in allen Punkten dem Begriff der *Entzündung* vollkommen entspricht, denn das Lipoid leitet durch seine schädlichen Eigenschaften die Veränderung ein, die Phagocytose des Lipoids und die zellige Exsudation ist die Antwort darauf und das Bindegewebe schließt die Heilung ab. Wir haben somit das Recht, von einem *Granulom* zu sprechen, und zwar von einem spezifischen obendrein, dessen Besonderheit durch die Art des schädlichen Stoffes gekennzeichnet ist. Es ist im Grunde genommen ganz gleich, ob die Schädigung eines Gewebes durch ein von Bakterien erzeugtes Gift verursacht ist oder durch einen chemischen Stoff nicht-

bakterieller Herkunft. Die Hauptsache ist vielmehr die, daß die schädliche Substanz und ihre Wirkung sich immer in gleicher, also spezifischer Weise wiederholt und an ihren besonderen Merkmalen erkennbar ist. Von diesem Standpunkt aus sind wir berechtigt, hier von einer *abakteriellen, spezifischen, chronischen Granulationsgeschwulst* ganz ebenso zu sprechen wie bei der Tuberkulose von einer *infektiösen, spezifischen, chronischen Granulationsgeschwulst*. Freilich sind wir noch weit davon entfernt, genau angeben zu können, welches eigentlich der schädliche Stoff ist, denn es stellen die in dem Lipoidgranulom zur Ablagerung gelangenden Lipoide bisher nicht genau ergründete Gemische solcher dar, wozu noch kommt, daß die schädliche Substanz bloß in den Lipoiden gelöst sein könnte, ohne selbst ein Lipoid zu sein. So wie das Gewebe auf die Anwesenheit von Lepra- oder Rhinosklerombacillen mit dem Auftreten von Freßzellen antwortet, welche die schädlichen Spaltpilze in sich aufnehmen und damit zu den spezifischen Zellen dieser infektiösen Granulationsgeschwulst werden (die *Virchowsche Leprazelle* und die *Mikulicz'schen Rhinoskleromzelle*), ganz ebenso sind es die *Lipoidzellen*, welche die schädlichen chemischen Stoffe beherbergen und dem Granulom seine Eigenart verleihen.

Besonderes Gewicht ist im Lipoidgranulom auf die schon erwähnten *Stadien* des ganzen Vorganges zu legen, das der Lipoidablagerung, das der entzündlichen Reaktion und das der bindegewebigen Heilung. Freilich greifen diese drei Stadien ineinander über und dies gibt ein oft sehr verworrenes Bild, in dem man sich ohne diese Vorstellung der Stadien nicht zurecht finden könnte. Auch beim Lesen des Schrifttums erweist es sich als sehr nützlich, diese verschiedenen Stadien im Auge zu behalten. Starkes Überwiegen der Lipoidzellen bedeutet ein *junges*, starkes Hervortreten von Bindegewebe, ein *altes* Stadium des Lipoidgranuloms. Ja, man muß in einem Fall ausgebreiteter Lipoidgranulomatose aus der Anwesenheit von Narbengewebe, selbst bei Abwesenheit von Lipoidzellen, gerade an dieser Stelle auf geheiltes Lipoidgranulom schließen. Diese Erkenntnis erweist sich auch bei der makroskopischen Betrachtung der Organe als außerordentlich nützlich, wobei das Durcheinander von gelben Stellen mit weißem Narbengewebe oder das Vorliegen von reinem, weißem Narbengewebe ohne gelbe Herde sonst sehr schwer verständlich bleiben kann.

Wir sind weit davon entfernt, angeben zu können, warum das Lipoid in einem bestimmten Fall dieses, in einem anderen Fall jenes *Organ* bei seiner Ablagerung *bevorzugt* und damit *verschiedene*, aber in ganz gleicher Weise sich immer wiederholende *Krankheitsbilder* hervorbringt. In dieser Hinsicht herrscht hier aber nicht mehr Unklarheit als bei den infektiösen Granulationsgeschwülsten. Da es sich beim Lipoidgranulom um Ablagerung von *Lipoidgemischen* handelt, so könnten Abweichungen im Mischungsverhältnis der verschiedenen Lipoide zu verschiedenen

