

Ablagerungskrankheiten körpereigener Stoffwechselprodukte

Von

Walter F. Lever-Boston

Mit 103 Abbildungen (davon 2 farbige)

A. Ablagerung von Eiweißprodukten

I. Ablagerung von Amyloid

Seit der Veröffentlichung des Handbuchbeitrages von KÖNIGSTEIN über die Amyloidose der Haut im Jahre 1932 sind keine grundlegenden neuen Tatsachen hinzugekommen; wohl aber ist das Krankheitsbild der primären Amyloidose oder Paramyloidose dadurch, daß viele neue Fälle gründlich bearbeitet worden sind, besser in seinen Einzelheiten bekannt geworden. Auch sind die Beziehungen zwischen Paramyloidose und Plasmocytom, die schon KÖNIGSTEIN kurz erwähnt, eingehend diskutiert worden. Ferner hat sich ergeben, daß die sekundäre oder „echte“ Amyloidose die Haut nicht befällt. Diesbezügliche Fälle, wie sie von SCHILDER und von MICHELSON und LYNCH (1934) beschrieben wurden, gehören wohl der Paramyloidose an (GOTTRON 1950). Daher wird hier nur die Paramyloidose besprochen werden.

Die Paramyloidose kann in die folgenden Formen eingeteilt werden:

1. Systematisierte Paramyloidose.
2. Systematisierte Paramyloidose mit Plasmacytom.
3. Familiäre systematisierte Paramyloidose.
4. Lokalisierte Paramyloidose.
5. Lichen amyloidosus.

Bevor diese einzelnen Formen besprochen werden, scheint es angebracht, die Herkunft, Zusammensetzung und Färbereaktionen des Amyloids und Paramyloids zu besprechen.

Herkunft, Zusammensetzung und Färbungsreaktionen des Amyloids und Paramyloids

Amyloid sowohl wie Paramyloid stellen Protein-Polysaccharidverbindungen dar. Es ist wahrscheinlich, daß die im Amyloid und Paramyloid vorhandenen Proteine „körperfremde“ Proteine sind, sog. Paraproteine (AFITZ). Als solche können sie nicht fermentativ gespalten werden und werden daher im Gewebe ausgefällt (RANDERATH).

Herkunft. Die Herkunft des Amyloids und des Paramyloids ist noch größtenteils unbekannt.

Bei der echten Amyloidose bildet sich das Amyloid sekundär zu einer chronischen, entzündlichen Krankheit (wie Tuberkulose, Syphilis, Bronchiektasen, chronische Arthritis, ulcerative Colitis, Osteomyelitis), wahrscheinlich als ein Präcipitat auf Grund einer Antigen-Antikörperreaktion (LETTERER 1934). Diese Auffassung beruht auf der schon von KÖNIGSTEIN besprochenen Tatsache, daß man bei Versuchstieren mittels Injektionen von antigenen Substanzen, wie z. B. Albumin, Gelatin, Pepton, Casein, Bakterien usw. eine sekundäre Amyloidose erzeugen kann (GRAYZEL u. Mitarb.; DICK und LEITER). Obwohl bei der sekundären Amyloidose oft eine Hyperglobulinämie besteht (REIMANN und EKLUND), ist es unwahrscheinlich, daß sie allein für die Amyloidbildung verantwortlich ist, denn Hyperglobulinämie kommt zu oft auch ohne Amyloidentwicklung vor. FABER nimmt an, da Amyloid einen recht hohen Gehalt von Glucosamin besitzt und bei Infektionen, besonders in der Anwesenheit von Eiter, der Gehalt des Serums an Glucosamin erhöht ist, daß Präcipitierung des Glucosamins als ein Mucoprotein eine Rolle bei der Amyloidbildung spielt. Diese Ansicht findet dadurch Unterstützung, daß TOLONE und PANSINI bei Kaninchen durch tägliche Injektionen von Glucosamin sekundäre Amyloidose erzeugen konnten. Die Bildung eines körperfremden „Paraproteins“, wie sie RANDEATH sowohl für die echte Amyloidose als auch für die Paramyloidose annimmt, ist zur Zeit die beste Theorie.

Das Paramyloid ist vom Amyloid verschieden, denn gewöhnlich ist es in anderen Organen abgelagert als das Amyloid (s. Pathologie, S. 51) und unterscheidet sich von ihm auch in seinem färberischen Verhalten (s. u.). Wegen der nicht gerade seltenen Vergesellschaftung der Paramyloidose mit Plasmocytom (s. unter Systematisierte Paramyloidose mit Plasmocytom, S. 54), haben APITZ und RANDEATH die Theorie aufgestellt, daß der Eiweißbestandteil des Paramyloids ein körperfremdes Paraprotein ist, das in den Plasmazellen eines Plasmocytoms erzeugt wird. Es steht fest, daß sich beim Plasmocytom, wahrscheinlich in den Geschwulstzellen, pathologische Eiweißkörper bilden, die als eine Vermehrung der Alpha-, Beta- oder Gamma-Globuline im Blutserum oder als Bence-Jonesscher Eiweißkörper im Urin vorkommen können. RANDEATH nimmt an, daß in jedem Fall von Plasmocytom körperfremde Paraproteine im Blutserum vorhanden sind, selbst wenn sie mit den heutigen Untersuchungsmethoden einschließlich Elektrophorese und Ultrazentrifuge nicht nachgewiesen werden können. Diese Paraproteinämie kann entweder zu einer Transsudation von Paraproteinen ins Gewebe (Paramyloidose) oder zu einer Transsudation in den Harn (Bence-Jonessche Paraproteinurie) führen. Ob das eine oder das andere, oder keines von beiden stattfindet, hängt von der Natur der Paraproteine ab, von denen nach APITZ mehrere Arten beim Plasmocytom gebildet werden können. Daß die Paraproteine beim Plasmocytom von den atypischen Plasmazellen herkommen, ist sehr wahrscheinlich. Eine wichtige Funktion der normalen Plasmazelle ist es ja, Globuline und besonders Antikörper zu bilden (FAGRAEUS). Nach APITZ stellt die Paraproteinbildung eine Entgleisung dieser normalen eiweißbildenden Funktionen der Plasmazelle dar. Als Beweis der Paraproteinbildung in den Plasmazellen des Plasmocytoms führte APITZ seine Beobachtung an, daß sich in diesen gelegentlich Vacuolen, hyaline Tropfen, Hyalinkörper (Russellsche Körper) und Kristalle befinden. Seitdem sind mehrfach im Cytoplasma von Plasmocytomzellen Einschlüsse gefunden worden, die sich wie Amyloid anfärben (DAHLIN und DOCKERTY; BAYRD und BENNETT; HEILMEYER und BEGEMANN). Da Plasmazellen keine phagocytierende Zellen sind, vertreten diese Autoren den Standpunkt, daß es sich hierbei eher um eine Paramyloidbildung innerhalb der Plasmocytomzellen als um eine Resorption handelt.

Eine wichtige Frage ist nun, wie häufig der Paramyloidose ein Plasmocytom zugrunde liegt. APITZ wie auch RANDEATH glaubten, daß bei der Paramyloidose immer ein Plasmocytom gefunden würde, wenn gründlich genug danach gesucht würde. Dies hat sich aber nicht bestätigt (s. unter Systematisierte Paramyloidose mit Plasmocytom, S. 54). Daß in solchen Fällen das Paramyloid von normalen Plasmazellen gebildet wird, wie MAGNUS-LEVY annimmt, entbehrt noch jeden

Beweises. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß in manchen Fällen eine Beziehung zwischen Paramyloidose und Plasmocytom besteht und daß in diesen Fällen die abnormen Plasmazellen bei der Bildung des Paramyloids wahrscheinlich eine Rolle spielen. Es ist aber nicht erwiesen, daß ausschließlich Plasmazellen Paramyloid bilden können.

Zusammensetzung. Die meisten chemischen Analysen, die seit KÖNIGSTEIN'S Beitrag veröffentlicht worden sind, betreffen das Amyloid und nicht das Paramyloid, da Amyloid leichter aus Organen, wie Leber und Milz zu gewinnen ist, deren Gewebe es manchmal fast vollständig ersetzt. Die Untersuchungsergebnisse sind dabei recht unterschiedlich. Das beruht darauf, daß das Amyloid wie auch das Paramyloid keine einheitlichen Produkte sind und nicht nur deren Eiweißkörper sondern auch deren Polysaccharidgruppen von Fall zu Fall verschieden sein können (LETTERER 1950). So kommt es auch, daß manche Autoren im echten Amyloid Chondroitinschwefelsäure gefunden haben (HASS; BÜRÜMCEKCI) und andere nicht (EPPINGER; FABER). Infolgedessen ist EHRSTRÖM'S Hypothese, daß die Chondroitinschwefelsäure bei der Amyloidbildung wegen ihrer eiweißfällenden Eigenschaft eine wichtige Rolle spielt, nur begrenzt gültig. (EHRSTRÖM gründete diese Hypothese auf die Beobachtung, daß eine Mischung von Serum und Chondroitinschwefelsäure nach längerem Stehen einige der Färbungseigenschaften des Amyloids annimmt.) FABER fand bei der sekundären Amyloidose nicht nur, wie schon erwähnt, einen erhöhten Gehalt des Serums an Glucosamin, sondern auch bedeutend mehr Glucosamin in Amyloidlebern als in normaler Leber. Während in normalen Lebern nur $\frac{1}{3}$ % der Trockensubstanz aus Glucosamin bestand, enthielten die Amyloidlebern 1 %. GILES und CALKINS berechneten den Kohlenhydratgehalt des Amyloids einer Amyloidleber als ungefähr 4 % der Trockensubstanz. Glucosamin und Galaktosamin wurden chromatographisch in einem Verhältnis von 4:1 festgestellt. Dieses Verhältnis besagt, daß Chondroitinschwefelsäure, die ja Galaktosamin enthält, kein bedeutender Bestandteil sein kann. Der Gesamtgehalt des Amyloids an Hexosamin war 1,5 %, so daß dieses einen wichtigen Bestandteil darstellte. Aus der Tatsache, daß sowohl Aminozucker als auch Neutralzucker und Uronsäure im Amyloid vorhanden waren, schlossen GILES und CALKINS, daß Amyloid eine Mischung von Proteinen, Glucoproteinen und Polysacchariden war; denn es ist kein Kohlenhydratkomplex bekannt, der alle drei Arten von Kohlenhydraten, d. h. Aminozucker, Neutralzucker und Uronsäure, enthält.

Färbereaktionen. Die Methoden zur Färbung des Amyloids und Paramyloids sind bereits von KÖNIGSTEIN eingehend beschrieben worden. Auch hat er schon auf die „Launenhaftigkeit“ im Ausfall der Färbereaktionen beim Paramyloid im Gegensatz zum Amyloid hingewiesen. Diese Launenhaftigkeit kommt darin zum Ausdruck, daß die Färbereaktionen nicht nur bei verschiedenen Fällen, sondern auch im selben Organ und sogar im gleichen Schnitt abweichen können. Die wichtigsten Färbereaktionen, die schon KÖNIGSTEIN erwähnt, sind: Braunfärbung mit Jod (Lugolsche Lösung), Blaufärbung mit Jod-Schwefelsäure, Gelbfärbung mit der van Gieson-Methode und Rotfärbung mit Kongorot. Bei Färbung mit Methylviolett oder Kresylviolett nehmen Amyloid und gewöhnlich auch Paramyloid wegen ihrer Metachromasie einen rotvioletten Farbton an. MIESCHER weist darauf hin, daß bei Versagen der histochemischen Reaktionen die van Gieson-Färbung von besonderer diagnostischer Bedeutung ist. Neu hinzugekommen seit KÖNIGSTEIN'S Veröffentlichung ist die Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion, die das Amyloid und oft auch das Paramyloid rot färbt (PALITZ und PECK; GOLTZ). Die positive Reaktion bei Färbung mit Perjodsäure-Leukofuchsin ist durch das

Vorhandensein von Polysacchariden, die metachromatische Färbung mit Methylviolett oder Kresylviolett durch das Vorhandensein von sauren Mucopolysacchariden hervorgerufen. Der unterschiedliche Ausfall der verschiedenen Färbeaktionen bei der Paramyloidose beruht auf Unterschieden in der chemischen Zusammensetzung (LETTERER 1950). Möglicherweise spielen die Menge der vor-

handenen Polysaccharide oder Unterschiede in der Verbindung zwischen den Eiweiß- und Polysaccharidmolekülen eine Rolle (GOLTZ).

Die intravenöse Kongorotprobe wurde schon von KÖNIGSTEIN als ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel bei der sekundären Amyloidose besprochen. Bei der systematisierten Paramyloidose war sie zur Zeit von KÖNIGSTEINs Beitrag nur einmal zur Anwendung gekommen. GOTTRON (1932), der diese Diagnose („systematisierte Haut - Muskel - Amyloidose“) erstmalig schon beim lebenden Patienten stellte, fand, daß nach einer Stunde 60% des injizierten Farbstoffes aus dem Serum verschwunden waren. Seitdem hat sich gezeigt, daß die intravenöse Kongorotprobe bei der systematisierten Paramyloidose oft negativ ist, weil das Paramyloid eine geringere Affinität zum Kongorot besitzt als das Amyloid. RUKAVINA et al. fanden im Jahre 1956, daß unter den bis dahin veröffentlichten 154 Fällen von systematisierter Paramyloidose die intravenöse Kongorotprobe bei 36 Patienten ausgeführt worden war. Bei 13 Patienten (36% der Fälle) war die Probe positiv, da binnen einer Stunde vollständige oder fast vollständige Absorption des Farbstoffes



Abb. 1. Lichen amyloidosis nach subcutaner Injektion einer 0,1%igen Kongorotlösung. Man sieht eine selektive Färbung der Amyloidknötchen. [MARCHIONINI, A., u. F. JOHN: Arch. Derm. Syph. (Berl.) 173, 545 (1935/36), Abb. 9]

aus dem Blut stattfand. Bei sechs Patienten (17%) war die Diagnose wahrscheinlich, da die Farbstoffabnahme zwischen 60 und 90% betrug. Bei 17 Patienten (47%) war die Probe negativ. Es ist mehrererseits darauf hingewiesen worden (GOTTRON 1950), daß man beim Vorliegen von Amyloidablagerungen an freiliegenden Hautstellen mit der intravenösen Kongoprobe zurückhaltend sein soll; denn die Rotfärbung der amyloidbefallenen Haut kann viele Monate bestehen bleiben und kosmetisch sehr störend wirken.

Die lokale Injektion von Kongorot in die Haut für diagnostische Zwecke ist neu seit KÖNIGSTEINs Bericht. Diese Methode wurde zuerst von NOMLAND und PLUMMER im Jahre 1934 bei einem Fall von Lichen amyloidosis angewandt. Dabei injizierten sie 1 cm³ einer 1,5% -igen Kongorot-Lösung subcutan in die Nähe von Amyloidpapeln. Am nächsten Tag bestand eine selektive Rotfärbung der Knötchen, die für mehrere Monate anhielt. Bei einem zweiten Fall, über den

NOMLAND berichtet, verursachte die subcutane Injektion von Kongorot keine Färbung. Doch wurde eine Rotfärbung der Knötchen erzielt, als 0,1 cm³ einer 1,5% -igen-Kongorot-Lösung intracutan statt subcutan injiziert wurde. Zuerst bestand eine diffuse Färbung, die aber nach 3 Tagen abbläute und eine leichte Rötung der Knötchen hinterließ, die erst nach einem Monat verschwand. MARCHIONINI und JOHN führten im Jahre 1936 die lokale Kongorot-Probe aus, indem sie einige Kubikzentimeter einer 0,1%igen Kongorotlösung subcutan injizierten. Sie betonten, daß zum positiven Ausfall der Probe erstens selektive Färbung der Knötchen bestehen müsse und zweitens, müsse die Färbung länger als 4 Tage deutlich sichtbar bleiben (Abb. 1). Seither sind verschiedene Konzentrationen für die subcutane wie auch für die intracutane Kongorot-Probe angewandt worden, am häufigsten wohl eine 1% -ige-Lösung.

1. Systematisierte Paramyloidose

Bei der systematisierten Paramyloidose (systematisierte Haut-Muskel-Amyloidose GOTTRON, primäre Amyloidose) ist vor allem das mesenchymale Gewebe befallen. Im Gegensatz zur echten Amyloidose (sekundären Amyloidose), bleibt das Parenchym der inneren Organe oft verschont. Die Ablagerungen des Paramyloids finden sich vor allem in der gestreiften und glatten Muskulatur, im Herzen, im Digestionstractus und in der Haut. Für die klinische Diagnose sind die cutanen Manifestationen von besonderer Wichtigkeit. Da zur Zeit von KÖNIGSTEINs Bericht nur sehr wenige Fälle von systematisierter Paramyloidose bekannt waren, in der letzten Übersicht (RUKAVINA u. Mitarb.¹) aber 154 Fälle verzeichnet sind, scheint eine Besprechung der klinischen und pathologischen Manifestationen angebracht.

a) Klinisches Krankheitsbild

Die Krankheit kann zu jeder Zeit im erwachsenen Alter auftreten, ist aber häufiger im vorgerückten Alter. In der von RUKAVINA u. Mitarb. gegebenen Übersicht waren mehr als zwei Drittel der Patienten beim Beginn der Krankheit über 50 Jahre alt. Die Krankheit ist nicht rückbildungsfähig. Sie schreitet gewöhnlich langsam fort und führt zum Tode. Die Dauer der Krankheit bis zum Tode schwankt zwischen 1½ Monaten und 15 Jahren. Die Durchschnittsdauer ist 26 Monate (RUKAVINA u. Mitarb.).

Die Krankheit beginnt gewöhnlich recht uncharakteristisch und wird daher oft zuerst verkannt. Die wichtigsten Allgemeinsymptome sind Schwäche, leichte Ermüdbarkeit und Appetitlosigkeit, die zu allmählichem Gewichtsverlust führt.

Hauterscheinungen. Die Haut ist bei ungefähr 25% der Patienten befallen (DAHLIN; THINGSTAD). Die Art der Paramyloid-Infiltration der Haut kann in vier klinische Formen eingeteilt werden: Hautblutungen, Papeln und Knötchen, subcutane Knoten und Infiltrate, und diffuse sklerodermieartige Verhärtung ausgedehnter Hautbezirke. Gleichzeitiges Auftreten mehrerer dieser Formen ist die Regel.

Die Hautblutungen bestehen gewöhnlich aus Petechien, die nur einige Millimeter groß sind; gelegentlich sind aber die Blutungen viel größer (ENGEL). Sie können in normal aussehender Haut oder innerhalb von Papeln und Knötchen auftreten. Am häufigsten trifft man die Hautblutungen an den Augenlidern an, die oft wie „blutunterlaufen“ aussehen (Abb. 2), aber auch um die Nase, um den Mund, am Halse, in den Achselhöhlen und in der ano-genitalen Region.

¹ Die 1956 erschienene Übersicht von RUKAVINA u. Mitarb. berücksichtigt nur Fälle ohne Plasmocytom.

Papeln und Knötchen stehen oft dichtgedrängt beieinander. Sie haben ein glattes, durchsichtiges, wachsartiges Aussehen. Ihre Prädilektionsstellen sind



Abb. 2. *Systematisierte Paramyloidose*. Das Gesicht, besonders die Augenlider, zeigen Hautblutungen sowie wachsartige Papeln und Knötchen

dieselben wie die der Hautblutungen. Außerdem finden sie sich häufig an den Handflächen und Fingern (NÖDL). Wegen des Vorhandenseins frischer oder



Abb. 3. *Systematisierte Paramyloidose*. An der Seite des Halses befinden sich zahlreiche glatte, durchsichtige, wachsartige Papeln, von denen einige wegen eingetretener Blutung dunkel sind. [GOLTZ, R. W.: *Medicine* **31**, 381 (1952), Abb. 1]

alter Blutungen haben die Papeln und Knötchen oft recht verschiedene Farb-
tönungen neben der ihnen eigenen, wachsigen Farbe, nämlich alle Gradierungen

zwischen dunkelpurpur, rot, braun und gelb. Ihrer Durchsichtigkeit wegen sehen die Knötchen oft wie Bläschen aus; und wenn eine Blutung in sie hinein auftritt, können sie das Aussehen eines mit Blut gefüllten Bläschens haben (Abb. 3). Wirkliche Bläschen und Blasen werden aber nur sehr selten angetroffen (GERSTEL).

Subcutane Knoten und platten- oder strangförmige Infiltrate können in verschiedenen Körperregionen vorkommen (Abb. 4). Sie haben oft eine recht harte Konsistenz (GOTTRON 1932; BINKLEY).

Diffuse sklerodermieartige Verhärtung der Haut und des Unterhautfettgewebes kommt vor allem am Gesicht und Hals vor, kann sich aber auch auf weitere

Hautgebiete ausdehnen (GERSTEL; GOTTRON 1932; MIESCHER). Solche Patienten haben verdickte Lippen und einen starren, fast blöden Gesichtsausdruck (Abb. 5). Eine ähnliche diffuse Verhärtung kann gelegentlich die anogenitale Region ergreifen (MICHELSON und LYNCH 1935; MIESCHER).

Munderscheinungen. Dieselben Erscheinungen wie an der Haut können im Mund auftreten. So sind Petechien, Papeln, die hämorrhagisch sein können, und diffuse Verhärtung der Mundschleimhaut, des Pharynx und Larynx nicht zu selten. Vergrößerung der Zunge ist eines der häufigsten Kennzeichen der systematisierten Paramyloidose (EISEN). Nach RUKAVINA u. Mitarb. bestand Makro-



Abb. 4. *Systematisierte Paramyloidose*. Subcutane Knoten und plattenartige Infiltrate im Gesäß. [GOTTRON, H.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) 166, 584 (1932), Abb. 2]



Abb. 5. *Systematisierte Paramyloidose*. Diffuse sklerodermieartige Infiltration des Gesichtes. [MIESCHER, G.: Dermatologica (Basel) 91, 177 (1945), Abb. 1]

glossie in 21 % der von ihnen zusammengestellten 154 Fälle. Die Zunge ist dabei diffus vergrößert und verhärtet (Abb. 6). Außerdem finden sich oft an der Oberfläche der Zunge Papeln und knötchenförmige Infiltrate. Befall der Zunge, des Pharynx und Larynx führt zu Schwierigkeiten im Sprechen, Kauen und Schlucken. In einigen Fällen wurde sogar eine Tracheotomie nötig (PEARSON, RICE und DICKENS; RIGDON und NOBLIN).

Muskeln, Gelenke, Knochen und Nerven. Ablagerungen von Paramyloid in den Muskeln finden sich häufig. Sie rufen oft Muskelschmerzen und Muskelschwäche hervor und können zu Atrophie einzelner oder selbst vieler Muskelgruppen führen. Klinische Erscheinungen infolge Ablagerungen in den Knochen und Gelenken kommen dagegen nur selten vor. Bei Befall der Gelenke können



Abb. 6. *Systematisierte Paramyloidose.* Die Zunge ist diffus vergrößert und zeigt, besonders an der Seite, Papeln und knötchenförmige Infiltrate

mäßige Gelenkschmerzen, unregelmäßige Vergrößerung der Gelenke und auch Gelenkerguß bestehen. Manchmal findet sich auch Verdickung von Sehnen und Bändern (KOLETSKY und STECHER; IVERSON und MORRISON). Eine Spontanfraktur ist bisher nur einmal berichtet worden (KOLETSKY und STECHER).

Gelegentliche Ablagerungen in Nervensträngen führen zu Abschwächung der Reflexe und zu Sensibilitätsstörungen verschiedenster Art. So finden sich Berichte von Hyperästhesie an den unteren Extremitäten

(KERNOHAN und WOLTMAN) oder am Körper und an den Armen (FINDLEY und ADAMS), von Hypästhesie an den Beinen (STRICH und WADE) oder an allen Extremitäten (FISHER und PREUSS; GOLDMAN und GERSTEL), sowie von Fehlen der Schmerz- und Temperaturempfindung an den Beinen (FINDLEY und ADAMS).

Innere Organe. Klinische Erscheinungen von seiten der inneren Organe sind sehr mannigfaltig und können daher hier nur kurz erwähnt werden.

Sehr oft findet man Herz- und Atmungsbeschwerden auf Grund von Paramyloidablagerungen im Herzen. Cyanose, Atemnot, Brustschmerzen besonders nach Anstrengung, sowie Pleuraleffusionen, Ascites und Anasarka können auftreten. Elektrokardiographische Abweichungen, die allerdings unspezifisch sind, finden sich häufig (KERWIN; SOISALO und RITAMA; LINDSAY; WESSLER und FREEDBERG). Herzgeräusche kommen nur selten vor. Herzinsuffizienz, die auf Digitalis nur wenig anspricht, stellt die häufigste Todesursache dar, nach RUKAVINA u. Mitarb. in 36 % der Fälle. Die Ablagerungen in den Lungen sind selten ausgedehnt genug, um durch sich allein Symptome wie Dyspnoe hervorzurufen (EISEN).

Befall des Magen-Darmkanals führt häufig wegen Darniederliegens der Magen-Darmperistaltik zu Obstipation, die mit Diarrhoe abwechseln kann. Dabei bestehen oft krampfartige Bauchschmerzen (GOLDEN). Es kommen nicht selten Darmblutungen vor, die so schwer sein können, daß sie den Tod herbeiführen (GERSTEL; MICHELSON und LYNCH 1934; GOLDEN). Röntgenuntersuchung des

Magens kann wegen der diffusen Infiltration der Magenwand eine beträchtliche Starre der Wandmuskulatur und fast fehlende Peristaltik ergeben (GOTTRON).

Klinische Anzeichen von Störungen der Leber- und Nierenfunktion sind verhältnismäßig selten. Zwar besteht des öfteren eine Vergrößerung der Leber, aber Gelbsucht (DAHLIN; THINGSTAD) oder Cirrhose (BANNICK u. Mitarb.) wurde nur wenige Male beobachtet. Das Bestehen einer Nephrose wurde gelegentlich festgestellt (GERBER; DILLON und EVANS; THINGSTAD).

Laboratoriumsuntersuchungen. Eine Anämie besteht oft. Bestimmung des Gesamtproteins und des Albumins und Globulins mittels Ammoniumsulfat-Präcipitierung ergab gewöhnlich normale Werte (EISEN). Gelegentlich bestand Hypoalbuminämie und geringe Hyperglobulinämie (RUKAVINA u. Mitarb.). Elektrophoretische Analysen liegen bisher nur im Falle THINGSTAD vor: Der erhobene Befund einer Erniedrigung des Albumins und Erhöhung der Alpha- und Beta-Globuline läßt sich allerdings dadurch erklären, daß dieser Patient als Teilbild seiner systematisierten Paramyloidose eine Nephrose hatte.

b) Pathologie

Das Paramyloid der primären Amyloidose oder Paramyloidose lagert sich vorwiegend in mesenchyemalem Gewebe ab, nämlich in den Wänden der Blutgefäße, in der Muskulatur und im Bindegewebe. Das Amyloid bei der echten oder sekundären Amyloidose dagegen lagert sich hauptsächlich in den parenchymatösen Organen ab, nämlich in der Leber, den Nieren, der Milz und den Nebennieren. Solch scharfe Trennung in den Ablagerungsorten besteht allerdings nicht immer, so daß gelegentlich auch bei der Paramyloidose beträchtliche Ablagerungen in den Nieren, der Leber und der Milz gefunden werden (EISEN; HIGGINS und HIGGINS; THINGSTAD; REIMANN, SAHYOUN und CHAGLISSIAN).

