

(Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen [Vorstand: Professor Dr. *Linser*].)

## Beiträge zur Xanthomfrage.

Von

Dr. Erich Schmidt,  
Oberarzt der Klinik.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 11. März 1922.)

### I. Krankengeschichten:

*Anamnese.* Am 2. VIII. 1919 wurden uns von einem praktischen Arzt die beiden Geschwister Maria und Ida R. mit der Diagnose „Tuberkulose der Haut“ in die Sprechstunde geschickt. Die Mutter der Kinder gab an, sie sei 16 Jahre verheiratet, mit ihrem Manne nicht blutsverwandt und sie und ihr Mann seien nie ernstlich krank gewesen. Ihr Mann leide seit 7 Jahren an „Hautjucken“, ohne dabei je irgendwelche Erscheinungen an der Haut bemerkt zu haben. Auch sie selbst habe nie an einer Hautkrankheit gelitten. Gelbsucht oder Zuckerkrankheit habe nie bei ihnen bestanden. Soweit sie sich erinnern könne, hätten auch die beiderseitigen Eltern und Geschwister weder an den genannten Krankheiten gelitten, noch hätten sie ähnliche Geschwülste an der Haut aufzuweisen gehabt wie die erkrankten Kinder.

Aus ihrer Ehe seien 5 Kinder hervorgegangen; die alle lebten: Maria 15, Josef 13, Ludwig 10, Ida 9 und Hedwig 6 Jahre alt. Eine Gelbsucht sei bei keinem der Kinder je aufgetreten; Maria und Josef seien im Jahre 1907 an Diphtherie erkrankt, Maria außerdem 1910 an Hirnhautentzündung. Abgesehen von der jetzt vorhandenen Hauterkrankung seien alle Kinder bisher stets gesund gewesen. Bei der ältesten Tochter Maria seien im Alter von 3½ Jahren die ersten Erscheinungen aufgetreten. Damals zeigten sich zunächst an den Fingern, Ellenbogen und Knien gelbliche Verfärbungen, die sich in der ersten Zeit langsamer, später schneller zu den jetzt vorhandenen Knoten ausbildeten. Irgendwelche Schmerzhaftigkeit habe das Mädchen nie geklagt. Vor einigen Jahren seien die größeren Knoten von einem praktischen Arzt ohne Erfolg mit Höllenstein geätzt worden. Bei ihrem Bruder Josef traten die ersten Erscheinungen an der Haut in seinem 3. Lebensjahr auf, während bei Ludwig ähnliche Erscheinungen bisher nicht bemerkt worden seien. Bei den beiden jüngsten Kindern Ida und Hedwig beständen aber wieder ähnliche Erscheinungen wie bei ihren ältesten Geschwistern seit dem 5. und 4. Lebensjahre.

Ich habe die ganze Familie R. untersucht; Maria und Hedwig R. waren 3 Monate in unserer Klinik aufgenommen<sup>1)</sup>.

<sup>1)</sup> Die beiden Kinder wurden am 4. VIII. 1920 von Herrn Professor *Linser* im medizinisch-naturwissenschaftlichen Verein Tübingen demonstriert, die Krankengeschichte der Familie R. als kasuistischer Beitrag von *Stänglen* in einer Inauguraldissertation mitgeteilt.

Beim Vater R. finden sich abgesehen von einem Lichen chronicus simplex Vidal beider Ellenbeugen, ebenso wie bei der Mutter R. keinerlei klinisch nachweisbare Erkrankungen an der Haut. Bei beiden ist der Urin frei von Eiweiß und Zucker. Cholesteringehalt des Blutserums beim Vater am 3. IX. 1919 0,330%, am 14. X. 0,338%, bei der Mutter 0,168%.

1. Die ausgedehntesten Veränderungen von den 5 Kindern weist die älteste Tochter Maria auf, von der die folgenden Bilder die Beschreibung der Veränderungen deutlicher machen sollen. Sie ist 162 cm groß und 49 kg schwer. Farbe der Haare hellblond, Kopfhaut o. B. Im Gesicht reichlich Epheliden. Die Haut des Körpers ist nicht ikterisch, Scleren reinweiß.

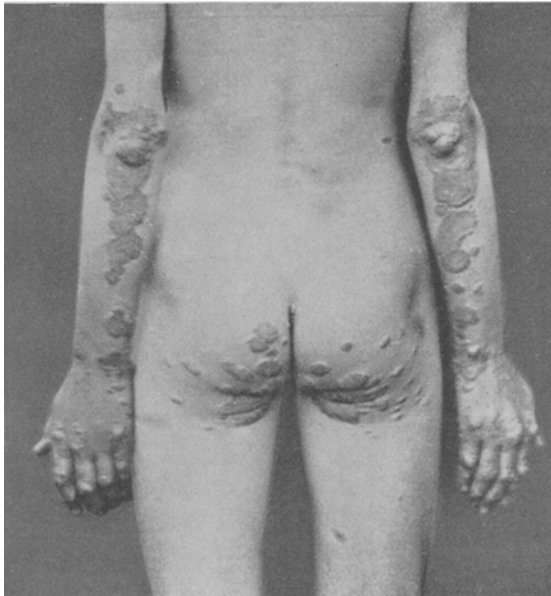


Abb. 1.

Zu beiden Seiten der Nasenwurzel erhebt sich, 1 cm vom inneren Augenwinkel entfernt, je ein linsengroßer, ovaler, das Hautniveau um 1 mm überragender Fleck von ockergelber Farbe. Sonst sind Gesicht, Brust, Bauch und Rücken im allgemeinen frei von der Affektion. Nur in beiden vorderen und der rechten hinteren Axillarfalte findet sich ein daumennagelgroßes Konglomerat kleiner, gelblicher, flacher Erhabenheiten. Über dem rechten unteren Schulterblattwinkel ein fingernagelgroßer Naevus pigmentosus. Der Hauptsitz der Erkrankung sind die Extremitäten, an denen sich ein kleinknotiges Exanthem ausbreitet.

Die einzelnen Efflorescenzen, von hell- bis bläulichroter Farbe und derber Konsistenz, sitzen vor allem an den Stellen, an denen Knochenvorsprünge dicht unter der Haut liegen, an beiden Ellenbogen, an den Hand- und Fingergelenken und über dem Steißbein. Die einzelnen Tumoren, die in ihrer Größe von der einer Erbse bis zu der einer Kirsche variieren, sind in keiner Weise schmerzhaft. Auf Druck weicht aus ihnen die rote oder blaurote Farbe und macht einem deutlich hell-ockergelben Farbton Platz. Außer diesen Tumoren finden sich, so vor allen Dingen auf der Streckseite beider Unterarme, über beiden Gesäßhälften bis drei

Querfinger abwärts der Gesäßfalten, sowie über beiden Knien blau- bis graurot verfärbte, das Hautniveau  $\frac{1}{2}$  cm überragende scharf begrenzte, flache, unregelmäßige Herde, die ihrerseits wieder von einem Kranze stroh- bis ockergelber mehr einzelstehender stellenweise konfluierter, flacher Erhabenheiten eingefasst sind. Beide Ellenbeugen und Beugeseiten der Handgelenke werden von einem Konglomerat solcher flacher, gelber Erhebungen eingenommen. Auch bei jenen blau- bis graurot verfärbten Platten weicht auf Druck diese Farbe vollständig und läßt unter dem Hautniveau liegende kleine, gelbliche, linsengroße Erhabenheiten erkennen, wie es die soeben beschriebenen in den Ellenbogen sind. Es entsteht so



Abb. 2.

der Eindruck, als ob diese Gebilde in ihrer Gesamtheit von der Subcutis her durch die Haut hindurchgeschoben würden. Über beiden oberen Sprunggelenken sitzt je eine solche markstückgroße Platte. Auf beiden Fußrücken zerstreut finden wir ferner 5—6 kleine, gelbliche Erhebungen, wie sie anfangs an der Nase und in den Axillarfalten beschrieben wurden. Die Zehen sind völlig frei von der Affektion. An beiden Ellenbogen finden sich hasel-wallnußgroße rote bis blaurote Tumoren von derselben Beschaffenheit wie an den Fingern. Sie stehen hier in der Mitte jener, auf der Streckseite der Unterarme beschriebenen grauroten Platten. Bei der Palpation erweisen sie sich aus mehreren kleinen Tumoren zusammengesetzt. Nirgends läßt sich ein Verwachsensein der Tumoren oder Platten mit darunterliegenden Sehnen feststellen; auch fehlt jedwede Desquamation oder Exulceration der erkrankten Hautpartien. Schwellungen der regionären Lymphdrüsen sind nicht nachweisbar. Die Schleimhäute der Mundhöhle und die Conjunctiven sind ereignisfrei.