Krankheitsformen führen. Teilt doch *Epstein* mit, daß bei der *Handschen* Krankheit im Lipoidgemisch das Cholesterin, bei der *Niemann-Pickschen* Krankheit die Phosphatide überwiegen. Freilich wäre es für einen chemischen Körper wie ein Lipoid ganz besonders lehrreich zu wissen, warum sie bestimmte Organe bevorzugt, in dem einen Fall Milz und Leber, in dem anderen die Knochen gerade der Kopfgegend sowie die Hypophysengegend und in einem dritten die Extremitätenknochen und die Lunge. Wir gelangen so vom Begriffe des *Lipoidgranuloms* zu dem der *Lipoidgranulomatose*, worunter nicht nur eine Ausbreitung in *allen* Geweben zu verstehen ist, sondern auch schon bloß in einer Anzahl von ihnen mit der schon erwähnten Bevorzugung bald der einen, bald der anderen. Diese Erscheinung sind wir ja von anderen, viel länger bekannten und ebenfalls auf der Ablagerung schädlicher, chemischer Stoffe beruhenden Krankheiten gewöhnt, so z. B. von der Gicht, bei der wir auch nicht anzugeben wissen, weshalb das harnsaure Natrium mit solcher Vorliebe nicht nur besonders den Gelenksknorpel, sondern gerade den des 1. Metatarsophalangealgelenkes in so auffallender Weise bevorzugt. Auch von der Kalkgicht läßt sich ähnliches sagen. Überhaupt gewinnen in neuerer Zeit die Krankheiten, welche auf der Ablagerung schädlicher, chemischer Stoffe beruhen, besondere Beachtung. Die *Lipoidgranulomatose* gehört ebenfalls zu ihnen. Welches aber die Quelle der zur Ablagerung gelangenden Lipoide bei diesen Fällen ist, das kann auch nicht andeutungsweise berührt werden.

Vom praktischen und klinischen Standpunkte besteht der springende Punkt des Lipoidgranuloms in seiner *Fähigkeit infiltrativ auf die Umgebung überzugreifen*, wobei das *bodenständige Gewebe* durch Abbau *schwindet*, also zerstört wird. Es ist das hier nicht anders wie beim Syphilom oder Tuberkulom. So fanden sich in den Lipoidgranulomknoten des Herzens in unserem Fall I je nach der befallenen Schicht bald Bestandteile des Epikards, bald die des subepikardialen Fettgewebes, bald endlich die des Myokards im Lipoidgranulom liegend und schwindend. So wird auch das Fettmark von Lipoidgranulom ersetzt und ebenfalls im Falle I waren alle Lungenlappen nach Zerstörung durch das Lipoidgranulom so hochgradig narbig umgewandelt, wie man das nur bei den schwersten Fällen von Lungentuberkulose finden kann. Bei der *Handschen* Krankheit wieder wird der Schädelknochen so ausgedehnt zerstört, wie das selbst die Syphilis heutzutage kaum je zuwege bringt und selbst für ein osteoclastisches Carcinom wäre eine solche Zerstörung eine ansehnliche Leistung.

Wie im allgemeinen die infiltrative Ausbreitung und Gewebszerstörung der *Entzündung und der Geschwulst*, namentlich der bösartigen, gemeinsam sind, so hat auch in dem besonderen Fall des Lipoidgranuloms die Ansicht der Forscher von Anbeginn an bis zum heutigen Tage immer wieder zwischen der Ansicht, daß es sich um eine Geschwulst und der,

daß es sich um einen Entzündungsvorgang handelt, geschwankt. Die Ansicht, daß es sich um eine Geschwulst handelt, führt ja zu dem Namen „Xanthom“ und allerneuestens schließt sich auch *Albertini* gelegentlich der Darstellung des „Schnenscheidenxanthoms“ im Handbuch von *Henke-Lubarsch* der Ansicht an, daß es sich um eine Geschwulst handelt und nicht um Entzündung. Doch hat es seit jeher und auch bis in die neuere Zeit nicht an Forschern gefehlt, die das „Xanthom“ als Entzündung auffaßten, und sogar als Granulom bezeichnet haben (*Bonhomme, Fleissig, Weil, Seyler, Marchand, Kirch, Anders, Spieß, Berti, Wustmann, Dunn, Mason und Woolston, Land und Häupl*). Am unverständlichsten erscheinen jene Forscher, welche das „Xanthom“ bald als Geschwulst und bald als Entzündung ansehen. Wir haben gelegentlich der vorliegenden Untersuchung die feste Überzeugung gewonnen, daß es ein „Xanthom“ im Sinne einer Geschwulst überhaupt nicht gibt, und daß daher dieser Name fallen gelassen werden muß. Darum schlagen wir vor, dem Begriff der Entzündung entsprechend von *Lipoidgranulom* statt von „Xanthom“ zu sprechen. Schon die Fähigkeit, narbig auszuheilen, spricht für unsere Auffassung.

Das Grundsätzliche dieser ganzen Meinungsverschiedenheit spitzt sich auf die *Auffassung der Lipoidzellen* zu. Wer hier an Geschwulst denkt und dementsprechend von „Xanthom“ spricht, der sieht die Lipoidzelle als die spezifische *Geschwulstzelle* an und nennt sie „Xanthomzelle“. Ist diese wirklich eine Geschwulstzelle, so müßte sie nur aus Teilung älterer „Xanthomzellen“ hervorgehen. *Das ist aber durchaus nicht der Fall*, vielmehr entstehen die Lipoidzellen immer wieder aus beweglich gewordenen Freßzellen des bodenständigen Mesenchyms oder sie werden gar wie Exsudatzellen mit dem Blut von außen zugeführt und werden erst zu Lipoidzellen, wenn sie sich mit Lipoid beladen.

