Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.

Generalisierte Xanthomatose bei Diabetes.¹⁾

Von O. Lubarsch.

Die verallgemeinerte Xanthomatose ist schon, wenn die Verallgemeinerung sich nur auf die Haut erstreckt, eine seltene Erkrankung. Sehr viel seltener noch sind die Fälle, bei denen die Xanthombildung sich auf die inneren Teile, Schleimhäute, seröse Häute und große Drüsen, erstreckt. Schon deswegen erscheint die Mitteilung des folgenden Falles berechtigt, der in der Großartigkeit seiner Ausbildung vielleicht einzig dasteht; noch mehr aber, weil er zur Klärung mannigfacher noch dunkler und unentschiedener Fragen über Natur und Entstehungsweise der Xanthomatose beizutragen geeignet ist.

Es handelt sich um einen 26jährigen Soldaten, der, im Februar 1915 eingezogen, im Mai desselben Jahres ins Feld kam und am 4. August in Galizien in einen Sumpf geriet und danach erkrankte; zunächst mit Magen-Darmstörungen, weswegen er in verschiedene Lazarette kam, bis bei ihm ein Diabetes mit etwa 10% Zucker festgestellt wurde, worauf er nach längerem Aufenthalt in den verschiedensten Krankenanstalten zunächst für d. u. erklärt und im Sommer 1916 nach Neuenahr geschickt wurde, wo sich sein Zustand besserte und der Zuckergehalt auf 2% sank. Schließlich wurde er aber doch wieder zum Heeresdienst eingezogen, im Juni 1917 wieder zum Regiment geschickt, wo er aber bald zusammenbrach und sein Zustand immer schlechter wurde. Er wurde dann nach Berlin gebracht und am 20. Oktober in die I. Medizinische Klinik aufgenommen. Hier wurde bereits am 20. Oktober eine außerordentlich starke Lipämie festgestellt, die dann während der ganzen Krankheitsdauer angehalten hat, nicht immer ganz gleichmäßig gewesen ist und die vergesellschaftet war mit einer erheblichen Schwellung der Leber. Da eine im November vorgenommene W.a.R. sehr stark positiv ausfiel, so war man geneigt, eine syphilitische Erkrankung der Leber anzunehmen, von der es nicht ausgeschlossen schien, daß sie angeborener Natur war. Der Mann ist dann Anfang Januar gestorben, und die von mir am 8. Januar vorgenommene Leichenöffnung hatte ein in vieler Hinsicht überraschendes und ungewöhnliches Ergebnis.

Anatomische Diagnose: Diabetes und verallgemeinerte Xanthomatose. Leichte Induration und Atrophie der Bauchspeicheldrüse (mikroskopisch fast vollständiger Schwund der Langerhansschen Inseln), sehr starke Vergrößerung der Leber und Milz (31 : 23 : 6 und 21 : 11 : 5). Pulpaschwellung der Milz. Lymphangitis xanthomatosa der Leberkapsel, Leber und Milz. Xanthome der Milzkapsel. Multiple Xanthome beider Nieren mit xanthomatösem Infarkt der rechten; sehr starke Lymphangitis xanthomatosa des stark verdickten und zum Teil verödeten Wurmfortsatzes, der mesenterialen, weniger der Leisten- und retroperitonealen Lymphknoten. Xanthomatöse Infiltration der Gaumenmandeln und Halslymphknoten, sowie sehr starke des Oberschenkelknochenmarks. Xanthomflecke im Stamm der Lungenschlagader und kleinen Ästen besonders der rechten Lunge. Kleine xanthomatöse Infiltrate der Prostata und Duodenalschleimhaut. Xanthose der Haut. Follikelschwellung im unteren Ileum und Blinddarm; periappendizitische Verwachsungen; chronische Gastritis nodosa; perisplenitische Verwachsungen. — Pleuraverwachsungen, verkalkte Tuberkulose einiger bronchialer Lymphknoten. Traktionsdivertikel der Speiseröhre. Kleiner Tuberkel der rechten Niere und miliare Tuberkel

¹⁾ Nach einer im Verein für innere Medizin am 4. II. gemachten Vorführung.

des Knochenmarks (mikroskopisch); starke Abmagerung; gallertige Atrophie des subepikardialen Fettgewebes. Sehnenstreifen des Epi- und Endokards. Atrophie und leichte Verfettung der Herzmuskulatur. Leichte Stauungshyperämie der Nieren; Venensteine im Plexus prostaticus. — Exostosen des Schädeldachs. Hyperämie des Gehirns; sehr geringe Sklerose der Aorta und Karotiden, etwas stärkere der Mitralklappe.