*Interner Status:* Lungen, Herz, Abdomen o. B. Leber nicht vergrößert, nicht druckempfindlich. Hämoglobin 90%, Leukocyten 10 200; Polynucleäre 74%, Lymphocyten 18%, Mononucleäre 3%, Eosinophile 5%. Urin während der ganzen Zeit der Beobachtung frei von Albumen, Saccharum, Aceton, Urobilin und Bilirubin. WaR. negativ. Cholesteringehalt im Blutserum erstmals (2. VIII. 1919) 0,788% nach *Autenrieth* und *Funk*; Blutzucker 0,09%.



Abb. 3.

*Verlauf:* Die Pat. war vom 2. VIII. bis 1. XI. 1919 mit ihrer jüngeren Schwester Hedwig in unserer Klinik aufgenommen. Während bei Hedwig sich das klinische Bild in keiner Weise änderte, traten bei Maria im Laufe der Zeit an den Tumoren der Finger 2 mal entzündliche Erscheinungen auf. Die einzelnen Tumoren bekamen eine mehr hochrote Farbe und wurden sehr druckschmerzhaft. Nach 3 Tagen war dieses Stadium vorüber, die Druckschmerzhaftigkeit verschwand allmählich wieder, die Tumoren nahmen ihren alten Farbton wieder an, und wir hatten sogar den Eindruck, als ob sie in ihrer Größe deutlich zurückgingen. Niemals wurde bei derartigen Schüben das Auftreten neuer xanthomatöser Efflorescenzen oder gelblicher Verfärbungen an bisher nicht befallenen Hautbezirken beobachtet. Das Allgemeinbefinden war während der ganzen Zeit der Beobachtung niemals beeinträchtigt, auch nicht während jener Zeit der Entzündungsvorgänge. Die Temperaturen hielten sich zwischen 36,6 und 37,5° C.

Von den erwähnten Schüben trat der erste am 6. VIII., ein zweiter am 1. X. auf. Während der Zeit der Beobachtung habe ich bei der Pat. mehrfach Untersuchungen des Bluteserums auf seinen Cholesteringehalt nach der Methode von *Autenrieth* und *Funk* gemacht und fand dabei folgende Werte:

am 2. VIII. = 0,788%		am 28. IX. = 0,706%	
„ 6. VIII. = 0,190%	Menses vom	„ 1. X. = 0,162%	Menses vom
	5.—11. VIII.		1.—5. X.
„ 14. VIII. = 0,582%		„ 4. X. = 0,292%	
„ 20. VIII. = 0,762%	Menses vom		
	31. VIII. bis	„ 10. X. = 0,684%	
	7. IX.		
„ 6. IX. = 0,382%		„ 25. X. = 0,624%	
„ 15. IX. = 0,702%			

Am 5. IX. 1919 wurden die Tumoren an den Ellenbogen exstirpiert und gleichzeitig etwa 3 cm vom Wundrand entfernt am linken Oberarm ein steriler Faden eingelegt, an dem sich während der Beobachtungsdauer, ebenso wie in den Excisionsnarben, keine neuen Xanthome bildeten. Beim Durchschneiden der Tumoren erwiesen sich diese, wie bei der Palpation festgestellt worden war, aus zwei bis drei kleineren zusammengesetzt, die alle einen deutlich gelben Farbton aufwiesen.

Die Fixierung zur histologischen Untersuchung erfolgte teils in Formol, teils in Müllerformol, teils in Alkohol. Die Anfertigung der histologischen Präparate verdanke ich Herrn Dr. *Baumann* vom hiesigen Pathologischen Institut, dem ich dafür auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Bei Hämalun-Eosinfärbung und Betrachtung mit schwacher Vergrößerung fällt sofort der enorme Reichtum der Tumoren an Riesenzellen auf. Bei genauerer Untersuchung zeigt sich, daß die Epidermis an denjenigen Stellen, wo sie über die Geschwulst hinwegzieht, außerordentlich stark verdünnt, aber nirgends durchbrochen ist. Da, wo sie unverändertes Cutisgewebe bedeckt, nimmt sie wieder ihre normale Breite und Beschaffenheit an. Kann man an den stark verdünnten Partien nur noch wenige, etwa 3—4 Lagen abgeplatteter Zellen mit einem langgestreckten, spindelförmigen Kern und kaum nennenswerten Protoplasmaleib erkennen, so zeigt die normale Oberhaut über der unveränderten Cutis wieder deutlich ihre verschiedenen Schichten. Es hat also die der Cutis angehörende Geschwulst rein mechanisch zu einer außerordentlichen Verdünnung des Epithels und zum völligen Verschwinden der Retezapfen geführt. Der Tumor selbst, der sich stellenweise bis ins subcutane Fettgewebe erstreckt, ist größtenteils aufgebaut aus sehr großen Riesenzellen und aus großen, zum Teil einkernigen, geblähten Zellen, die das normale Cutisgewebe vollständig ersetzen oder auseinanderdrängen. Stellenweise sieht man auch, besonders an der Grenze gegen das normale Gewebe hin, Lymphocyten. Die elastischen Fasern fehlen innerhalb des Tumors fast vollständig. Bei stärkerer Vergrößerung stellen sich die Riesenzellen dar als ovale oder runde Zellen mit mehreren, bisweilen 10—12 nicht zentral gelegenen Kernen, die sich lückenlos zu einem Kranze zusammenschließen und von einem schwach mit Eosin färbbaren Protoplasmasaum umgeben sind, während sich im Innern des Kernkranzes eine deutlich rotgefärbte homogene Protoplasmamasse findet.

Die zweite Zellart besteht aus rundlichen, ovalen, geblähten Zellen mit meist einem, zum Teil auch 2—3 randständigen ovalen Kernen. Ihr Protoplasma ist ebenfalls nur schwach rötlich gefärbt und verleiht durch seine fädige Struktur der Zelle ein wabiges Aussehen. Es handelt sich demnach um die sog. Xanthomzellen *Toutons*. Bei Färbung mit Sudan III und Scharlachrot an Gefrierschnitten fand sich ein außerordentlicher Reichtum der Tumoren an sudanophilen Substanzen.

Riesen- und Xanthomzellen waren vollgepfropft mit jenen roten Massen, die teilweise auch außerhalb der Zellen in Form feiner Tröpfchen liegen. Bei der Untersuchung im polarisierten Licht zeigen die Lipoidsubstanzen in den Zellen massenhaft deutliche doppeltbrechende Kristallnadeln.

2. Bei dem gleichzeitig mit der ältesten Schwester aufgenommenen jüngsten Kinde Hedwig der Familie R. fand sich genau wie bei Maria zu beiden Seiten der Nasenwurzel in der Nähe der inneren Augenwinkel je ein gut stecknadelkopfgroßer, flacher, leicht erhabener, ockergelber Herd. Etwa 5—8 ebensolche etwas größere in beiden Ellenbeugen; ein weiteres solches Konglomerat kleiner Knötchen an den Nates und einzelne flache, hirsekorngroße einzelstehende Herdchen verstreut an den Händen, meist an den Beugeseiten der Finger und in den Interdigitalfalten. Größere Platten und Tumoren wie bei der Schwester waren in diesem Falle nicht vorhanden.

Die inneren Organe, insbesondere die Leber waren ohne krankhaften Befund. Der Urin war dauernd frei von Albumen, Saccharum, Aceton, Urobilin und Bilirubin. Cholesteringehalt des Blutserums erstmals (2. VIII. 1919) 0,582%. Blutzucker: 0,07%.

Wie bereits oben erwähnt, sahen wir bei dieser Pat. an den xanthomatösen Efflorescenzen während der ganzen Beobachtungszeit keinerlei Veränderungen. Die Cholesterinwerte im Blutserum blieben annähernd dieselben und betrugen am 2. VIII. 0,582%, am 14. VIII. 0,566%, am 20. VIII. 0,488%, am 6. IX. 0,566%, am 15. IX. 0,562%, am 28. IX. 0,402%, am 25. X. 0,560%.

Therapeutisch versuchten wir bei beiden Patientinnen Röntgenbestrahlungen einzelner Efflorescenzen, Natrium bicarbonicum in hohen Dosen und Arsen innerlich und als Salvarsan. Alles blieb ohne sichtbaren Erfolg.