Damit fällt aber der Begriff der *Geschwulstzelle* und die Auffassung als Geschwulst überhaupt. Die Haltlosigkeit der Auffassung der „Xanthomzelle“ als Geschwulstzelle geht auch aus folgendem hervor. Findet sich eine solche Zelle in einem wie eine Geschwulst aussehenden Knoten („Xanthom“), so wird sie „Xanthomzelle“ genannt, findet sie sich aber im Bereich einer chronischen eiterigen Entzündung, so heißt sie „*Pseudoxanthomzelle*“, ohne daß irgend jemand ein morphologisches Kennzeichen angeben könnte, wonach man eine „Xanthomzelle“ von einer „Pseudoxanthomzelle“ unterscheiden könnte. Sie sind aber nicht nur *morphologisch* gleich, sondern auch *nach der Herkunft dasselbe*, nämlich beide Male mit Lipoid beladene Phagocyten. Für die „Pseudoxanthomzelle“ bei chronischer eiteriger Entzündung wird niemand diese Auffassung in Abrede stellen; was aber für die „Pseudoxanthomzelle“ recht ist, ist auch für die „Xanthomzelle“ billig; sie ist keine Geschwulstzelle, sondern ein Phagocyt, und das Xanthom keine Geschwulst, sondern ein Granulom. Damit sei nicht geleugnet, daß Lipoidablagerung, sogar in großen Massen,

in echten Geschwülsten vorkommt, vielmehr kennen wir einwandfrei epitheliale Geschwülste, deren Geschwulstzellen nicht zufolge eines degenerativen Vorganges, sondern in ganz spezifischer Weise massenhaft Lipoid führen, so das sog. Hypernephrom, eine bestimmte Art von Prostata- und Magencarcinom, das Carcinoid der Appendix usw. Ähnliches mag auch bei Geschwülsten der Bindesubstanzreihe, also auch beim Sarkom vorkommen. Aber dieses dann ein Xanthosarkom zu nennen, geht nicht an, denn das hieße, die phagocytäre Lipoidzelle hätte Sarkomcharakter angenommen; vielmehr müßte auch hier das Wort „Xanthom“ aus dem Spiele bleiben, und man müßte wie von lipoidreichen Carcinomen auch von lipoidreichen Sarkomen und anderen Geschwülsten sprechen.

In diesem Sinne verdient ganz besondere Beachtung ein von Dietrich beschriebener Fall, den wir als Vertreter einer Gruppe ähnlich liegender Fälle herausgreifen und über dessen Zugehörigkeit zur allgemeinen *Lipoidgranulomatose* einige Bemerkungen anknüpfen wollen, denn gerade bei diesem Fall, den Dietrich selbst als Sarkom auffaßt, tritt die große Schwierigkeit klar zutage, solche lipoidführende „Geschwülste“ gegen die nicht blastomatösen, mit Entzündungserscheinungen einhergehenden, herdförmigen Lipoidablagerungen abzugrenzen. Bei der 29jährigen Patientin Dietrichs bestand seit mindestens 4 Jahren der durch Lipoidgranulom-massen bedingte, hochgradige Exophthalmus. Dietrich spricht vom Fibrosarkom mit der Besonderheit, Neutralfette und Cholesterinester zu speichern. Dabei soll der Primärsitz das retroperitoneale Bindegewebe sein, während die knotenförmige Aussaat der Pleura, des Perikards und Peritoneums, des Herzmuskels und des Mediastinums als Metastasen gedeutet wurde. In der Tat wurde der Gedanke einer bösartigen Neubildung durch das infiltrative Wachstum in der Niere, vom Hilus aus in die Lunge und Leber sehr nahe gelegt, ebenso durch das Wachstum in der Wand von Venen und Durasinus mit Geschwulsthromben, Umscheidung der Hypophyse und Verdrängung derselben aus der Sella. Ein Blick auf die Aussaat des Herzbeutels in seiner Abbildung genügt, um gleich im ersten Augenblick den Eindruck einer Geschwulstaussaat zu erregen. Es fragt sich aber, ob wir bei näherer Betrachtung des Sachverhaltes bei dieser Meinung auch bleiben können. Die Schwierigkeit liegt wiederum darin, Entzündung und bösartige Geschwulst voneinander zu unterscheiden, denn beide haben ein infiltratives und zerstörendes, ersetzendes Wachstum. Nichts in der mikroskopischen Beschreibung Dietrichs findet sich, was nicht auch in den entzündlichen Lipoidgranulomen enthalten zu sein pflegt. Dietrich selbst spricht von Fibroblasten, Bindegewebzellen und -fasern, chronisch entzündlichen Infiltratzellen verschiedener Art und von Schaumzellen. Ganz genau so aber ist es auch in den entzündlichen Lipoidgranulomen. Von „Sarkomzellen“ aber spricht Dietrich selbst in seinem Befund *nirgends*. Wenn er aber trotzdem an Sarkom denkt, so dürfte es wohl der zwingende Eindruck von Metastasenbildung in seinem Fall sein. In der Tat ist die ungeheure Ausdehnung der Veränderung und des Befallenseins vieler Organe ein Umstand, der zunächst gegen die entzündliche Natur dieser Krankheit zu sprechen scheint. Wenn wir aber einmal den Gedanken fassen, daß auch dieser Fall nicht zu den Geschwülsten, sondern zu den entzündlichen Lipoidgranulomen gehören könnte, so hat die massenhafte knötchenförmige Aussaat an den drei serösen Häuten mit mäßigen Ergüssen auch nichts mehr Befremdendes an sich, denn es wäre dies bloß eine seröse Form der Lipoidgranulomatösen Entzündung, genau in der gleichen Art, wie wir sie, gleichfalls mit Ergüssen einhergehend, auch von den infektiösen Granulationsgeschwülsten her kennen. Steht doch selbst der erfahrene pathologische Anatom