Die histologische Untersuchung ergibt, daß die Blutgefäße bei der systematisierten Paramyloidose weitgehend befallen sind, besonders die kleinen Arterien und Venen, deren Media und Adventitia oft vollständig durch Paramyloid ersetzt sind. Die Intima wird dabei nur selten befallen (IVERSON und MORRISON). Bei den Capillaren beobachtet man dem Endothel angelagertes Paramyloid. Außerhalb der Gefäße findet man Paramyloid besonders zwischen einzelnen Kollagenbündeln, Muskelbündeln und Fettzellen, sowie gelegentlich zwischen den Zellen der parenchymatösen Organe. Es kann aber auch innerhalb von Kollagenbündeln und Muskelbündeln angetroffen werden (IVERSON und MORRISON; REIMANN u. Mitarb.). Das abgelagerte Paramyloid erscheint, genau wie Amyloid, homogen und enthält, auf Grund von Schrumpfung während des Fixierungsprozesses, oft Spalten. Es färbt sich mit Hämatoxylin-Eosin schwach rot, schwächer als Kollagen und Muskel. Das homogene Aussehen, die schwach rote Färbung und seine Lokalisierung ermöglichen es gewöhnlich, das Paramyloid auch ohne besondere Färbungsmethoden als solches zu erkennen. (Für Färbungsreaktionen s. S. 45.) Gelegentlich findet sich in den Paramyloidmassen feintropfiges Lipoid (GOTTRON 1932; KOLETSKY und STECHER).

Haut. Das histologische Aussehen der Haut bei der Paramyloidose hat KÖNIGSTEIN bereits eingehend geschildert. Man findet die Ablagerungen in allen Schichten des Coriums wie auch im subcutanen Fett. Mit besonderer Vorliebe liegt es nahe der Epidermis, von der es allerdings meistens durch einen schmalen Bindegewebsstreifen getrennt ist (Abb. 7). Außerdem finden sich oft Ablagerungen in der Membrana propria der Schweißdrüsen sowie innerhalb der Blutgefäßwände und um diese herum. Dieser Befall der Blutgefäße ist wohl für das häufige Vorhandensein von extravasierten Erythrocyten verantwortlich. Meistens

findet sich kein entzündliches Infiltrat. Nur gelegentlich trifft man herdförmige Ansammlungen von Lymphocyten, Plasmazellen und Fremdkörperriesenzellen (PEARSON, RICE und DICKENS).

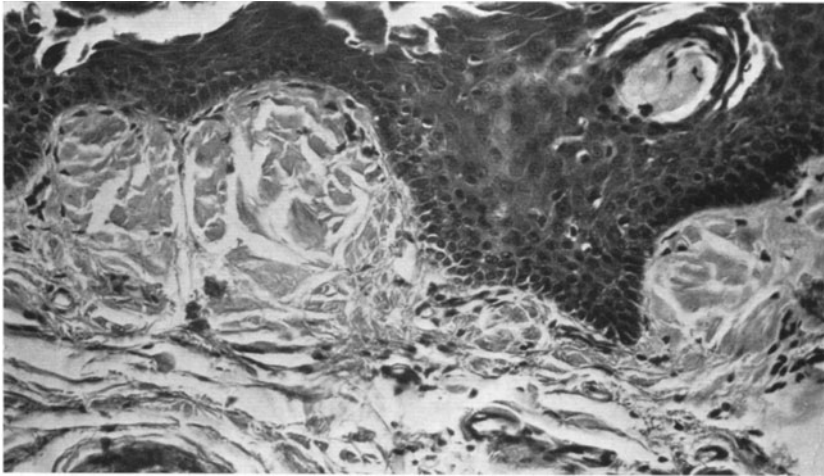


Abb. 7. *Systematisierte Paramyloidose*. Haut. Homogene Ablagerungen von Paramyloid, die auf Grund von Schrumpfung Spalten enthalten, befinden sich nahe der Epidermis. (Vergr. 200mal)

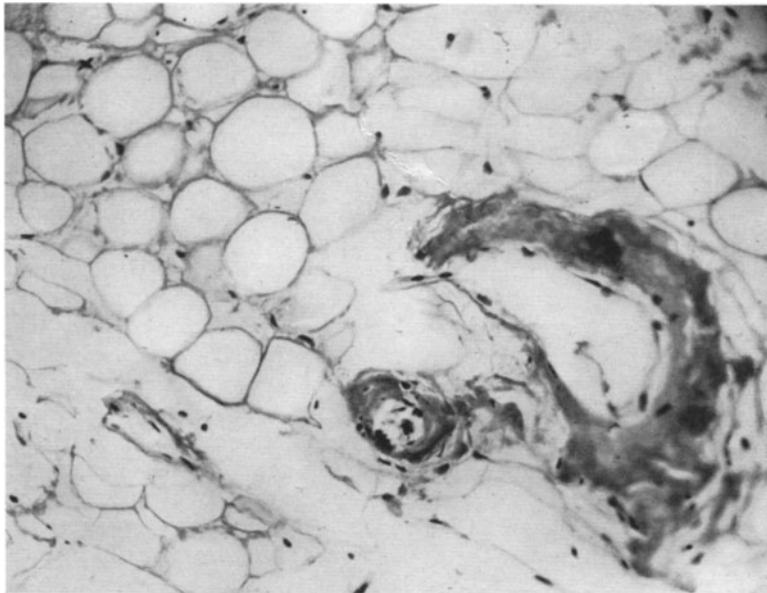


Abb. 8. *Systematisierte Paramyloidose*. Subcutanes Fett. Paramyloid ist in den Wänden zweier Gefäße abgelagert und umgibt als Paramyloidringe einzelne Fettzellen. (Vergr. 400mal)

Im subcutanen Fett befinden sich außer größeren Massen von Paramyloid und Einlagerungen in die Blutgefäße sog. Paramyloidringe, die aus Ablagerungen von Paramyloid um einzelne Fettzellen herum bestehen (Abb. 8). Es sieht so aus, als ob diese Substanz die Fettzellen zusammenkitte (IVERSON und MORRISON).

Muskeln, Knochen, Gelenke und Nerven. Befall der Skelettmuskulatur wurde bei 18% der Fälle bei der Sektion gefunden (RUKAVINA u. Mitarb.). Dort wie

auch in der Zunge finden sich dann amorphe, oft knotenförmige Ablagerungen, die Atrophie der Muskelfibern herbeiführen. Auch die Blutgefäße im interstitiellen Stroma können befallen sein. Bei 18% der 61 Fälle, bei denen das Knochenmark untersucht wurde, fanden sich dort Paramyloidablagerungen (GERBER; PROPP u. Mitarb.). Eine Anreicherung von Plasmazellen im Knochenmark wurde mehrmals festgestellt (OBIDITSCH-MAYER; MIESCHER; WELLS; GOLTZ; POCOCK und DICKENS; REIMANN u. Mitarb.; PROPP u. Mitarb.). (Siehe unter Systematisierte Paramyloidose mit Plasmocytom, S. 55.) Innerhalb der großen Gelenke, wie auch in den Gelenkkapseln, Sehnen und Bändern können gelegentlich ausgedehnte Ablagerungen von Paramyloid vorkommen (KOLETSKY und STECHER).

Die Anwesenheit von Paramyloid im Epineurium und in den Gefäßen peripherer Nerven wurde schon von KÖNIGSTEIN bemerkt. Befall visceraler wie auch autonomer Nerven ist seither vielfach festgestellt worden (FISHER und PREUSS), nach RUKAVINA u. Mitarb. bei 15% der autoptisch untersuchten Fälle. Auch Ganglia können in ihrem interstitiellen Gewebe Ablagerungen aufweisen (LARSEN; DE NAVASQUEZ und TREBLE). Dagegen ist das Gehirn und Rückenmark auffallenderweise frei von Ablagerungen. Nur GÖTZE und KRÜCKE fanden Befall der Hirngefäße, aber die Gehirnsubstanz selbst war verschont geblieben.

Innere Organe. Paramyloidablagerungen können an den Herzklappen (KOLETSKY und STECHER; LINDSAY), im Perikard und Endokard, vor allem aber im Myokard vorkommen. Das Myokard war bei 65% der Fälle befallen (RUKAVINA u. Mitarb.). Das Herz kann stark vergrößert sein (LINDSAY). Die Ablagerungen können diffus oder knotig sein (LINDSAY; JONES und FRAZIER). Außerdem sind oft die kleineren Blutgefäße am Myokard und gelegentlich auch die Coronargefäße (KERNOHAN und WOLTMAN; SOISALO und RITAMO) durch Amyloid verengt.

Befall der Lungen ergab die Sektion bei 31% der Fälle (RUKAVINA et al.). Die Alveolarwände, die Pleura und vor allem die alveolaren Blutgefäße können Ablagerungen von Paramyloid zeigen (LARSEN; STRAUSS; REIMANN u. Mitarb.; PEARSON u. Mitarb.).

Bei 31% der Fälle zeigte die Sektion mäßigen bis schweren Befall des Magen-Darmkanals. Bei histologischer Untersuchung können Ablagerungen in der Muscularis, im Bindegewebe, in der Serosa, in den Blutgefäßen und in den Drüsen gefunden werden. Dies verursacht oft ausgedehnte Verdickung der Darmwand, die zu partiellem Darmverschluß führen kann (WARREN). Auch multiple Erosionen und Ulcerationen (FERRIS; WOOLF), Blutungsstellen (GOLDEN) und Hämatome (DE NAVASQUEZ und TREBLE) sind beschrieben worden.

Befall des Leberparenchyms wurde bei 33%, und der Milz sogar bei 41% der Fälle gefunden (RUKAVINA u. Mitarb.). Dies ist auffallend, denn zuerst wurde angenommen (LUBARSCH; KÖNIGSTEIN), daß bei der Paramyloidose, im Gegensatz zur sekundären Amyloidose, die parenchymatösen Organe weitgehend verschont blieben. Bei starker Ablagerung von Paramyloid ist die Leber vergrößert, diffus induriert und gelblich-braun. Mikroskopisch finden sich Ablagerungen zwischen dem Sinusendothel und den Leberzellen mit Atrophie der letzteren, so daß sich nur Überbleibsel von Leberzellen und Gallengängen an den befallenen Stellen befinden. Außerdem sind die Wände der Blutgefäße oft befallen (EISEN; DAHLIN; REIMANN u. Mitarb.). Die Milz ist in Fällen von Paramyloidablagerungen vergrößert, hart und glatt. Histologisch findet man, neben Befall der Gefäßwände, Obliterierung der Malpighischen Körperchen, der Pulpa und Sinus durch das Infiltrat (DAHLIN). In zwei Fällen trat eine Ruptur der Milz ein (KING und OPENHEIMER; WILEY, TEETER und SCHNABEL).

Die Nieren zeigten in 30% der Fälle mehr als nur leichte Ablagerung von Paramyloid (RUKAVINA u. Mitarb.). Hierbei wurden, außer Ablagerungen in den Wänden der interstitiellen Gefäße, auch Ablagerungen in den Glomeruli vorgefunden. Die frühesten Ablagerungen finden sich hier an der Innenseite der capillären Grundmembran, und bei deren Zunahme kann es zu einer Blockierung der Glomerulus-Capillare und sogar zu einem Ersatz des Glomerulus durch Paramyloid kommen (DAHLIN; EISEN). Sekundär entwickelt sich dann tubuläre Atrophie (LINDSAY und KNORP).

Es ist für die Paramyloidose charakteristisch, daß trotz ausgedehnter Ablagerungen die Funktion sekretorischer Organe verhältnismäßig wenig gestört ist, weil gewöhnlich noch genügend der Funktion dienendes Gewebe übrigbleibt. So kommen endokrine Störungen nur selten vor, obwohl endokrine Drüsen oft befallen sind, wie z.B. die Schilddrüse (EISEN), die Nebenschilddrüsen (HAYMAN, MACMAHON und PATTERSON), die Nebennieren (REIMANN u. Mitarb.; EISEN; DAHLIN), die Hypophyse (HAYMAN, MACMAHON und PATTERSON) und die Bauchspeicheldrüse (GERBER). Nur in wenigen Fällen verursachten die Ablagerungen in diesen Drüsen klinische Erscheinungen, wie Addisonsche Krankheit (O'DONNELL), Akromegalie (Mass. Gen. Hosp.) und Diabetes (POCOCK und DICKENS).

Nicht nur das subcutane Fett, sondern auch das innere Fettgewebe des Epikards, der Nieren, der Nebennieren und der Bauchspeicheldrüse können Paramyloidablagerungen zeigen (IVERSON und MORRISON; DAHLIN).

2. Systematisierte Paramyloidose mit Plasmocytom

Auf das gleichzeitige Vorkommen von systematisierter Paramyloidose und Plasmocytom ist bereits bei der Besprechung der Herkunft des Paramyloids hingewiesen worden (s. S. 44). Die Theorie von APITZ und RANDEATH, daß das Paramyloid als ein Paraprotein mit den im Blut und im Urin vorhandenen Paraproteinen des Plasmocytoms verwandt ist, hat große Wahrscheinlichkeit. Diese Theorie würde das gelegentliche Vorhandensein von Paramyloidablagerungen beim Plasmocytom erklären. Ihre Annahme aber, daß jeder Paramyloidose ein Plasmocytom zugrunde liegt, hat sich nicht bestätigt.

Die Häufigkeit von Paramyloidablagerungen beim Plasmocytom wurde 1936 von ATKINSON auf 6% veranschlagt, da er solche Ablagerungen bei 40 von 643 Fällen von Plasmocytom in der Literatur erwähnt fand. DAHLIN und DOCKERTY berichteten 1950, daß sie 50 Fälle von Paramyloidablagerungen bei Plasmocytom in der Literatur finden konnten. Bei 39 unter diesen 50 Patienten waren die Paramyloidablagerungen von beschränkter Ausdehnung und bei 11 Patienten weit verbreitet.

Unter den 39 Patienten mit beschränkter Ausdehnung der Paramyloidablagerungen waren einige, bei denen die Ablagerungen nur in den Plasmocytomen vorhanden waren; bei anderen wurden vereinzelte Ablagerungen in verschiedenen Organen gefunden entweder mit oder ohne Ablagerungen in den Plasmocytomen. Die Ablagerungen innerhalb der Plasmocytome waren gelegentlich unbedeutend, während in andern Fällen recht große Mengen vorhanden waren, so daß die Plasmocytomzellen fast vollkommen durch das Paramyloid verdrängt waren. Das Vorkommen von Paramyloid innerhalb von Plasmocytomzellen ist dabei mehrfach beobachtet worden (DAHLIN und DOCKERTY; BAYRD und BENNETT; HEILMEYER und BEGEMANN). Die außerhalb von Plasmocytomen gelegenen Ablagerungen fanden sich vor allem in der gestreiften Muskulatur, in den Gelen-

ken (TARR und FERRIS) und im Darm (RANDALL), oft als große geschwulstartige Schwellungen.

Bei den 11 Patienten mit weitverbreiteten Paramyloidablagerungen bei Plasmocytom, die DAHLIN und DOCKERTY in der bis 1950 veröffentlichten Literatur fanden, boten die Paramyloidablagerungen das Bild einer weitverbreiteten, systematisierten Paramyloidose. (Dabei muß berücksichtigt werden, daß eine strikte Trennung zwischen Plasmocytomfällen mit „vereinzelteten Paramyloidablagerungen in verschiedenen Organen“ und solchen mit „systematisierter Paramyloidose“ nicht durchführbar war.) Von den 11 Fällen mit systematisierter Paramyloidose hatten vier Ablagerungen in der Haut. Eine eigene Durchsicht der Literatur ergab weitere sieben Fälle mit Hautablagerungen, also bis jetzt insgesamt 11 Fälle, bei denen eine mit Hauterscheinungen verbundene systematisierte Paramyloidose und ein Plasmocytom gleichzeitig bestanden (MICHELSON und LYNCH 1934; BRUNSTING und MACDONALD, vier Fälle; HEILMEYER und BEGEMANN; JOULIA u. Mitarb.; GROENEWEGEN; BECKER; DEGOS; BLUEFARB u. Mitarb.). Unter diesen elf Patienten hatten sieben Bence-Jonessche Proteinurie und ein Patient hatte ein abnormales elektrophoretisches Diagramm, indem die Menge des Beta-Globulins, statt der normalen Menge von 13%, 49% betrug (BECKER).

Daß die Annahme von APITZ und RANDEKATH eines obligaten ursprünglichen Zusammenhangs zwischen Plasmocytom und systematisierter Paramyloidose nicht zugänglich ist, geht daraus hervor, daß nach DAHLIN und DOCKERTY bis 1950 nur bei elf Fällen von systematisierter Paramyloidose das Vorliegen eines Plasmocytoms berichtet worden ist, also bei weniger als 10% der bis dahin in der Literatur veröffentlichten Fälle von systematisierter Paramyloidose. Es ist höchst unwahrscheinlich, daß bei 90% der Fälle, wie APITZ noch 1940 annahm, das Plasmocytom übersehen wurde, besonders wenn, wie in der Mehrzahl der Fälle, eine Sektion durchgeführt wurde. Nun bestand in mehreren Fällen von systematisierter Paramyloidose zwar kein Plasmocytom, aber eine Vermehrung der Plasmazellen („Plasmocytose“) des Knochenmarks (OBIDITSCH-MAYER; MIESCHER; WELLS; GOLTZ, zwei Fälle; POCOCK und DICKENS; NÖDL; REIMANN u. Mitarb. 1954; PROPP u. Mitarb., zwei Fälle). REIMANN u. Mitarb. weisen darauf hin, daß bei mehreren Krankheiten, wie bei chronischer Tuberkulose, Syphilis und malignen Tumoren, von 10—25% der Zellen im Knochenmark reife Plasmazellen sein können; sie lassen aber die Frage offen, ob Plasmocytose des Knochenmarks eine Paramyloidose hervorrufen könnte oder ob in solchen Fällen die Plasmocytose eine Folge der Paramyloidose ist.

Es ist bemerkenswert, daß, wie EISEN hervorhebt, Hyperglobulinämie bei 55% der Fälle von Plasmocytom vorkommt, aber nur sehr selten beobachtet wird, wenn zusätzlich eine Paramyloidose besteht. Bei manchen Patienten mit Plasmocytom kommt es, wenn sich Paramyloidablagerungen entwickeln, zu einem allmählichen Abfall des Serumglobulins (CHESTER; TARR und FERRIS; FREEMAN und KRAUSE).

BRUNSTING und MACDONALD betonen zu Recht, daß bei jedem Fall von Paramyloidose nach einem Plasmocytom gefahndet werden soll und empfehlen für diesen Zweck: Urinanalyse für Bence-Jonessches Protein, Analyse der Serumproteine (Albumin, Globulin, Elektrophorese), Röntgenaufnahmen der Knochen und Sternalpunktion. Eine elektrophoretische Analyse kann besonders aufschlußreich sein, da beim Plasmocytom, selbst bei Vorliegen eines normalen oder nur leicht erhöhten Serum-Gesamtglobulinwertes, einer der Serumglobulinanteile, wie z. B. das Beta- oder Gamma-Globulin, eine erhebliche Vermehrung zeigen kann (HEILMEYER und BEGEMANN; WELLS; BECKER).

3. Familiäre Paramyloidose

Gelegentlich tritt eine familiäre Form von systematisierter Paramyloidose auf, die allerdings nur kurz erwähnt werden braucht, da hierbei Paramyloidablagerungen in der Haut nicht vorkommen. RUKAVINA, BLOCK und CURTIS haben kürzlich die vier bereits in der Literatur berichteten familiären Fälle referiert und zusätzlich eine damit befallene Familie beschrieben. Ihre Untersuchungen ergaben Anzeichen der Krankheit bei 29 unter 64 Familienmitgliedern, so daß es sich also um eine dominant vererbte Krankheit handelt.

Das Krankheitsbild besteht aus mehr oder weniger ausgeprägten Anzeichen von peripherer Neuropathie, Herzinsuffizienz, Vergrößerung und Dysfunktion der Leber, Vergrößerung der Milz, Magen-Darmsymptomen und Augenerscheinungen. Anzeichen von Plasmocytom sind niemals festgestellt worden.

Von Interesse ist der Befund von RUKAVINA, BLOCK und CURTIS, daß diese Patienten im elektrophoretischen Diagramm einen atypischen Gipfel zwischen dem Alpha-2-Globulin und dem Beta-Globulin aufweisen und außerdem mittels der Ultrazentrifuge erhöhte Beta-Lipoproteinwerte aufweisen. Bei der systematisierten Paramyloidose sind solche Abnormalitäten bisher nicht beschrieben worden.

4. Lokalisierte Paramyloidose

Bei der lokalisierten Form der Paramyloidose sind Paramyloidablagerungen auf eine einzelne Stelle beschränkt, z. B. die Augenbindehaut, die Zunge, die Mandeln, die Nasenschleimhaut, den Larynx, die Stimmbänder, die Luftröhre, die Knochen, den Magen oder die Blase (KRAMER und SOM; ELLES). In solchen Fällen ist es oft unmöglich, das Vorliegen von Paramyloidablagerungen in anderen Organen auszuschließen. Es ist daher wahrscheinlich, daß es sich bei manchen dieser Fälle um Abortivformen einer systematisierten Paramyloidose handelt. Nicht allzu selten findet sich bei der Sektion alter Leute eine aufs Myokard beschränkte Ablagerung von Paramyloid (WESSLER und FREEDBERG; JOSSELSOHN, PRUITT und EDWARDS). Auch hier kann nicht immer entschieden werden, ob es sich nicht vielleicht um ein Frühstadium oder eine milde Form der systematisierten Paramyloidose handelt (GOLTZ).

Lokalisierte knotige Amyloidablagerungen, die auf die Haut beschränkt waren, sind einige Male beschrieben worden, besonders am Gesicht. So beschrieben HOLTZMAN und SKEER in ihrem Fall eine knotige Schwellung am rechten Nasenflügel, BIZZOZERO und MIDANA zahlreiche große Knoten im Gesicht und in der Sternalgegend, und SEGEL zwei bräunlich-gelbe knotige Infiltrate im Gesicht. Alle drei Patienten waren ältere Frauen und es war die Ansicht aller drei Autoren, daß degenerative Hautveränderungen die Amyloidablagerungen herbeigeführt hätten.

5. Lichen amyloidosus

Die lokalisierte Paramyloidose der Haut, Lichen amyloidosus benannt, stellt anscheinend ein selbständiges Krankheitsbild dar, da hierbei Schleimhautablagerungen und klinische Anzeichen eines Befalles innerer Organe nicht vorkommen. Auch wurden bei dem einen Fall, bei dem eine Sektion durchgeführt wurde, keine Ablagerungen in anderen Organen gefunden (GREENBAUM und BAUER).

Der Lichen amyloidosus wurde schon von KÖNIGSTEIN eingehend beschrieben. Er wies darauf hin, daß man dabei derbe, transparente, halbkugelige oder flache Papeln oder Knötchen findet, bei denen die Stärke der Hyperkeratose schwankt (Abb. 9). Er betonte die oft stark ausgeprägte Ähnlichkeit mit Lichen planus,

Lichen Vidal oder Prurigo. Die Beine stellen zwar die Prädilektionsstelle dar, doch kann der Ausschlag weit verbreitet sein. Obwohl fast immer intensives Jucken besteht, kann dieses gelegentlich fehlen (STORCK). Histologisch sind die Amyloidablagerungen im wesentlichen auf die oberste Cutislage, besonders die Papillen, beschränkt, und nur einzelne Schollen finden sich an Schweißdrüsen, Haarpapillen und im Muskel des Haares.

Als seltene Sonderformen des Lichen amyloidosus erwähnte KÖNIGSTEIN schon Fälle mit tumorartigen Bildungen und solche mit netzartig verknüpften Flecken.

Tumorartige Bildungen bei Lichen amyloidosus sind seither von GOTTRON (1950) unter der Bezeichnung *Amyloidosis cutis nodularis atrophicans diabetica* beschrieben worden. Bei einer Patientin, die einen Diabetes hatte, bestanden an den Oberschenkeln großknotige, halbkugelig sich vorwölbende, derbe Gebilde von bräunlichroter Farbe. Daneben fanden sich an Orten von zuvor knotigen Infiltraten atrophische Bezirke unter dem Bilde einer Anetodermie. An den Unterschenkeln bestand ein gewöhnlicher kleinknotiger Lichen amyloidosus. Histologisch fanden sich in den großknotigen Krankheitsherden umschriebene, die ganze Cutis durchsetzende Amyloidablagerungen mit Beteiligung der Gefäßwände, der Mm. arrectores pilorum und der Basalmembran der Schweißdrüsen, sowie der Grenzflächen der Fettzellen in beschränktem Umfang. Die Amyloidmassen enthielten in diffuser Verteilung kleinste Einlagerungen von Fettsubstanzen. GABRIEL und LINDEMAYR beschrieben einen ähnlichen Fall, bei dem kein Diabetes bestand. In dieselbe Kategorie gehört ferner ein von GOTTRON und KORTING beschriebener Fall von Morbus Osler, bei dem knotige, die Cutis und Subcutis durchsetzende Amyloidablagerungen an beiden Unterschenkeln bestanden.

Die maculöse Form, bei der es zu diffuser Atrophie kommt, wurde im Jahre 1935 von MARCHIONINI und JOHN eingehend unter der Bezeichnung *poikilodermieartige*

Hautamyloidose beschrieben. Bei dem von diesen Autoren beschriebenen Fall fanden sich poikilodermieartige Krankheitsherde an den Oberschenkeln und Unterarmen (Abb. 10). An den Unterschenkeln bestand ein typischer Lichen amyloidosus, wodurch der Zusammenhang dieser beiden Formen von Hautamyloidose klar zutage trat. MARCHIONINI und JOHN nahmen an, daß die durch Amyloidablagerungen bedingte Gefäßschädigung für die Hautatrophie verantwortlich war. In einem zusätzlichen Bericht wies MARCHIONINI auf Blasenbildungen an beiden Füßen hin. Diese Blasen bildeten sich inmitten lichenoiden, amyloidhaltigen Gewebes ohne entzündliche Reaktion und heilten ohne Narbenbildung ab. Weitere Fälle von poikilodermieartiger Hautamyloidose sind seither



Abb. 9. *Lichen amyloidosus*. Zahlreiche, dicht beieinanderstehende flache Papeln, die denen des Lichen planus ähneln, sind über dem Schienbein angeordnet. [DOSTROVSKY, A., u. F. SAGHER: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 44, 891 (1941), Abb. 3a]

von GOTTRON (1950); BLOOM; PALITZ und PECK, sowie von PORTER und MUSSO beschrieben worden. Auch in GOTTRONs Fall traten auf dem Fußrücken innerhalb der poikilodermieartigen Herde Blasen auf. Wie groß die Ähnlichkeit mit der Poikiloderma atrophicans vascularis sein kann, geht aus BLOOMs Bericht hervor; denn in seinem Fall wurde diese Diagnose gestellt, bis die histologische Untersuchung das Vorliegen von Amyloid erwies.



Abb. 10. *Lichen amyloidosus mit poikilodermieartigen Krankheitsherden.* Die Innenfläche des Unterarmes zeigt konfluierende entzündlich-atrophische Flecken mit Pigmentierung, Telangiektasien und Petechien. [MARCHIONINI, A., u. F. JOHN: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **173**, 545 (1935/36), Abb. 3]

Der Wert der lokalen Injektion von Kongorotlösung bei der Diagnose von Lichen amyloidosus, neu seit KÖNIGSTEINs Bericht, ist bereits auf S. 46 besprochen worden.

Behandlung. Es besteht keine wirksame Behandlungsmethode für die verschiedenen Formen der Paramyloidose.