Die drei übrigen Kinder der Familie R. waren zum Besuche ihrer Geschwister und zur ambulanten Untersuchung mehrmals in unserer Klinik. Eine Veränderung im klinischen Bilde wurde in der allerdings kurzen Beobachtungszeit auch bei ihnen nicht gesehen.

3. Bei dem damals 13 Jahre alten Bruder Josef fand sich wie bei seinen Schwestern dieselbe gelbe, linsengroße flache Erhabenheit zu beiden Seiten der Nasenwurzel. Die Augenlider selbst waren frei. An den Ellenbogen, den Händen, den Knien und an den Nates bestanden erbsen-haselnußgroße Tumoren von blauroter Farbe, die sich an den Ellenbogen ähnlich wie bei seiner älteren Schwester Maria in der Mitte grauroter Platten erhoben, die ihrerseits von einem Kranze jener flachen strohgelben Erhabenheiten umsäumt waren, wie ich sie oben beschrieben habe.

An den inneren Organen kein krankhafter Befund. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Cholesterinwerte im Serum am 10. IX. 0,554%, am 26. IX. 0,500%.

4. Bei dem 10 Jahre alten Bruder Ludwig R., bei dem von den Eltern bisher keine Veränderungen an der Haut bemerkt worden waren, fand sich beiderseits an der Nase nahe den inneren Augenwinkeln genau wie bei seinen Geschwistern je ein linsengroßes, ockergelbes flaches Xanthomknötchen. An der ganzen übrigen Haut des Körpers keinerlei abnorme Veränderung.

Innere Organe o. B. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Cholesterinwerte im Serum 0,168%.

5. Bei der 9 Jahre alten Ida R. bestanden an beiden Ellenbogen jene blau-grau-roten, von einem Kranze gelber flacher Knötchen umsäumten markstückgroßen Platten. Am rechten Knie ein ebensolcher talergroßer Herd. An allen Knöcheln der Hand, an den Interdigitalfalten und an einigen Beugefalten der Finger linsengroße, ockergelbe, meist flache Erhabenheiten, die nur an einigen Stellen, besonders über den Metacarpo-Phalangealgelenken mehr rundliche Formen annehmen und hier

den Eindruck erwecken, als ob sie Frühstadien der bei den beiden ältesten Geschwistern beschriebenen Tumoren wären. Ein weiterer talergroßer, hellgelber, flacher Herd findet sich auf der Beugeseite des rechten Handgelenks. Die bei den 4 übrigen Geschwistern beschriebene Efflorescenz an der Nasenwurzel ist bei dieser Pat. nicht vorhanden.

Auch bei ihr bieten die inneren Organe keinen krankhaften Befund. Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker. Cholesterinwerte im Serum am 10. IX. 0,590%, am 26. IX. 0,482%, am 14. X. 0,554%.

Es handelt sich demnach bei den Kindern der Familie R. um ein *Xanthoma juvenile familiare hereditarium papulo-tuberosum*.

Von der englischen Xanthomkommission (*Hutchinson, Saugster, Crocker*) sind für die Gattung des juvenilen Xanthoms ja seinerzeit folgende Forderungen aufgestellt worden: 1. Auftreten der Geschwülste vor der Pubertät, 2. Fehlen einer nachweisbaren Lebererkrankung, 3. Freibleiben der Augenlider, 4. Vorkommen ähnlicher Erkrankungen in der Ascendenz oder bei Geschwistern. Alle diese Merkmale sind bei sämtlichen Kindern der Familie R. vorhanden.

Arzt hat dann in seiner zusammenfassenden Arbeit über die bisher bekannten Fälle von juvenilem Xanthom darauf aufmerksam gemacht, daß sich die strenge Forderung nach dem Nichtbefallensein der Augenlider auch in einwandfreien Fällen nicht aufrecht erhalten läßt. Ich selbst lege bei der Besprechung meiner Fälle weniger Wert darauf, den bisher bekannten Fällen von juvenilem Xanthom einige neue, typische hinzuzufügen, als vielmehr auf einige andere Punkte aufmerksam zu machen, die zusammen mit anderen Beobachtungen weitere Klärungen in der Xanthomfrage bringen können.

## II. Die Rolle der Heredität beim Xanthom.

Wir sehen in unserem Falle sämtliche 5 Kinder der Familie R. erkrankt, und wir haben demgemäß, da Geschwister nicht gestorben sind, den *Mendelschen* Gesetzen folgend anzunehmen, daß sowohl der Vater als auch die Mutter an derselben Erkrankung leiden müssen, mit anderen Worten, daß die Kinder homozygot krank sind. Nun finden wir weder beim Vater noch bei der Mutter R. irgendwelche Andeutungen eines Xanthoms an der Haut. Wir müssen also nach unseren heutigen Kenntnissen von den Vererbungsgesetzen annehmen, daß beide Eltern die Erbanlage in äußerlich nicht sichtbarer Form in sich tragen, daß sie recessiv krank sind. Wir haben also den Fall, daß zwei nicht blutsverwandte, recessiv kranke Individuen infolge ihrer homozygoten Veranlagung durchweg kranke Kinder zeugen.

Nach *Siemens* ist beim Xanthom sowohl der dominante, als auch der recessive Erbgang beobachtet worden. Eingehendere Untersuchungen über die Heredität beim Xanthom sind in der Literatur bisher nur sehr spärlich vorhanden. *Leskien* hat in einer Inauguraldissertation aus dem Jahre 1903 die bis dahin bekannten Fälle von sicher hereditärem Xanthom zusammengestellt und hat drei weitere

von juvenilem Xanthom bei Geschwistern hinzugefügt, die auch durch ihre Ähnlichkeit in klinischer Hinsicht besonders interessant sind. Auch von diesen erfahren wir, daß die Eltern der 3 xanthomkranken Kinder nicht die Spur einer ähnlichen Efflorescenz aufweisen und daß ähnliche Erkrankungen in der Familie des Vaters oder der Mutter nicht bekannt sind.

In einem Falle *Mackenzies* hatten 3 Geschwister papulöse Xanthome am Körper. Sie gaben an, daß ihre Großmutter an derselben Erkrankung gelitten habe. Über die Eltern und deren Geschwister erfahren wir nichts.

Am bekanntesten in der Literatur des juvenilen Xanthoms sind die beiden Fälle *Poensgens*, bei denen es sich um 2 Vettern handelt, deren Väter Geschwisterkinder sind. Auch in diesen Fällen ist von einer bestehenden Xanthomatose der Haut bei den Eltern nichts erwähnt.

Die beiden Fälle *Ehrmanns* sind Brüder und zugleich Vettern der beiden Patienten *Poensgens*. Eltern und 2 jüngere Geschwister sind frei von xanthomatösen Bildungen an der Haut.

*Eichhoff* erwähnt einen Fall von juvenilem Xanthom bei einem 3½-jährigen Mädchen, dessen Urgroßvater an Brust, Armen und Rücken ganz ähnliche Efflorescenzen aufwies.

Interessant ist der Fall *Hydes*, dessen 20-jähriger Patient tuberöse Xanthome an den Augenlidern, Ellenbogen, Knien und an den Händen hatte, und dessen Mutter an beiden oberen Augenlidern je ein erbsgroßes Xanthomknötchen aufwies.

Ganz ähnlich liegt ein Fall *Köbners*, dessen Patient eine Xanthomassaat in Tumormorphie über alle Augenlider, Nase, obere und untere Extremitäten hatte, und dessen Vater lediglich „auffällige“ Xanthomata palpebrarum gehabt haben soll.

Im ärztlichen Verein in Hamburg hat ferner *Arning* Fälle von familiärer Xanthomatose vorgestellt, bei denen die Mutter und 4 von 9 Geschwistern Xanthomata tuberosa aufwiesen. Ein besonderes Interesse beansprucht noch der Fall *Mac Donnaghs*, der ein 5 Monate altes Mädchen mit einer Xanthomassaat über den ganzen Körper vorstellte, die 14 Tage nach der Geburt aufgetreten sein soll. Die Mutter der Pat. gab an, daß sie mit ähnlichen Hautveränderungen zur Welt gekommen sei, die nach ihrem 14. Lebensjahre von selbst wieder verschwunden seien.