hie und da einmal angesichts einer Bauchfellaussaat ganz ebenso vor der Frage, ob es sich um tuberkulöse oder krebsige Entzündung handelt und muß die Entscheidung erst dem Mikroskop überlassen. Der erst jüngst von *Herzenberg* und *Fabius-Gordon* beschriebene Fall von „xanthomatöser Perikarditis und Pleuritis“ hat sich sekundär bei Lymphgefäßkrebs der Serosa entwickelt. Kann man auch im Fall *Dietrichs* nicht von *Handscher* Krankheit sprechen, von deren kardinalen Symptomen nur der Exophthalmus bestand, so muß es immerhin sehr auftreten, daß auch in diesem so ganz anders gearbeiteten Falle die *Handsche* Lokalisation um die Hypophyse und in der Orbita sich wiederholt, wenn auch nicht in Form von in die Orbita sich vorwölbenden Knochengeschwülsten. So zeigt es sich, daß die verschiedenen Typen der lipoidgranulomatösen Lokalisation Übergänge ineinander aufweisen.

Was nun die Einzelheiten der *drei Bestandteile*: *Lipoidzellen*, *Exsudatzellen* und *Bindegewebe* betrifft, so ist über die *Lipoidzellen* zu sagen, daß sie in unserem Material ebenso wie im Schrifttum meist als einkernige Zellen, nicht selten aber auch als mehrkernige Lipoidriesenzellen mit zentralem Kernhaufen (Lunge) und Zellen mit schaumigem Leib erscheinen, in dessen Lücken das Lipoid liegt. Der Chromatingehalt der Kerne ist wechselnd. Manche Lipoidzellen haben kein schaumiges Protoplasma, sondern im Protoplasma nur eine große Höhle (Lunge); vielleicht ist das ein Kunstprodukt durch Zerstörung der zarten Schaumstruktur. Die Lipoidzellen sind groß, haben eine scharfe Begrenzung und, wenn sie einzeln liegen, eine rundliche Gestalt. Nur wenn sie in dichter Masse beisammen liegen, platten sie sich zu vieleckigen Gestalten ab und können dann unter Schwund der Zellgrenzen zu einheitlichen, wabigen Massen verschmelzen, wobei auch die Kerne zu schwinden beginnen. In dieser Weise bilden sich die Lipoidzellen zurück. Das Lipoid in den Zellen ist zum Teil einfach, zum Teil doppelbrechend und färbt sich mit Sudan positiv, mit Nilblausulphat bald rosa, bald violett, bald blau, nach *Smith-Dietrich* bläulich oder schwärzlichblau. Es gibt auch sudanrote Lipoidzellen ohne Doppelbrechung, die mit Nilblausulfat blau erscheinen. Namentlich nach längerem Verweilen in Formalin treten bei der Nilblausulfat- und *Smith-Dietrich*-Färbung Cholesterinkristalle in Massen auf, wobei sie auch in den Lipoidzellen selbst liegen.

Was die *Exsudatzellen* betrifft, so kommen hier fast nur einkernige Formen vor. Stellenweise liegen sie bereits in dichtgedrängten Massen, während Lipoidzellen schon fehlen und an anderen Stellen fehlen auch schon die Exsudatzellen vollständig. Unter den Exsudatzellen finden sich solche mit lichtem Kern und dunklem, scharf begrenztem Protoplasma, ferner typische Lymphocyten, dann grob-eosinophil gekörnte, kugelige Zellen, stellenweise in erstaunlicher Menge mobil gewordene Histiocyten ohne Übergänge zu Lipoidzellen (Lunge) und oft sehr viele Plasmazellen. Niemals enthält der Exsudatzellkern Lipoid.