Im einzelnen waren die Befunde an den inneren Organen durchaus ungewöhnlich: kein Organ, nicht einmal die Bauchspeicheldrüse, zeigte Veränderungen, wie sie bei Diabetes gewöhnlich gefunden werden. Die stark vergrößerte Leber wies bereits unter der Kapsel ungemein zierliche und reichliche zitronen- bis ockergelbe Streifen und Netze auf, die sich auch auf dem Durchschnitt besonders im interlobulären Gewebe scharf abhoben; dabei war das Organ deutlich fester als normal und die Läppchenabgrenzung schärfer und unregelmäßiger. Die Nieren boten nicht das Bild der diffusen Fettinfiltration dar, wie es bei Diabetes so häufig gefunden wird, sondern es fanden sich zahlreiche, auf dem graurötlichen Grunde sich scharf abhebende, fast schwefelgelbe, meist rundliche Herde von höchstens Linsengröße und in der rechten ein größerer, annähernd keilförmiger Herd, der sich von einem anämischen Infarkt nur durch Konsistenz, feuchtere Schnittfläche und eine namentlich auf dem Durchschnitt deutlich hervortretende gelbliche Strichelung unterschied. Die sehr große und weiche Milz zeigte schon an der Kapsel eine größere Anzahl gelblicher Flecke und auf dem Durchschnitt zahlreiche, in der Umgebung der Bälkchen und größeren Blutgefäße verlaufende gelbe Streifen. Besonders eigenartig war der Befund an den Lymphknoten des Bauchraums, den Gaumenmandeln, dem Wurmfortsatz und Knochenmark. Die vergrößerten Lymphknoten und ebenso die Gaumenmandeln ließen schon unter der Oberfläche schwefelgelbe Streifen und Netze durchschimmern und erschienen auf dem Durchschnitt geradezu gelblich gesprenkelt. Der in Verwachsungsmassen eingebackene Wurmfortsatz war dick und kurz und dunkelschwefelgelb, was sich besonders auf dem Querschnitt scharf abhob, wo die Öffnung verödet, der Rest der Schleimhaut schiefrig graugrün und die stark verdickten übrigen Schichten dunkelgelb gestreift und gesprenkelt erschienen. Das Oberschenkelknochenmark zeigte ein sehr buntes Bild, indem in das hellgelbe weiche Fettmark teils graurötliche Herde, teils große opakdunkelgelbe, etwas trockne Platten eingesprengt waren.

Mußte schon nach diesen grob-anatomischen Befunden an eine generalisierte Xanthomatose gedacht werden, so wurde das durch die mikroskopische Untersuchung, auf die unten noch näher eingegangen werden wird, voll bestätigt. Freilich trug ich zunächst einige Bedenken, die Diagnose auf verallgemeinerte Xanthome zu stellen, weil die Ausdehnung der Veränderungen an den inneren Organen so gewaltig war, wie sie bisher wohl noch in keinem Fall beschrieben worden ist.