Es sind in der Literatur noch eine Reihe anderer Beobachtungen bekannt, bei denen Xanthome bei Geschwistern festgestellt wurden. *Arzt* hat in seiner vorzüglichen, zusammenfassenden Arbeit noch eine ganze Reihe solcher Fälle, speziell unter Berücksichtigung ihrer Zugehörigkeit zur Gruppe des juvenilen Xanthoms erwähnt. In den meisten dieser Fälle aber erfahren wir nichts darüber, ob bei den Großeltern oder Geschwistern der Eltern oder bei deren Kindern ähnliche xanthomatöse Bildungen bekannt gewesen sind. Es ist daher unmöglich, sich ein Bild über die Häufigkeit der Vererbungsmodi beim Xanthom zu machen.

Aus der Zusammenstellung obiger Fälle geht hervor, daß bezüglich der Form des vererbten Xanthoms keine strengen Regeln bestehen. Wir sehen, daß in den Fällen *Mackenzies* und *Eichhoffs* dieselbe Form (X. papulo-tuberosum) bei den Vorfahren vorhanden war wie bei den untersuchten Patienten. In den Fällen *Köbners* und *Hydes* hingegen hatten die Eltern typische Xanthelasmae der Augenlider, während die Kinder die papulo-tuberöse Xanthomform aufwiesen.



Schon aus dieser Tatsache geht zur Genüge hervor, daß man das so häufige Xanthom der Augenlider nicht als etwas ätiologisch grundsätzlich Verschiedenes gegenüber gewissen anderen Xanthomformen ansprechen kann, eine Feststellung, auf die ich weiter unten, bei der Besprechung der Beziehungen des Xanthoms zum Cholesterinstoffwechsel noch zu sprechen komme.

Sehr verschieden ist in den einzelnen Fällen der *Zeitpunkt* des Auftretens der Xanthome. Von der englischen Xanthomkommission ist seinerzeit das Auftreten der Tumoren vor der Pubertät als einer der wichtigsten Punkte zur Charakterisierung des juvenilen Xanthoms aufgestellt worden. Das bedeutet für unser modernes medizinisches Denken die Einbeziehung eines innersekretorischen Moments in die Anschauungen von der Genese des Xanthoms. Für die Xanthomkommission sind damals wohl weniger Gedankengänge in dieser Richtung maßgebend gewesen; es kam den Mitgliedern wohl mehr darauf an, das Moment der Heredität als Charakteristikum festzuhalten. Dabei ist der Spielraum von der Geburt des erkrankten Individuums bis zum Auftreten der Krankheitserscheinungen ziemlich groß.

Ob das Xanthom auch konnatal auftreten kann, erscheint mir bisher nicht sicher erwiesen. Bei der relativen Seltenheit der Erkrankung sind wir meist auf die Angaben der nächsten Angehörigen angewiesen. Im Falle *Mackenzies* gibt die eine der 3 Patientinnen an, daß bei ihr und ihren beiden Brüdern die Erkrankung seit der Geburt bestanden habe, eine Behauptung, die schwerlich nachzuprüfen sein dürfte. In allen anderen mir aus der Literatur bekannten Fällen ist das Auftreten von Xanthomen zum mindesten erst einige Wochen nach der Geburt bemerkt worden. Im allgemeinen tritt das typische juvenile Xanthom innerhalb der ersten 12 Lebensjahre auf. Auch bei unseren 5 Patienten fällt das Auftreten der ersten Hauterscheinungen in das 3. bis 5. Lebensjahr. Es vergeht also zunächst eine gewisse Zeit, ehe die idiotypische Anlage zur Ausbildung des vollständigen Krankheitsbildes an der Haut führt, es ist gleichsam, als ob erst der Boden für die Lokalisation der Erkrankung vorbereitet werden müßte.

Im Gegensatz zu diesem eben besprochenen Xanthoma juvenile stehen die Formen, die erst im späteren Leben, jenseits der Pubertät auftreten; nicht so, als ob ich damit sagen wollte, daß sie gegenüber der juvenilen Form etwas Grundverschiedenes darstellten, sondern lediglich von dem Gesichtspunkt ausgehend, daß es sich dabei um eine erworbene Störung im Stoffwechsel handeln kann, die nicht idiotypisch zu sein braucht. Bei allen diesen Fällen, die mir aus der Literatur bekannt sind und die ich selbst beobachtet habe, konnte ich irgendwelche ähnliche Erkrankungen in der Familie der Patienten nicht eruieren. Es erscheint somit auf Grund unserer bisherigen Kenntnisse gerechtfertigt,

die Gruppe des juvenilen Xanthoms als etwas erbildlich Veranlagtes von denen der übrigen Xanthomformen abzutrennen.

Über die *Dauer des Bestehens* des hereditären Xanthoms ist bisher nur wenig bekannt. Wir erfahren in der Literatur kaum etwas über Veränderungen an den Efflorescenzen, über deren Wachsen oder Zurückgehen. Im allgemeinen scheint die hereditäre Xanthomatose während des ganzen Lebens in kaum veränderter Form fortzubestehen, mitunter vorübergehend in der Größe der einzelnen Knötchen zurückzugehen, um dann wieder anzuwachsen, wie ich das auch bei meiner ältesten Xanthompatientin Maria R. erwähnt habe. In den Fällen *Mackenzies* handelt es sich um 3 Patienten von fast 50 Jahren, die ihre Hautaffektion seit der Geburt haben sollten. Ich selbst habe vor einem Jahre eine Patientin (Fall V meiner 1914 untersuchten Xanthomkranken) mit juvenilem Xanthom wieder gesehen, bei der das Leiden ziemlich stationär geblieben war, bei der aber „vor einiger Zeit“ einige neue Xanthomknoten in den alten Exciisionsnarben an den Knien und Ellenbogen aufgetreten waren.

Ein völliges Verschwinden der Xanthome des hereditären Typus scheint nur im Falle *Mac Donaghs* eingetreten zu sein. Die Mutter seiner kleinen Patientin behauptet, daß bei ihr im Alter von 14 Jahren die Tumoren geschwunden seien, die seit der Geburt bestanden hätten. Wenn es sich in diesem Falle wirklich um Xanthom gehandelt hat, so würde durch deren Schwinden nach Eintritt der Pubertät jene Ansicht eine ganz wesentliche Stütze erfahren, die einen Zusammenhang zwischen den Hauterscheinungen und den Funktionen der Geschlechtsdrüsen annimmt.

Ganz auffällig ist allen Beobachtern immer auch die *Lokalisation* der Efflorescenzen gewesen. Bei den von *Leskien* zusammengestellten 19 Fällen von hereditärem Xanthom waren befallen: Olecranon 13 mal, Regio glutaecalis 13 mal, Knie (Streckseite) 11 mal, Metacarpo-Phalangeal- und Interphalangealgelenke 9 mal, Achillessehnen 9 mal. Auch bei 4 von meinen 5 Fällen sind gerade diese Gegenden der Hauptsitz der Erkrankung, und es zeigt sich bei ihnen außerdem immer ein und dieselbe Stelle zu beiden Seiten der Nasenwurzel als Sitz einer planen, linsengroßen Xanthompapel, ohne daß die Augenlider selbst befallen wären. Nur selten (Fälle von *Heuß*, *Richter*, *Dubois-Havenith*, *Abrahams*) finden wir beim juvenilen Xanthom eine so allgemeine Aussaat ohne besondere Prädisilektion wie in den Fällen von *Siemens* und *Arzt* und in einigen anderen als nicht hereditär anzusehenden Fällen.

Von verschiedenen Seiten ist darauf aufmerksam gemacht worden, daß die Prädisilektionsstellen des Xanthoms im allgemeinen jenen entsprechen, die wir auch bei Psoriatikern so häufig als Sitz der Erkrankung finden. In Verbindung mit dieser Betrachtung verdient der Fall *Barlows*

Beachtung, der einen 6jährigen Knaben mit Xanthomen an Augenlidern, Schultern, Ellenbogen und Unterarmen sah, und dessen Vater an Psoriasis litt. Von anderer Seite (*Posner* u. a.) wird darauf aufmerksam gemacht, daß vor allen Dingen jene Stellen befallen würden, die häufigen Traumen ausgesetzt seien (Ellenbogen, Knie, Nates).