Der dritte Bestandteil, das *Bindegewebe*, schwankt von seinen ersten, zarten Anfängen mit jungen Bindegewebsszellen bis zu derbfaserigem,

schrumpfendem Narbengewebe und ist mit Blutcapillaren versehen, welche im jungen Stadium reichlich, im späteren sehr spärlich sind, während sie in der dichten Masse der Lipoidzellen noch vollständig fehlen können. Die Bindegewebsszellen enthalten, selbst wenn sie schon alt und klein sind, sehr häufig grobe Lipoidkörnchen, welche in Sudan und *Smith-Dietrich* positiv, in Nilblausulphat stets blau, aber nicht doppeltbrechend sind. Nach längerem Verweilen in Formalin enthalten die Bindegewebsszellen doppeltbrechende grobe Körnchen. Nach Alkohol-extraktion verbleiben im Protoplasma der Bindegewebsszellen nicht selten braunpigmentierte Körnchen. Vermutlich röhrt der Fettgehalt der Bindegewebsszellen hier von zerfallenen Lipoidzellen her, wobei die Lipoide nicht nur frei, sondern auch zerlegt werden, denn das Lipoid in der Bindegewebsszelle ist anders als in den Lipoidzellen. Der Umstand, daß in der Umgebung eines Lipoidgranulomknotens, somit außerhalb desselben, die spindlichen *fixen* Bindegewebsszellen, die ja als ausdifferenzierte Zellen biologisch etwas anderes sind als die spezifischen, phagozytierenden Lipoidzellen, im Gegensatz zu diesen nicht ein Gemisch von Cholesterinestern und Neutralfetten, sondern ausschließlich diese speichern, zeigt, daß nicht nur im Lipoidgranulomknoten, sondern auch in seiner Umgebung Fettstoffe in der Gewebsflüssigkeit gelöst sich finden und daß bei ihrer Speicherung in verschiedenen Zellarten eine bestimmte Auswahl bei der Aufnahme in den Zelleib obwaltet. Aber nicht nur Fettstoffe, sondern auch die sie färbenden lipochromen Farbstoffe scheinen in der Gewebsflüssigkeit gelöst vorzukommen, wie man daraus ersieht, daß *Engmann* und *Weiß* nach Verschwinden von Lipoidgranulomknoten der Haut unter Insulinbehandlung bei Diabetes noch 2 Monate lang einen braunen Pigmentfleck am gleichen Orte beobachten konnten.

Durch die eigenen anatomischen Untersuchungen wurden auch einige *klinische Fragen* angeregt. Die Herren Professoren *Pappenheim* und *Müller-Deham* sowie die Herren Primärärzte Dr. *Piringer* und Dr. *Arnstein* hatten die Güte, mir zu gestatten, das sehr große Krankenmaterial ihrer Abteilungen zu benützen, wofür ich ihnen hier meinen besten Dank sage. So konnten im gesamten 1513 Fälle auf die Anwesenheit von *Lipoidgranulom der Augenlider* untersucht werden. Es fanden sich 35 positive Fälle = 2,3%. Doch waren darunter 26 Frauen = 2,9%, gegen bloß 9 Männer = 1,5%. Die positiven Fälle standen im Alter von 48 bis 85 Jahren und nur 2 Diabetiker waren darunter. Es ist vielleicht von Interesse, daß unter 384 Fällen der Tuberkulosenabteilung des Herrn Primarius *Arnstein*, die naturgemäß verhältnismäßig viele jüngere Individuen beherbergt, bloß 2 positive Fälle sich fanden, was bloß 0,5% ausmacht. Ob das nicht für die Tuberkulose als solche von Bedeutung ist, kann nicht sicher entschieden werden.

Ferner verdanke ich dem Herrn Prof. *Müller-Deham* die Erlaubnis,

auf seiner Abteilung chemische Blutuntersuchungen vorzunehmen, in die mich sein Oberarzt Herr Dr. *Lasch* unter vielfacher Beihilfe eingeführt hat, wofür beiden Herren hier der beste Dank ausgesprochen werden soll. Bei Fällen mit Lipoidegranulom der Augenlider würde das *Gesamtclesterin im Blute* bestimmt. Während die normalen Zahlen bei der benützten Methode *Autenrieth-Funk* 140—160 mg-% betragen, ergab sich in unserem Material 8mal eine Hypercholesterinämie von 190 bis 265 mg-%, 2mal normale Werte von 150 und 160 mg-% und 4mal die unternormalen Werte von 102—122 mg-%. In einem Falle dieser letzten Gruppe ergab sich die Gelegenheit, die Untersuchung am Leichenblut zu wiederholen, und das Ergebnis war 104 gegen 102 mg-% im Leben, also ein gleiches Ergebnis. Dieses Verhalten zeigt, daß die Ergebnisse am Leichenblut gut verwertbar sind, darum sei auch mitgeteilt, daß unter 11 im Seziersaal vorgekommenen Fällen von Lipoidegranulom der Augenlider 4mal die Cholesterinbestimmung am Leichenblut vorgenommen wurde, darunter war ein Diabetiker mit Hypercholesterinämie von 200 mg-%, 3 Fälle mit Hypocholesterinämie und zwar mit 104, 100 und einer sogar mit bloß 95 mg%. Dieser ist oben als Fall 1 beschrieben und hatte ausgebreitetes Lipoidegranulom im Skelet und in den Eingeweiden.

Zusammenfassung.