Der Hauptsitz des verallgemeinerten Xanthoms ist ja die Haut, die in diesem Falle zwar eine diffuse Gelbgrünfärbung darbot, die während des Lebens und zunächst auch bei der Sektion als Ikterus aufgefaßt wurde, aber nirgends die typischen beetartigen und knotenförmigen Erhebungen des Xanthoms zeigte. Nach Unna können aber auch noch befallen werden: Augenbindehaut, Gaumen- und Speiseröhrenschleimhaut, Bauchfell, Endokard und Innenwand der großen Schlagadern. In der sonstigen Literatur finden sich zwar Andeutungen von makroskopisch an meine Befunde erinnernden Veränderungen innerer Organe: so erwähnt Murchison¹⁾ in der stark vergrößerten Milz bis erbsengroße „gelbe Embolien“ und in der rechten Niere bis walnußgroße „gelbe Embolien“; Frank Smith²⁾ erwähnt an Leber- und Milzoberfläche „rahmartige Flecke“, Pye Smith³⁾ xanthomähnliche Flecke der Gallenblasenschleimhaut und Milzoberfläche, Lehzen und Knauss⁴⁾ zahlreiche Xanthomflecke der Lungenschlagader, Aorta und Mitrals, Pick und Pinkuss⁵⁾ eine Pachymeningitis xanthomatosa, Shoemaker⁶⁾, Xanthomflecke in Mund- und Nasenschleimhaut, O. Posner⁷⁾, im Zahnfleisch und beiden Gaumenbögen. Das ist aber die ganze Ausbeute, und auch bei der mikroskopischen Untersuchung der genau durchmusterten Fälle, wie z. B. den von E. Sikemeier⁸⁾, wurde nichts gefunden, was auch nur entfernte Ähnlichkeit mit meinem Fall hinsichtlich der Ausdehnung und Eigenart der Veränderungen darbietet. Eben deswegen war ich zunächst über die Deutung der Veränderungen im Zweifel, die aber durch die mikroskopische Untersuchung beseitigt wurden.

Denn es ergab sich hier so gut wie überall das einwandfreie Bild des Xanthoms, d. h. die Herde bestanden aus großen, hellen, vieleckigen oder auch mehr rundlichen Zellen mit ein bis zwei meist zentral gelegenen, ziemlich stark färbbaren, rundlichen Kernen, deren Proto-

¹⁾ Transact. of the pathol. Soc. of London 28. 1869 S. 187. — ²⁾ Journ. of cutaneous med. 3. 1869 S. 241. — ³⁾ Transact. of the pathol. Soc. 1873. — ⁴⁾ Virch. Arch. 116 S. 85. — ⁵⁾ D. m. W. 1910 S. 1426. — ⁶⁾ Amer. med. assoc. journ. 27. VII. 1904. — ⁷⁾ D. m. W. 1909 S. 96. — ⁸⁾ Frankf. Zschr. f. Pathol. 14 S. 428.

plasma vollgepfropft war mit doppeltbrechenden Fettkörnchen und Kugeln, d. h. genau das Bild, wie es nicht nur für das generalisierte, sondern auch das umschriebene Xanthom der Augenlider kennzeichnend ist. Besonders ausgeprägt waren diese Befunde in Leber, Lymphknoten, Gaumenmandeln, Knochenmark und Wurmfortsatz, wo es sich meist auf das deutlichste ergab, daß die Zellen in Lymphbahnen und Lymphgefäßen liegen und wahrscheinlich nichts anderes sind als gewucherte Lymphgefäßendothelien. Vor allem in den Lymphknoten wiegt das Bild vor, wie es bei entzündlichen und Aufsaugungsvorgängen so häufig gefunden wird, daß man geradezu von einem Sinuskatarrh gesprochen hat, und in Leber, Milz, Nieren, Wurmfortsatz und Gaumenmandeln ist die Ausfüllung der Lymphbahnen mit den lipoidhaltigen Zellen so offensichtlich, daß man geradezu von einer „Lymphangitis xanthomatosa“ oder im eigentlichsten Sinne des Wortes von einem xanthomatösen „Lymphbahninarkt“ sprechen muß. Nicht überall ist freilich der Bau der Herde völlig gleichartig, und vor allem finden sich nicht überall die großen typischen Xanthomzellen; besonders in den Nieren sind es zum Teil freie lipoid Tropfen und Stränge, die die Lymphbahnen ausfüllen, teils sind es nur kleine, rundliche und spindlige Zellen, an die die Lipoiden gebunden sind, Befunde, die einen gewissen Uebergang bilden zwischen den eigentlichen Xanthomen und den diffusen Veränderungen der Haut, die v. Noorden als Xanthosis diabetica bezeichnet und über die Ueber¹⁾ umfassende Erfahrungen mitgeteilt hat. Ich habe oben schon die eigenartige Gelbfärbung der Haut erwähnt, die anfangs als Ikterus gedeutet wurde. Allein dem entsprach nicht das Verhalten der inneren Organe, die keine Spur von Ikterus aufwiesen, obgleich die Leber neben den schweren xanthomatösen Veränderungen ausgedehnte Rundzellenanhäufungen im interlobulären Gewebe darbot. Weder Leber, noch Nieren, noch irgend ein anderes Organ zeigten mikroskopisch Ablagerung von Gallenfarbstoff, und die Haut, von der einige Stellen der Falten am After und des Hodensacks untersucht wurden, bot besondere Veränderungen dar. Hier fanden sich nämlich stellenweise Lymphbahnen ausgefüllt mit Wülsten und Tropfen doppeltbrechender Lipoiden. Danach ist wohl nicht zu bezweifeln, daß eine richtige Xanthosis der Haut bestand.