*Lubarsch* und *Unna* wieder glauben, daß eine Verlangsamung der Säfteströmung, wie sie an den Prädilektionsstellen des Xanthoms herrschen soll, im Verein mit der vorhandenen Hypercholesterinämie die auslösende Ursache zur Deponierung der Cholesterinester in den Zellen der Haut sei. Und aus den experimentellen Untersuchungen *Anitschkows* scheint hervorzugehen, daß entzündliche Vorgänge in der Haut eine Disposition für die Ablagerung von Cholesterinestern zu schaffen geeignet sind. An einem steril eingelagerten Faden in die Haut meiner ältesten Xanthompatientin habe ich während dreier Monate keine xanthomatösen Veränderungen auftreten sehen. Das gleiche negative Ergebnis hatte *Siemens* bei demselben Versuch in seinem Falle, Dagegen sah ich 7 Jahre nach vorgenommener Excision von Xanthomen bei meiner 1914 untersuchten Patientin (Fall V) alle Narben mit neuen Xanthomen besetzt.

Wir haben somit bisher keine greifbaren Unterlagen gerade der häufigsten Lokalisationsstellen des hereditären Xanthoms. Selbst für die ganz lokalisierten Xanthelasmae der Augenlider, von denen *Unna* meint, daß sie einer Erschlaffung des *M. orbicularis oculi* ihre Entstehung verdanken, fehlt eine pathologisch histologische Grundlage.

### *III. Beziehungen zwischen Hypercholesterinämie und Xanthombildung.*

Von jeher hat bei der Betrachtung der Dermatosen unter Ärzten und Laien die Ansicht geherrscht, daß eine Hauterkrankung der Ausdruck einer Störung in der Zusammensetzung des Blutes sein müßte. Es kam dann allerdings eine Zeit, in welcher derartige Gedankengänge in der wissenschaftlichen Medizin immer mehr in den Hintergrund gedrängt wurden durch die Fortschritte, welche die Bakteriologie und die Cellularpathologie gemacht hatten. In neuerer Zeit aber ist man wieder eher geneigt, Beziehungen zwischen Dermatosen und Stoffwechselanomalien zu konstruieren. So hat *Jadassohn* die Ansicht vertreten, daß gewisse Stoffwechselstörungen das Terrain der Haut so zu verändern imstande seien, daß es nur noch eines zweiten auslösenden Moments bedürfe, um zu einer klinisch feststellbaren Erkrankung zu führen.

Unter den Dermatosen sind allerdings nur wenige bekannt, die ihre Entstehung einer ganz bestimmten Stoffwechselstörung verdanken. Unter diesen nimmt allerdings das Xanthom die erste Stelle ein.

Nachdem durch die Untersuchungen von *Pringsheim*, *Pinkus* und *Pick* die Natur der Xanthomzelle als eine reichlich Cholesterin enthaltende modifizierte Zellart genauer erkannt war, seitdem *Pinkus* und *Pick* ferner den Nachweis geliefert hatten, daß bei der Xanthomatose gerade das schon normalerweise im Blut vorhandene Cholesterin in hohem Maße vermehrt ist, war man davon überzeugt, daß die *Hypercholesterinämie* die Ursache oder wenigstens ein notwendiges Erfordernis für die Entstehung der Hauttumoren sein müsse. Diese Ansicht hat sich nun bei den meisten Autoren auf Grund zahlreicher Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Blutes bei Xanthomkranken auch heute noch erhalten. Nur *Pulay* meint in seiner Arbeit über „Stoffwechsel-pathologie und Hautkrankheiten“, daß der Hypercholesterinämie für die Pathogenese des Xanthoms keine spezifische Bedeutung beizumessen sei, da auch bei einer ganzen Reihe sonstiger Dermatosen erhöhte Cholesterinwerte im Blute gefunden würden.

Nun sind gerade in neuester Zeit von *Arzt* und *Siemens* ausgezeichnet untersuchte Fälle von ausgedehnter Xanthomatose beschrieben worden, die trotz der enormen Ausdehnung des Prozesses normale Cholesterinwerte im Blut aufwiesen. Diese Fälle müssen den Eindruck erwecken, daß eine Vermehrung des Blutcholesterins keineswegs eine notwendige Grundbedingung für die Xanthombildung zu sein braucht. Ich glaube aber, daß unsere Fälle geeignet sind, dieser Ansicht vorerst nicht absolute Geltung zu verschaffen.

Über den *Ursprung* des im Blute kreisenden *Cholesterins* gehen heute noch die Anschauungen unter den Autoren weit auseinander. Wir finden in der Physiologie des Cholesterinstoffwechsels zwei herrschende Anschauungen. Von der französischen Schule, die auch in Deutschland immer noch eine zahlreiche Anhängerschaft bei der Erklärung der Cholesterinigenese hat, vertreten *Chauffard*, *Laroche* und *Grigaut* die Ansicht, daß wohl ein Teil des im Blute kreisenden Cholesterins aus der Nahrung stamme, daß aber in gewissen Organen selbst außerdem ein Übermaß von Cholesterin gebildet werde, das in Depots zur Ablagerung und gelegentlichen schubweisen Ausschüttung kommt. Zur Stütze ihrer Ansicht weisen sie darauf hin, daß in der Schwangerschaft, beim Diabetes, bei der Gicht, bei chronischen Nephritiden, Krankheiten, bei denen stark erhöhte Cholesterinwerte im Blute die Regel sind, die Nebennieren und Eierstöcke große Cholesterinmengen enthalten.

Die andere Richtung, welche besonders durch *Aschoff* und seine Schüler vertreten wird, und die durch eine Reihe exakter Arbeiten unsere Kenntnisse von der Physiologie des Cholesterinstoffwechsels wesentlich vermehrt hat, nimmt an, daß das Cholesterin des Blutes zum weitaus größten Teile aus der täglichen Nahrung stammt und daß Organe, wie die Nebennieren und die Geschlechtsdrüsen lediglich das Cholesterin

aufzuspeichern, aber nicht selbst zu produzieren imstande sind. Die genauen, tierexperimentellen Untersuchungen der *Aschoffschen* Schule (*Landau* und *Mac Nee*, *Rotschild*, *Löwenthal*, *Anitschkow*, *Sternberg* u. a.) haben eine Reihe von Autoren zu ihrer Ansicht bekehrt, aber auch sie haben nicht restlos alle Vorgänge im Cholesterinhaushalt aufklären können. Im wesentlichen hat sich über den Stoffwechsel des Cholesterins folgende Anschauung heute herausgebildet: Das Cholesterin wird mit der Nahrung aufgenommen, gelangt im Darm bereits zur Resorption und kommt durch den Kreislauf direkt in die Leber, die es unter normalen Umständen durch die Galle wieder ausscheidet. Unter gewissen Verhältnissen kommt es zu einer Dichtung des „Leberfilters“, so daß eine Stauung des Cholesterins im Blute stattfindet, die zur Ablagerung in bestimmten Organen des Körpers (Nebennierenrinde, Hoden, Fettdepots) führt.

Nun kennen wir eine ganze Reihe von Zuständen, bei denen es zu einer solchen Vermehrung des Blutcholesterins kommt. Am bekanntesten ist die Tatsache, daß physiologischerweise während der Schwangerschaft das Blutcholesterin stark erhöhte Werte aufweist. Fast unmittelbar nach der Geburt fällt dann der Cholesterinspiegel im Blutserum der Mutter wieder zur Norm ab. Diese Tatsache legt ohne weiteres den Gedanken nahe, daß die Dysfunktion des Ovariums während der Schwangerschaft wie das seinerzeit die *Chauffardsche* Schule betonte, die Hypercholesterinämie, vielleicht durch Dichtung des „Leberfilters“ auf innersekretorischem Wege, veranlaßt hat. *Bacmeister* und *Havers* konnten in der Tat an trächtigen Hunden mit Gallenblasenfistel nachweisen, daß die Cholesterinwerte im Blute mit der Dauer der Schwangerschaft anstiegen, während die Cholesterinmenge in der Galle entsprechend abnahm. Sofort nach dem Wurf trat ein starkes Steigen der Gallenwerte und ein paralleles Sinken der Cholesterinblutwerte auf, woraus ohne weiteres geschlossen werden muß, daß infolge abnormer Dichtigkeit des „Leberfilters“ eine Stauung des Cholesterins im Blute eingetreten sein mußte.