II. Ablagerung von Hyalin

Hyalinosis cutis et mucosae

(Lipoid-Proteinose, URBACH-WIETHE)

Diese seltene, aber sehr charakteristische Krankheit ist in ihren wichtigsten klinischen und histologischen Zügen schon von E. URBACH in seinem Handbuchbeitrag dargestellt worden. Neu erkannt seit URBACHs Beschreibung ist die gelegentliche Beteiligung der Speiseröhre und des Magens und das Vorhandensein von intrakraniellen Schäden (Verkalkungsherde der Dura mater, epileptische Anfälle). Unter den Laboratoriumsuntersuchungen, die neu hinzugekommen sind, verdienen vor allem die mehrfach ausgeführten chemischen Analysen der Haut-lipide Erwähnung.

Herkunft, Färbereaktionen und chemische Analyse der Ablagerungsprodukte

Die Vorstellungen über die Pathogenese der Hyalinosis cutis et mucosae haben im Laufe der Zeit eine Änderung erfahren, die auch in der Namensgebung zum Ausdruck kommt. Ursprünglich hatte WIETHE das Krankheitsbild als eine Hyalinose bezeichnet. Später legte URBACH das Schwergewicht auf die vorhandenen Fettablagerungen und führte aus diesem Grunde die Bezeichnung Lipoidosis cutis et mucosae ein, die er später in Lipoidproteinose abänderte, um den Anteil der Eiweißkomponente in den Ablagerungen zum Ausdruck zu bringen. Letztthin ist man unter dem Einfluß von GOTTRON (1940) zu der früheren Krankheitsbezeichnung Hyalinosis zurückgekehrt (LUNDT; HOLTZ und SCHULZE; BRAUN und WEYHBRECHT; WEYHBRECHT und KORTING; HÄNIG und KREMER). Die Gründe dafür sind, daß schon mengenmäßig die Fettablagerungen manchmal recht unbedeutend sind (BRAUN und WEYHBRECHT). Sodann würde es schwer verständlich sein, wie die Fettablagerungen die Hyalinose herbeiführen könnten (HOLTZ und SCHULZE); während Eiweißablagerungen, wie Kolloid und besonders Amyloid und Paramyloid, reichlich sudanophile Substanzen enthalten können (GOTTRON 1932).

Herkunft. Eine Reihe von Autoren (SZODORAY; MONTGOMERY; ROTHMAN; UNGAR und KATZENELLENBOGEN; MIEDZINSKI und KOZAKIEWICZ) glauben, daß es sich bei der Hyalinosis cutis et mucosae um einen lokalbedingten Prozeß handelt, bei dem es infolge einer Degeneration der kollagenen und elastischen Fasern zu einer Hyalinisierung des Bindegewebes komme. Die Mehrzahl der deutschen Autoren (GOTTRON 1940; BRAUN und WEYHBRECHT; HÄNIG und KREMER; HOLTZ und SCHULZE; WEYHBRECHT und KORTING) vertritt jedoch den Standpunkt, daß es sich bei dem abgelagerten Hyalin um ein aus dem Blutstrom transsudiertes Paraprotein handelt, das perivascularär liegen bleibt, da es fermentativ nicht abgebaut werden kann. Die Verhältnisse entsprächen also denen bei der Paramyloidose. In der Tat bestehen ja sowohl histologische wie auch klinische Ähnlichkeiten zwischen der Paramyloidose und der Hyalinosis cutis et mucosae. Histologisch finden sich bei beiden Krankheiten die Ablagerungen mit Vorliebe um die Blutgefäße und Schweißdrüsen herum, und klinisch bestehen bei beiden Krankheiten Haut- und Schleimhautablagerungen, die auch bei der Hyalinosis cutis et mucosae gelegentlich im Oesophagus und Magen auftreten. Allerdings ist das Bestehen einer Paraproteinämie weder bei der Paramyloidose noch bei der Hyalinosis cutis et mucosae bewiesen, denn die elektrophoretischen Untersuchungen erlauben diesen Schluß nicht (s. u.).

Färbereaktionen. Das abgelagerte Hyalin ist schwach eosinophil. Wie Amyloid und Paramyloid erscheint es mit van Gieson-Färbung gelb. Im Gegensatz zu Amyloid oder Paramyloid besteht aber gewöhnlich keine Metachromasie auf Färbung mit Methylviolett, und Kongorot verursacht keine Rotfärbung. (Nur in den von WILE und SNOW und von UNGAR und KATZENELLENBOGEN beschriebenen Fällen waren diese Reaktionen schwach positiv.) Die Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion ist positiv. Dieses besagt nach WEYHBRECHT und KORTING, daß das Hyalin Glucoproteide enthält. Jedoch haben UNGAR und KATZENELLENBOGEN darauf hingewiesen, daß die Menge von Proteinen sehr gering sein muß, da die Ninhydrin-Schiff-Reaktion negativ ist.

Die Färbereaktionen der abgelagerten Fettsubstanzen sind schon von URBACH eingehend beschrieben worden. Jedoch lassen sich die Folgerungen, die URBACH aus seinen histochemischen Ergebnissen zog, heute nicht mehr aufrechterhalten,

da die verschiedenen histochemischen Färbungen nicht so spezifisch für bestimmte Lipide sind, wie damals angenommen wurde.

URBACH nahm auf Grund der positiven Ciaccio-Färbung an, daß die Ablagerungen frei von Neutralfetten wären, und folgerte auf Grund der positiven Färbung nach SMITH-DIETRICH, daß die Ablagerungen aus Phosphatiden bestünden. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß mit der Ciaccio-Färbung sämtliche Fettstoffe mit Ausnahme der gesättigten Triglyceride dargestellt werden und daß die Smith-Dietrichsche Methode auch Cholesterinestergemische tiefschwarz färbt (HOLTZ und SCHULZE). Zudem stellten HOLTZ und SCHULZE sowie BRAUN und WEYHBRECHT und WEYHBRECHT und KORTING fest, daß die Reaktion nach LIEBERMANN-SCHULTZ, die das Vorhandensein von Cholesterin oder seinen Estern beweist, deutlich positiv ist, während die Digitoninreaktion nach WINDAUS, die freies Cholesterin nachweist, negativ ist, so daß das Vorhandensein von Cholesterinestern sehr wahrscheinlich ist. Mittels histochemischer Methoden läßt sich die Anwesenheit von Phosphatiden in den Einlagerungen jedenfalls nicht beweisen, allerdings auch nicht ausschließen. Zumindest handelt es sich nicht um reines Phosphatid, da sich Cholesterinester nachweisen lassen. Die Tatsache, daß bei polariskopischer Untersuchung die Lipide nicht doppelbrechend sind, erklärt sich wohl daraus, daß die Menge von Cholesterinestern zu gering ist, um Doppelbrechung hervorzurufen (HOLTZ und SCHULZE).

Daß die Fettablagerungen keine einheitliche Zusammensetzung in allen Fällen haben, geht daraus hervor, daß SULZBERGER in seinem Fall mittels der positiven Hoerr-Romeisschen Färbung freies Cholesterol nachweisen konnte. Ferner schlossen WEYHBRECHT und KORTING aus der Tatsache, daß in ihrem Falle die Sudanfärbung nach Anwendung der Ciaccioschen Methode viel schwächer war als vorher, daß reichliche Mengen gesättigter Triglyceride in den Hautablagerungen vorhanden waren. Auch kann sich mit dem Altern der Krankheitsherde die Menge und die chemische Zusammensetzung der Lipide ändern, wie UNGAR und KATZENELLENBOGEN nachwiesen, die eine der ursprünglich von URBACH untersuchten Patientinnen 28 Jahre später nachuntersuchten. Sie fanden nur spärliche Mengen von sudanophilem Material und dieses bestand ausschließlich aus Neutralfett.

Chemische Analyse. Die chemische Analyse der Fettsubstanzen in excidierten Hautstücken ergab bei den meisten Untersuchungen eine Vermehrung der Phospholipide. Jedoch sind die Untersuchungsergebnisse nicht einheitlich. Dies erklärt sich aus den Schwierigkeiten solcher Analysen: Wie PRICE u. Mitarb. nachweisen konnten, zeigen selbst normale Hautstücke große Unterschiede in ihrem Fettgehalt, so daß Vergleiche zwischen gesunder und kranker Haut nicht ohne weiteres möglich sind. Sodann hängt der Fettgehalt von der Art des Hautstückes ab: Verruköse Haut enthält in den hornigen Einbuchtungen große Mengen von Fettstoffen. Es sollte daher in Zukunft die Epidermis entfernt werden, bevor Fettanalysen ausgeführt werden.

Unter den vorliegenden Untersuchungen fand RAMOS E SILVA in einem Hautstück von seinem Patienten eine fünffache Vermehrung der Phospholipide über die in einem normalen Hautstück vorhandene Menge. HOLTZ und SCHULZE fanden bei ihrer Patientin den Phospholipoidwert etwa das Doppelte der Kontrollwerte. Bei dem Patienten von MONTGOMERY und HAVENS war der Gesamtfettgehalt der Haut normal, aber der prozentuale Anteil der Phospholipide am Gesamtfett betrug 79%, statt der normalen 10—30%. WILE und SNOW fanden in der Haut ihres Patienten den Gesamtfettgehalt und dementsprechend auch den Gehalt an Phospholipiden vermehrt. Diese Autoren betonen ausdrücklich, daß in ihrem Fall, im Gegensatz zu dem Fall von MONTGOMERY und HAVENS, der

prozentuale Anteil der Phospholipide im Gesamtfett nicht erhöht war. PRICE u. Mitarb. fanden als einzige Untersucher in ihrem Fall keine Vermehrung des Gesamtfettes, des Cholesterins oder der Phospholipide.

Klinisches Krankheitsbild

Während im Jahre 1932, als URBACH's Handbuchbeitrag erschien, nur 14 Fälle von Hyalinosis cutis et mucosae bekannt waren, beträgt die Zahl der veröffentlichten Fälle jetzt über 50. Seit der letzten, im Jahre 1950 von HOLTZ und SCHULZE vorgenommenen Zusammenstellung, die sich auf 43 Fälle belief, sind je ein Fall



Abb. 11. *Hyalinosis cutis et mucosae*. Es besteht eine unregelmäßige Infiltrierung der Gesichtshaut, die die Hautfalten stark hervortreten läßt. (Sammlung K. H. HOLTZ, Univ.-Hautklinik Freiburg)

von BRAUN und WEYHRECHT, IZAKI, THEISSING und SCHMIDT, F. URBACH und GRAY, GERTH und FLEGEL, LAYMON und HILL, und MIEDZINSKI und KOZAKIEWICZ, sowie zwei Fälle von HÄNIG und KREMER veröffentlicht worden.

Es steht nunmehr fest, daß die Hyalinosis cutis et mucosae eine recessiv vererbare Dermatose darstellt. Dafür sprechen das gehäufte Auftreten des Leidens unter Geschwistern (WISE und REIN; PRICE u. Mitarb.; HOLTZ und SCHULZE; HÄNIG und KREMER) und die Bevorzugung von Kindern aus Verwandtenehen (RAMOS E SILVA; PRICE u. Mitarb.; HOLTZ und SCHULZE; IZAKI).

Dem klinischen Bilde, wie es von URBACH beschrieben worden ist, kann einiges hinzugefügt werden. URBACH unterschied bereits zwischen knötchenförmigen und hyperkeratotischen Hautveränderungen, wobei die ersteren hauptsächlich am Gesicht und die letzteren an den Ellbogen, Händen und Knien auftreten. Er wies darauf hin, daß das Gesicht oft flächenhafte Infiltrierung zeigt, wodurch die Gesichtsfalten stark hervortreten (Abb. 11). Oft finden sich an den

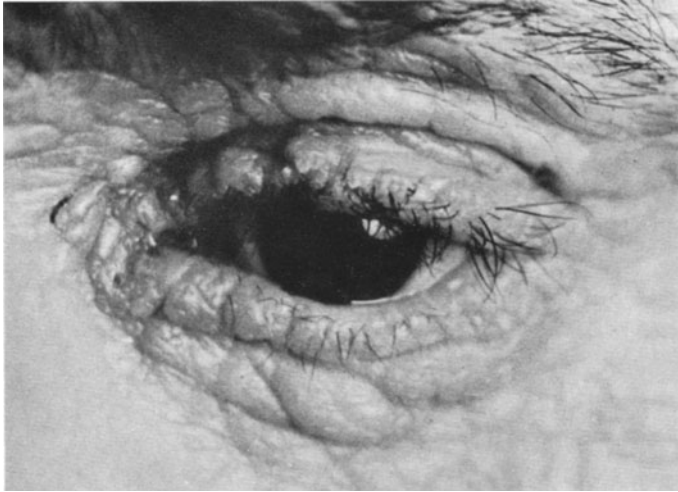


Abb. 12. *Hyalinosis cutis et mucosae*. An den Lidrändern finden sich aneinandergereihte, perlmutterartig glänzende Knötchen. [GERTH, H., u. H. FLEGEL: Derm. Wschr. **133**, 10 (1956), Abb. 2]



Abb. 13. *Hyalinosis cutis et mucosae*. Spontan aufgetretene, oberflächliche, krustenbedeckte Geschwüre am Gesicht. [RAMOS E SILVA, J.: Arch. Derm. Syph. (Chicago) **47**, 301 (1943), Abb. 5b]

Lidrändern perlschnurartig aneinandergerierte Knötchen (Abb. 12). URBACH wies zwar auf das Vorhandensein von pockenähnlichen Narben hin, führte diese aber auf einen im Säuglingsalter aufgetretenen Ausschlag zurück. Seitdem ist es aber klar geworden, daß auch noch im Kindes- und Erwachsenenalter kleine, krustenbedeckte Geschwüre auftreten können, aus denen sich diese Narben entwickeln (Abb. 13) (RAMOS E SILVA; PRICE u. Mitarb.; BRAUN und WEYHBRECHT; GERTH und FLEGEL). Selbst Blasen sind beschrieben worden. Diese bildeten sich hauptsächlich nach Traumen (BAZEX; LUNDT; HOLTZ und SCHULZE; GERTH und FLEGEL). Auch hat sich ergeben, daß die Hautveränderungen viel ausgedehnter sein können als URBACH beschrieb, denn sie können auch an den Armen und Händen, in den Axillen, am Halse und am Rücken vorkommen, besonders als

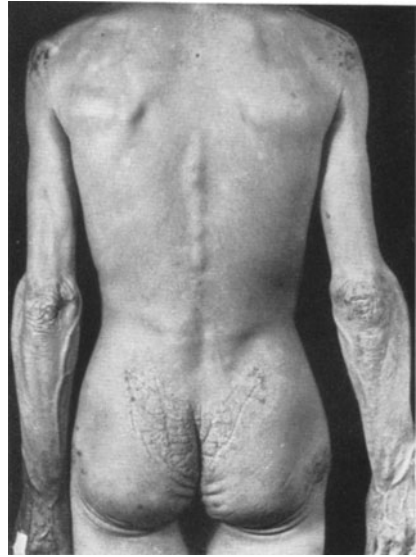


Abb. 14. *Hyalinosis cutis et mucosae*. Hyperkeratotische Herde an den Ellenbogen und am Gesäß. [HOLTZ K. H., u. W. SCHULZE: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **192**, 206 (1950, Abb. 9)]



Abb. 15. *Hyalinosis cutis et mucosae*. Hyperkeratotische warzenartige Veränderungen an den Fingern. (Sammlung K. H. HOLTZ, Univ.-Hautklinik Freiburg)

hyperkeratotische Plaques (Abb. 14 und 15) (WISE und REIN; HOLTZ und SCHULZE; BRAUN und WEYHBRECHT).

Das regelmäßige Vorkommen von Schleimhautveränderungen ist schon von URBACH erwähnt worden. Diese finden sich in der Mundhöhle (Abb. 16), wo



Abb. 16. *Hyalinosis cutis et mucosae*. Derbe gelbweiße Einlagerungen an der Innenseite der Unterlippe und Vernarbungen an der Zungenunterfläche. [HOLTZ, K. H., u. W. SCHULZE: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **192**, 206 (1950), Abb. 11]

sie zu Vergrößerung und Verhärtung der Zunge führen, im Rachen und im Kehlkopf. URBACH betonte auch bereits, daß als ein sehr charakteristisches Symptom Heiserkeit seit frühester Kindheit besteht. Unter den von URBACH noch nicht erwähnten Erscheinungen finden sich wiederholte Stauungen der Parotis auf Grund von Versperrung des Parotisdanges durch die Hyalininfiltrate (SULZBERGER; PRICE u. Mitarb.; LUNDT; HOLTZ und SCHULZE). Ferner sind bei mehreren Patienten Veränderungen in der Speiseröhre und im Magen festgestellt worden (FRANK; SCHWAB und BRAUN; HÄNIG und KREMER); FRANK beobachtete bei dem auch von LUNDT beschriebenen Patienten röntgenologisch mangelhafte Peristaltik des Magens. Die endoskopische Untersuchung ergab im Oesophagus eine blasse, verdickte, an einzelnen Stellen glasig gequollene Schleimhaut mit Einengung des

Lumens. Der Magen zeigte ein grobes Faltenbild ohne Zeichen einer Entzündung. Die Elastizität der Magenwand war vermindert. SCHWAB und BRAUN fanden bei dem auch von BRAUN und WEYHBRECHT beschriebenen Patienten bei

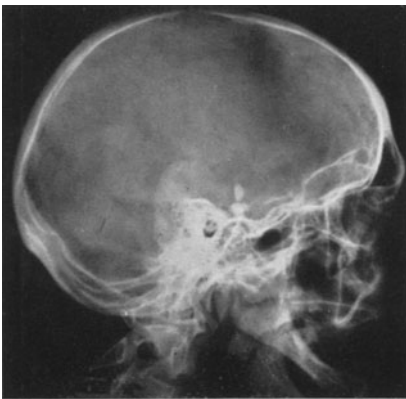


Abb. 17

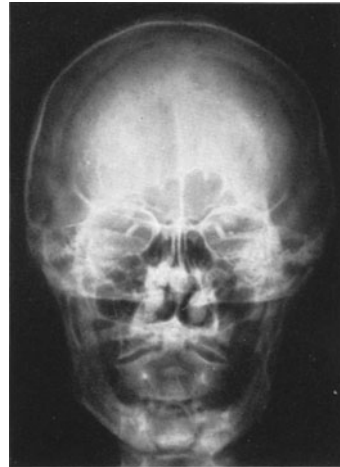


Abb. 18

Abb. 17 u. 18. *Hyalinosis cutis et mucosae*. Verkalkungen im Schädelinnern. Auf der seitlichen Aufnahme liegen die beiden halbmondförmigen Verschattungen in Deckung hintereinander oberhalb der Lehe des Hypophysensattels. Auf der a-p-Aufnahme projizieren sie sich auf beiden Seiten symmetrisch von oben medial nach unten lateral verlaufend in die Orbitalhöhle. [HOLTZ, K. H., u. W. SCHULZE: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **192**, 206 (1950), Abb. 12 und 13]

der Röntgenbreipassage mangelnde Kontraktilität des Oesophagus. Die Oesophagoskopie zeigte, daß sich die Schleimhautveränderungen des Oropharynx in das obere Drittel des Oesophagus fortsetzten und im mittleren und unteren Drittel an Intensität verloren. Die Schleimhaut des Oesophagus war teils atrophisch und teils glasig-geschwollen mit auffallender Reliefarmut. HÄNIG und KREMER beobachteten bei der röntgenologischen Untersuchung des Magens eine im Verlauf konstante, gegenüber dem übrigen normalen Schleimhautrelief deutlich

verbreiterte und starre Schleimhautfalte. In dem von HANSEN beschriebenen Fall fanden sich bei der Rectoskopie etwa 12 cm oberhalb des Anus mehrere gelbliche Plaques, „ganz wie im Mund und Pharynx“.

Als klinische Anzeichen von intrakraniellen Schäden traten bei einigen Patienten epileptische Anfälle auf (CRAWFORD; HOLTZ und SCHULZE; IZAKI et al.; GERTH und FLEGEL). Auch wurden mehrmals bei der röntgenologischen Untersuchung symmetrisch angeordnete Verkalkungsherde der Dura mater festgestellt. In

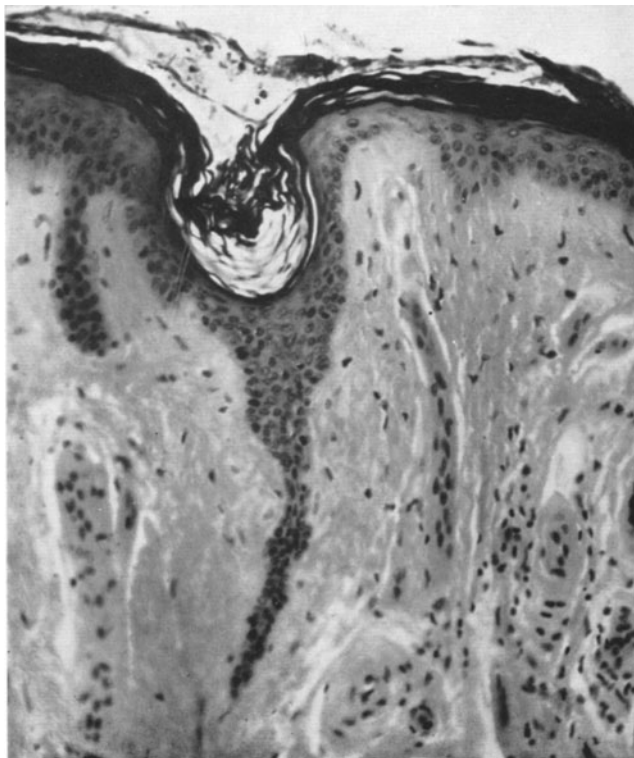


Abb. 19. *Hyalinosis cutis et mucosae*. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Dicke Bündel von Hyalin verlaufen senkrecht zur Epidermis. Die Blutgefäße sind von einem dicken Mantel dieses hyalinen Materials umgeben. (Vergr. 200mal)

mehreren Fällen waren diese Verkalkungsherde in der Nähe des Hypophysensattels in der basalen Dura mater gelegen (Abb. 17 und 18) (RAMOS E SILVA; HOLTZ und SCHULZE; IZAKI et al.; GERTH und FLEGEL). In einem Fall fanden sich Verkalkungsherde in der Falx cerebri (LAYMON und HILL) und in einem anderen im Tentorium (CRAWFORD). Bei dem letzteren Patienten war das Elektrencephalogramm auf einen Gehirntumor verdächtig. Daß die meisten Patienten mit *Hyalinosis cutis et mucosae* geistig und körperlich unterentwickelt sind, ist in diesem Zusammenhang von Interesse.

Erwähnt seien noch die Augenhintergrundveränderungen, die GERTH und FLEGEL bei ihrem Patienten fanden. Es bestanden, besonders im Bereich der Macula, zahlreiche grau-weißliche, unscharf begrenzte Herdchen. Sie lagen vorwiegend in der Lamina elastica interna.

Histologie

Das histologische Bild ist von URBACH eingehend beschrieben worden. Das obere Corium enthält dicke Bündel einer homogenen, hyalinen Substanz. Diese

Bündel verlaufen oft senkrecht zur Oberfläche der Epidermis (Abb. 19). Die Blutgefäße sind von einem dicken Mantel dieses hyalinen Materials umkleidet. Für die Stellung der Diagnose sind Lipoidfärbungen von Wichtigkeit, denn bei Färbung mit Sudan oder Scharlachrot findet man gewöhnlich, diffus durch das hyaline Material verstreut, zahllose kleinste Fetttropfchen, welche sich nicht wie Neutralfett leuchtend rot, sondern dunkelorange gelb färben. Sie liegen am dichtesten

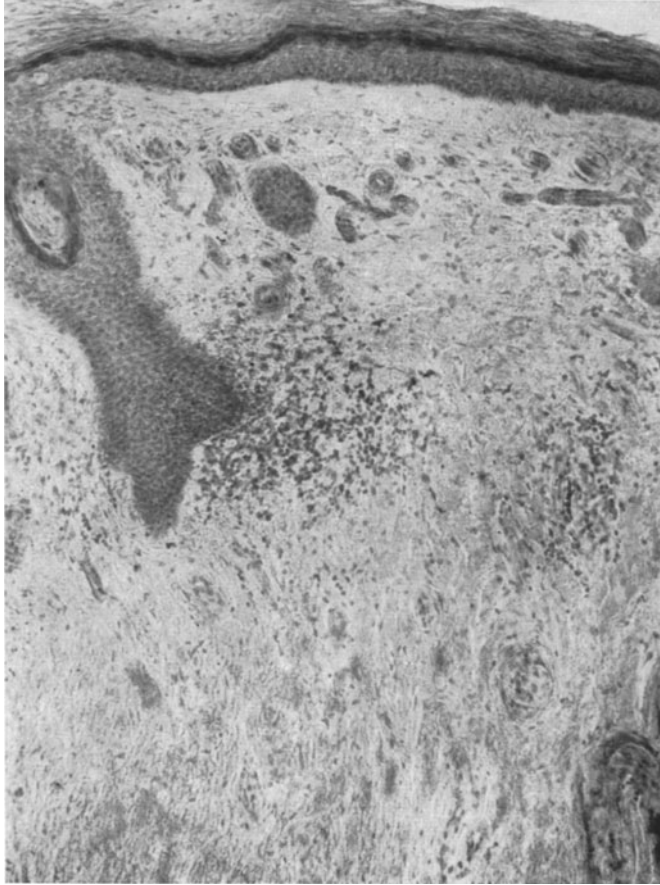


Abb. 20. *Hyalinosis cutis et mucosae*. Scharlachrot-Färbung für Fettsubstanzen. Zahllose kleine Fetttropfchen sind diffus durch das Hyalin verstreut. Sie liegen besonders dicht um die Blutgefäße herum. (Vergr. 100mal)

um die Capillaren im oberen Corium (Abb. 20). Gelegentlich sind Fettsubstanzen in nur geringer Menge vorhanden und auf die pericapillaren Gebiete beschränkt (BRAUN und WEYHBRECHT). Nicht von URBACH erwähnt ist die Tatsache, daß auch die Gefäße des tiefen Corium und besonders die ekkrinen Schweißdrüsen von einer dicken Hülle von Hyalin ummauert sein können (Abb. 21) (HOFFMANN; HOLTZ und SCHULZE; WEYHBRECHT und KORTING). Dabei kommt es oft zu einer starken Atrophie der Schweißdrüsenknäuel.