Weist der Fall schon durch Ausdehnung und Oertlichkeit der xanthomatösen Wucherungen mannigfache Besonderheiten auf, so ist er weiterhin auch geeignet, uns über die Entstehung der Veränderungen und ihre Beziehungen zum umschriebenen Xanthom der Augenlider Aufklärung zu verschaffen. Man hat früher eine scharfe Scheidung vorzunehmen versucht zwischen dem Xanthom der Augenlider, dem generalisierten Xanthom bei Diabetes und dem bei Ikterus, Nephritis und arthritischen Erkrankungen. Während ersteres als echte örtliche Gewächsbildung aufgefaßt wurde, war man geneigt, die verallgemeinerte Xanthomatose als eine entzündliche Erkrankung oder sogar als eine Infektionskrankheit eigener Art anzusehen. Unna²⁾ hat sogar die Neigung, sowohl beim Xanthom der Augenlider wie der verallgemeinerten Form noch mehrere Unterarten zu unterscheiden, was zum Teil mit der damals noch nicht erkannten, wesentlichsten Eigentümlichkeit der Xanthome zusammenhängt. Denn nicht, wie Unna meint, die „Xanthomzelle“, die große, vieleckige, an Talgdrüsenepithelien erinnernde Zelle ist das Wesentlichste, sondern die Ablagerung von doppeltbrechenden Fetten, Cholesterinestern in den Zellen. Der Nachweis, daß zum mindesten allen Fällen von verallgemeinertem Xanthom eine Cholesterinämie zugrundeliegt (Pick und Pinkus), beseitigte zunächst schon den Unterschied zwischen dem Xanthoma diabeticum und hepaticum und ist nach meiner Meinung geeignet, überhaupt die nicht zu leugnenden histologischen Unterschiede bei den verschiedenen Xanthomformen zu erklären und sie als nicht grundsätzlicher Natur erscheinen zu lassen. Das Wesentliche bei der Xanthombildung ist eben nicht die Wucherung irgendeiner eigenartigen Zelle aus unbekannten Gründen, die aus ebenso unbekannten Gründen regelmäßig „fettig degeneriert“, sondern die Ueberschwemmung der Säfte mit lipoiden Zerfallstoffen und ihre Anhäufung in den Lymphbahnen, die je nach der Dauer und Mächtigkeit der Anhäufungen und den dadurch bedingten Reizwirkungen zu mehr oder weniger starken Wucherungen der Lymphgefäßendothelien und Bindegewebszellen führt, die sich dann mit den lipoiden Stoffen beladen.

Diese Auffassung ist geeignet, uns eine ganze Reihe von Fragen aus der Pathologie der Xanthome und der Besonderheiten meines Falles zu erklären. Zunächst, warum es nicht in jedem Fall von Diabetes mit Lipämie zur Xanthombildung kommt. Es ist eben erstens nicht jede Lipämie mit Cholesterinämie gleichbedeutend, und zweitens genügt auch die Cholesterinämie an sich nicht, um zur Xanthombildung zu führen, sondern es ist dazu nötig, daß die cholesterinhaltige Flüssigkeit sich längere Zeit staut. In dieser Hinsicht ist es bemerkenswert, daß in meinem Fall nicht die Befunde vorlagen, wie man sie sonst bei starker, besonders diabetischer Lipämie vor allem in der Lunge erhebt, wo sich in