Den ganz parallelen Vorgang zeigen die Tierversuche aus dem *Aschoffschen* Institut, in denen *Löwenthal* zeigen konnte, daß nach doppelseitiger Kastration beim Kaninchen der Cholesteringehalt des Blutes rapide in die Höhe ging, während einseitige Kastration nur eine ganz vorübergehende Steigerung des Blutcholesterins zur Folge hatte. Das gleiche Verhalten sahen *Landau* und *Mc Nee* nach doppelseitiger Exstirpation der Nebennieren. Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß Ovarien, Testes und Nebennieren, entgegen der Ansicht *Chauffards* und seiner Schüler nicht Produzenten des Cholesterins sein können. Gleichzeitig aber erhellt daraus, daß diese Organe einen gewissen innersekretorischen Einfluß auf den Regulator des Cholesterinstoffwechsels

selbst ausüben müssen, und zwar, daß ihre Hormone in demselben Sinne, nämlich hemmend, auf die Ausschwemmung des Cholesterins aus seinen Depots wirksam sein müsse.

Wir werden also anzunehmen haben, daß außerdem eine oder mehrere andere Drüsen mit innerer Sekretion einen fördernden Einfluß auf die Ausscheidung des Cholesterins aus seinen Ablagerungsstätten auszuüben imstande sind, die den soeben genannten unter normalen Verhältnissen das Gleichgewicht halten. Derartige Vorstellungen sind für die Erklärung gewisser Stoffwechselkrankheiten unter innersekretorischen Gesichtspunkten keineswegs etwas Neues. Wir wissen aus der Pathologie des Diabetes mellitus, daß für Thyreoiden, Pankreas und Nebennieren ähnliche Gleichgewichtsverhältnisse als maßgebend angesehen werden, womit nicht gesagt sein soll, daß nicht auch noch Hormone anderer Drüsen regulierend in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreifen könnten.

Es ist durchaus möglich, daß das Pankreas auch an der Regulierung des Cholesterinstoffwechsels beteiligt ist, wissen wir doch, daß beim Diabetes mellitus häufig genug auch eine gleichzeitige Hypercholesterinämie besteht, die mit dem Ansteigen und Fallen der Zuckerwerte im Harn und Blut parallel verläuft. Von *Wijnhausen* ist vor kurzem ein Fall von Xanthomatose bei rezidivierender Pankreatitis beschrieben worden. Es handelte sich um einen 35jährigen Patienten, der mit häufigen Schmerzanfällen in der Magengegend erkrankte. Jedem solchen Schmerzanfall ging einige Wochen zuvor eine ausgedehnte Xanthomassaat über den ganzen Körper voraus, der dann eine hochgradige Glykosurie folgte. Gleichzeitig bestand eine enorme Hypercholesterinämie. Mit dem Schwinden des Zuckers im Harn verschwanden auch die Xanthome wieder völlig, um durch erneutes Auftreten jeden neuen Schmerzanfall in der Magengegend zu signalisieren. Bei der Operation wurde eine Pankreatitis festgestellt und *Wijnhausen* nimmt an, daß durch seine normale Funktion das Pankreas eine Hemmung auf die Ausscheidung des Cholesterins durch die Galle ausübt.

Welche klinischen Beweise für die Regulierung des Cholesterinstoffwechsels durch innersekretorische Drüsen liefern uns nun die Fälle von Xanthomatose, bei der gleichzeitig eine mehr oder weniger starke Hypercholesterinämie besteht?

Den ersten Fingerzeig in dieser Richtung geben jene Fälle des so häufig beobachteten Xanthelasma palpebrarum. Ich habe im Fall IV der 1914 von mir untersuchten 5 Xanthompatienten bereits gezeigt, daß auch bei den nur an den Augenlidern lokalisierten Xanthomen eine Hypercholesterinämie besteht. *Arning* und *Lippmann* haben 1920 9 weitere Fälle von Augenlidxanthomen beigebracht, bei denen das Cholesterin des Blutes nicht unwesentlich vermehrt war, bis auf die

beiden letzten, bei denen es sich um eben beginnende Affektionen handelte. Im Laufe der letzten Jahre habe auch ich noch 8 Fälle von reinen X. palpebrarum auf ihren Blutholesteringehalt nach der Methode von *Autenrieth* und *Funk* untersucht, deren Daten ich hier folgen lasse.

Name	Alter	Zeit des Auftretens	Klinischer Befund	Chol. im Blut
1. H. ♀	54 J.	vor 2 J.	an beiden Augenl. je 1 erbsgr. X.	0,442 %
2. G. ♂	49 J.	unbeachtet	dgl.	0,362 %
3. W. ♀	52 J.	vor 2 J.	r. 1 erbsgr. X.	0,214 %
4. M. ♀	49 J.	seit 1 J.	l. 1 hirsekorngr. X.; r. 2 linsengr. X.	0,208 %
5. R. ♂	46 J.	seit $\frac{1}{4}$ J.	r. 1 linsengr. X.	0,204 %
6. S. ♂	39 J.	unbeachtet	l. u. r. je 2 hirsekorngr. X.	0,204 %
7. W. ♂	49 J.	seit 1 J.	beide Augenlider übersät	0,176 %
8. L. ♂	46 J.	seit $\frac{1}{2}$ J.	r. u. l. je 1 stecknadelkopfg. X.	0,174 %

Diese Tabelle zeigt von neuem die Tatsache, daß die Augenlid-xanthome ausgesprochen präsenil auftreten, also zu einer Zeit, wo eine Umstimmung in den Funktionen der Geschlechtsdrüsen angenommen werden muß. *Chvostek* zitiert einen Fall *Addisons*, der bei einer Frau Augenlid-xanthome auftreten sah, nachdem bei ihr mit 35 Jahren die Menses ausgeblieben waren. *Fletcher* sah das Zusammengehen von Xanthomen mit Ovarialcystomen.

Ein besonders instruktiver Fall zur Abhängigkeit der Hypercholesterinämie von den Funktionen der Geschlechtsdrüsen ist unser eingangs beschriebener bei meiner ältesten Patientin Maria R. Wir sehen, wie während ihres dreimonatlichen Aufenthalts in der Klinik zweimal zur Zeit der Menstruation die vorher sehr hohen Cholesterinwerte im Blute fast zur Norm abfallen, und Untersucher, die zufällig in dieser Zeit eine Bestimmung des Cholesterins im Blute vornehmen würden, müßten zu der Ansicht kommen, daß auch hier ein Fall von ziemlich hochgradiger Xanthomatose bei fehlender Hypercholesterinämie vorliege. Dabei sahen wir, daß die einzelnen Tumoren selbst während dieser Zeit sich gleichsam entzündeten, schmerzhaft wurden, anscheinend auch etwas wuchsen. Wir werden den Vorgang nicht anders deuten können, als daß wir annehmen, daß zu dieser Zeit eine vermehrte Infiltration der Xanthome mit Cholesterin vom Blute her stattgefunden hat, die so stark war, daß das vorher im Blute gestaute Cholesterin in die Peripherie abgegeben wurde, so daß der Cholesterinspiegel zur normalen Höhe abfiel. Das Zusammentreffen dieser Erscheinung mit dem Auftreten der Menses ist zu sinnfällig, als daß ein ätiologischer Zusammenhang mit der Funktion der Ovarien in diesem Falle gelegnet werden könnte.

Ein zweiter Fall, der etwa um dieselbe Zeit zu meiner Kenntnis gelangte, wies gleichzeitig vorübergehend normale Cholesterinwerte im

Blute auf. Ich bekam von Herrn Prof. *Reich* aus der hiesigen Chirurgischen Poliklinik das Blut einer Patientin zugeschickt, die an Xanthomatose leiden sollte mit der Bitte, es auf seinen Cholesteringehalt zu untersuchen und fand dabei den ganz normalen Wert von 0,148%. Bei der Mitteilung des Resultates an Herrn Prof. *Reich* äußerte ich daraufhin Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose und bat um eine erneute Blutprobe, wenn die Patientin in der Chirurgischen Klinik zur Entfernung der Fäden aus den Excisionswunden erscheinen würde. Nach 8 Tagen erhielt ich das Blut und fand nun eine Hypercholesterinämie von 0,392%. Bemerken möchte ich hierzu, daß die Bestimmung des Cholesteringehalts im Blut in diesem Falle wiederholt vorgenommen worden war, um einen Beobachtungsfehler ausschließen zu können. Bei der Besprechung des Resultats mit Herrn Prof. *Reich* stellte sich nun heraus, daß es sich um meine 1914 als Fall V untersuchte Patientin Sofie M. handelte, bei der damals ein Cholesteringehalt im Blutserum von 0,414% festgestellt worden war. Wie oben bereits erwähnt, waren in den alten Excisionsnarben „vor einiger Zeit“ wieder reichlich Xanthome aufgetreten. Es konnte nachträglich leider nicht mehr festgestellt werden, ob die Zeit der jetzigen ersten Cholesterinbestimmung auch bei dieser Patientin in die Menstruation gefallen war. Immerhin sehen wir auch hier, daß trotz bestehender ziemlich starker Xanthomatose der Haut zeitweise normale Cholesterinwerte im Blut gefunden werden können.