GOTTRON (1940) sowie WEYHBRECHT und KORTING erklären den örtlichen Krankheitsablauf der *Hyalinosis cutis et mucosae* so, daß auf Grund einer abartigen Durchströmung im Endstrombahngebiet der Haut ein Austritt von Eiweißstoffen in das perivasale Gewebe stattfindet. Dort komme es zu konzentrisch

um die Gefäße sich ausdehnender adsorptiver Hyalinisierung des kollagenen Bindegewebes mit Untergang der elastischen Fasern. Gleichzeitig träten durch Auffaserung der kollagenen Bündel (Dekollagenisierung) in zunehmendem Maße versilberbare Faserelemente in Erscheinung. Schließlich komme es zu einer flächenhaften Hyalinisierung und zu einer sekundären, zunächst geringen und im Laufe der Zeit zunehmenden Einlagerung von Fettstoffen. Andererseits glauben UNGAR und KATZENELLENBOGEN, die den Krankheitsprozeß als eine lokale Stoffwechselstörung des Bindegewebes betrachten, der wesentliche Prozeß liege in einer Degeneration und Zerstörung der elastischen Fasern, in dem Auftreten

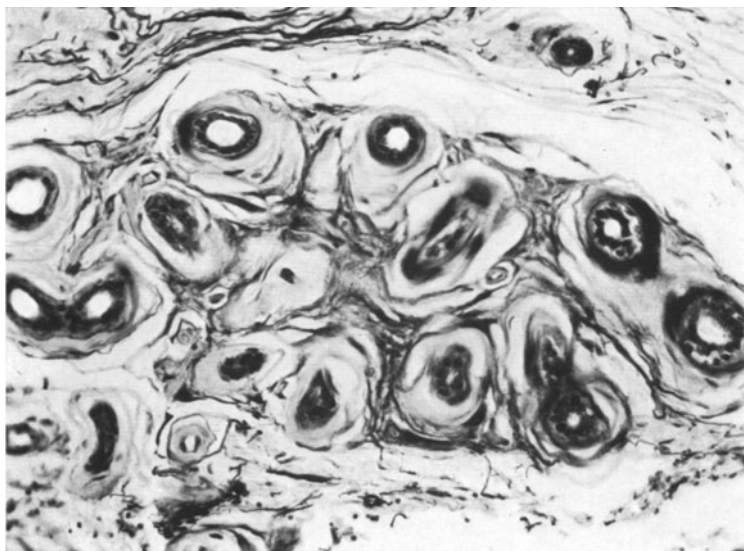


Abb. 21. *Hyalinosis cutis et mucosae*. Elacinfärbung nach UNNA. Die Schweißdrüsen sind von einer dicken Hülle von Hyalin umgeben. Das Drüsenepithel ist atrophisch. (Vergr. 185mal.) [WEYHBRUCH, H., u. G. W. KORTING: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **197**, 459 (1954), Abb. 5b]

von versilberbaren Fasern im gesamten Corium und in einer Hyalinisierung des oberen Coriums. Die Hyalinisierung ist ihrer Ansicht nach durch das Freisetzen von Kohlenhydraten während des Degenerationsprozesses verursacht.

Laboratoriumsbefunde

Laboratoriumsuntersuchungen haben keine grundlegenden Veränderungen ergeben. URBACH nahm (allerdings auf Grund weniger und nicht genauer Untersuchungen) an, daß bei der Hyalinosis cutis et mucosae eine Hyperlipoidämie und eine diabetische Stoffwechselstörung beständen. Was die Erhöhung der Serumlipide betrifft, fanden HANSEN sowie LAYMON und HILL bei je einem Patienten bei nur einmaliger Bestimmung eine mäßige Erhöhung der Serum-Phospholipide. Außerdem beobachteten einige Untersucher Schwankungen der Serum-Phospholipide mit zeitweiliger Erhöhung (TRIPP; LUNDT und FRITZE u. Mitarb.; GERTH und FLEGEL). Die Mehrzahl der Untersucher hat aber normale Lipidwerte festgestellt. Auch eine diabetische Neigung ist seit URBACH nur einmal festgestellt worden (IZAKI u. Mitarb.).

Leberfunktionsprüfungen haben gewöhnlich normale Verhältnisse ergeben. WILE und SNOW sowie PRICE u. Mitarb. fanden allerdings eine Leberstörung mittels des Bromsulfalein-Tests. Auch wohl auf Grund einer Leberstörung fand

LUNDT im Harn eine stark vermehrte Ausscheidung von Koproporphyrin III. Bei einer späteren Untersuchung durch WEYHBRECHT und KORTING wurden allerdings bei diesem Patienten keine abnorme Mengen von Porphyrin mehr im Harn gefunden.

Bei der elektrophoretischen Untersuchung der Serumproteine haben mehrere Untersucher normale Werte festgestellt (LAYMON und HILL; MIEDZINSKI und KOZAKIEWICZ). Häufig jedoch wurde eine leichte Erhöhung der Globuline auf Kosten des Albumins festgestellt. Meist betraf die Erhöhung die Alpha- und Gamma-Globuline (WEYHBRECHT und KORTING; BRAUN und WEYHBRECHT; THEISSING und SCHMIDT; HÄNIG und KREMER). Gelegentlich bestand zusätzlich eine Erhöhung der Beta-Globuline (HOLTZ und SCHULZE; IZAKI et al.; GERTH und FLEGEL; KATZENELLENBOGEN und UNGAR). Bei manchen Patienten wurde die Globulinerhöhung allerdings nur zeitweise angetroffen (WEYHBRECHT und KORTING; BRAUN und WEYHBRECHT; KATZENELLENBOGEN und UNGAR). Es ist wohl kaum angängig, diese leichte Dysproteinämie als einen Beweisgrund dafür anzusehen, daß es sich bei der Hyalinosis cutis et mucosae um eine Paraproteinose handelt, wie es BRAUN und WEYHBRECHT tun wollen. Gegen eine solche Annahme spricht, daß gleiche Veränderungen bei einer großen Anzahl von Krankheiten vorkommen, die mit Entzündung oder Gewebszerstörung und ohne Paraproteinämie einhergehen (LEVER et al.). Eine Zerstörung von Kollagen und elastischem Gewebe findet ja bei der Ablagerung des Hyalins statt. Es ist daher wahrscheinlich, daß die elektrophoretischen Änderungen eher eine Folge als eine Ursache der Krankheit darstellen (LAYMON und HILL).

Behandlung

Eine wirksame Behandlung besteht nicht. Cortison, das von GERTH und FLEGEL angewandt wurde, war erfolglos. Allerdings sind gelegentlich symptomatische Maßnahmen angebracht, wie Entfernung stark vergrößerter Tonsillen oder Durchführung eines Luftröhrenschnitts beim Vorliegen von Atemnot auf Grund starker Kehlkopfveränderungen. Von Interesse ist dabei, daß ein Luftröhrenschnitt bei acht unter den 14 von URBACH berichteten Fällen ausgeführt werden mußte, seitdem aber bei keinem der nachfolgenden 38 Patienten nötig war.

III. Ablagerungen von Mucin

Die sog. Mucinosen sind im Jadassohnschen Handbuch nur unvollkommen besprochen. Die Hauterscheinungen des hypothyreotischen, diffusen Myxödems sind zwar schon von STRANDBERG im Kapitel „Haut und innere Sekretion“ eingehend dargelegt worden. Das mit der Hyperthyreose verbundene Myxoedema circumscriptum ist dagegen nicht erwähnt, was daraus zu erklären ist, daß dieses Krankheitsbild, obwohl zwischen 1895 und 1899 einige Male beschrieben, erst von RICHTER im Jahre 1927 eingehend besprochen wurde. Der Lichen myxoedematosus wird von STRANDBERG „anhangsweise“ erwähnt und irrtümlich als Variante des hypothyreotischen Myxödems betrachtet, bei der hanfkorn- bis kirschgroße Knötchen entweder mit den üblichen diffusen Myxödemveränderungen oder an normaler Haut auftraten. Die Zahl der Fälle war damals eben noch sehr klein. Das Scleroedema adutorum, das wegen des Nachweises einer schleimartigen, sich metachromatisch färbenden Substanz am besten unter die Mucinosen eingegliedert wird, ist im Handbuch bereits eingehend von EHRMANN und BRÜNAUER im Zusammenhang mit der Sklerodermie beschrieben worden und bedarf nur einiger Ergänzungen.

Beträchtliche Fortschritte sind im Verständnis der innersekretorischen Vorgänge gemacht worden, die zu einer Schleimablagerung sowohl bei der Hypothyreose als auch bei der Hyperthyreose führen. Trotzdem bleiben noch viele Fragen ungelöst.

Eine Einteilung der Mucinosen, ähnlich der Einteilung, die SCHUERMAN, MONTGOMERY und UNDERWOOD, sowie BRAUN-FALCO (1956) benutzen, umfaßt die folgenden vier Krankheitsbilder:

1. *Myxoedema diffusum* (hypothyreotisch).
2. *Myxoedema circumscriptum praetibiale* (mit Hyperthyreose verbunden).
3. *Normothyreotische Myxodermie*.
 - a) Lichen myxoedematosus.
 - b) Skleromyxödem.
4. *Scleroedema adutorum* (normothyreotisch).

Im Gegensatz zum Paramyloid und Hyalin stellt Mucin einen normalen Bestandteil der Haut dar und ist in den obigen Krankheiten nur im Übermaß vorhanden. Aus diesem Grunde sind diese Krankheiten, mit Ausnahme des Skleromyxödems, auch rückbildungsfähig.

Herkunft und Zusammensetzung des Mucins

Mucin, oder Mucoprotein, stellt einen Komplex von Proteinen mit sauren Mucopolysacchariden dar, von denen die Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure die wichtigsten sind.

Herkunft. Die Herkunft der Mucopolysaccharide, die einen wichtigen Bestandteil der intrafibrillären Grundsubstanz darstellen, ist noch nicht völlig geklärt. Die Mehrzahl der Untersucher nimmt an, daß die Mucopolysaccharide, genau wie Kollagen, von den Fibroblasten sezerniert werden. Andererseits nimmt ASBOE-HANSEN (1950 II) an, daß das Mucopolysaccharid Hyaluronsäure ein Sekretionsprodukt der Mastzellen ist.

Zugunsten der Herkunft der Mucopolysaccharide von den Fibroblasten spricht die Tatsache, daß innerhalb mucinöser Ablagerungen regelmäßig sternartig verzweigte Bindegewebszellen auftreten, die wahrscheinlich unreife Fibroblasten darstellen und in ihrem Cytoplasma reichlich metachromatisches Material enthalten (KEINING und BRAUN-FALCO). Schon KREIBICH (1920, 1926) hat diese Fibroblasten als Schleimbildner angesehen.

Als weitere Beweisgründe, daß Fibroblasten Mucopolysaccharide bilden, mögen gelten: In experimentellen Quarzgranulomen ist die Fibroblastenproliferation mit einer Anreicherung metachromatischer Substanzen verbunden und das Cytoplasma der Fibroblasten enthält Mucopolysaccharide (GERSH und CATCHPOLE). Sodann wiesen BOLLET, BOAS und BUNIM nach, daß in Fibroblastenkulturen von Kaninchen eine Synthese von Hexosamin (einem Baustein der Mucopolysaccharide) durch die Fibroblasten stattfand; denn sie fanden ein Ansteigen des Hexosamingehaltes im Kulturmedium. Ferner wiesen DURAN-REYNALS u. Mitarb. eine Beziehung zwischen Fibroblasten-Aktivität und Anreicherung von Schleimsubstanzen in der Sexualhaut der Affen nach.

ASBOE-HANSEN (1950 II) gründet seine Ansicht, daß Mastzellen außer Heparin und Histamin auch Hyaluronsäure herstellen können, vor allem darauf, daß beim circumscripten Myxödem an den Stellen, an denen sich Metachromasie befindet, proportional zu dem Grade der Metachromasie, die Mastzellen vermehrt und vergrößert sind und zahlreiche große Granula enthalten, die sich mit Toluidin stark metachromatisch färben. Die meisten Autoren haben jedoch keine Vermehrung der Mastzellen weder beim *Myxoedema circumscriptum* (WODNIANSKY) noch

beim Skleromyxödem (MONTGOMERY und UNDERWOOD), Lichen myxoedematosus (TAPEINER) oder Sklerödem (BRAUN-FALCO) feststellen können.

Chemische Zusammensetzung des Mucins. Die wichtigsten der in den Mucoproteinen enthaltenen Mucopolysaccharide sind die Hyaluronsäure und die Chondroitinschwefelsäure. Beide sind hochpolymer und enthalten ein Hexosamin und Glucuronsäure. Die Hyaluronsäure besteht aus äquimolaren Anteilen von N-Acetyl-Glucosamin und d-Glucuronsäure, und die Chondroitinschwefelsäure aus äquimolekularen Anteilen von N-Acetyl-d-Galaktosamin, d-Glucuronsäure und Schwefelsäure (WATSON und PEARCE 1947 I, 1947 II, 1949; BRAUN-FALCO 1954 I). Auf Grund des Wasserbindungsvermögens der Hyaluronsäure enthält Mucin viel Wasser in gebundener Form. Da aber keine Vermehrung an freiem Wasser vorhanden ist, besteht bei den Mucinosen gewöhnlich kein eindrückbares Ödem.

Chemische Analysen der Mucopolysaccharide in normaler Haut und in Hautstücken von zwei Patienten mit prätibialem Myxoedema circumscriptum wurden von WATSON und PEARCE (1949) nach der Methode von MEYER und CHAFFEE ausgeführt. Sie fanden bei elf normalen Personen im Durchschnitt 24,5 mg von Hyaluronsäure und 26,2 mg von Chondroitinsäure per 100 g frischer Haut. Beim Myxoedema circumscriptum waren sowohl die Hyaluronsäure als auch die Chondroitinschwefelsäure stark vermehrt, besonders die erstere. Für die Hyaluronsäure betrug die Konzentration 63,6 bzw. 270 mg per 100 g, und für die Chondroitinschwefelsäure 48,7 bzw. 160 mg. Der Wassergehalt der Haut war auch bedeutend größer. Er betrug im Durchschnitt für die normale Haut 61% und für die pathologische Haut 74,8%. Die von der pathologischen Haut isolierten Mucopolysaccharide unterschieden sich nicht von den aus normaler Haut gewonnenen bezüglich des Gehaltes an Hexosaminen und der Menge von reduzierenden Substanzen, die durch die Einwirkung von Hyaluronidase freigesetzt wurden. WATSON und PEARCE folgerten daraus, daß die Mucopolysaccharide in der pathologischen Haut qualitativ dieselben waren wie in der normalen Haut und nur in vermehrter Menge vorhanden waren. Andererseits fanden KEINING und BRAUN-FALCO bei histochemischen Untersuchungen ein von Fall zu Fall unterschiedliches Ansprechen des Mucins auf die PAS-Reaktion und auf Bebrütung mit Hyaluronidase (s. Histochemische Reaktionen, S. 72) und schlossen daraus, daß das Mucin bei den Mucinosen keine einheitliche Zusammensetzung habe.

Regulierung der Mucinmenge in der Haut. Die Menge von Mucin im Corium unterliegt sowohl zentralen hormonalen Einflüssen wie auch lokalen enzymatischen Einflüssen.

Hormonale Regulierung. Daß hormonale Einflüsse von großer Bedeutung sind, geht einwandfrei daraus hervor, daß abnorme Mengen von Mucin sowohl bei der Hypothyreose wie auch im Verlauf der Hyperthyreose in der Haut vorkommen. Bei der Hyperthyreose spielt ein eng mit dem thyreotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens verbundener Hormonfaktor eine Rolle, der sog. histiotrope oder myxödematisierende Faktor (WODNIANSKY). Beim diffusen Myxödem ist das Ausfallen des Schilddrüsenhormons von Bedeutung.

Im ungereinigten thyreotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens finden sich anscheinend vier Hormonfaktoren: ein thyreotroper Faktor, ein exophthalmotroper Faktor, ein fettmobilisierender Faktor und ein (hypothetischer) histiotroper Faktor. Diese vier Faktoren stehen zwar in enger Beziehung zueinander, können aber mehr oder weniger unabhängig voneinander einwirken.

Der *thyreotrope Faktor* des thyreotropen Hormons stimuliert die Sekretion der Schilddrüse. Das auf diese Weise hervorgerufene Schilddrüsenhormon inhibiert die Produktion des thyreotropen Faktors im Hypophysenvorderlappen.

Daraus ergibt sich ein Gleichgewicht zwischen der Funktion der Schilddrüse und der Hypophyse (RAWSON, STERNE und AUB). Bei der „klassischen“ Hyperthyreose (MEANS) findet man gewöhnlich keinen thyreotropen Faktor im Serum, da die überaktive Schilddrüse die Produktion inhibiert. Nur wenn die Schilddrüse entweder spontan atrophiert oder durch Operation, Thyreostatica oder Radiojodtherapie größtenteils ausgeschaltet wird, finden sich oft erhebliche Mengen von thyreotropem Faktor im Serum (MEANS; DOBYNS). Es ist zu diesem Zeitpunkt, daß gewöhnlich ein progressiver, maligner Exophthalmus und auch das Myxoedema circumscriptum auftreten. Gleichzeitig kann der thyreotrope Faktor durch Stimulierung des übriggebliebenen Schilddrüsenanteils eine sekundäre, hypophysäre Form von Hyperthyreose verursachen, welche von MEANS die hyperophthalmopathische Form von Hyperthyreose genannt worden ist.

Ursprünglich wurde angenommen, daß die überschüssigen Mengen von thyreotropem Faktor den Exophthalmus verursachten (CURTIS, CAWLEY und JOHNWICK; ASBOE-HANSEN, IVERSEN und WICHMANN). Man ist aber jetzt zur Ansicht gekommen, daß ein eng mit dem thyreotropen Faktor verbundener, aber doch selbständiger *exophthalmotroper Faktor* dafür verantwortlich ist. Denn JEFFERIES wies an Meerschweinchen nach, daß Jodierung von ungereinigtem thyreotropem Hormon zwar den schilddrüsenstimulierenden Effekt, nicht aber den exophthalmotropen Effekt dieses Hormons aufhob. Ferner erzielten SMELSER und OZANICS an Meerschweinchen mit gereinigtem thyreotropem Hormon (d. h. thyreotropem Faktor) zwar eine gute Stimulierung der Schilddrüse, aber keinen exophthalmotropen Effekt. Gegen einen direkten Zusammenhang zwischen thyreotropem Faktor und Exophthalmus sprechen auch die Beobachtungen, daß nicht alle Patienten mit progressivem Exophthalmus in ihrem Serum einen hohen Titer von thyreotropem Faktor aufweisen (D'ANGELO u. Mitarb.; PURVES und GRIESBACH) und daß häufig hohe Titer von thyreotropem Faktor beim hypothyreotischen Myxödem (HERTZ und OASTLER; PURVES und GRIESBACH) und bei der Akromegalie (D'ANGELO u. Mitarb.) gefunden werden, obwohl bei ihnen ein Exophthalmus nicht vorkommt. Vor kurzem haben nun DOBYNS und STEELMAN im thyreotropen Hormon die Trennung des exophthalmotropen Faktors von dem thyreotropen Faktor auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in Trichloroessigsäure vollzogen. Ferner haben DOBYNS und WILSON das Vorhandensein eines spezifisch exophthalmotropen Faktors im Serum von sechs Patienten mit progressivem Exophthalmus nachgewiesen.

Der *fettmobilisierende Faktor*, ist dadurch gekennzeichnet, daß Injektionen von hohen Dosen von thyreotropem Hormon bei Meerschweinchen binnen 24 Std eine weitverbreitete Mobilisierung von Fett und dessen Ansammlung in Leber, Muskeln und Nieren hervorrufen. Der fettmobilisierende Faktor ist von geringer praktischer Bedeutung, da er zwar experimentell aber nicht klinisch klar zutage tritt (IVERSEN und ASBOE-HANSEN; ASBOE-HANSEN, IVERSEN und WICHMANN).

Der *histiotrope Faktor*, der eine Ansammlung von Mucin in der prätibialen Haut herbeiführt, ist bisher noch nicht isoliert worden und daher hypothetisch. Er ist mit dem exophthalmotropen Faktor eng verbunden aber nicht identisch, denn Exophthalmus und das prätibiale Myxoedema circumscriptum können ja unabhängig voneinander auftreten. Es ist aber bemerkenswert, daß die histochemischen und histologischen Veränderungen, die im Bindegewebe der Augenhöhle und in der prätibialen Gegend auftreten, einander sehr ähnlich sind (LUDWIG, BOAS und SOFFER).

Beim diffusen hypothyreotischen Myxödem sind die Hormonverhältnisse von denen, die beim prätibialen Myxoedema circumscriptum vorliegen, verschieden, denn das diffuse Myxödem spricht ja, im Gegensatz zum circumscripten

Myxödem, auf Behandlung mit Schilddrüsenextrakt prompt an. So liegt es nahe, die Ursache der Schleimablagerung in dem Ausfall des Schilddrüsenhormons zu suchen. Jedenfalls kann die Schleimablagerung beim Myxoedema diffusum nicht durch einen von der Hypophyse produzierten Hormonfaktor bedingt sein, denn das diffuse Myxödem kann ja auch als sekundäres Myxödem infolge Ausfallens der Hypophysenfunktion auftreten. Anscheinend reguliert das Schilddrüsenhormon den Abbau (die Depolymerisierung) von Mucoproteinen. WIENER u. Mitarb. fanden, daß die Ausscheidung von Hexosamin im Urin von Patienten mit diffusem Myxödem stark herabgesetzt ist und nach Verabreichung von Schilddrüsenhormon ansteigt. Sie nehmen daher an, daß beim diffusen Myxödem der Abbau von Schleimsstoffen zu löslichen und ausscheidbaren Molekülen herabgesetzt ist, während die Bildung von Schleimsstoffen anscheinend unbeeinflusst ist.

Enzymatische Regulierung. Betreffs lokaler enzymatischer Einflüsse auf die Menge von Mucin in der Haut ist bekannt, daß das Enzym Hyaluronidase die Hyaluronsäure depolymerisiert und sie in N-Acetyl-Glucosamin und Glucuronsäure spaltet, wodurch eine bedeutende Herabsetzung der Viskosität eintritt. Hyaluronidase ist in der normalen Haut anscheinend nur in kleinen Mengen vorhanden. Bei allergischen Reaktionen wird jedoch Hyaluronidase in der Haut in nachweisbaren Mengen freigesetzt (ASBOE-HANSEN 1950 I). Man nimmt an, daß in der Haut ein Gleichgewicht zwischen der Hyaluronsäure und dem Enzym Hyaluronidase besteht (TROTTER und EDEN). Wahrscheinlich rufen die bei der Hypothyreose und Hyperthyreose bestehenden Hormonstörungen die myxödematösen Hautveränderungen dadurch hervor, daß sie in den befallenen Hautstellen dieses Gleichgewicht ändern. Bei dem Myxoedema circumscriptum verursacht der histiotrope Hormonfaktor entweder eine erhöhte Produktion von Mucin durch Fibroblasten bzw. Mastzellen oder eine verringerte Freisetzung von Hyaluronidase und somit einen verringerten Abbau von Mucin (WATSON und PEARCE 1949; ASBOE-HANSEN 1950 II). Wahrscheinlich gehen diese beiden Prozesse Hand in Hand. Andererseits hat beim diffusen Myxödem der Mangel an Schilddrüsenhormon insofern einen Einfluß auf die Haut, als dieses Hormon normalerweise die Freisetzung von Hyaluronidase im Bindegewebe stimuliert und somit einen Abbau von Mucin hervorruft (ASBOE-HANSEN 1950 II, III). Beim Lichen myxoedematosus und Skleromyxödem, bei denen keine nachweisbaren Hormonstörungen vorliegen, besteht möglicherweise eine lokale Behinderung der Hyaluronidase-Freisetzung.

Histochemische Reaktionen. Drei histochemische Reaktionen geben über die Mucine oder Mucoproteine wichtige Auskunft: erstens die Prüfung der Metachromasie (BRAUN-FALCO 1954 I); zweitens Färbungen mittels Alcian-Blau und der Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion von HOTCHKISS und McMANUS (CAWLEY u. Mitarb.) und drittens, die histoenzymatische Einwirkung von Hyaluronidase (BRAUN-FALCO 1954 I).

Metachromasie im Gewebe ist hauptsächlich auf die Anwesenheit von sauren Mucopolysacchariden zurückzuführen. Eine ausgesprochene metachromatische Reaktion findet sich aus diesem Grunde in den Mastzellkörnern (wegen ihres Gehaltes an Heparin), im Knorpel (wegen ihres Gehaltes an Chondroitinschwefelsäure), und in der Whartonschen Sulze der Nabelschnur (wegen ihres Gehaltes an Hyaluronsäure). In normaler Haut sind saure Mucopolysaccharide in zu geringer Menge vorhanden, um Metachromasie hervorzurufen. Wenn diese aber, wie bei den Mucinosen, vermehrt vorhanden sind, wird Metachromasie deutlich erkennbar. Wegen seiner Metachromasie färbt sich Mucin mit Toluidinblau oder Thionin rotviolett statt blau.

Die *Alcian-Blaufärbung*, die saure Mucopolysaccharide darstellt, färbt Mucin blau (CAWLEY u. Mitarb.). Die *Perjodsäure-Leukofuchsin-Reaktion* (PAS-Reaktion), die auf der Oxydation von benachbarten Hydroxylgruppen in 1,2-Glykolen zu Aldehyden beruht, färbt nur neutrale Mucopolysaccharide (BRAUN-FALCO 1954I). Diese sind zwar im Mucin, das von Schleimzellen produziert wird, vorhanden, aber kaum im Mucin des Bindegewebes, so daß diese Reaktion bei den Mucinosen gewöhnlich negativ ausfällt (WINER und WRIGHT).

Die *histioenzymatische Einwirkung von Hyaluronidase* verursacht in histologischen Schnitten Beseitigung, manchmal aber nur Abschwächung der Metachromasie. Die Tatsache, daß die Metachromasie nicht immer vollständig verschwindet, beruht darauf, daß eine im Mucin in unterschiedlichen Mengen vorhandene Chondroitinschwefelsäure, das Chondroitinsulfat B, nicht von der Hyaluronidase angegriffen wird (KEINING und BRAUN-FALCO).

1. Myxoedema diffusum

Das diffuse, hypothyreotische Myxödem kann wie folgend eingeteilt werden (LABHART).

A. Primäres Myxödem.

1. Von Geburt an:

- a) Agenesie oder Hypogenesie der Schilddrüse, sporadisch.
- b) Kretinismus, endemisch, infolge der Schädigung der mütterlichen Schilddrüse durch Jodmangel.
- c) Genetisch bestimmte Störungen der Hormonsynthese, familiär.

2. Später im Leben:

- a) Idiopathische Schilddrüsenatrophie.
- b) Sekundäre Schilddrüsenatrophie nach toxischen Schädigungen, Entzündungen oder Degeneration infolge abnormer Beanspruchung, sog. „ausgebrannter“ Basedow.
- c) Schilddrüsenentzündungen.
- d) Verdrängung des Schilddrüsengewebes durch Tumormassen.
- e) Thyreoprive Hypothyreose (Resektion, Röntgenbestrahlung, radioaktives Jod, thyreostatische Substanzen).

B. Sekundäres Myxödem infolge Versagens des Hypophysenvorderlappens.

Klinisches Bild. Die wohlbekanntesten Hauterscheinungen des Myxödems sind von STRANDBERG bereits beschrieben worden. Es hat sich seitdem herausgestellt, daß die beim diffusen Myxödem häufig bestehende gelbliche Hautfarbe durch Hypercarotinämie hervorgerufen ist (s. unter Carotinosi, S. 236).

Eine Schilderung der Veränderungen in den inneren Organen beim Myxödem würde zu weit führen und ist in Büchern der inneren Medizin zu finden. Nur sei darauf hingewiesen, daß sich beim sekundären, hypophysären Myxödem oft neben den Anzeichen der Schilddrüseninsuffizienz auch Anzeichen einer Insuffizienz der Nebennieren und Geschlechtsdrüsen finden.

Bei milder Hypothyreose können Hautveränderungen fehlen. Statt dessen können sich die Beschwerden des Patienten auf solche unbestimmte Symptome wie leichte Ermüdbarkeit, Gemütsschwankungen, Kopfschmerzen usw. beschränken. Parästhesien der Extremitäten sind nach den Beobachtungen von BLOOMER und KYLE sehr häufig und waren bei 92% ihrer Patienten vorhanden.

Histologisches Bild. Die histologische Untersuchung zeigt bei Anwendung von routinemäßigen Färbungen, wie Hämatoxylin und Eosin, außer in schweren Fällen oft normale Verhältnisse. In schweren Fällen findet man jedoch Schwellung

der Kollagenbündel mit Aufsplitterung der Bündel in Einzelfasern sowie basophile Fäden und Körner, welche Mucin darstellen (REUTER; CAROL). Die Mucinfäden und -körnchen sind durch Bebrütung der Schnitte mit Hyaluronidase größtenteils digestierbar.