den Kapillaren große Fettwülste, wie bei der Fettembolie, anzuhaufen pflegen — augenscheinlich deswegen nicht, weil die größte Menge der Lipoiden in den Lymphgefäßen zurückgehalten wurde. Weiter spricht für meine Anschauung vor allem der Befund an Wurmfortsatz, Knochenmark und in der Leber. Daß Wurmfortsatz, Knochenmark und die Leber in so ganz ungewöhnlich starker Weise befallen waren, erklärt sich durch die sonstigen in diesen Organen vorhandenen Veränderungen. Der Wurmfortsatz war in Verwachsungsmassen eingebettet, sein Lumen fast ganz verodet, überall demnach die Lymphbewegung erschwert, und so konnten sich die lipoiden Stoffe so stark anhäufen, daß die Lymphgefäßdeckzellen zu ganz gewaltiger Wucherung veranlaßt wurden. Ebenso sind die im Knochenmark und der Leber vorhandenen sonstigen Veränderungen für die Mächtigkeit der Xanthomatose verantwortlich zu machen; im Knochenmark die zahlreichen Tuberkel, in der Leber die ausgedehnten interlobulären und subkapsulären Entzündungsherde, deren stärkste perivaskuläre Anhäufungen dann auch zu den stärksten xanthomatösen Anhäufungen führten. Es sind demnach einerseits Störungen des allgemeinen Stoffwechsels, andererseits Störungen der Lymphbewegung, die den Anlaß zur Xanthombildung geben, und in diesem Sinne bleibt es gerechtfertigt, für die Xanthome den Ausdruck „Stauungsgeschwülste“ zu gebrauchen, den Unna vorgeschlagen hat, selbst dann, wenn man sie nicht zu den eigentlichen Gewächsen (Blastomen) rechnen will. Dietrich will ja die Trennung zwischen den eigentlichen blastomatösen Xanthomen, wie es besonders das juvenile und das der Augenlider sei, und den diabetischen und ikterischen dadurch zum Ausdruck bringen, daß er letztere als „Xanthelasma“ bezeichnet. Ich halte es für wahrscheinlicher, wenn das auch noch nicht scharf bewiesen werden kann, daß auch beim juvenilen und Augenliderxanthom das Erste eine Störung des örtlichen Stoffwechsels, eine Anhäufung lipoider Zerfallsmassen ist, die schließlich so fremdartig wirken, daß es sogar zur Bildung echter Fremdkörperriesenzellen (Riesenzellenxanthom) kommt. Die stärkeren Wucherungen kollagener und elastischer Fasern, das Auftreten gelben Farbstoffs, wodurch sich die örtlich beschränkten Xanthome von den verallgemeinerten Formen unterscheiden, sind in der Hauptsache durch die Anhäufung der fremdartigen Stoffwechselprodukte an umschriebenen Stellen erklärbar und die dadurch bedingte längere Einwirkung.

Die wesentliche Bedeutung der Verlangsamung der Säfteströmung scheint mir auch daraus hervorzugehen, daß das Wiederverschwinden der xanthomatösen Erhebungen der Haut vor allem beim generalisierten Xanthom beobachtet ist: löst sich an einer Stelle die Stauung, so werden die Zerfallstoffe fortgeschwemmt, und die Neubildung wird für das bloße Auge ebenso verschwinden, wie in meinem Falle die Nierenherde im Alkoholpräparat mikroskopisch kaum wieder zu finden waren, weil hier erst eine ganz geringe Neubildung von Zellen in den Lymphgefäßen stattgefunden hatte. Verständlich wird nun auch, warum im allgemeinen ein entgegengesetztes Verhältnis zwischen der Ausbreitung der Xanthome in der Haut und den inneren Körperteilen besteht; für gewöhnlich scheint die Verlangsamung der Säfteströmung in der Haut zu erfolgen und besonders dort, wo infolge von Falten oder Biegungen schon normalerweise und durch die Inanspruchnahme die Strömung am langsamsten ist — daher die Lieblingssitze an der Ellen- und Kniebeuge, dem Handteller, den äußeren Geschlechtsteilen. Daher auch die aus den bisher mitgeteilten Fällen hervorgehende Tatsache, daß, je reichlicher Xanthomflecke in inneren Organen und Schleimhäuten sich fanden, sie um so weniger ausgeprägt an der Haut waren und daß schließlich in meinem Fall — dem zweifellos bisher großartigsten inneren Xanthomatose — Xanthombildung in der Haut ganz fehlte und nur eine diffuse Xanthose bestand, die trotz der Cholesterinämie wahrscheinlich immer so lange vorhanden sein wird, bis es an irgendwelchen Stellen zu starker Lymphstauung kommt. — Daß neben den hier hervorgehobenen Umständen für das örtlich beschränkte und angeborene Xanthom noch andere Umstände bedeutungsvoll sein mögen, soll gar nicht geleugnet werden — sie beziehen sich dann aber nur auf die Entstehung der örtlichen Stoffwechselstörung, die den Anlaß zur Xanthombildung abgibt.