Ganz merkwürdig ist bei diesen Fällen die Tatsache, daß schon ganz kurze Zeit nach der Feststellung normaler Cholesterinwerte im Blute dieses wieder größere Mengen des Stoffes aufwies, der nicht allein aus der in dieser Zeit aufgenommenen Nahrung stammen konnte. Wir werden demgemäß anzunehmen haben, daß das Cholesterin durch irgendeinen Umstand, im ersten Falle sicher durch die Änderung in der Funktion der Ovarien, gleichsam „mobilisiert“ und in die Blutbahn ausgeschwemmt worden ist. *Wacker* und *Hueck* haben bei experimenteller Atherosklerose durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen diese von ihnen vertretene Anschauung beweisen können. Sie zeigten, daß nach monatelanger Cholesterinfütterung eine Speicherung in den oben öfters erwähnten Depots stattfand und daß nach Aussetzen der Fütterung der Cholesterinspiegel im Blute sehr bald zur Norm abfiel. Eine stärkere Arbeitsleistung führte dann aber sofort wieder zu einer ganz ungewöhnlichen Steigerung des Cholesteringehalts im Blute. Sie ziehen daher den Schluß, daß eine Untersuchung des Blutes unter Umständen gar nicht sage, ob nicht der betreffende Organismus in seinen Fettdepots über einen reichlichen Cholesteringehalt verfügt, den er bei den verschiedensten Umständen „mobilisieren“ und das Blut mit Cholesterin überschwemmen könne.



Unter diesem Gesichtspunkte und besonders bei der Betrachtung meines eingangs erwähnten Falles geben doch die Befunde *Arzts* und *Siemens'* zu denken. Sie mußten allerdings auf Grund ihrer wiederholten Untersuchung des Blutes auf seinen Cholesteringehalt zu der Ansicht kommen, daß der Zufall sie nicht gerade in ein cholesterinarmes Intervall geführt haben konnte. Meine Befunde lassen aber erkennen, daß gerade zu einer Zeit, wo ein frischer Schub erfolgt, wo sich die einzelnen Tumoren vergrößern und entzünden, niedrige Cholesterinwerte im Blut gefunden werden, daß dieses also bereits in erhöhtem Maße in der Haut abgelagert worden ist.

Ich vertrete daher den Standpunkt, daß *bei jeder Xanthomatose zu irgendeiner Zeit eine Hypercholesterinämie einmal vorhanden gewesen ist. Diese kann zeitweise so geringfügig werden, daß sogar ein Kleinerwerden der einzelnen Tumoren eintreten kann. Unter gewissen Umständen kann dann eine erneute Ausschwemmung von Cholesterin aus seinen Depots stattfinden, wodurch ein vermehrtes Angebot von Cholesterin zur Aufspeicherung an besonders disponierten Orten der Haut führt.*

Damit komme ich zu der Frage der Xanthomentstehung. Wenn man anfangs geglaubt hatte, durch Erzeugung einer künstlichen Hypercholesterinämie Xanthome an der Haut hervorbringen zu können, so sah man sich in dieser Vermutung sehr bald getäuscht. Zwar gelang es *Anitschkow* durch monatelange Cholesterinfütterung bei Kaninchen und durch gleichzeitige lokale Reize (Einlagerung eines aseptischen Fadens) eine Anhäufung von Xanthomzellen zu erzeugen; aber er selbst glaubt, daß diese Momente beim Menschen nicht das allein Ausschlaggebende sein können.

Schon die Tatsache, daß länger dauernde Hypercholesterinämien bei einer Reihe physiologischer und pathologischer Prozesse vorkommen, ohne daß es zu Xanthombildungen an der Haut käme, läßt erkennen, daß noch ein zweites Moment hinzutreten muß, um zur Ablagerung von Cholesterin und zur Bildung von Xanthomzellen in der Haut zu führen. Wir kommen so zu der Annahme, einer spezifischen Zelldisposition, einer Cholesterophilie im Sinne *Siemens'*. Wenn dieser Autor auf Grund seines Falles die Ansicht vertritt, daß diese Cholesterophilie auch ohne zuvor bestehende Hypercholesterinämie zur Xanthombildung führen kann, so kann ich mich dem auf Grund meiner Untersuchungen nicht ohne weiteres anschließen. Ich ziehe aus dem *Siemens-*sehen Falle vielmehr den Schluß, daß auch hier das Primäre eine Überladung des Blutes mit Cholesterin ist, die aber infolge Aufsaugung des Cholesterins durch die besonders große Affinität der Zellen in ganz kurzen Intervallen immer wieder zur Norm abfällt. Es wäre doch zum mindesten sehr merkwürdig, daß gerade in diesem Falle ausgedehnter Xanthomatose (ganz ähnlich liegt *Arzts* Fall) eine Hyper-

cholesterinämie vollständig fehlen sollte, während wir sie schon bei ganz geringfügigen Affektionen wie z. B. bei den lokalen Augenlid-xanthelasmen als Regel finden.

Wenn wir also *Siemens* in seinem Gedankengang folgen wollen, daß es nämlich auch eine Cholesterophilie ohne vorherige Hypercholesterinämie geben könne, so müssen wir doch für die sonst viel häufigere Kombination beider Symptome zwei verschiedene Ursachen annehmen, eine Störung im Cholesterinhaushalt und eine davon unabhängige angeborene oder erworbene Zelldisposition.

Nun bringen meiner Ansicht nach meine eingangs beschriebenen Fälle auch dazu einige Aufklärung. Wir sehen sämtliche Kinder der Familie R. mit Xanthomen behaftet, die Eltern absolut frei davon. Bei allen Mitgliedern aber besteht eine Hypercholesterinämie, beim Vater R. (0,330%) stärker als bei der Mutter (0,168%). Wir müssen also auf Grund der Vererbungslehre annehmen, daß die spezifische Cholesterophilie bei den Eltern zwar in recessiver Anlage vorhanden ist, aber trotz erhöhten Angebots von Cholesterin doch nicht zur Xanthombildung geführt hat, in klinischer Hinsicht also effektiv nicht besteht.

Nun ist ja noch keineswegs gesagt, daß bei beiden Eltern R. nicht doch noch xanthomatöse Veränderungen im späteren Leben auftreten können. Zur Zeit der Untersuchung war der Vater 42, die Mutter 38 Jahre alte. Es wäre also sehr wohl denkbar, daß sie beide später Xanthelasmen der Augenlider bekommen könnten. *Arning* und *Lippmann* haben darauf hingewiesen, daß der Aufbau der Produkte beim Xanthom ein außerordentlich langsamer ist, daß jahrelang eine Hypercholesterinämie symptomlos bestehen könne, ehe es zur Ausbildung von Xanthomen komme. Und wir haben ja eingangs bei Besprechung der hereditären Verhältnisse gesehen, daß bei den Vorfahren in einigen Fällen Xanthelasmen der Augenlider bestanden, während die spätere Generation die juvenile Form des Xanthoms aufwies.

Ähnliche Verhältnisse wie bei der Familie R. bestanden bei meinem 1914 veröffentlichtem Fall V. Hier fanden wir gleichzeitig eine Hypercholesterinämie (0,216%) des von Xanthomen freien, aber ichthyotischen Bruders meiner Xanthompatientin.