Bei Anwendung von histochemischen Färbungen kann man jedoch fast stets Mucin nachweisen. GABRILOVE und LUDWIG fanden bei Färbung mit Toluidinblau Ablagerungen von metachromatischem Material vor allem in der Nähe der Blutgefäße und Haarfollikel.

Laboratoriumsbefunde. Beim Myxödem findet man einen erniedrigten Grundumsatz (20—40% unter normal), einen niedrigen Wert für eiweißgebundenes Jod (weniger als $2 \mu\text{g}$ per 100 cm^3 , während der Normalwert zwischen 3,0 und $8,5 \mu\text{g}$ liegt), und weniger als 10% Jodaufnahme in der Schilddrüsengegend 24 Std nach der Verabreichung einer Testdosis von radioaktivem Jod. (Die normale Jodaufnahme beträgt zwischen 10 und 40%). Der Serum-Cholesterinspiegel ist beim primären Myxödem, außer im Kindesalter, mäßig erhöht; beim sekundären, hypophysär bedingten Myxödem ist dagegen der Serum-Cholesterinspiegel in der Regel normal (ESCAMILLA 1953). Während MANCINI, GARBERI und DE LA BALZE beim Myxödem eine Vermehrung der Serum-Mucoproteine feststellten, fanden MUSTACCHI, PETERMANN und RALL erniedrigte Werte.

Die Menge von thyreotropem Hormon im Serum (gemessen an dem Effekt des Testserums auf die Drüsenzellen in der Schilddrüse der Kaulquappe) hängt unter anderem davon ab, ob das Myxödem primär oder sekundär ist. Beim primären Myxödem ist das Hormon gewöhnlich in vermehrten Mengen vorhanden, da die Hypophyse auf die schlecht oder gar nicht funktionierende Schilddrüse kompensatorisch in erhöhtem Maß einzuwirken sucht (HERTZ und OASTLER; PURVES und GRIESBACH). Allerdings sind die erhaltenen Resultate nicht einheitlich, denn ANDERSEN, ASBOE-HANSEN, QUADE und WICHMANN fanden erhöhte Mengen von thyreotropem Hormon nur in schweren Fällen, bei denen die Haut-Probeexcision Mucin in der Haut ergab, und D'ANGELO u. Mitarb. fanden nur bei zwei unter zehn Patienten hohe Titer. Anscheinend hat auch die Dauer des Myxödems einen Einfluß, denn BAHNER und WEYGAND fanden keine Vermehrung bei Patienten mit primärem Myxödem von langer Dauer, wohl aber bei einem Patienten, bei dem ein zerstörender Schilddrüsenprozeß von relativ kurzer Dauer vorlag. Während aber die Resultate beim primären Myxödem nicht einheitlich sind, findet man beim sekundären Myxödem regelmäßig kein thyreotropes Hormon im Serum (DE ROBERTIS), denn beim sekundären Myxödem besteht ja primär eine Unterfunktion der Hypophyse, dem Bildungsort des thyreotropen Hormons.

Während direkte Laboratoriumsbefunde keine zuverlässige Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Myxödem ermöglichen, ist ein Unterscheiden auf Grund des Ansprechens auf das thyreotrope Hormon oft möglich. Nach einer intramuskulären Injektion von 4 USP-Einheiten von thyreotropem Hormon findet man gewöhnlich einen Anstieg des eiweißgebundenen Jods im Serum und eine gesteigerte Speicherung von intravenös injiziertem radioaktivem Jod in der Schilddrüse bei sekundärem, aber nicht bei primärem Myxödem (BISHOPRIC, GARRETT und NICHOLSON).

Behandlung. Patienten mit primärem Myxödem sprechen, mit Ausnahme von solchen mit endemischem Kretinismus, auf Verabreichung von Schilddrüsenextrakt gut an. Das sekundäre hypophysär bedingte Myxödem wird im allgemeinen auf gleiche Weise behandelt wie das primäre Myxödem. Wenn allerdings Panhypopituitarismus besteht, soll Schilddrüsenhormon nie ohne Nebennierenrindenhormone verabreicht werden, da sonst eine akute Nebenniereninsuffizienz entstehen kann (LABHART).

Es ist ratsam, mit kleinen Dosen von Schilddrüsenextrakt anzufangen, da eine plötzliche Änderung im Grundumsatz psychische sowie Herz- und Kreislaufstörungen hervorrufen kann. Die Dosis soll allmählich zur Optimaldosis gehoben werden. Diese besteht bei Säuglingen bis zu einem Jahr aus etwa 15 mg Schilddrüsenextrakt oral pro Tag; bei Kindern zwischen ein und 3 Jahren aus etwa 30 mg; bei Kindern zwischen 3 und 5 Jahren aus 45—60 mg; und bei Patienten älter als 5 Jahren aus 120—180 mg.

2. Myxoedema circumscriptum praetibiale

Diese Krankheit, die im Jadassohnschen Handbuch nicht erwähnt wird, hat in den letzten Jahrzehnten mit fortschreitender therapeutischer Methodik an Häufigkeit bedeutend zugenommen, denn das Myxoedema circumscriptum tritt nur selten spontan bei der Hyperthyreose auf, sondern fast immer im Anschluß an einen Eingriff an der Schilddrüse. Dies ist die Erklärung dafür, daß das Myxoedema circumscriptum erst im Jahre 1927 von RICHTER als ein wohlumschriebenes Krankheitsbild herausgestellt wurde.

Der erste eindeutige Fall wurde von HEKTOEN im Jahre 1895 beschrieben bei einem Patienten, der an den Folgen einer Hyperthyreose gestorben war. Beim Einschneiden während der Sektion fand er das Hautgewebe über den Schienbeinen mit homogenem, gallertigem, schleimigem Material infiltriert. Zwei weitere klinische Beschreibungen von Fällen lieferten WATSON-WILLIAMS im Jahre 1896 und MORROW im Jahre 1899. In

allen drei Fällen hatte sich das Myxoedema circumscriptum spontan bei bestehender Hyperthyreose entwickelt. (Der gelegentlich zitierte Fall von v. JAKSCH, der im Jahre 1891 veröffentlicht wurde, ist wegen der Kürze der Berichterstattung schwer zu beurteilen. Bei diesem Fall bestand, zusammen mit einer Hyperthyreose, eine Verdickung der unteren Extremitäten, die der Autor als Myxödem auffaßte.)

Kein weiterer Fall wurde bis 1927 veröffentlicht, als RICHTER seinen Fall als „einzig dastehende Beobachtung“ beschrieb. Das „lokale Myxödem“ war hierbei nach halbseitiger Strumektomie aufgetreten. In schneller Reihenfolge kamen dann Veröffentlichungen von KEINING, O'LEARY, PILLSBURY und STOKES, CAROL, ARZT u. a.

Klinisches Bild. Die Hautveränderungen finden sich vorwiegend symmetrisch an den Streckseiten beider Unterschenkel, können aber bis auf die Fußrücken hinunterreichen. Es handelt sich um ziemlich scharf begrenzte, derb-elastische, nicht eindellbare, die Haut mäßig überragende, plattenartige Infiltrate von wachsartiger, bräunlicher oder lividroter Farbe (Abb. 22). Innerhalb der Infil-



Abb. 22. *Myxoedema circumscriptum praetibiale*. Über den Schienbeinen befinden sich unregelmäßige, die Haut leicht überragende Infiltrate. [AMERSBACH, J. C., u. B. KANE: Arch. Derm. Syph. (Chicago) **49**, 415 (1944), Abb. 2]

trate finden sich gelegentlich knotenartige Verdickungen (WODNIANSKY). Die Follikel sind erweitert und oft orangenschalenartig eingezogen. Vielfach findet sich vergrößerter Haarwuchs innerhalb der Hautveränderungen. Gelegentlich kann das Myxoedema circumscriptum die unteren Beine so ausgedehnt ergreifen, daß diese elephantiastisch verdickt sind (MARCHIONINI und JAHN).

Die Dermatose betrifft in der Mehrzahl Frauen im 3. oder 4. Jahrzehnt. Sie besteht immer in Zusammenhang mit einer Hyperthyreose. Meistens entwickelt sie sich mehrere Monate nach einer chirurgischen, aktinischen oder medikamentösen Behandlung der Hyperthyreose und zu einer Zeit, zu der die Hyperthyreose infolge der Behandlung größtenteils in Remission ist (SCHUERMANN; WILE; SCHWARTZ und MADDEN; GOTTRON und KORTING). Manchmal jedoch entwickelt sich das Myxoedema circumscriptum gleichzeitig mit einer Reaktivierung der Hyperthyreose (MARCHIONINI und JAHN; AMERSBACH und KANEE; LANDES; EBERHARTINGER). Gelegentlich hat das Myxoedema circumscriptum seinen Anfang vor jeglichen antithyreotischen Behandlungsmaßnahmen, verschlimmert sich dann aber beträchtlich nach Durchführung der Behandlung (TROTTER und EDEN; VILANOVA und CANADELL). Selten nur findet sich ein ausgesprochenes Myxoedema circumscriptum bei unbehandelter Hyperthyreose (O'LEARY; COHEN; TROTTER und EDEN; WATSON). Sein Auftreten kann dann mit einer Spontanbesserung der Hyperthyreose zusammenfallen (RICHTER 1931).

Die Gründe für die Lokalisierung an den Schienbeinen sind nicht bekannt. Es ist jedoch vielfach darauf hingewiesen worden, daß ein Ödem der Beine, das ja bei Hyperthyreose häufig ist, der Entwicklung des Myxoedema tuberosum vorausging und prädisponierend wirkte (O'LEARY; PILLSBURY und STOKES; INGRAM; ARZT; MARCHIONINI und JAHN).

Fast immer besteht beim Myxoedema circumscriptum ein Exophthalmus. Gewöhnlich ist dieser Exophthalmus schwer und progressiv. Mäßiger Exophthalmus ist bei der Hyperthyreose zwar sehr häufig, aber schwerer, sog. progressiver oder maligner Exophthalmus tritt, wie das Myxoedema circumscriptum, fast immer erst nach Behandlung der Hyperthyreose ein. Der progressive Exophthalmus ist allerdings viel häufiger als das Myxoedema circumscriptum, so daß die Mehrzahl der Fälle von progressivem Exophthalmus kein Myxoedema circumscriptum zeigen.

Der Verlauf des Myxoedema circumscriptum ist äußerst chronisch. Obwohl es für sehr viele Jahre unverändert bestehen kann, findet doch oft allmählich spontane Rückbildung statt (O'LEARY).

Histologisches Bild. Im Gegensatz zum Myxoedema diffusum, bei dem bei Anwendung von routinemäßigen Färbungen, wie Hämatoxylin und Eosin, nur wenig und manchmal kein Mucin histologisch nachgewiesen werden kann, finden sich beim Myxoedema circumscriptum recht große Mengen im Corium, besonders in dessen tieferen Schichten (Abb. 23). Dort findet man Mucin nicht nur als Körnchen und Fäden, sondern auch als recht ausgedehnte, amorphe Ablagerungen, die die Kollagenfasern weit voneinander trennen. Sekundär finden Aufspaltung und schleimige Degeneration der Kollagenfasern statt, die auf diese Weise zerstört werden. Andererseits ist die Zahl der Fibroblasten vermehrt und neu gebildetes Kollagen ist vorhanden. Manche Fibroblasten sind sternförmig und in Mucin eingelagert. Gelegentlich findet man eine Vermehrung der Mastzellen (ASBOE-HANSEN, 1950 II). (Für eine Besprechung histochemischer Färbemethoden s. S. 72.)

GOTTRON und KORTING haben das Vorhandensein von Sperrarterien an der Cutis-Subcutisgrenze bei einem Fall von Myxoedema circumscriptum beschrieben. Als Sperrarterien bezeichnen diese Autoren mittelgroße Gefäße, die zwischen der

Elastica interna und dem Endothel mauerartig angeordnete, relativ große, runde Zellen mit hellem Protoplasma haben. Sie halten diese Sperrarterien für die Lokalisierung des Myxoedema circumscriptum wesentlich verantwortlich, indem sie annehmen, daß die durch die Sperrarterien hervorgerufene Kreislaufverlangsamung in der Endstrombahn eine lokale Hypoxie hervorruft, die die Ablagerung von im Blut kreisenden Mucopolysaccharidkomplexen begünstigt.

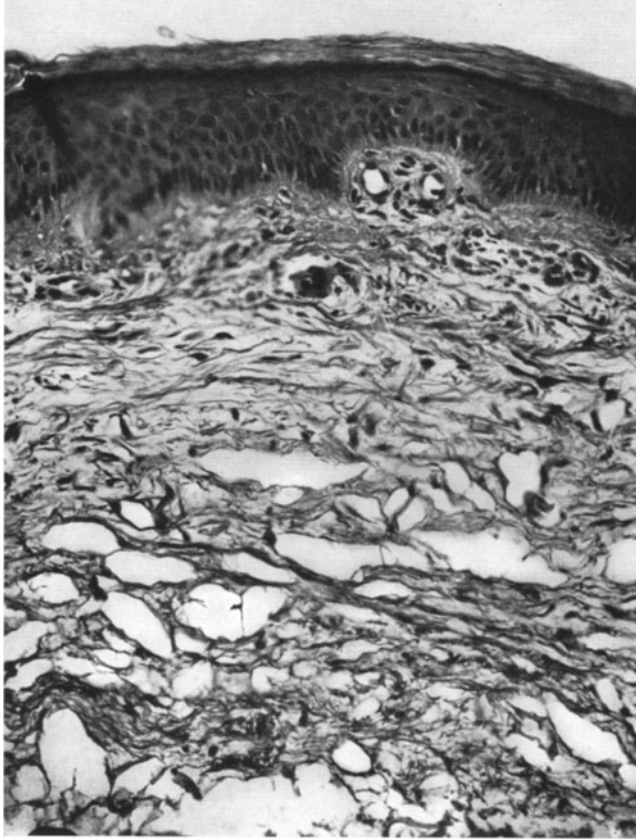


Abb. 23. *Myxoedema circumscriptum praetibiale*. Es sind beträchtliche Mengen von Mucin vorhanden, besonders im unteren Corium, die sowohl die Kollagenbündel als auch die einzelnen Kollagenfasern voneinander trennen. (Die leeren Zwischenräume rühren von dem Schrumpfen des Mucins her; Vergr. 200mal)

Laboratoriumsbefunde. Es ist wahrscheinlich, daß das Myxoedema circumscriptum nicht primär durch die Hyperthyreose hervorgerufen wird, sondern hypophysärer Genese ist. Es kommt gewöhnlich zustande, wenn die überaktive Schilddrüse spontan erlahmt oder künstlich ausgeschaltet wird und Hypophysenvorderlappenhormone, deren Überproduktion normalerweise durch die Schilddrüse inhibiert wird, wie der thyreotrope Faktor, der exophthalmotrope Faktor und der (hypothetische) histiotrope Faktor im Übermaß vorhanden sind. (Siehe auch unter „Regulierung der Mucinmenge in der Haut“, S. 70.) Assays des thyreotropen Faktors im Serum bei Myxoedema circumscriptum liegen anscheinend nicht vor, wohl aber beim progressiven Exophthalmus. Bei letzterem wurden zwar häufig, aber keineswegs immer erhöhte Werte festgestellt. DE ROBERTS fand eine Vermehrung des thyreotropen Faktors im Serum bei vier von vier Patienten mit

progressivem Exophthalmus, D'ANGELO u. Mitarb. bei zwei von acht Patienten, ASBOE-HANSEN, IVERSEN und WICHMANN bei neun von zehn Patienten und PURVES und GRIESBACH bei 28 von 37 Patienten. Daraus geht hervor, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen progressivem Exophthalmus und thyreotropem Faktor nicht besteht. DOBYNS und WILSON haben im Serum von sechs Patienten mit progressivem Exophthalmus das Vorhandensein eines exophthalmotropen Faktors nachgewiesen (s. S. 71).

Der Grundumsatz, der Serumwert für eiweißgebundenes Jod, sowie die radioaktive Jodspeicherung der Schilddrüse hängen von dem Funktionsgrad der Schilddrüse ab. Diese Werte sind vor der Behandlung der Hyperthyreose erhöht. Nach der Behandlung, zu der Zeit, zu der sich das Myxoedema circumscriptum gewöhnlich bildet, können sie erhöht sein (RICHTER 1931; MARCHIONINI und JAHN; LANDES; EBERHARTINGER), normal (SCHUERMANN; WILE; CURTIS, CAWLEY und JOHNWICK; GOTTRON und KORTING) oder subnormal (WODNIANSKY).

Analyse der Serumproteine mittels Elektrophorese durch WODNIANSKY ergab in einem Fall eine Erhöhung des Gamma-Globulins auf 21,5%. Außerdem fand er eine Erhöhung der sauren, bei einem p_H von 4,1 isolierbaren Mucoproteine des Serums und zwar auf 187mg-% (Normalwert um 70 mg-%). Man kann wohl annehmen, daß die Erhöhung der Serum-Mucoproteine sekundär und unspezifisch ist, denn elektrophoretische oder chemische Untersuchungen ergeben oft erhöhte Werte für die Mucoproteine bei recht verschiedenen pathologischen Zuständen, wie Krebs, Pneumonie und chronischem Gelenkrheumatismus (MUSTACCHI, PETERMANN und RALL) sowie bei entzündlichen Hauterkrankungen (LEVER).

Behandlung. Eine interne Behandlung ausschließlich für Myxoedema circumscriptum ist gewöhnlich nicht gerechtfertigt. In Fällen mit gleichzeitig bestehendem progressivem Exophthalmus kann man versuchen, die Hyperaktivität des Hypophysenvorderlappens durch Röntgenbestrahlung der Hypophyse zu unterdrücken (GEDDA und LINDGREN; EBERHARTINGER). Doch ist dies oft ohne Erfolg (FORSEY und ANHALT). Bei akutem, progressivem Exophthalmus ist die Anwendung von ACTH oder Corticosteroiden indiziert, die die entzündlichen Begleiterscheinungen unterdrücken. Bei progressivem Exophthalmus mit Bedrohung des Augenlichtes ist oft operative Behandlung nötig.

In einigen Fällen haben lokale Einspritzungen von Hyaluronidase eine Besserung des Myxoedema circumscriptum herbeigeführt (BLOOM u. Mitarb.; PALITZ und BRUNNER; GRAIS); aber oft tritt kein eindeutiger Erfolg auf (WADDINGTON; BRAUN-FALCO 1954 II). Lokale Injektionen von Hydrocortison allein oder zusammen mit Hyaluronidase erscheinen wirkungsvoller. FORSEY und ANHALT erzielten in einem Fall einen guten Erfolg mit lokalen Injektionen von 25 mg Hydrocortison zwei- bis dreimal die Woche über 6 Monate hin. In einem zweiten Fall waren Injektionen von Hydrocortison allein wirkungslos. Jedoch ergaben kombinierte Injektionen von 25 mg Hydrocortison und von 500 E Hyaluronidase einmal die Woche ein gutes Resultat nach 6 Monaten in dem einen Bein, das so behandelt worden war, nicht aber in dem anderen Bein, so daß die Autoren annehmen, daß das Hydrocortison lokal wirkte. Ebenfalls sah SAVITT mit vier bis acht wöchentlich verabreichten, lokalen Injektionen von 25 oder 50 mg Hydrocortison bei vier Fällen 25—75% Besserung.

3. Normothyreotische Myxodermie

(Lichen myxoedematosus, Skleromyxödem)

Es gibt zwei Formen der normothyreotischen Myxodermie, zwischen denen allerdings Übergänge vorkommen: den Lichen myxoedematosus, gekennzeichnet

durch mehr oder weniger ausgedehnte knötchenförmige Eruptionen, und das Skleromyxödem, bei dem man großflächige Verdickungen der Haut und außerdem eine Aussaat von Knötchen finden.

a) Lichen myxoedematosus

Der erste Fall von Lichen myxoedematosus wurde wohl im Jahre 1910 durch v. LEWTSCHENKOW beschrieben, als „seltener Fall von myxomatöser Hautdegeneration“. Es bestanden am Gesicht, an den Armen und am Oberkörper zahlreiche, dicht beieinander liegende Knötchen, so daß die Haut derb und grobhöckerig war. Die histologische Untersuchung ergab eine Ablagerung von Schleimgewebe im Corium. Die Krankheit hatte akut mit Fieber begonnen. Nach 1½ Monaten trat beträchtliche Besserung ein. Weiterhin beschrieb DÖSSEKKER 1916 einen Fall, bei dem sich neben Knötchen auch große Knoten fanden und an einzelnen Stellen auch diffuse Hautverdickung bestand. Der nächste Fall wurde 1917 von KREIBICH berichtet, der die Schleimnatur der Hautveränderungen allerdings erst später bei einer Nachuntersuchung der Schnitte im Jahre 1927 erkannte. Ferner berichtete TRÝB im Jahre 1923 einen Fall, bei dem sich die Knötchen binnen 8 Monaten ohne Behandlung zurückbildeten. Weitere Fälle stammen von PER und ROSIANSKY, die, wie schon DÖSSEKKER, große Knotenbildungen („bis Pflaumengröße und darüber“) fanden, und von BERNHARDT, NEUMANN, FREUDENTHAL, v. FISCHER, LANGER und PÜRSCHEL, DALTON und SEIDELL, MONTGOMERY und UNDERWOOD, HAMMINGA und KEUNING, TAPPEINER u. a.

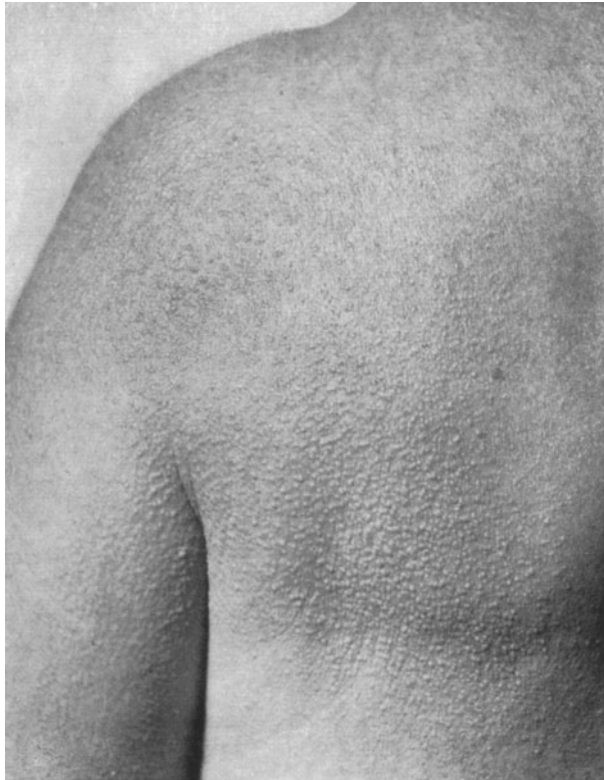


Abb. 24. *Lichen myxoedematosus*. Zahlreiche, dicht beieinander stehende, aber nicht konfluierende Knötchen befinden sich an der Schulter. [MONTGOMERY, H., u. L. J. UNDERWOOD: J. invest. Derm. 20, 213 (1953), Abb. 1b]

Klinisches Bild. Beim Lichen myxoedematosus treten allmählich oder auch plötzlich zahlreiche, dicht beieinander stehende, aber nicht ineinander überfließende Knötchen auf (Abb. 24). Sie haben eine harte Konsistenz und eine blaßrosa oder wächserne Farbtönung. Jucken besteht nur in seltenen Fällen (v. FISCHER). Lineare, kettenförmige oder netzförmige Anordnung der Knötchen wird häufig beobachtet (HAMMINGA und KEUNING). Die Eruption ist gewöhnlich weit ausgebreitet, doch sind vielfach die Arme und das Gesicht am meisten befallen. Obwohl in einigen Fällen die Eruption nach einigen Monaten spontan abheilt, bleibt sie doch in der Mehrzahl der Fälle jahrelang bestehen.

In einigen Fällen wurden nicht nur Knötchen, sondern auch große Knoten beobachtet (DÖSSEKKER; PER und ROSSIANSKY). Außerdem können Übergänge zum Skleromyxödem bestehen, wie in den Fällen von DÖSSEKKER und v. FISCHER, bei denen sich auch Stellen mit diffuser Hautverdickung fanden.

Histologisches Bild. Wie beim Myxoedema circumscriptum findet man Ablagerungen von Mucin, gewöhnlich in reichlichen Mengen. Jedoch ist die Ansammlung nicht so ausgedehnt wie beim Myxoedema circumscriptum: Das Mucin findet sich nur im oberen Corium, und entsprechend den einzelnen Knötchen, auf relativ kleine Bezirke beschränkt (Abb. 25). Daneben findet man oft zahlreiche Fibroblasten und eine Vermehrung des Kollagens.

Bemerkenswert ist, daß v. FISCHER in seinem klinisch recht typischen Fall zwar reichlich Ödemflüssigkeit fand, aber kein Mucin nachweisen konnte.

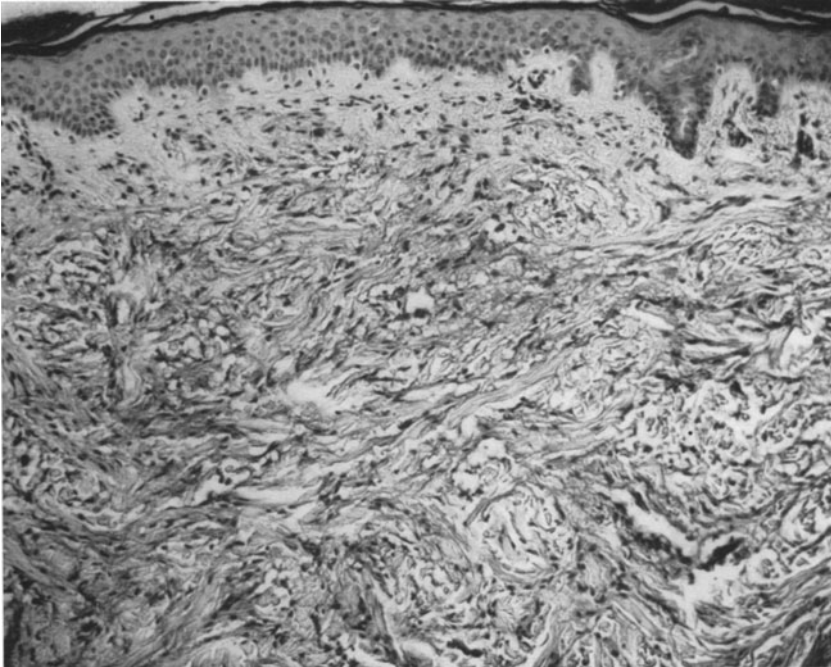


Abb. 25. *Lichen myxoedematosus*. Histologischer Aufbau eines Knötchens. Es findet sich Ablagerung von Mucin. Daneben besteht eine Vermehrung der Fibroblasten. (Vergr. 100 mal)

Inwiefern ein Fall, der von McCUISTION und SCHOCH als Lichen myxoedematosus berichtet wurde, hier eingegliedert werden kann, ist schwer zu entscheiden. Bei diesem Patienten zeigte die Haut weit verbreitete, scharf begrenzte Herde von 1—4 cm Durchmesser, die klinisch einem chronischen diskoiden Lupus erythematodes ähnlich sahen. Bei der Sektion fanden sich außer einer Glomerulitis Ablagerungen von Mucin hauptsächlich in der Haut, aber auch innerhalb der Wände und in der Umgebung der Blutgefäße des Herzens, der Niere, des Pankreas und der Nebennieren.