Die örtliche Ablagerung von Gemischen einfach- und doppeltbrechender Lipide führt zu Ausbildung eines wohl charakterisierten Granuloms, dessen spezifische Zelle die Lipoidezelle ist. Die Heilung erfolgt mit Zurücklassung von schwieligen Narben. Es handelt sich somit um ein nicht infektiöses, durch chemische Stoffe verursachtes, abakterielles Granulom, für das der Name Lipoidegranulom vorgeschlagen wird. Der bisherige Name Xanthom wird aus vielen Gründen verworfen. Kommt das Lipoidegranulom in großer Ausbreitung im Körper vor, so muß man von Lipoidegranulomatose sprechen.

Aus den sehr vielfältigen, bisher bekannt gewordenen Bildern der Lipoidegranulomatose ist es bisher gelungen, 2 wohl charakterisierte Krankheitsbilder herauszuschälen, 1. die unbedingt tödliche *Niemann-Picksche* Krankheit des früheren Kindesalters mit besonderer Bevorzugung von Milz und Leber, 2. die unter den unrichtigen Namen *Christians Syndrom* gehende *Handsche* Krankheit, deren spezifische Symptomatrias davon abzuleiten ist, daß hier das Lipoidegranulom die Schädelknochen befällt, sie osteoklastisch zerstört, in die Orbita einbricht und auch auf die Hypophyse und ihre Umgebung übergreift. Da die *Handsche* Krankheit, obwohl durchaus nicht selten, sehr wenig bekannt ist, wird von ihr unter Anführung des gesamten bisherigen Schrifttums eine Gesamtdarstellung entworfen.

Mit diesen 2 Krankheitsbildern ist die Lipoidegranulomatose gewiß nicht erschöpft. Es wurden daher 2 eigene Fälle beschrieben, bei denen

klinisch außer Lipoidgranulom der Augenlider nichts auffiel, bei denen jedoch anatomisch sehr ausgebreitetes Lipoidgranulom im Skelet und in einem von ihnen überdies auch noch in den Eingeweiden, vor allem in den Lungen, aber auch im Herzen und unbedeutend auch in der Leber zu finden war. Die Milz war unverändert.

In einem der Fälle waren die Knochenveränderungen von osteoplastischem Charakter, wie sie bisher noch niemals beschrieben worden sind. Der sklerosierend-fibröse Charakter der die gesamte Lunge betreffenden Veränderung im gleichen Falle wurde durch Hypertrophie und schließlich Insuffizienz des rechten Herzens zur Todesursache wie in manchem der Fälle *Handscher Krankheit*.

Schrifttum.

1. Handsche Krankheit.

Abrikossoff, A. u. H. Herzenberg: Zur Frage der angeborenen Lipoidstoffwechselanomalien. *Virchows Arch.* **274**, 146 (1929). — *Alberti:* Zit. von *Schüller*. — *Christian, H. A.:* Defects in membranous bones, exophthalmos, and diabetes insipidus. *Contrib. med. and biol. res., N. Y. Hoeber* **1**, 390 (1919). — *Danzer, B. S.:* Defects in the membranous bones, diabetes insipidus, and exophthalmos. *Amer. J. Dis. Childr.* **31**, 480 (1926, April). — *Griffith, J. P. C.:* Xanthoma tuberosum with early jaundice and diabetes insipidus. *Arch. of Pediatr.* **39**, 297 (1922, Mai). — *Grosh, L. C. u. J. L. Stifel:* Defects in membranous bones, diabetes insipidus, and exophthalmos with a report of a case. *Arch. int. Med.* **31**, 76 (1923, Jan.). — *Hand, A.:* Defects of membranous bones and polyuria in Childhood-Is it dyspituitarism? *Amer. J. med. Sci.* **162**, 509 (1921). (Der im Jahre 1891 von ihm beschriebene Fall „Polyuria and Tuberculosis“ wörtlich angeführt.) — *Hausman, L. u. W. Bromberg:* Diabetic Exophthalmic Dysostosis. *Arch. of Neur.* **21**, 1402 (1929). — *Herzenberg, H.:* Die Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit. *Virchows Arch.* **269**, 614 (1928). — *Hochstetter, F.:* Beitrag zur Klinik der multiplen Blutdrüsensklerose. *Med. Klin.* **21**, 647 (1922). — *Stowe, W. R.:* Case of diabetes insipidus associated with defects in skull. *Med. J. Austr. (Supp. 5)* **144**, 10 (1927, Sept.). (Zitiert in dem Literaturverzeichnis bei *Rowland*, uns unzugänglich.) — *Thompson, C. Q., J. J. Keegan u. A. D. Dunn:* Defects of membranous bones exophthalmus and diabetes insipidus. *Arch. int. Med.* **36**, 650 (1925, Nov.). — *Veit, B.:* Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hypophyse. *Frankf. Z. Path.* **28**, 1 (1922). — *Weidman, F. D. u. W. Freeman:* Xanthoma tuberosum: Two necropsies disclosing lesions of central nervous system and other tissues. *Arch. f. Dermat.* **9**, 149 (1924, Febr.).