Auf zwei Punkte meines Falles möchte ich kurz noch eingehen: nämlich auf die Beziehungen zur Syphilis und zur Tuberkulose. Der ungemein starke Ausfall der Wa.R. hatte, zusammengenommen mit der nachgewiesenen Lebervergrößerung, die Annahme hervorgerufen, daß es sich um eine syphilitische Erkrankung handle. Die Leichenöffnung und die gesamte mikroskopische Untersuchung hat ergeben, daß Syphilis ausgeschlossen werden kann, und es ist ja auch die starke Wa.R., die erst festgestellt wurde, nachdem schon wochenlang erhebliche Lipämie bestand, genügend durch das Vorhandensein der lipoiden Stoffe im Blutwasser erklärt.

Hinsichtlich der Beziehungen zur Tuberkulose hat besonders Sikomeier auf die Häufigkeit des Zusammenvorkommens von Tuber-

¹⁾ B. kl. W. 1916 Nr. 30. — ²⁾ Histopathol. d. Haut S. 954—964.

kulose und verallgemeinertem Xanthom hingewiesen und sogar die Meinung ausgesprochen, daß die in seinem Falle vorhandene tuberkulöse Leberzirrhose die Störung des Cholesterinstoffwechsels bedingte, die zur Xanthombildung Anlaß gab. Diese Möglichkeit fällt ja in meinem Fall, in dem es sich um diabetische Xanthomatose handelt, fort, und ich habe den vorhandenen Leberveränderungen nur eine Bedeutung für die starke Ausbildung der Xanthomatose in den Organen zuerkennen können. Es fragt sich aber, wie überhaupt das häufige und auch in meinem Fall — wenn auch größtenteils nur mikroskopisch — nachweisbare Zusammentreffen zwischen Tuberkulose und Xanthomatose zu erklären ist. Es kann hierfür nicht der Diabetes in Anspruch genommen werden, denn gerade in allen von Sike meier zusammengestellten Fällen handelte es sich nicht um diabetisches, sondern hepatisches oder ikterisches Xanthom. Auch wird doch wohl der verschlimmernde Einfluß des Diabetes auf eine bestehende Tuberkulose etwas überschätzt. Ich fand z. B. unter 40 in den Jahren 1914 bis 1917 in Kiel von mir seziierten Fällen von Diabetes folgende Verhältnisse: 23 mal bestand ältere, zum Teil vernarbte, zum Teil verkalkte, verkreidete oder auch noch verkäste Tuberkulose der Lungen bzw. von Lymphknoten. Aber nur zweimal war es überhaupt zu einigermaßen starker örtlicher Ausbreitung und nur einmal zu rasch fortschreitender ulzeröser Tuberkulose gekommen, und in diesem Falle bestand starke Lipämie, während sie in den anderen Fällen fehlte oder nur geringfügig war. Es scheinen mir daher beachtenswerter die allen Fällen von generalisiertem Xanthom gemeinsamen Umstände zu sein: nämlich die Ueberschwemmung der Körperflüssigkeiten mit lipoiden Zerfallsstoffen und die Verlangsamung der Saftströmung; diese mag das Liegenbleiben in den Säftestrom hineingelangter Tuberkelbazillen begünstigen, jene ihre stärkere Vermehrung.