Laboratoriumsbefunde. Diese sind in Zusammenhang mit den beim Skleromyxoedem erhobenen Befunde besprochen (s. S. 84)

Differentialdiagnose. Große klinische Ähnlichkeit besteht zwischen dem Lichen myxoedematosus und den zwei Fällen von Lichen ruber moniliformis, die KAPOSI im Jahre 1886 und WISE und REIN im Jahre 1936 beschrieben haben. Jedoch fand sich in diesen beiden Fällen bei der histologischen Untersuchung kein Mucin. Da außerdem ein entzündliches Infiltrat bestand, wiesen MONTGOMERY und UNDERWOOD die von MUMFORD und BARBER aufgestellte Hypothese zurück, daß der Lichen ruber moniliformis mit dem Lichen myxoedematosus identisch sei.

Behandlung. Lokale Injektionen von Hyaluronidase haben in mehreren Fällen ein Verschwinden der so behandelten Knötchen hervorgerufen (DALTON und SEIDELL; LANGER und PÜRSCHEL). Da aber meist die Zahl der Knötchen sehr groß ist, hat diese Behandlung keine praktische Bedeutung.

b) Skleromyxödem (ARNDT-GOTTRON)

Die Beschreibung des ersten Falles von Skleromyxödem stammt von DUBREUILH im Jahre 1906 unter der Bezeichnung: Miliäre Fibrome, nachfolgende Sklerodermie. Es bestand eine fast generalisierte Aussaat von kleinen Knötchen, die an den Extremitäten, Schulter und Hals zusammengefloßen waren, aber an anderen Stellen gesondert standen. Auf Grund ihres Zusammenfließens bestand diffuse Verhärtung der Haut wie bei der Sklerodermie. Die Finger hatten den Anblick von Sklerodaktylie. Das Gesicht war starr und der Mund konnte nur mit Schwierigkeit geöffnet werden. Es bestanden keine Schleimhautveränderungen. Histologisch wurde eine Vermehrung von fibrösem Gewebe und ein Rundzelleninfiltrat, aber kein Schleim festgestellt. 2 Jahre später beschrieb REITMANN einen ähnlichen Fall als „eigenartige, der Sklerodermie nahe-stehende Affektion“. In diesem Fall zeigte auch die Mundschleimhaut fibrotische Verdickungen. Die histologische Untersuchung ergab Einlagerung von Mucin. Gleichfalls beschrieben BUTLER und LAYMON im Jahre 1937 einen Fall unter der Diagnose Sklerodermie mit Knötchen. Sie erwähnten bei ihren histologischen Untersuchungen keine Mucinablagerungen. Bei einer Nachuntersuchung des histologischen Materials fanden MONTGOMERY und UNDERWOOD mengenhaft Mucin.

Die Bezeichnung Skleromyxödem hat, GOTTRON (1954) zufolge, ARNDT erstmalig für einen in den zwanziger Jahren in der Berliner Klinik beobachteten Fall in Vorschlag gebracht. H. FREUND vertrat diese Diagnose für einen von GALEWSKY auf dem Kopenhagener Kongreß im Jahre 1930 demonstrierten Fall. GOTTRON (1954) beschrieb ausführlich das klinische Bild des Skleromyxödems. Weitere Fälle sind von GOUGEROT und CARTEAUD, MONTGOMERY und UNDERWOOD (Fall 1 und 2), MILLER und MOPPER, KONRAD und WINKLER sowie KEINING und BRAUN-FALCO mitgeteilt worden.

Klinisches Bild. Beim Skleromyxödem findet man neben einer generalisierten Knötchenaussaat, welche diese Krankheit mit dem Lichen myxoedematosus gemeinsam hat, eine ausgedehnte, flächenhafte Hautverdickung (Abb. 26). Die verdickte Haut ist auf der Unterlage gewöhnlich gut verschieblich. Sie erscheint, besonders in der Nähe der Gelenke zu weit, so daß es dort zu groben Faltenbildungen kommt (Abb. 27). Die Verdickung, Erweiterung und leichte Verschieblichkeit der Haut unterscheidet das Skleromyxödem von der Sklerodermie, bei der die Haut stärker verhärtet, zu eng und auf der Unterlage kaum verschieblich ist. Die dickhäutigen Hautanteile erscheinen beim Skleromyxödem oft bräunlich pigmentiert. Die Knötchen finden sich sowohl innerhalb als auch außerhalb der dickhäutigen Bezirke (Abb. 28). Sie sind vielfach, wie beim Lichen myxoedematosus, kettenförmig aneinandergereiht.



Abb. 26. Skleromyxödem. Dickhäutigkeit des Gesichtes. [GOTTRON, H. A.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **199**, 71 (1954), Abb. 6]

Die flächenhafte Dickhäutigkeit findet sich vornehmlich im Gesicht und im Bereich der Extremitäten, aber oft auch im oberen Anteil des Rückens und am



Abb. 27. *Skleromyxödem*. Dickhäutigkeit mit grober Faltenbildung. [GOTTRON, H. A.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **199**, 71 (1954), Abb. 1]

Gesäß. Das Gesicht weist Vergrößerung der natürlichen Falten auf und die Lippen sind verdickt. Es besteht oft mimische Starre und das Öffnen des Mundes ist eingeschränkt. Auch die Haut- und Fingerrücken sind oft dickhäutig, wobei die Finger eine wurstförmige Gestaltung haben können (GOTTRON). Bei längerem Bestand allerdings kann schließlich die Haut im Gesicht und über den Fingern eng und straff anliegend werden, wie bei der Sklerodermie (DUBREUILH; MONTGOMERY und UNDERWOOD; KONRAD und WINKLER). In KONRAD und WINKLERs Fall war außerdem nach längerem Bestand durch Rückbildung der Schleimablagerungen eine Schrumpfung der Haut der Extremitäten mit Kontrakturstellung der Ellbogen eingetreten.

Der Verlauf der Krankheit ist äußerst chronisch. Ein tödlicher Ausgang ist bisher nicht beschrieben worden, aber nur wenige der Fälle standen lang genug unter Beobachtung. Anscheinend heilt die Krankheit nicht mit einer restitutio ad integrum ab. Entweder

bleibt die Dickhäutigkeit jahrelang bestehen oder eine allmähliche Schrumpfung setzt ein. Einer der zwei von MONTGOMERY und UNDERWOOD beschriebenen



Abb. 28. *Skleromyxödem*. Es bestehen sowohl flächenhafte Verdickung als auch Knötchenbildung. [GOTTRON, H. A.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **199**, 71 (1954), Abb. 5]

Patienten starb, unabhängig vom Skleromyxödem, infolge hohen Blutdrucks und Herzschwäche. Die Sektion ergab keine Schleimablagerungen außerhalb der Haut.

Histologisches Bild. In der flächenhaft verdickten Haut findet man Mucinablagerungen in Form eines Horizontalbandes im oberen Corium (Abb. 29),

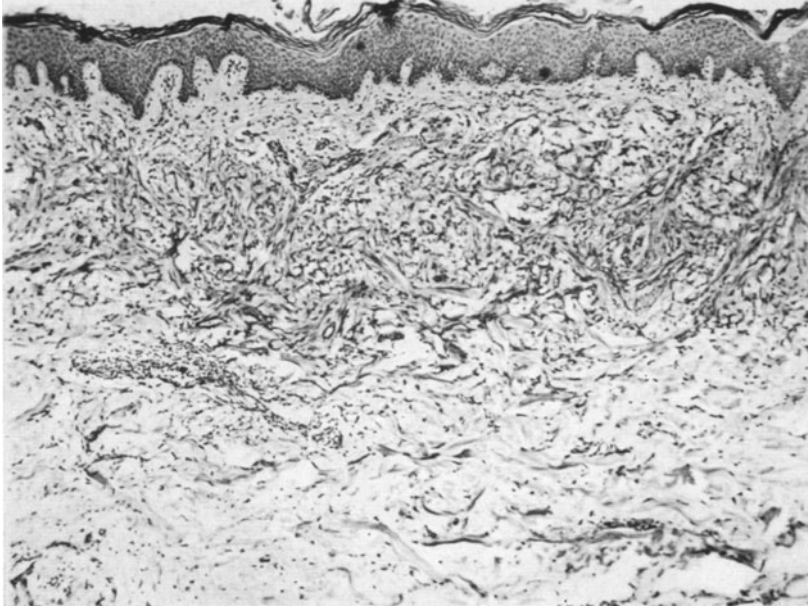


Abb. 29. *Skleromyxödem*. Aus flächenhaft verdickter Haut. Horizontale, bandförmige Ablagerung von Mucin im oberen Cutisdrittel, in der Umgebung des oberen Gefäßplexus. Papillarkörper frei. (Kresylechtviolett; Vergr. 50mal.) [GOTTRON, H. A.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **199**, 71 (1954), Abb. 9]

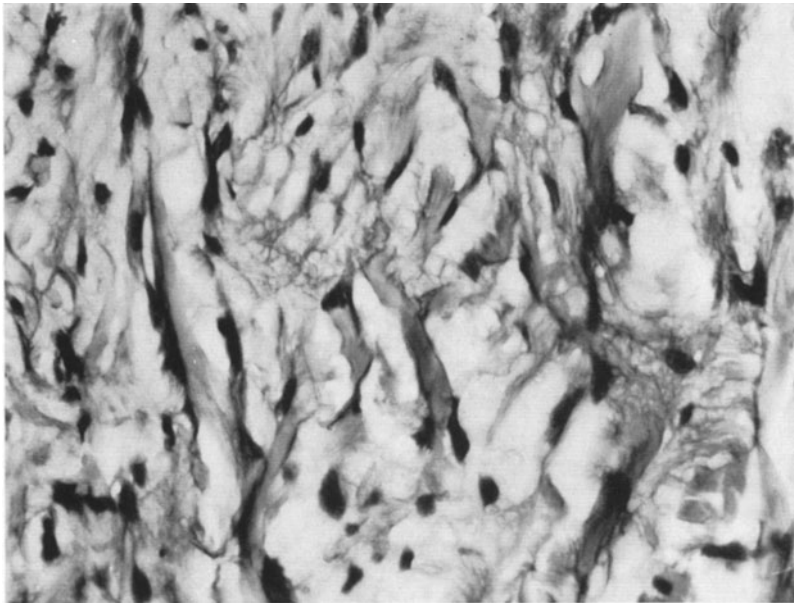


Abb. 30. *Skleromyxödem*. Dasselbe Präparat wie Abb. 29; Vergr. 380mal. Einzelne, weit auseinandergedrängte kollagene Faserbündel sind erkennbar. Dazwischen liegt eine amorphe bis gespinnartige, metachromasiegebende Substanz. Bindegewebszellen vermehrt, zum Teil sternförmig in Verbindung mit feinfibrillären Ausläufern. [GOTTRON, H. A.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **199**, 71 (1954), Abb. 10]

während in den kleinknotigen Veränderungen die Ablagerungen als ziemlich gut umschriebene Herde oft in vertikaler Anordnung vorhanden sind (GOTTRON). Zusätzlich findet sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Fibrose mit Vermehrung der Bindegewebskerne (Abb. 30). Die Vermehrung der Bindegewebskerne kann

so ausgesprochen sein, daß, wie in BUTLER und LAYMONS Fall, Ähnlichkeit mit einem Fibrosarkom besteht. In manchen Fällen findet sich ein mäßiges Zellinfiltrat von Lymphocyten, Mastzellen, Neutrophilen und Plasmazellen (BUTLER und LAYMON). Von KEINING und BRAUN-FALCO wurde auch eine Atrophie der Haare, Talgdrüsen und Schweißdrüsen beobachtet.

Gefäßveränderungen fehlen gewöhnlich (KONRAD und WINKLER). Jedoch beobachteten GOTTRON sowie KEINING und BRAUN-FALCO an den Arterien eine Verdickung der Intima. Die letzteren Autoren fanden außerdem eine intensiv rote Anfärbung der Gefäßwände dieser Arterien mit der PAS-Darstellung.

Differentialdiagnose. Eine Verwechslung des Skleromyxödems mit der progressiven Sklerodermie erfolgte nur, solange das Krankheitsbild des Skleromyxödems nicht bekannt war. Wie GOTTRON betont, ist die Haut beim Skleromyxödem mehr verdickt als verhärtet und, jedenfalls im Frühstadium, eher zu weit als zu eng. Auch ist sie gegen die Unterlage, im Gegensatz zur Sklerodermie, gut verschieblich. Ferner erleichtern das Vorhandensein von unzähligen Knötchen und der histologische Nachweis von Schleim die Unterscheidung der beiden Krankheiten.

Behandlung. Eine wirksame Behandlung gibt es nicht.

Laboratoriumsbefunde bei Lichen myxoedematosus und bei Skleromyxödem. Wie schon festgestellt, ergibt sich bei diesen beiden Erkrankungen kein Anhalt für eine Schilddrüsenerkrankung. Die Erhöhung des Grundumsatzes, die MONTGOMERY und UNDERWOOD bei einem Fall von Skleromyxödem und TAPPEINER bei einem Fall von Lichen myxoedematosus feststellten, kann in Hinsicht des Fehlens anderer Laboratoriumsanzeichen von Schilddrüsenerkrankung in MONTGOMERYs Fall als eine Folge des Erythems und des damit verbundenen Wärmeverlustes angesehen werden und in TAPPEINERs Fall, bei dem auch eine Lebercirrhose bestand, als „Symptom einer chronisch konsumierenden Krankheit“.

Elektrophoretische Untersuchungen ergaben ein normales Diagramm in GOTTRONS Fall, eine leichte Erhöhung des Gamma-Globulins in DALTON und SEIDELs Fall, und eine starke Erhöhung des Gamma-Globulins in den Fällen von LANGER und PÜRSCHEL (28% der Gesamtproteine), v. FISCHER (30%), TAPPEINER (38%) und KEINING und BRAUN-FALCO (38%). Sowohl v. FISCHER als auch TAPPEINER, und KEINING und BRAUN-FALCO nehmen an, daß die Erhöhung des Gamma-Globulins durch einen Leberschaden verursacht sei und daß möglicherweise ein Leberschaden dem Lichen myxoedematosus bzw. dem Skleromyxödem zugrunde liege. Andererseits erscheint es durchaus möglich, daß die Erhöhung des Gamma-Globulins durch das chronische Hautleiden verursacht ist.

TAPPEINER fand ferner in seinem Fall von Lichen myxoedematosus eine Vermehrung der Mucoproteine im Serum auf 121 mg-%, gegenüber einem Normalwert bis zu 70 mg-%. Da in seinem Fall außer dieser Vermehrung der Mucoproteine auch eine durch Mucinablagerungen hervorgerufene Verengung der Arterien im tieferen Gefäßplexus der Haut bestand, nahm er gemäß der Gottronischen Anschauung an (s. unter Myxoedema circumscriptum), daß Gefäßveränderungen die Voraussetzung für die Entstehung der Hautveränderungen seien.

4. Scleroedema adultorum

Das Krankheitsbild des Sklerödems ist von EHRMANN und BRÜNAUER bezüglich der Hauterscheinungen recht erschöpfend dargestellt worden, so daß nur wenig hinzuzufügen ist. Von anderen Organen erwähnen diese Autoren allerdings nur die Skelettmuskulatur und die Zunge. Es ist jedoch seitdem bekannt geworden, daß das Sklerödem auch Erscheinungen an inneren Organen hervor-

rufen kann. Selbst ein Todesfall ist beschrieben worden (LEINWAND). Auch ist die Ödemsubstanz histochemisch eingehender untersucht worden. In der Behandlung sind keine wesentliche Fortschritte zu verzeichnen.

Klinisches Bild. Wie schon EHRMANN und BRÜNAUER feststellten, fanden auch nachfolgende Beobachter, daß dem Sklerödem gewöhnlich eine Infektionskrankheit vorausgeht. BRAUN-FALCO (1952) stellte in einer 88 Fälle einschließenden Übersicht fest, daß nur bei elf Fällen keine vorhergehende Krankheit bestand. Grippeartige Infektion (22 Fälle), Erkältung (sechs Fälle), Tonsillitis (zwölf Fälle) und Scharlach (acht Fälle) waren die häufigsten Vorkrankheiten. Schon EHRMANN und BRÜNAUER bemerkten, daß die Krankheit nicht immer binnen einiger Monate abklingt. So stellte EPSTEIN (1938) fest, daß bei seinen zwei Patienten 5 bis 6 Jahre vergingen, bevor sie eine normale Tätigkeit ausüben konnten. Ein Patient von O'LEARY, WAISMAN und HARRISON zeigte nach 2½ Jahren keine Besserung und bei einem Patienten von VALLEE war nach 4 Jahren nur geringe Besserung vorhanden. LEINWANDs Patientin zeigte allmähliche Verschlimmerung und starb an der Krankheit nach 6 Jahren. Auch die Neigung zu Rezidiven, die schon EHRMANN und BRÜNAUER bei zwei Fällen berichtet hatten, ist weiterhin beobachtet worden. Die Zeit zwischen den Rezidiven kann recht lang sein und betrug bei den zwei Fällen von EPSTEIN (1932) 16 bzw. 27 Jahre, bei einem Fall von O'LEARY u. Mitarb. 20 Jahre, und bei KEINING und DORNERs Fall 40 Jahre. Die letztere Patientin hatte nach diesem langen Intervall kurz nacheinander vier Rezidive (BRAUN-FALCO 1952).

Obwohl, wie schon EHRMANN und BRÜNAUER betonen, die Haut gewöhnlich eher verhärtet als geschwollen ist, kann auf Grund von ausgedehnter Mitbeteiligung des subcutanen Fettes eine erhebliche ödemartige Schwellung vorliegen, die auf Druck keine Dellenbildung zeigt. Dabei können die Patienten stark an Gewicht zunehmen. Die Gewichtszunahme betrug bei einem der Patienten von VALLEE 15 Pfund. Die gelegentliche Beteiligung der Augenlider war schon EHRMANN und BRÜNAUER bekannt; aber auch die Bindehaut kann geschwollen sein, wobei die Schwellung der bulbären Bindehaut scharf an der Hornhaut abgegrenzt ist (VALLEE; BREININ).

Befall innerer Organe. Beteiligung der Skelettmuskulatur und der Zunge sind schon von EHRMANN und BRÜNAUER erwähnt worden. Beteiligung der Skelettmuskulatur kann Muskelschwäche (KIRCHER), sowie Dyspnoe auf Grund von Bewegungseinschränkung der Muskulatur (O'LEARY u. Mitarb.) und Schmerzhaftigkeit (LEINWAND) verursachen. Schwellung der Zunge führt zu Schwierigkeiten im Kauen (FRANK). Symmetrische Vergrößerung der Parotis wurde von MADISON beobachtet. Gelegentlich bestehende Schluckbeschwerden und Heiserkeit lassen auf Mitbeteiligung des Pharynx und Larynx schließen (O'LEARY u. Mitarb.; VALLEE).

Flüssigkeitsergüsse in die Pleura und das Pericardium wurden erstmalig von VALLEE im Jahre 1946 beschrieben und veranlaßten ihn, das Sklerödem als eine Allgemeinerkrankung zu bezeichnen. Sie sind seitdem auch von BREININ und LEINWAND beobachtet worden. Sie verschwinden von selbst, wenn die Krankheit sich bessert (VALLEE).

In einem Fall, von LEINWAND beschrieben, führte das Sklerödem nach 6jährigem Bestehen unter allmählicher Verschlimmerung des Zustandes zum Tode. Bei der Sektion fanden sich Effusionen in den Pleural-, Perikardial- und Peritonealräumen, sowie Ödem und eine eigenartige gummiartige Konsistenz vieler innerer Organe, besonders des Herzens, der Leber und der Milz. Die Tatsache, daß Mucinablagerungen in diesen Organen nicht nachgewiesen werden konnten, führte LEINWAND auf die Methode der Fixierung zurück.

Histopathologie. Die Einreihung des Sklerödems unter die Mucinosen beruht auf der Tatsache, daß die Ödemsubstanz schleimartiger Natur ist. Dies wurde, wie schon EHRMANN und BRÜNAUER berichten, zuerst von H. FREUND festgestellt. Er fand, daß sich die Ödemsubstanz, die sich in den lückenartigen Räumen zwischen den kollagenen Bündeln befindet, zwar mit Kresylviolett metachromatisch färbte, aber keine Färbung mit Mucicarmin ergab. Diese Metachromasie wurde allerdings seither nur von wenigen Beobachtern bestätigt, unter anderem von GOTTRON (1940), VALLEE und von BRAUN-FALCO (1952). Der Grund, daß gewöhnlich keine Metachromasie der Ödemflüssigkeit festgestellt wurde (SWEITZER und LAYMON; SCHNITZER), liegt darin, daß es sich bei der metachromatisch färbenden Substanz hauptsächlich um Hyaluronsäure handelt, die wasserlöslich ist und unter Verwendung der üblichen wäßrigen Fixationsmittel, wie z. B. Formalin, aus dem Gewebe unter Hinterlassung von Lückenbildung herausgelöst wird. BRAUN-FALCO (1952) färbte daher unfixierte Gefrierschnitte mit einer 1/2%igen Toluidinblaulösung über 15 min. Dabei ergab sich eine deutliche Metachromasie im Sinne einer diffusen Rot-Violett-färbung der Bindegewebsanteile. Nach Bebrütung unfixierter Schnittpräparate über 18 Std mit Hyaluronidase bestand bei der Färbung mit Toluidinblaulösung keine metachromatische Färbung mehr. BRAUN-FALCO schloß daraus, daß es sich beim Sklerödem um eine physikochemische Modifikation der interstitiellen Grundsubstanz handelt, die mit einer Vermehrung der Hyaluronsäure einhergeht. Die dadurch erhöhte Viscosität der interstitiellen Grundsubstanz ruft die Verhärtung hervor, während das erhöhte Wasserbindungsvermögen das Ödem verursacht.

Laboratoriumsbefunde. Nur wenige abnormale Laboratoriumsbefunde liegen vor. KIRCHER fand eine Bluteosinophilie, die bis zu 11% betrug. LEINWAND fand eine Erhöhung der Serum-Globuline. In seinem Fall, der tödlich verlief, betrug das Serum-Albumin 3,5 g und das Serum-Globulin 4,4 g pro 100 cm³ Serum. O'LEARY u. Mitarb. stellten bei einem Patienten mit Muskelbefall eine wesentlich erhöhte Kreatin-Ausscheidung im Urin fest, die bis zu 400 mg in 24 Std betrug.

Behandlung. Meistens sind Behandlungserfolge fruchtlos geblieben. Das Versagen von Schilddrüsenhormontherapie ist vielfach betont worden (O'LEARY u. Mitarb.; SWEITZER und LAYMON; VALLEE). Das häufige Auftreten des Sklerödems nach akuten Infektionskrankheiten bewog KEINING und DORNER bei einem Falle Penicillin zu verwenden. Bei täglicher Applikation von 200 000—300 000 IE Depot-Penicillin über 4 Wochen hin trat allmähliche Abheilung ein. Allerdings beobachtete BLAICH in zwei Fällen keine Besserung durch Penicillin. So ist wohl kaum regelmäßige Besserung durch Penicillin zu erwarten. Bisher ist noch kein Bericht in der Literatur über Behandlung des Sklerödems mit ACTH oder den Corticosteroiden erschienen, obwohl MADISON sowie PILLSBURY, SHELLEY und KLIGMAN annehmen, daß es erfolgreich sein könnte.

B. Ablagerung von Lipoiden

Auf dem Gebiet der Lipoidosen hat sich seit deren Beschreibung durch E. URBACH im Jadassohnschen Handbuch im Jahre 1932 sehr viel geändert und manche damals bestehenden Widersprüche haben sich geklärt. Vor allem ist es jetzt seit den im Jahre 1938 erschienenen Arbeiten von THANNHAUSER und MAGENDANTZ und von MONTGOMERY und OSTERBERG klar, daß die systemischen Lipoidosen in zwei große Gruppen fallen, solche mit erhöhtem Serumlipoidspiegel und solche mit normalem Serumlipoidspiegel. Sodann gibt es noch eine dritte Gruppe, ebenfalls mit normalem Serumlipoidspiegel, nämlich die lokalen Lipoidosen, bei denen die Lipoidablagerungen auf die Haut beschränkt sind.

I. Systemische Lipidosen mit erhöhten Serumlipoidwerten

Unter den systemischen Lipoiden mit erhöhten Serumlipoidwerten kommen zwei Arten vor (ein Unterschied, der zu URBACHs Zeiten noch nicht bekannt war): solche mit Hypercholesterinämie und solche mit Hyperlipämie. Bei Hypercholesterinämie sind nur das Cholesterin und die Phospholipide erhöht, während bei Hyperlipämie auch das Neutralfett erhöht ist. Bei Hypercholesterinämie ist das Blutserum klar, während es bei Hyperlipämie wegen des Vorhandenseins vieler Chylomikra trübe ist. Sowohl die Hypercholesterinämie als auch die Hyperlipämie können primär oder sekundär auftreten, so daß die folgende Einteilung möglich ist:

1. Primäre Hypercholesterinämie (primäre hypercholesterinämische Xanthomatose).
2. Sekundäre Hypercholesterinämie (bei biliärer Cirrhose und Myxödem).
3. Idiopathische Hyperlipämie (primäre hyperlipämische Xanthomatose).
4. Sekundäre Hyperlipämie (bei Diabetes mellitus, Glykogenspeicherkrankheit, Nephrose und Niemann-Pickscher Krankheit).

Zustand und Transport der Lipide im Serum

Die einzige Methode zur Bestimmung der Serumlipide, die es zu URBACHs Zeiten gab, war die chemische Analyse. Obwohl diese Methode für den klinischen Bedarf immer noch die wichtigste ist, trägt sie nur wenig zum Verstehen des Transportes der Lipide im Serum bei; denn bei der chemischen Analyse werden die Lipid-Proteinkomplexe, als die die Lipide im Blutserum vorhanden sind, aufgespalten.

Chemische Analyse. Mit Hilfe von chemischen Analysen kann man die Werte für Gesamtcholesterin, Cholesterinester, lipoidgebundenen Phosphor und die Gesamtfettsäuren bestimmen. Aus dem lipoidgebundenen Phosphor berechnet man die Phospholipide dadurch, daß man den erhaltenen Wert mit 25 multipliziert. Das Neutralfett errechnet man nach PETERS und MAN, indem man von den Gesamtfettsäuren die im Cholesterinester und den Phospholipiden enthaltenen Fettsäuren abzieht. Die folgenden sind die Normalwerte im Serum (nach mindestens 12 Std ohne Nahrungseinnahme):

Gesamt-Cholesterin: 160—290 mg/100 cm³ mit der Methode von BLOOR; 140—270 mg/100 cm³ mit der Methode von SCHOENHEIMER und SPERRY.

Cholesterin-Ester: 120—200 mg/100 cm³ (BLOOR); 100—170 mg (SCHOENHEIMER und SPERRY). Normalerweise sind 55—70% des Cholesterins in esterifiziertem Zustand vorhanden.

Phospholipide: 160—310 mg/100 cm³.

Gesamtfettsäuren: 190—450 mg/100 cm³.

Neutralfett: 0—300 mg/100 cm³.

Die Bestimmung des Grades der Trübung ist von Bedeutung nicht nur für eine schnelle Unterscheidung der Hyperlipämie von der Hypercholesterinämie sondern auch als Maßstab für die Stärke der Hyperlipämie. Die Methode von GEYER, MANN und STARE ergibt Normalwerte von 1—5 E.