Im übrigen sei auf das Literaturverzeichnis von *Rowland* verwiesen. Von den bei ihm zitierten Arbeiten sind hier bloß die allerwichtigsten genannt, im übrigen haben im voranstehenden Verzeichnis nur solche Fälle Platz gefunden, welche bei *Rowland* nicht zitiert sind.

2. Sonstiges Schrifttum.

Albertini, A. v.: Henke-Lubarschs Handbuch, Bd. 9, S. 557. — *Arning, G. u. A. Lippmann:* Essentielle Cholesterinämie mit Xanthombildung. *Z. klin. Med.* **89**, 107 (1920). — *Arzt, L.:* Beitrag zur Xanthom- (*Xanthomatosis-*) Frage. *Arch. f. Dermat. Orig.* **126**, 809 (1918—19). — *Baar:* Xanthomatose ohne Hyperchole-

sterinämie. Ges. inn. Med. u. Kind. Ref. Wien. med. Wschr. **74**, 8 (1925). — *Bloom, W.*: Splenomegalie (Type Gaucher) and Lipoid Histiocytosis (Type Niemann). Amer. J. Path. **1**, 595 (1925). — *Boeminghaus, H.*: Über den Wert der Nilblau-methode für die Darstellung der Fettsubstanzen und den Einfluß einer langen Formalinfixierung auf den Ausfall der Färbung. Beitr. path. Anat. **67**, 533 (1920). — *Kay, T. W.*: Acquired hydrocephalus with Atrophic bone changes, exophthalmus and Polyuria. Pennsylvania med. J. **9**, 520 (1905—06). — *Kyrklund, R.*: Beitrag zu einem seltenen Symptomkomplex (Schädelerweichungen, Exophthalmus, Dystrophia adiposo-genitalis, Diabetes insipidus). Z. Kinderheilk. **46**, 56 (1926). — *Lubarsch, O.*: Bemerkungen zu der Arbeit *H. Herzenbergs* über die Skeletform der *Niemann-Pickschen* Krankheit. Virchows Arch. **269**, 823 (1928). — *Pick, L.*: Einige Bemerkungen zu der Arbeit von *Abrikossoff* und *Herzenberg* — zur Frage der angeborenen Lipoidstoffwechselanomalien. Virchows Arch. **274**, 146 (1929). — *Rowland, R. S.*: Xanthomatosis and the reticulo-endothelial system. Arch. int. Med. **42**, 611 (1928, Nov.). — *Christians* Syndrome and the Lipoid Cell Hyperplasias of the Reticulo-endothelial System. Arch. int. Med. **2**, 12, 1277 (1929). — *Schüller, A.*: Über ein eigenartiges Syndrom von Dyspituitarismus. Wien. med. Wschr. **71**, 510 (1921). — Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter. Fortschr. Röntgenstr. **23**, 12 (1915—16). — Dysostosis Hypophysaria. Brit. J. Rad. April **1926**, 1561. — *Schüller, A.* u. *H. Chiari*: Ein Fall von Xanthomatose. Wien. klin. Wschr. **30**. Jan. **1930**, Nr. 5. — *Schüller, A.*, *H. Chiari* u. *E. Epstein*: Sitzg Wien. Dermat. Ges. 10. April 1930. — *Schulz, A.*, *F. Wermber* u. *H. Puhl*: Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (Hyperplasie des retikuloendothelialen Apparates). Virchows Arch. **252**, 519 (1924).