Es geht also aus diesen Fällen hervor, daß wenigstens beim juvenilen Xanthom das primär Vererbbare zunächst nur eine Störung im innersekretorischen Stoffwechsel ist, die auf Grund der Hypofunktion bestimmter Drüsen zu einer Hypercholesterinämie führt. Nun wissen wir ja ferner, daß gerade zwischen Drüsen mit innerer Sekretion und der Haut weitgehende Beziehungen bestehen. Und man kann sich in ungezwungener Weise vorstellen, daß durch Hypofunktion oder Dysfunktion jener Drüsen oder solcher, die zu ihnen in Wechselbeziehungen

stehen, gleichzeitig die Disposition gewisser Zellen der Haut zur Cholesterinspeicherung geschaffen wird, daß also, wie *Jadassohn* in seiner am Eingange dieses Kapitels zitierten Ansicht es ausdrückt, das Terrain der Haut so verändert wird, daß eine Manifestation der Stoffwechselstörung stattfindet, mit anderen Worten, daß die Cholesterophilie gleichfalls eine Folge einer innersekretorischen Störung ist. Für die Beantwortung der Frage, warum nicht in allen Fällen von Hypercholesterinämie Xanthombildung auftritt, bleibt die Erklärung, daß andere Drüsen mit innerer Sekretion die zu den zuerst erkrankten (Testes, Ovarien) in Wechselbeziehungen stehen ihre Hormone unverändert oder nur in quantitativ geringerem Grade weiter abgeben, so daß die spezifische Cholesterophilie nicht zustande kommt. Es ist nach unseren Erfahrungen nicht ausgeschlossen, daß das Pankreas dabei eine Rolle spielt, sehen wir doch gerade beim diabetischen Xanthom ein paralleles Wachsen und Zurückgehen der Effloreszenzen mit dem Schwanken der Glykosurie. *Wijnhausens* Fall rezidivierender Pankreatitis mit Xanthomen macht diese Annahme nur noch wahrscheinlicher.

Ich komme also auf Grund dieser Überlegung zu der Annahme, daß bei jeder Xanthombildung an der Haut das Primäre eine Hypercholesterinämie ist, die zustande kommt auf Grund einer Funktionsstörung einer oder mehrerer Drüsen mit innerer Sekretion (Testes, Ovarien, Pankreas), welche gleichzeitig durch diese Funktionsstörung in bestimmten Zellkomplexen der Haut eine Disposition zur Cholesterinspeicherung schaffen.

#### *Zusammenfassung.*

1. Die ausgesprochen hereditäre Form des Xanthoms rechtfertigt die Abtrennung einer besonderen Gruppe als Xanthoma juvenile.
2. Die klinische Form der vererbbaaren Xanthome ist unabhängig von derjenigen bei den Vorfahren.
3. Die bei der Xanthomatose beobachtete Hypercholesterinämie ist bei allen Formen von Xanthomen eine notwendige Grundbedingung.
4. Diese Hypercholesterinämie kommt zustande auf Grund einer Funktionsstörung im innersekretorischen Stoffwechsel gewisser Drüsen (Testes, Ovarien, Pankreas.)
5. Dieselbe innersekretorische Störung ist die Ursache einer Dispositionsänderung gewisser Zellen der Haut im Sinne einer erhöhten Affinität zu dem im Überschuß angebotenen Cholesterin im Blut und führt zur Ausbildung von Xanthomen.

## Literatur.

Ausführliche Literatur siehe bei *Arzt* und *Siemens*. — *Abrahama*, R., A case of generalized xanthoma planum in a child. (Ref.) Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **97**, 124. 1909. — *Anitschkow*, Über experimentell erzeugte Ablagerungen von Cholesterinestern und Anhäufungen von Xanthomzellen im subcutanen Bindegewebe des Kaninchens. Münch. med. Wochenschr. S. 2555. — *Arning*, Ein Fall von familiärer Xanthomatose. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **105**, 290. 1910. — *Arning* und *Lippmann*, Essentielle Cholesterinämie mit Xanthombildung. Zeitschr. f. klin. Med. **89**, 107. 1920. — *Arzt*, Beiträge zur Xanthomfrage. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **126**, 809. 1919. — *Aschoff*, Zur Frage der Cholesterinesterverfettung beim Menschen. Festschrift Unna 1910, II, S. 23. — *Autenrieth* und *Funk*, Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blut und in Organen. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1243. — *Bacmeister* und *Havers*, Zur Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels. Dtsch. med. Wochenschr. 1914 S. 385. — *Barlow*, Case of congenital xanthelasma palpeprarum. Transactions of the path. society. **35**, 405. 1884. — *Chauffard*, *Laroche* und *Grigaut*, zitiert nach *Klinkert*. — *Chvostek*, Xanthelasma und Ikterus. Zeitschr. f. klin. Med. **73**, H. 5 und 6. — *Dubois - Havenith*, Fall von generalisiertem Xanthelasma (Ref.). Monatsh. f. prakt. Dermatol. **44**, 522. — *Ehrmann*, Über multiple symmetrische Xanthelasmen und Lipome. Bruns Beitr. z. klin. Chirurg. 1889. — *Eichhoff*, Mitteilung eines Falles von Xanthelasma planum et tuberculosum multiplex. Dtsch. med. Wochenschr. 1884, S. 52. — *Futcher*, Xanthelasma and Chronic Jaundice (Ref.). Monatsh. f. prakt. Dermatol. **43**, 363. — *Grigaut*, Le cycle de la Cholesterinémie. Paris 1913. — *Heuss*, Xanthoma miliopapulatum generalisatum. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **82**, 296. 1906. — *Hutchinson*, *Saugster*, *Crocker*, cfr. *Startin*. — *Hyde*, Note relative to a case of Xanthoma multiplex. Journ. of cutan. and Gen. — *Urin. Diseases* **1887**, Nr. 9, S. 329. — *Jadassohn*, Hautkrankheiten bei Stoffwechselanomalien. V. internat. Kongreß Berlin 12; 17. IX. 1904. — *Klinkert*, Untersuchungen und Gedanken über den Cholesterinstoffwechsel. Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 820. — *Köbner*, Xanthoma multiplex, entwickelt aus Naevus vasculo-pigmentosus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **20**, 393. 1888. — *Landau* und *Mc Nee*, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Zieglers Beitr. z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **58**, H. 3, S. 667. — *Laroche-Chauffard*, Pathogenie du Xanthelasma. Semaine med. 1908, S. 241. — *Leskien*, Die Rolle der Heredität in der Ätiologie des Xanthoms, nebst Mitteilung einer Beobachtung von Xanthom bei 3 Geschwistern. Jnaugural-Dissertation, Leipzig 1903. — *Linser*, Demonstration von 2 Kindern mit juveniler Xanthomatose. Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 85. — *Löwenthal*, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. Beziehungen zwischen Hoden und Cholesterinstoffwechsel. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **61**, H. 3, S. 564. — *Lubarsch*, Generalisierte Xanthomatose bei Diabetes. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 484. — *Mac Donagh*, Case of congenital Xanthoma; zitiert nach *Arzt*, S. 847. — *Mackenzie*, Two cases of congenital Xanthoma Transactions of the Path. Society **33**, 370. 1882. — *Pinkus* und *Pick*, zur Struktur und Genese des symptomatischen Xanthomes. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 1426. — *Poensgen*, Mitteilung eines seltenen Falles von Xanthelasma multiplex. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **91**. 1883. — *Poensgen*, Weitere Mitteilungen über Xanthelasma multiplex. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **102**, 407. 1885. — *Posner*, Beiträge zur Kenntnis der symptomatischen Xanthome. Dtsch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 3. — *Pringsheim*, Darstellung und chemische Beschaffenheit der Xanthomsubstanz. Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 2145. — *Pulay*, Stoffwechselpathologie und Hautkrankheiten. XIV. Mitteilung.

Xanthom. Dermatol. Wochenschr. 1921, S. 1036. — *Richter*, Über generalisierte Xanthome, besonders das Xanthom „en tumeurs“. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **36**, Nr. 2. 1903. — *Rotschild*, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels III. Die Beziehungen der Nebenniere zum Cholesterinstoffwechsel. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **60**, H. 1, S. 39. 1915. — *Rotschild*, Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels IV. Über die Beziehungen der Leber zum Cholesterinstoffwechsel. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **60**, H. 1, S. 66. 1915. — *Schmidt, E.*, Über die Bedeutung des Cholesterins für die Xanthombildung. Dermatol. Zeitschr. **21**, 137. — *Siemens*, Zur Kenntnis der Xanthome. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis, Orig. **136**, H. 2, S. 159. 1921. — *Staenglen*, Über einen Fall von Xanthoma juvenile familiare. Inaugural-Dissertation, Tübingen 1920. — *Startin*, Case of Xanthelasma. Transactions of the Path. Society. 1882, S. 373. — *Sternberg*, Die Nebenniere bei physiologischer und artificieller Hypercholesterinämie. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **60**, H. 1, S. 91. 1915. — *Unna*, Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. — *Wacker und Hueck*, Über experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 2097. — *Wijnhausen*, Über Xanthomatose in einem Falle rezidivierender Pankreatitis. Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1268.