Chemische Fraktionierung der Lipoproteine. COHN und seine Mitarbeiter haben eine Methode der Trennung („Fraktionierung“) der Serumproteine entwickelt, mit deren Hilfe es möglich ist, die beiden Gruppen von Lipoproteinen, die fast alle Serumlipide enthalten, die Alpha-Lipoproteine und Beta-Lipoproteine voneinander zu trennen. Diese Methode, die von LEVER, GURD u. Mitarb. in eine Mikroanalyse ausgearbeitet worden ist, die nur 5 cm³ Plasma erfordert,

erlaubt die quantitative Analyse des Cholesterins, der Phospholipide und des Neutralfettes in den Alpha-Lipoproteinen und Beta-Lipoproteinen. Im Durchschnitt findet man bei normalen Personen in den Alpha-Lipoproteinen (enthalten in Fraktion IV + V) 27% des Cholesterins und 47% der Phospholipide, während in den Beta-Lipoproteinen (enthalten in Fraktion I + II + III) 73% des Cholesterins, 53% der Phospholipide und alles Neutralfett vorhanden sind.

Elektrophoretische Analyse. Die elektrophoretische Analyse beruht auf dem Prinzip, daß verschiedene Proteingruppen in einem elektrischen Feld mit verschiedener Geschwindigkeit wandern. Es ist aber keineswegs so, daß Proteine, die mit derselben Geschwindigkeit wandern, eine chemische Einheit darstellen. Auf Grund dieser Tatsache ist die freie oder Tiselius-Elektrophorese von beschränktem Werte, da sich die Alpha- und Beta-Lipoproteine zusammen mit anderen Proteinen in dem Alpha-1-Gipfel, bzw. in dem Beta-1-Gipfel befinden. Normalwerte für den Alpha-1-Gipfel des Tiselius-Diagramms sind 4—8% des Gesamtproteins (Durchschnitt 5%) und für den Beta-1-Gipfel 10—15% (Durchschnitt 13%).

Die Papierelektrophorese erlaubt spezielle Färbung des Papierstreifens, nachdem die elektrophoretische Wanderung der Proteine beendet ist. Man kann mit Amidoschwarz für den Nachweis der Proteine und mit Sudanschwarz für den Nachweis der Lipide anfärben (SWAHN; HERBST, LEVER und HURLEY, Teil VI). Das Lipoiddiagramm eines Nüchternserums zeigt zwei Streifen, einen nur schwach gefärbten Streifen in der Alpha-1-Position und einen tief gefärbten Streifen in der Beta-Position. Bei colorimetrischer Messung ergibt sich, daß 70—80% der Lipide sich im Beta-Lipoidstreifen befinden.

Ultrazentrifugale Analyse. Die Beta-Lipoproteine, die große Unterschiede in ihrem spezifischen Gewicht zeigen, können mit Hilfe der ultrazentrifugalen Flotierung in verschiedene Klassen eingeteilt werden. Alle Lipide im Serum sind mit Proteinen verbunden und werden auf diese Weise in Lösung oder Suspension gehalten. Jedoch bestehen große Unterschiede in dem Mengenverhältnis, in dem Lipide und Proteine miteinander verbunden sind. An dem einen Ende der Skala befinden sich die Chylomikra. Diese sind recht große Aggregate mit einem Durchmesser von mehr als einem halben Mikron. Sie bestehen hauptsächlich aus Neutralfett und enthalten nur sehr wenig Cholesterin, Phospholipide und Protein. Dann kommen die triglyceridhaltenden Beta-Lipoproteine („Lipomikra“), die weniger als ein halbes Mikron messen. Sie enthalten außer Neutralfett beträchtliche Mengen von Cholesterin und Phospholipiden und mäßige Mengen von Protein. An dem anderen Ende der Skala finden sich die nichttriglyceridhaltenden Beta-Lipoproteine, die Cholesterin, Phospholipide und beträchtliche Mengen von Protein enthalten.

In der Ultrazentrifuge wandern (bei einer Geschwindigkeit von 52000 U/min [140000 g] in einer Pufferlösung mit einem spezifischen Gewicht von 1,063) die Chylomikra, die triglyceridhaltenden Beta-Lipoproteine und die nichttriglyceridhaltenden Beta-Lipoproteine mit verschiedenen Geschwindigkeiten zur Oberfläche. Wenn photographische Aufnahmen zu bestimmten Zeiten während der Zentrifugierung gemacht werden, kann man von den auf diese Weise erhaltenen Diagrammen die einzelnen Lipoidklassen recht genau bestimmen. Die Schnelligkeit des Wanderns oder Flotierens wird in Svedberg-Einheiten des Flotierens oder S_f -Einheiten ausgedrückt. Die nichttriglyceridhaltenden Lipoproteine wandern oder flotieren wegen ihres recht großen spezifischen Gewichtes am langsamsten zur Oberfläche und machen die S_f -Klassen 1—17 aus. Die triglyceridhaltigen Lipoproteine wandern schneller und machen die S_f -Klassen 18—400 aus, und die Chylomikra, die am schnellsten zur Oberfläche wandern, machen die

S_f -Klassen 400—40000 aus. Gemessen werden gewöhnlich die folgenden S_f -Klassen: 1—10, 12—20, 30—70 und 100—400. Bei nüchternen Normalpersonen sind die Lipoproteine hauptsächlich in der S_f 1—10-Klasse vorhanden. GOFMAN, RUBIN, MCGINLEY und JONES fanden als Normalwerte für die Lipoproteine in der S_f 1—10-Klasse 276 bis 364 mg/100 cm³ Serum; in der S_f 12—20-Klasse 41 bis 90 mg/100 cm³; in der S_f 20—100-Klasse 69 bis 109 mg/100 cm³; und in der S_f 100—400-Klasse 37 bis 83 mg/100 cm³.

Fettklärungsmechanismus. Nach einer fetthaltigen Mahlzeit ist das Blutserum wegen des Vorhandenseins zahlreicher Chylomikra trübe, und es findet sich bei ultrazentrifugaler Analyse eine Vermehrung der S_f -Klassen über 60 (JONES u. Mitarb.). Im Laufe einiger Stunden klärt sich das Serum wieder. Dabei spielen zwei Faktoren eine Rolle. Erstens findet eine stufenweise Umwandlung der hohen zu den nächst niederen S_f -Klassen statt (GITTLIN und CORNWELL) und zweitens passieren intakte Chylomikra die Capillarwände und treten in das Gewebe ein, besonders in die Leber, die Skelet- und Herzmuskulatur und das Fettgewebe (BRAGDON und GORDON).

Die Umwandlung der hohen zu den niederen S_f -Klassen kommt durch die Einwirkung des Klärungsfaktors zustande, eines Enzyms, das eine Spaltung der in den Chylomikra enthaltenen Triglyceride in freie Fettsäuren und Glycerin hervorruft, eine sog. Lipolyse. Hauptsächlich Serum-Albumin aber auch die Alpha- und Beta-Lipoproteine dienen als Acceptoren für die Fettsäuren, die durch die Einwirkung des Klärungsfaktors freigesetzt werden (GORDON u. Mitarb.). Der Klärungsfaktor kommt im Blutserum in großen Mengen nach einer Injektion von Heparin vor. Aber ohne Heparininjektion ist er im menschlichen Serum, selbst während der postalimentären Hyperlipämie, nur schwer nachweisbar. ROBINSON u. Mitarb. haben jedoch kleine Mengen in postalimentär hyperlipämischem menschlichem Blut gefunden. KORN hat das Vorhandensein einer Lipoprotein-Lipase, die nach Zufügung von Serum die Eigenschaften des Klärungsfaktors hat, in mehreren Organen, besonders im Herzen und im Fettgewebe, nachgewiesen. Es ist daher möglich, daß die Injektion von Heparin ein Übertreten von Klärungsfaktor aus dem Gewebe in das Blut hervorruft. Es steht noch nicht völlig fest, obwohl es wahrscheinlich ist, daß Heparin der Faktor ist, der unter physiologischen Bedingungen den Anstoß zur Ausscheidung von Klärungsfaktor in das Blut gibt. Die kleinen Mengen von Klärungsfaktor, die selbst nach einer fetthaltigen Mahlzeit im Serum nachweisbar sind, machen es wahrscheinlich, daß die durch den Klärungsfaktor hervorgerufene Lipolyse nur zu einem Teil für das Verschwinden der Triglyceride aus dem Blutstrom verantwortlich ist.

Das Übertreten von intakten Chylomikra vom Blutstrom in das Gewebe erscheint dadurch wahrscheinlich, daß nach einer fetthaltigen Mahlzeit Chylomikra in den Lymphbahnen der Leber nachweisbar sind. Außerdem konnte mittels Perfusion der freigelegten Leber nachgewiesen werden, daß die Leber aus Chylomikra Triglyceridfettsäuren sowohl aufnehmen als auch oxydieren kann (MORRIS und FRENCH).

Wie jedes Enzymsystem hat auch das Klärungsfaktor-Enzym einen Inhibitor. HOLLETT und MENG haben kleine Mengen eines Inhibitors der Klärungsreaktion in normalem menschlichen Blutserum nachgewiesen. KLEIN, LEVER und FEKETE haben einen Klärungsfaktor-Inhibitor in menschlichen Geweben gefunden, besonders in Milz, Niere und Leber, und FEKETE u. Mitarb. haben einen solchen in Leukocyten und Blutplättchen nachgewiesen.

Für die Untersuchung der *Wirkung des Klärungsfaktors auf die Serumlipoproteine* können optische, chemische, elektrophoretische und ultrazentrifugale Bestimmungen durchgeführt

werden. Man verwendet für diese Untersuchungen das Serum einer alimentär hyperlipämischen Person, der, um den Klärungsfaktor zu stimulieren, kurz vor der Blutentnahme 50—100 mg Heparin intravenös injiziert worden waren. Bei optischen Bestimmungen im Spektrophotometer kann man dann eine allmählich zunehmende Aufhellung des milchigen Serums feststellen und messen (GROSSMAN). Chemisch kann man einen allmählichen Anstieg in der Menge von freien Fettsäuren und von Glycerin feststellen, eine Folge der Spaltung von Triglyceriden (Lipolyse). Messungen mittels Papierelektrophorese ergeben im Vergleich mit Serum, das vor der Heparininjektion entnommen war, eine Wanderungsbeschleunigung der Alpha- und Beta-Lipoproteine, die dadurch zum Ausdruck kommt, daß die Beta-Lipoproteine mit der Geschwindigkeit von Alpha-1-Globulin wandern und die Alpha-Lipoproteine schneller wandern als Albumin als „Prä-Albumin-Komponente“ (HERBST und HURLEY). Ultrazentrifugale Analysen ergeben nach einer Injektion von Heparin eine Verschiebung der Beta-Lipoproteine von den höheren zu den niederen S_f -Klassen (LEVER, HERBST und LYONS, Teil V).

1. Primäre Hypercholesterinämie

(Primäre hypercholesterinämische Xanthomatose)

Die primäre Hypercholesterinämie ist eine dominant ererbte Krankheit, die das ganze Leben hindurch asymptomatisch bleiben kann, oft jedoch klinische Erscheinungen an der Haut, den Sehnen und Coronargefäßen hervorruft.

Klinisches Bild. Unter den Hauterscheinungen sind Xanthelasmata der Augenlider am häufigsten (Abb. 31). Sie erscheinen nur selten vor dem zwanzigsten Lebensjahr und gewöhnlich nicht

Tabelle 1. Häufigkeit der klinischen Erscheinungen bei primärer Hypercholesterinämie und idiopathischer Hyperlipämie

	Primäre Hypercholesterinämie	Idiopathische Hyperlipämie
Tuberöse Xanthome . . .	+	++
Eruptive Xanthome . . .	—	+++
Xanthelasmata	+++	(+)
Sehnenxanthome	++	+
Oberbauchkrämpfe . . .	—	+
Glykosurie	—	+
Coronarkrankheit	+++	++
Familienanamnese	+++	+

— Nicht vorhanden; (+) selten vorhanden; + gelegentlich vorhanden; ++ häufig vorhanden; +++ sehr häufig vorhanden.

vor dem vierzigsten Lebensjahr. Es bedarf aber der Betonung, daß das alleinige Vorkommen von Xanthelasmata an den Augenlidern zu einer Diagnose von primärer hypercholesterinämischer Xanthomatose nicht berechtigt, da Xanthelasmata der Augenlider auch ohne das Bestehen einer Hypercholesterinämie vorkommen können (s. S. 153).

Im Vergleich zu Xanthelasmata sind tuberöse Xanthome bei der primären Hypercholesterinämie verhältnismäßig selten. Auch sind tuberöse Xanthome bei der primären Hypercholesterinämie seltener als bei der idiopathischen Hyperlipämie (Tabelle 1). Sie können eine Größe von mehreren Zentimeter im Durchmesser erreichen und zeigen wenig Neigung zur Rückbildung. Man findet sie am häufigsten an den Ellbogen und Knien, sowie an den Händen und Füßen (Abb. 32), aber auch sonstwo an den Extremitäten und am Gesäß. Die Schleimhäute werden nicht befallen.

Sehnenxanthome sind häufig und kommen hauptsächlich an den Achillessehnen und Patellarsehnen, aber auch an den Strecksehnen der Hände und an den Tricepssehnen nahe dem Olecranon vor. Da sie oft recht klein sind, werden sie leicht übersehen.

Das häufige Vorkommen der Coronarsklerose begründet die ernste Prognose der primären Hypercholesterinämie. Sie stellt, wie GOTTRON (1935) es ausgedrückt hat, einen subletalen Faktor dar. In einer Serie von 390 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie fand ADLERSBERG (1955) bei 43% Anzeichen von Coronar-erkrankung. Die Coronarerkrankung kann schon in jungem Alter eintreten. Sie führt oft im mittleren Alter und manchmal schon in jungem Alter

Alter zum Tode. RIGDON und WILLEFORD fanden in der Literatur Berichte über 24 Fälle von plötzlichem Herztod bei Jugendlichen, die beim Beginn der Herzsymptome 16 Jahre alt oder jünger waren. Bei 18 dieser Patienten waren Xan-



Abb. 31. *Primäre Hypercholesterinämie.* Bei diesem Patienten bestehen Xanthelasmata der Augenlider, Xanthome der Achillessehnen, ein Sehnenxanthom über dem Knöchel des linken Mittelfingers und Xanthome der Patellarsehnen

thome vorhanden und bei allen, die dahingehend untersucht worden waren, bestand ein hoher Serum-Cholesterinspiegel.

Vererbung. Auf Grund von Untersuchungen mehrerer Sippschaften stellten WILKINSON, HAND und FLIEGELMAN die Theorie auf, daß die primäre Hypercholesterinämie eine unvollständig dominant vererbte Krankheit sei, bei der im

homozygot abnormen Zustand Xanthome beständen, während im heterozygoten Zustand lediglich eine Hypercholesterinämie vorliege. PIPER und ORRILD sowie HARRIS-JONES u. Mitarb. haben jedoch diese Theorie widerlegt. Ihre Untersuchungen ergaben, daß die Hypercholesterinämie eine dominant vererbte Krankheit ist, bei der das Auftreten von Xanthomen von dem Alter des Patienten und von der Höhe des Cholesterinspiegels abhängt. PIPER und ORRILD stellten bei der Untersuchung von 50 Patienten aus zwölf Familien fest, daß Xanthomata meistens erst im vierten oder fünften Lebensjahrzehnt auftraten, so daß Hypercholesterinämie ohne Xanthomata die Regel darstellte bei Kindern und jungen



Abb. 32. *Primäre Hypercholesterinämie.* Dieses Kind hat zahlreiche tuberöse Xanthome. Abgebildet sind: ein Xanthom am Ellbogen, Xanthome am rechten Knie und Xanthome an den Fersen, Waden und Kniekehlen. (Im Alter von 14 Jahren plötzlicher Tod durch Herzschlag.) (Sammlung Dr. A. C. CROCKER, Harvard University)

Erwachsenen, und Hypercholesterinämie mit Xanthomata bei älteren Erwachsenen. Ferner konnten HARRIS-JONES u. Mitarb. die Theorie von WILKINSON u. Mitarb. dadurch widerlegen, daß sie sowohl bei der Mutter als auch bei einem Sohn eines Patienten mit Hypercholesterinämie und Xanthomen normale Serumcholesterinwerte fanden.

Pathologie. Die pathologische Anatomie und Histologie sind schon von E. URBACH eingehend beschrieben worden. Es sind seitdem viele Sektionsberichte veröffentlicht worden betreffs Patienten, die an der die Hypercholesterinämie begleitenden Coronarkrankheit verstorben waren. Darunter befinden sich auch eine Reihe Berichte an jugendlichen Patienten (BLOOM, KAUFMAN und STEVENS; COOK u. Mitarb.; RIGDON und WILLEFORD; PÜRSCHEL und RUST). Es fanden sich ausgedehnte atheromatöse Veränderungen an den Coronararterien, den Aorten- und Mitralklappen, der Aorta, den Lungenschlagadern und Nierenarterien. Auffallend ist das Fehlen von Lipoidablagerungen in anderen Organen. Nur PÜRSCHEL und RUST berichteten geringe Schaumzellbildung in den Lymphknoten und eine Lipoidspeicherung in den Kupfferschen Sternzellen der Leber.

Chemische Analyse der Serumlipotide. Die Mengen des Cholesterins und der Phospholipide im Serum sind erhöht, meistens nur mäßig. So fanden LEVER, SMITH und HURLEY (Teil I) unter 10 Patienten mit Haut- oder Sehnenxanthomen die Werte für Cholesterin bei 9 Patienten zwischen 330 und 530 mg/100 cm³ (Bloor-Methode), und nur bei einem Patienten höher. Der Grad der Erhöhung ist für jeden einzelnen Patienten recht konstant, da, im Gegensatz zur idiopathischen Hyperlipämie, spontanes oder diätbedingtes Fluktuieren unwesentlich ist. Die Werte für das Neutralfett sind normal und daher ist das Serum klar.

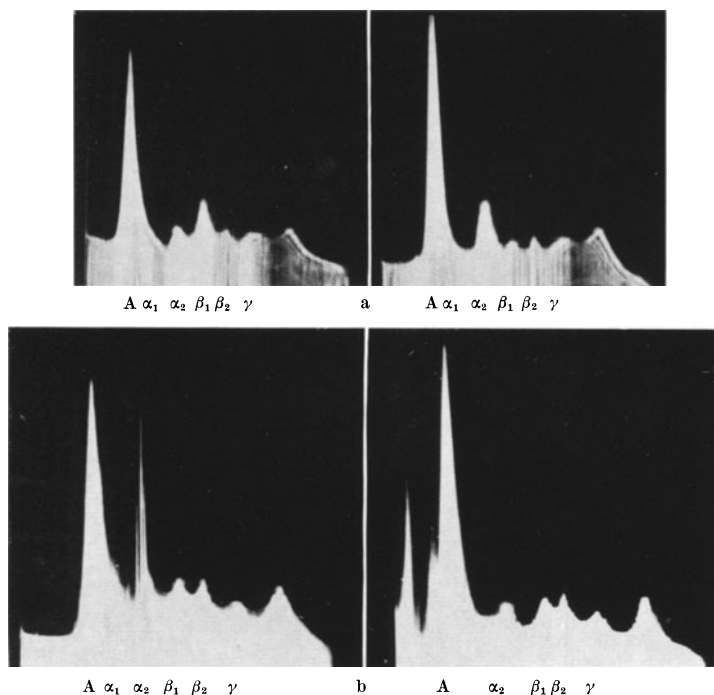


Abb. 33a u. b. Elektrophoretische Diagramme bei primärer Hypercholesterinämie (oben) und idiopathischer Hyperlipämie (unten) vor und nach einer Injektion von Heparin (freie Elektrophorese im Tiselius-Apparat.) Bei der primären Hypercholesterinämie findet sich eine Erhöhung des Beta-1-Gipfels. Nach der Injektion von Heparin ist diese Erhöhung wegen der Wanderungsbeschleunigung der Beta-Lipoproteine auf den Alpha-2-Gipfel übergegangen. Bei der idiopathischen Hyperlipämie findet sich eine Erhöhung des Alpha-2-Gipfels. Nach der Injektion von Heparin findet sich eine „Prä-Albumin-Komponente“, die die Alpha-Lipoproteine darstellt. (Vgl. mit Abb. 37)

Elektrophoretische Analyse. Freie Elektrophorese in einem Tiselius-Apparat ergibt eine mäßige und nur selten eine beträchtliche Erhöhung der Beta-1-Globuline im elektrophoretischen Diagramm (Abb. 33) (LEVER, SMITH und HURLEY, Teil II). Papierelektrophorese zeigt auf Streifen mit Lipoidfärbung normale Mengen für die Alpha-Lipoproteine, während die Menge der Beta-Lipoproteine vermehrt ist (HERBST, LEVER und HURLEY, Teil VI).

Ultrazentrifugale Analyse. Bei ultrazentrifugaler Analyse der Beta-Lipoproteine findet man gewöhnlich, parallel zu der Erhöhung des Serumcholesterins, eine mäßige bis beträchtliche Erhöhung der Beta-Lipoproteine in der S_f 1—10-Klasse. Manchmal findet sich außerdem eine Erhöhung der Beta-Lipoproteine in der S_f 12—20-Klasse (Abb. 34). LEVER, HERBST und LYONS (Teil V) fanden unter sieben Patienten bei zwei eine leichte Erhöhung und bei einem Patienten eine mäßige Erhöhung der Beta-Lipoproteine in der S_f 12—20-Klasse. WHEELER und SPRAGUE stellten unter 22 Patienten nur bei drei Patienten

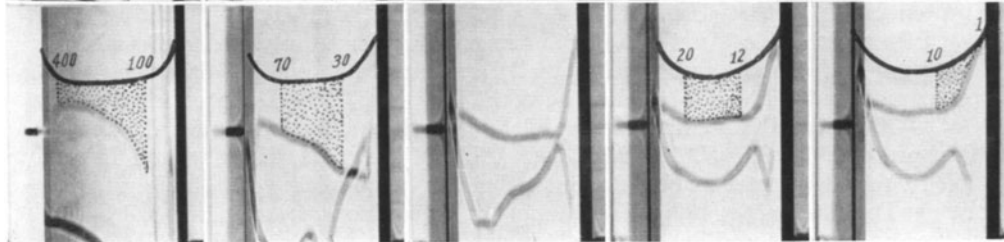
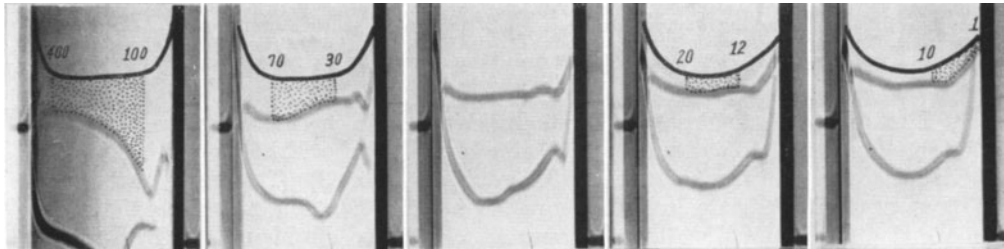
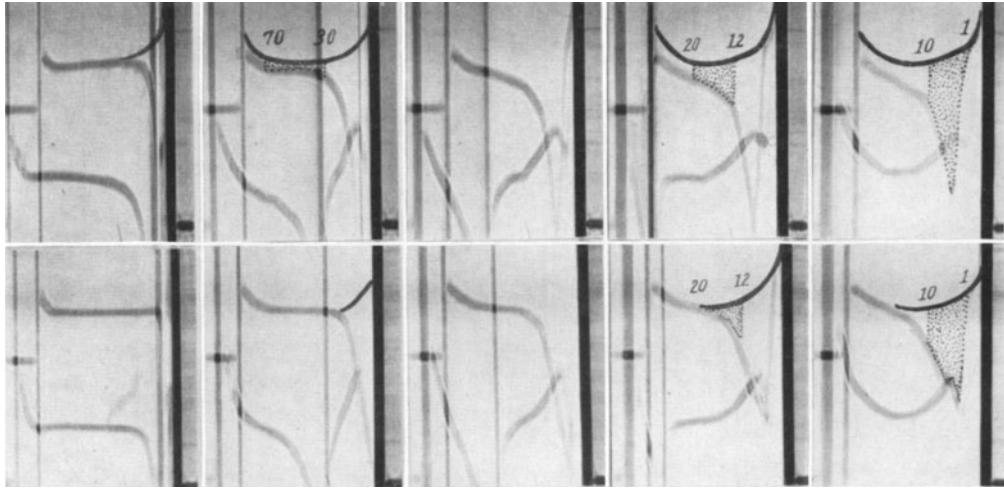
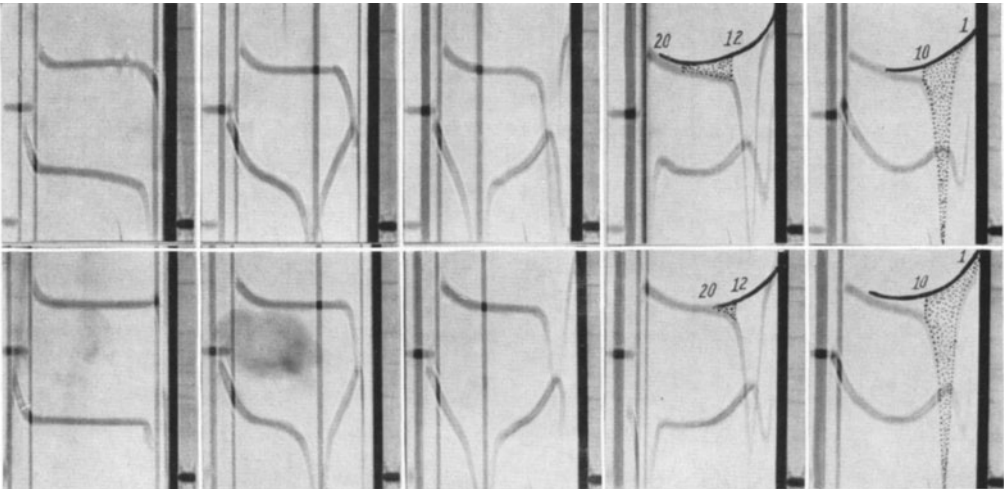


Abb. 34

eine Erhöhung fest. Dagegen betrachten GOFMAN, RUBIN, MCGINLEY und JONES (s. auch MCGINLEY, JONES und GOFMAN) eine leichte Erhöhung der Lipoproteine in der S_f 12—20-Klasse als ein regelmäßiges Vorkommen. In den höheren S_f -Klassen, 30—70 und 100—400, finden sich normale Mengen von Beta-Lipoproteinen.

Wirkung einer Heparininjektion. Eine intravenöse Injektion von 100mg wasserlöslichem Heparin hat bei der primären Hypercholesterinämie nur einen leichten und kurzdauernden Effekt auf die Serumlipoproteine. Die *quantitative Analyse* der Serumlipide ergibt nach der Injektion bei der primären Hypercholesterinämie eine geringe Verminderung der Werte für Cholesterin, Phospholipide und Neutralfett. (In Sera mit normalen Lipoidwerten erfolgt keine Verminderung des Cholesterins oder der Phospholipide und nur gelegentlich eine geringe Verminderung des Neutralfettes.) Bei der *elektrophoretischen Untersuchung* findet man nach der Injektion mittels Tiselius-Elektrophorese wie auch mittels Fettfärbung nach Papierelektrophorese bei der primären Hypercholesterinämie eine Erhöhung der Wanderungsgeschwindigkeit der Beta-Lipoproteine, nicht aber der Alpha-Lipoproteine. Die Beta-Lipoproteine wandern nach der Heparininjektion statt mit einer Geschwindigkeit von Beta-1-Globulin mit der von Alpha-2-Globulin (Abb. 33) (LEVER, SMITH und HURLEY, Teil III; HERBST, LEVER und HURLEY, Teil VI). (Bei normalen Serumlipoidwerten findet keine Wanderungsbeschleunigung der Beta-Lipoproteine statt.) *Ultrazentrifugale Analysen* ergeben nach einer Heparininjektion sowohl bei der primären Hypercholesterinämie als auch bei normalen Serumlipoidwerten eine leichte Verschiebung der Beta-Lipoproteine von den höheren zu den niederen S_f -Klassen. Die Lipoproteine in der S_f 30—70-Klasse verschwinden, die Menge in der S_f 12—20-Klasse nimmt ab, während die Menge in der S_f 1—10-Klasse zunimmt (Abb. 34) (LEVER, HERBST und LYONS, Teil V).