Brahm, B. u. *L. Pick*: Zur chemischen Organanalyse bei der lipoidzelligen Splenohepatomegalie Typus *Niemann-Pick*. Klin. Wschr. **50**, 2367 (1927). — *Broß, K.*: Beiträge zur Kenntnis der generalisierten Xanthomatose. Virchows Arch. **227**, 145 (1920). — *Chalatow, S. S.*: Über Myelinose und Xanthomatose. Virchows Arch. **217**, 351 (1914). — Anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels, 1922. — Experimentelle Cholesterinsteatose. Virchows Arch. **272**, 692 (1929). — *Chrostek, F.*: Xanthelasma und Ikerus. Z. klin. Med. **73**, 479 (1911). — *Dietrich, A.*: Über ein Fibroxanthosarkom mit eigenartiger Ausbreitung und über eine Vena cava super. sinistra bei dem gleichen Fall. Virchows Arch. **212**, 119 (1913). — *Engman, M. F.* u. *R. S. Weiß*: Xanthom Diabeticorum treated with Insulin. Arch. f. Dermat. **8**, 625 (1923). — *Epstein, E.*: Beitrag zur Chemie der *Gaucherschen* Krankheit. Virchows Arch. **253**, 157 (1924). — *Gersl, P.*: Rachitischer Zwergwuchs und Splenomegalie Gaucher bei einer Frühgeburt. Arch. Kinderheilk. **69**, 365 (1921). — *Hamperl, H.*: Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen beim Morbus Gaucher im Säuglingsalter. Virchows Arch. **271**, 147 (1929). — *Herzenberg, H.* u. *I. Fafius-Gordon*: Über die xanthomatose (Cholesterin) Perikarditis. Zbl. Path. **46**, Nr 4. — *Knox, G. H. M.*, *W. H. Wahl* u. *H. C. Schmeisser*: Gauchers Disease: A Report of Two Cases in Infants. Bull. Hopkins Hosp. **27** (1916). — *Lubarsch, O.*: Generalisierte Xanthomatose bei Diabetes. Dtsch. med. Wschr. **44**, 484 (1918). — Henke-Lubarsch 1, Bd. 2, S. 676. — *Mandellbaum, F. S.* u. *H. Downey*: The Cases of Gauchers Disease reported by Drs. *Knox*, *Wahl* and *Schmeisser*. Bull. Hopkins Hosp. **27**, 109 (1916). — *Merrill, A. S.*: Case of Xanthoma Showing Multiple Bone Lesions. Amer. J. Roentgenol. **7**, 480 (1926). — *Mook, W. H.* u. *R. S. Weiß*: Xanthoma and Hypercholesterinaemia. Arch. f. Dermat. **8**, 19 (1923). — *Niemann, A.*: Ein unbekanntes Krankheitsbild. Jb. Kinderheilk. **79**, 1 (1914). — *Oppenheim, B. S.* u. *A. M. Fishberg*: Lipemia and Reticulo-Endothelial Apparatus. Arch. int. Med. **36**, 667 (1925). — *Pick, L.*: Die Histio- und Pathogenese des Morbus Gaucher, seine histio- und pathogenetische Abgrenzung von ähnlichen Krankheitszuständen, insbesondere der lipoidzelligen

Splenohepatomegalie (Typus *Niemann*). Med. Klin. **20**, 1526 (1924). — Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. Erg. inn. Med. **29**, 519 (1926). — Die Skeletform (oszäure Form) des Morbus Gaucher. Jena: Fischer 1927. — Über die lipoidzellige Splenohepatomegalie. Verh. Ges. Verdgskrkh. 8. Sept. **1928**, 14. — *Pick, L. u. M. Bielschowsky*: Über lipoidzellige Splenomegalie (Typus *Niemann-Pick*) und amaurotische Idiotie. Klin. Wschr. **6**, 1631 (1927). — *Pinkus, F. u. L. Pick*: Zur Struktur und Genese der symptomatischen Xanthome. Dtsch. med. Wschr. **34**, 1426 (1908). — *Pringsheim, J.*: Darstellung und chemische Beschaffenheit der Xanthomsubstanz. Biochem. Z. **15** (1909). — *Pusey, W. A. u. O. P. Johnstone*: A Case of Xanthoma Diabeticorum and Lipoma Multiplex and a Case of Xanthoma Approaching the Diabetic Type with Diabetes Insipidus. J. cut. Dis. **26**, 552 (1908). — *Reber, M.*: Zur Splenomegalie Gaucher im Säuglingsalter. Jb. Kinderheilk. **105**, 276 (1924). — *Rosenthal, F. u. R. Braunish*: Xanthomatose und Hypercholesterinämie. Z. klin. Med. **92**, 429 (1921). — *Rusca, C. L.*: Sul morbo di Gaucher. Haematologica (Palermo) **2**, 441 (1921). — *Siegmund*: Lipoidzellenhyperplasie der Milz und Splenomegalie Gaucher. Verh. dtsch. path. Ges. **18**, 59 (1921). — *Spillmann u. Wartin*: Contribution à l'étude du xanthome papuleux généralisé. Ann. de Dermat. **48** (1921). — *Turner, A. L., J. Davidson u. A. C. White*: Xanthomatosis: Some Aspects of its Blood Chemistry and Pathology. Edinburgh med. J. **32**, 153 (1925). — *Weber, F. P.*: Cutaneous Xanthoma and „Xanthomatosis“ of other Parts of the Body-Pituitary Xanthomatosis, Xanthomyelomata of Tendon Sheaths and the Cholesterin Diathesis. Brit. J. Dermat. **36**, 335 (1924). — *Weber, F. P. u. Schmidt*: A Case of Diabetes Insipidus with a Peculiar Necropsy Finding in the Posterior Lobe of the Pituitary Body. Amer. J. med. Sci. **152**, 892 (1916).

In der eben erschienenen ersten Nummer des 50. Bandes des Pathologischen Zentralblattes findet sich S. 44 das Referat eines von *Henschen* beschriebenen Falles von „Christian syndrom“ beim 3 jährigen Mädchen. Beginnt mit Ekzem, dann Aufreibungen der Tibia, der Rippen und des Beckens, Zahnausfall, Polydipsie. „Xanthomatöse“ Umwandlung des Knochenmarkes, des retroperitonealen Fettgewebes und des lockeren Bindegewebes überall im Körper. Großzellige Hyperplasie der Milz und Lymphknoten mit sehr wenig Lipoid. Leichte Leberzirrhose.