Ursache der primären Hypercholesterinämie. Untersuchungen, die unter der idiopathischen Hyperlipämie beschrieben werden, haben keinen Anhalt dafür ergeben, daß bei der primären Hypercholesterinämie eine Störung in der Ausscheidung der Lipide aus dem Blutstrom besteht, wie sie bei der idiopathischen Hyperlipämie vorliegt. Trotzdem scheinen gewisse Störungen des Fettabbaus im Blutserum zu bestehen. So stellten KLEIN und LEVER (1959) fest, daß das Serum von Patienten mit primärer Hypercholesterinämie *in vitro* die Aktivität der Pankreas-Lipase hemmte.

Die Möglichkeit besteht, daß die Ursache der primären Hypercholesterinämie in einer endogenen Überproduktion von Cholesterin und Phospholipiden besteht. Jedoch ist dieses nicht bewiesen. LEONHARDI stellte zwar fest, daß nach oraler Verabreichung von Essigsäure, die in der Carboxylgruppe mit C^{14} markiert war, die Aktivität des Serumcholesterins, besonders des freien Cholesterins, bei einer Patientin mit primärer Hypercholesterinämie bedeutend höher lag als bei einer normalen Versuchsperson. Dies ist aber wahrscheinlich eine Folge des erhöhten Cholesterinspiegels im Serum bei primärer Hypercholesterinämie und keine Indikation einer gesteigerten Cholesterinsynthese. (Siehe auch die Versuche von THANNHAUSER und STANLEY sowie von SCHRADER u. Mitarb. bei der idiopathischen Hyperlipämie, S. 108.)

Abb. 34. *Ultrazentrifugale Diagramme der Beta-Lipoproteine vor und nach einer Injektion von Heparin bei einer normalen Kontrollperson (oben), einem Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (Mitte) und einem Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie (unten).* Bei der normalen Kontrollperson findet sich der größte Teil der Beta-Lipoproteine in der S_f 1—10-Klasse und nur wenig in der S_f 12—20-Klasse. Bei dem Patienten mit primärer Hypercholesterinämie ist die Menge der Beta-Lipoproteine in den S_f 1—10- und S_f 12—20-Klassen mäßig vermehrt. Bei dem Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie findet sich eine starke Vermehrung der Beta-Lipoproteine in den hohen S_f -Klassen (S_f 100—400 und S_f 30—70), eine mäßige Vermehrung in der S_f 12—20-Klasse und eine erhebliche Verminderung in der S_f 1—10-Klasse. In allen drei Diagrammen bewirkt eine Injektion von Heparin eine Verschiebung der Beta-Lipoproteine von den höheren zu den niedrigeren S_f -Klassen

Behandlung. Der Zweck der Behandlung liegt in der Hoffnung, durch eine Erniedrigung des Cholesterinspiegels die Entwicklung der Atherosklerose, besonders in den Coronargefäßen, zu verhüten. AHRENS u. Mitarb. (1957) weisen allerdings darauf hin, daß es bisher nicht bewiesen ist, daß die Hypercholesterinämie die direkte Ursache der Atherosklerose ist. Beide sind genetisch bestimmt, und es kann sich lediglich um ein gehäuftes gemeinsames Auftreten handeln. Trotzdem erscheint es ratsam, wenn möglich, den Cholesterinspiegel im Serum zu erniedrigen. Leider besteht bis jetzt keine verlässliche Methode, eine bedeutende und anhaltende Erniedrigung herbeizuführen.

Es ist bei der primären hypercholesterinämischen Xanthomatose nicht möglich, eine wesentliche Erniedrigung des Serumcholesterins durch eine fettarme, cholesterinarme Diät herbeizuführen, im Gegensatz zur idiopathischen Hyperlipämie, bei der eine solche Diät oft sehr erfolgreich ist. Der wahrscheinliche Grund für den Mißerfolg einer solchen Diät liegt darin, daß eine Herabsetzung des Cholesterins in der Nahrung zu einer vermehrten Synthese von endogenem Cholesterin, besonders in der Leber, führt. Ein solcher Zusammenhang zwischen Cholesterinzufuhr in der Nahrung und Synthese von Cholesterin in der Leber ist von TOMKINS u. Mitarb. bei Ratten, und von GOULD u. Mitarb. bei Hunden festgestellt worden. Gleichfalls ist die Verabreichung von Heparin im Gegensatz zur idiopathischen Hyperlipämie bei der primären Hypercholesterinämie nutzlos, wahrscheinlich weil keine Störung des Klärungsfaktormechanismus vorliegt.

Letzthin sind eine Reihe von Berichten erschienen, zuerst von KINSELL u. Mitarb. (1952, 1955), und dann von BEVERIDGE u. Mitarb., BRONTE-STEWART u. Mitarb., sowie von AHRENS u. Mitarb. (1955, 1957), die zu beweisen scheinen, daß eine entscheidende Erniedrigung des Serumcholesterins durch eine erhöhte Einnahme von *ungesättigten Fettsäuren* möglich ist. AHRENS u. Mitarb. (1957) fanden in sehr genau kontrollierten Untersuchungen, daß eine direkte Beziehung bestand zwischen dem Grad der Sättigung der Fettsäuren in der Nahrung und der Höhe des Cholesterinspiegels. Sie fanden, daß Verabreichung von Erdnußöl, Baumwollöl, Maisöl oder Sonnenblumenöl in der Nahrung die Cholesterinwerte senkte. Sie empfehlen beim Bestehen einer Hypercholesterinämie eine Diät, die weniger als 25 g tierische Fette enthält und als Zulage mindestens dreimal am Tage 30 cm³ Maisöl oder Sonnenblumenöl.

Wohl die erste systematische Prüfung dieser Diätform bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie wurde von MALMROS und WIGAND im Jahre 1955 durchgeführt. Sie verabreichten große Mengen von Maisöl. Alle acht Patienten zeigten ein rasches Absinken des Serum-Cholesterins. Auf der Tagung der „American Society for the Study of Arteriosclerosis“ im November 1957 wurde der Effekt dieser Behandlungsweise bei Hypercholesterinämie in mehreren Vorträgen besprochen. STEINER u. Mitarb. gaben 65—120 g Sonnenblumenöl pro Tag *anstelle* von tierischen Fetten. Binnen 10—15 Tagen fanden sie eine Abnahme des Cholesterins, die im Durchschnitt 20% betrug. Diese Erniedrigung hielt an, solange diese Diät fortgesetzt wurde. BOZIAN u. Mitarb. gaben Sonnenblumenöl *ohne* Änderung der Kost. Sie fanden eine Erniedrigung des Cholesterins, die aber nicht immer bestehen blieb trotz Fortsetzens der Behandlung. Aber selbst wenn die Erniedrigung nicht anhielt, sahen sie eine fortgesetzte Verkleinerung der Xanthome. KINSELL u. Mitarb. (1957) verabreichten gereinigte ungesättigte Fettsäurepräparate, wie Ethyl-Linoleat, Trilinolein und Tetranöinsäure zu Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und beobachteten ein bedeutendes Abfallen der Cholesterinwerte.

Die Wirkungsweise der ungesättigten Fettsäuren ist nicht bekannt. KINSELL u. Mitarb. halten es für möglich, daß ein relativer oder absoluter Mangel von unge-

sättigten Fettsäuren die Ursache der Hypercholesterinämie und Hyperphospholipoidämie ist. Nach KINSELL muß Lecithin, das wichtigste der Serum-Phospholipide, ein Molekül ungesättigter Fettsäure für seine normale Funktion enthalten. Dieses wird gewöhnlicherweise von den Cholesterinestern geliefert. Wenn nicht genügend ungesättigte Fettsäuren vorhanden sind, sammeln sich Cholesterin und Phospholipide im Blut und Gewebe an. Diese Theorie ist allerdings keineswegs bewiesen und weitere klinische Untersuchungen sind nötig, um den Wert der Behandlung mit ungesättigten Fettsäuren sicherzustellen.

Andere Behandlungsmethoden der Hypercholesterinämie, die letzthin als erfolgreich berichtet wurden, stellen die Behandlung mit Sitosterol und mit Oestrogen dar. Die Behandlung mit *Sitosterol* beruht auf der Annahme, daß Sitosterol die Absorption des Cholesterins vom Darm in den Blutstrom behindert (BEST u. Mitarb.). Es wird angenommen, da Sitosterol chemisch dem Cholesterin sehr ähnlich ist, daß es mit dem Cholesterin um die Fettsäuren zur Verbindung zu Estern konkurriert. Sitosterolester werden fast nicht absorbiert. Ebenfalls kann Cholesterin in unesterifiziertem Zustand nicht absorbiert werden. So kommt es angeblich zu einer Ausscheidung im Stuhl nicht nur des Cholesterins und der Fettsäuren, die als Nahrung eingenommen werden, sondern auch des Cholesterins, das mit der Galle in den Darm ausgeschieden wird. Gute Erfolge wurden z. B. von BEST u. Mitarb. berichtet, die bei zwölf Patienten mit Hypercholesterinämie bei Einnahme von 20—50 g Sitosterol pro Tag eine Durchschnittsabnahme des Serumcholesterins um 16% sahen. Dagegen sahen WILKINSON u. Mitarb. (1955) keinen Effekt; und RILEY und STEINER beobachteten nach einer anfänglichen Abnahme einen Wiederanstieg des Cholesterins trotz fortgesetzter Behandlung. Bemerkenswert ist die Beobachtung von FARQUHAR und SOKOLOW, daß die kombinierte Verabreichung von Sitosterol und Sonnenblumenöl eine größere Abnahme des Cholesterins, der Phospholipide und Beta-Lipoproteine herbeiführte als die getrennte Verabreichung dieser beiden Substanzen.

Die Behandlung mit *oestrogenen Substanzen* wurde von RUSS, EDER und BARR eingeführt, weil sie feststellten, daß bei Personen mit normalen Serumlipoidwerten die Verabreichung von Oestrogen eine Abnahme der Beta-Lipoproteine und Zunahme der Alpha-Lipoproteine herbeiführte. Diese Autoren fanden dann auch bei sechs Patienten mit primärer hypercholesterinämischer Xanthomatose bei peroraler Verabreichung von 1 mg Äthinyloestradiol pro Tag (äquivalent zu 15 mg Stilboestrol) eine Abnahme der Beta-Lipoproteine und Zunahme der Alpha-Lipoproteine verbunden mit einer mäßigen Abnahme des Serum-Cholesterins. Eine Änderung in der Größe der Xanthome fand jedoch nicht statt. Recht gute Resultate berichtete ADLERSBERG (1957), der fünf Patienten mit primärer hypercholesterinämischer Xanthomatose 0,1—0,2 mg Ethinyl-Estradiol täglich per os gab. Er fand nach 6 Wochen einen maximalen Effekt, eine Abnahme des Cholesterins, die im Durchschnitt 35% betrug. Wegen der Nebenerscheinungen empfiehlt der Autor, daß die Behandlung für je 3 Wochen durchgeführt werde, gefolgt von einer Woche ohne Behandlung.

Weitere Medikamente, die den Cholesterinspiegel im Serum erniedrigen, deren Wert bei der primären Hypercholesterinämie aber noch nicht feststeht, sind verschiedene Thyroxin-Analoga, die Nicotinsäure und Triparanol (MER-29¹). Mehrere Thyroxin-Analoga, unter ihnen Tetrajodothyro-Ameisensäure (T₄F), Trijodothyro-Propionsäure und Natrium-Dextrothyroxin, senken den Cholesterinspiegel ohne nennenswerte Erhöhung der Schilddrüsenfunktion; es kann aber bei zu hoher Dosierung bei Patienten mit Coronarerkrankung zu Anfällen von Angina pectoris

¹ Das Präparat wurde im April 1962 wegen verschiedener Nebenwirkungen (Haarausfall, Ichthyosis, Libidominderung, Kataraktbildung usw.) von der Herstellerfirma aus dem Handel gezogen.

kommen. Bei der Tetrahydrothyro-Ameisensäure ist die gewöhnliche Dosierung 200 mg pro Tag (CORDAY u. Mitarb.). Die Nicotinsäure unterdrückt die Cholesterinsynthese in der Leber anscheinend schon in einem frühen Stadium, vielleicht durch einen Mangel an Coenzym A (SCHADE und SALTMAN). Bei einer Dosierung von 3 g pro Tag hat die Nicotinsäure bei manchen, aber nicht bei allen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie einen das Serum-Cholesterin erniedrigenden Effekt (PARSONS u. Mitarb.). Triparanol¹ (MER-29) setzt die Cholesterinsynthese in der Leber stark herab, indem es die letzte Reaktion bei der Cholesterinsynthese, nämlich die Reduktion von Desmosterin zu Cholesterin, blockiert. Da sich bei der Verabreichung von Triparanol¹ Desmosterin im Serum ansammelt und da dessen Wirkung noch unbekannt ist, kann der therapeutische Wert von Triparanol¹ noch nicht bestimmt werden (RUSKIN). Die Dosierung beträgt 500—1000 mg pro Tag. Es ist für den Dermatologen von besonderem Interesse, daß sowohl Nicotinsäure (RUTTER und MEYLER) als auch Triparanol¹ (ACHOR u. Mitarb.) eine reversible Hyperkeratose der Haut hervorbringen können, die der Ichthyose sehr ähnlich sieht. Triparanol¹ kann außerdem eine diffuse Alopezie des Kopfes verursachen. ACHOR u. Mitarb. glauben, daß die Ursache der Hyperkeratose und der Alopezie darin liegt, daß Triparanol¹ die Cholesterinsynthese in der Epidermis herabsetzt und somit die normale Verhornung verhindert.

Eine lokale Behandlung der tuberösen Xanthome ist, wenn sie druckempfindlich sind, oft wünschenswert. In vielen Fällen ist chirurgische Entfernung wohl die einfachste Methode. CORNBLEET injizierte 1 cm³ Heparin-Natrium in und um Xanthome ein- bis zweimal pro Woche und beobachtete nach 12—15 Injektionen ein Abflachen oder Verschwinden der Xanthome. HAENSCH (1958) konnte allerdings mit dieser Methode keinen Erfolg erzielen. SAVITT beobachtete in einem Fall ein Verschwinden der Xanthome nach drei Injektionen von je 1 cm³ einer 5%-Hydrocortison-Acetat-Suspension.

2. Sekundäre Hypercholesterinämie

Eine sekundäre Hypercholesterinämie kann bei biliärer Cirrhose und bei Myxödem vorkommen.

a) Biliäre Cirrhose

Eine biliäre Cirrhose kann entweder intrahepatisch entstehen infolge Verlegung der feinsten Gallengänge oder extrahepatisch infolge Verlegung des Hauptgallenganges.

Die *intrahepatische* biliäre Cirrhose entsteht in der großen Mehrzahl der Fälle idiopathisch und befällt fast ausschließlich Frauen im mittleren Alter, obwohl gelegentlich Männer befallen sein können (KALKOFF; SPELLBERG und GATTAS). Nach einer Dauer von vielen Jahren endet die Krankheit tödlich (s. u.). In seltenen Fällen entsteht die intrahepatische biliäre Cirrhose kongenital infolge partieller Atresie der interlobulären Gallengänge (AHRENS u. Mitarb. 1950; MACMAHON und THANNHAUSER 1951; CROCKER) oder als allergische Reaktion auf Medikamente, besonders Salvarsan (CHANUTIN und LUDEWIG; STOLZER u. Mitarb.; PFEIFFER und WINTZ). In beiden Zuständen sind die Symptome seitens der Leber dieselben wie bei der idiopathischen intrahepatischen biliären Cirrhose. Bei der kongenitalen intrahepatischen biliären Cirrhose tritt der Tod nach einigen Jahren ein. Xanthome sind regelmäßig vorhanden. Die medikamentöse intrahepatische biliäre Cirrhose unterscheidet sich von der idiopathischen und kongenitalen Form durch ihren plötzlichen Beginn nach Verabreichung des Medikamentes und die häufige Genesung (STOLZER u. Mitarb.; PFEIFFER und WINTZ).

¹ Siehe Fußnote S. 97.

In schweren Fällen kann allerdings der Ausgang tödlich sein (CHANUTIN und LUDEWIG). Xanthome kommen, abhängig von der Schwere und Dauer des Falles, nur gelegentlich vor.

Die *extrahepatische* biliäre Cirrhose kann nach Verlegung des extrahepatischen Gallenganges durch einen Stein oder ein Carcinom oder nach operativer Verletzung des Gallenganges auftreten. Allerdings sind die Serumlipoidwerte selten hoch genug, um Xanthome hervorzubringen, denn entweder ist die Krankheit nur von kurzer Dauer oder mit zu starkem Leberschaden verbunden (AHRENS u. Mitarb. 1950).

Klinisches Bild. Bei der idiopathischen intrahepatischen biliären Cirrhose ist Jucken ein prädominierendes Frühsymptom. Es bestehen Ikterus und Pigmentierung der Haut (HICKS und MULLINS). Wegen des starken Juckens finden sich oft zahlreiche Excoriationen. THANNHAUSER sowie AHRENS u. Mitarb. (1950) beschreiben außerdem papulopustulöse Effloreszenzen; aber es ist wohl möglich, daß es sich hierbei lediglich um Sekundärinfektionen in Kratzwunden handelt (HICKS und MULLINS).

Xanthomata finden sich nicht in jedem Fall. In Fällen mit Xanthomata bilden sich diese erst viele Monate oder Jahre nach Eintreten des Ikterus. Sie treten oft zuerst an den Augenlidern als Xantheasmata auf und können auf diese Lokalisierung beschränkt bleiben. Tuberöse Xanthome kommen, wie bei der primären hypercholesterinämischen Xanthomatose, hauptsächlich an den Ellbogen und Knien vor, aber auch über den Fingerknöcheln, an den Hand- und Fußgelenken, über den Achillessehnen und anderswo (Abb. 35). Flache, d. h. wenig infiltrierte Xanthome, finden sich häufig an den Handflächen, besonders in den Beugefalten der Finger. Die Schleimhäute sind sehr selten befallen. AHRENS u. Mitarb. (1950) berichten über einen Patienten mit einigen Xanthomen an der Wangenschleimhaut. Im Gegensatz zur primären hypercholesterinämischen Xanthomatose kommen Sehnenxanthome nicht vor. AHRENS und KUNKEL fanden ein direktes Verhältnis zwischen der Höhe der Serumlipide und dem Erscheinen von Xanthomen: Wenn die Menge der Gesamtlipide (Phospholipide + Cholesterin + Neutralfett) unter 1300 mg/100 cm³ war, fanden sich keine Xanthome. Zwischen 1300 und 1800 mg fanden sich gewöhnlich nur Xantheasmata, während bei Werten über 1800 mg weitverbreitete Xanthome vorhanden waren.

Außer den soeben beschriebenen Hauterscheinungen zeigen die Patienten einen dunklen Urin und hellen Stuhl. Doch ist, da der Gallezufluß zum Darm nicht vollständig unterbrochen ist, Urobilinogen im Stuhl nachweisbar. Die Leber und Milz sind stark vergrößert. Im Gegensatz zu Patienten mit Hepatitis oder Gallenkrankheit bestehen kein Fieber, Bauchschmerz, Übelkeit oder Fettintoleranz. Der Allgemeinzustand kann für viele Jahre gut sein, da das Leberparenchym bis zum Endstadium verhältnismäßig gut erhalten bleibt und die biliäre Obstruktion nicht vollständig ist. Im Endstadium entwickelt sich das Bild einer portalen Cirrhose, und der Tod tritt entweder durch Versagen der Leber oder durch Blutung von Oesophagusvaricen ein. In diesem Stadium kommt es oft auf Grund einer Verminderung der Lipoidwerte zu einem Verschwinden der Xanthome.

Pathologie. Bei der intrahepatischen biliären Cirrhose beruht die Gallenretention auf einer Verlegung der kleinsten intrahepatischen Gallengänge. Im Beginn besteht eine proliferative und exsudative Entzündung der Periportalfelder, besonders an den terminalen intralobulären Gallengängen. Während die größeren intralobulären Gallengänge keine Veränderung aufweisen, sind die kleinen nur schwer zu finden; stellenweise fehlen sie ganz. Im übrigen ist im Frühstadium die Organstruktur noch gut erhalten (MACMAHON und THANNHAUSER

1949; AHRENS u. Mitarb. 1950; HARTMANN). Allmählich jedoch dringen die granulomatösen periportalen Veränderungen tiefer in die Lobuli vor. Die Leberzellen werden so allmählich zerstört. Es findet keine Regeneration von Leberzellen oder Gallengängen statt.

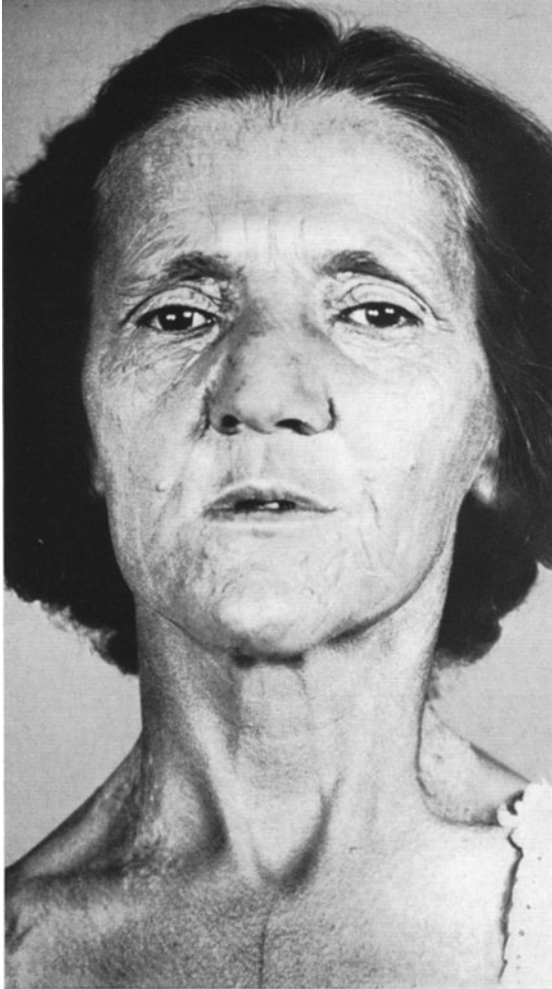


Abb. 35 a

Abb. 35a u. b. *Sekundäre Hypercholesterinämie bei biliärer Cirrhose.* Bei dieser Patientin mit ausgesprochener Gelbsucht bestehen Xanthelasmata der Augenlider und zahlreiche tuberöse Xanthome, unter anderem am Gesicht, am Hals und an den Handflächen und Knien. (THANNHAUSER, S. J.: *Lipidoses*, 3. Aufl., Abb. 36, 37 u. 39. Grune & Stratton 1958)

Im Spätstadium bestehen schwere cirrhotische Veränderungen, die makroskopisch und histologisch einer gewöhnlichen portalen Cirrhose gleichen.

Bei der intrahepatischen biliären Cirrhose sind in seltenen Fällen Schaumzellen innerhalb des Granulationsgewebes um die terminalen intralobulären Gallengänge beschrieben worden (BEVANS und BATCHELOR; HARTMANN). Bei der extrahepatischen Cirrhose können gelegentlich xanthomartige Ansammlungen von Schaumzellen in den großen Gallengängen vorhanden sein (WEIDMAN und BOSTON; SHAY und HARRIS). Sie bilden sich infolge des hohen Cholesteringehaltes der gestauten Galle.

Trotz der lang anhaltenden starken Hypercholesterinämie findet sich bei der Sektion oft keine ausgesprochene Atherosklerose. AHRENS u. Mitarb. (1950) fanden sogar den geringsten Grad von Atheromatose gerade bei den Patienten, die die ausgesprochenste Xanthomatose hatten, so daß sie ein umgekehrtes Verhältnis zwischen der Ablagerung von Fettsubstanzen in der Haut und in der Intima von Arterien annahmen.

Chemische Analyse der Serumlipoide. Das Blutserum ist wegen seines hohen Gehaltes an Bilirubin tiefgrün und unterscheidet sich so von dem Serum der Patienten mit primärer Hypercholesterinämie. Die Werte für das Cholesterin und die Phospholipoide sind stark erhöht, wobei die Erhöhung der Phospholipoide ausgesprochener ist als die des Cholesterins. Das Neutralfett ist entweder gar nicht oder nur leicht erhöht, so daß das Serum im nüchternen Zustand stets klar ist. Der Cholesterinesteranteil des Gesamtcholesterins ist gewöhnlich normal

(THANNHAUSER). Wenn allerdings das Gesamtcholesterin sehr hoch ist, dann ist das freie Cholesterin proportional mehr erhöht als das esterifizierte (AHRENS und KUNKEL). Im Endstadium der portalen Lebercirrhose kommt es zu einer



Abb. 35b

Verminderung der Lipoidwerte und, da die Leber die Fähigkeit verliert, Cholesterin zu esterifizieren, zu einem besonders starken Abfallen der Werte für Cholesterinester (sog. Estersturz).

Elektrophoretische Analyse. Wie gewöhnlich bei Erkrankungen der Leber ist das Albumin erniedrigt und das Gamma-Globulin erhöht. Papierelektrophorese zeigt normale Mengen von Alpha-Lipoproteinen und eine bedeutende Vermehrung der Beta-Lipoproteine. Freie Elektrophorese mittels eines Tiselius-Apparates zeigt eine Vermehrung des Beta-1-Globulins. In Fällen mit starker Erhöhung der Serumlipotide findet sich außerdem eine Erhöhung des Beta-2-Globulins (KUNKEL und AHRENS; LEVER und MACLEAN). Beide Erhöhungen sind nach Schüttelung des Serums mit Äther nicht mehr vorhanden, was beweist, daß sie durch lipidhaltige Proteine hervorgerufen sind (LEVER und MACLEAN). Bei Erhöhung des

Beta-2-Globulins besteht ein ungewöhnliches, für die biliäre Cirrhose spezifisches elektrophoretisches Diagramm, da sonst lipoidhaltige Proteine im Beta-2-Globulin-Gebiet nicht vorkommen.

Ultrazentrifugale Analyse. Flotierung der Beta-Lipoproteine zeigte eine starke Erhöhung in den S_f 1—10- und 12—20-Klassen (McGINLEY, JONES und GOFMAN; RUSS, RAYMUNT und BARR). Gelegentlich findet man auch eine bedeutende Vermehrung in der S_f 20—100-Klasse (GOFMAN u. Mitarb.).

Ursachen der Hypercholesterinämie. Es ist nicht völlig entschieden, ob die Erhöhung des Cholesterins und der Phospholipide nur auf einer Retention infolge Verlegung der intrahepatischen Gallengänge beruht oder ob auch eine vermehrte endogene Synthese von Lipoiden vorliegt. THANNHAUSER, sowie AHRENS u. Mitarb. (1950) und PFEIFFER und WINTZ nehmen eine endogene Mehrproduktion von Lipoiden in der Leber an. Gegen die Annahme, daß die Erhöhung der Serum-Lipoidwerte nur auf Retention beruht, spricht die Tatsache, daß die Serum-Lipoidwerte im Durchschnitt höher sind bei der intrahepatischen biliären Cirrhose, bei der der Verschluß gewöhnlich nicht vollständig ist, als beim extrahepatischen Totalverschluß.

Behandlung. Extrahepatischer Verschluß kann mittels Operation behoben werden, während es für die intrahepatische biliäre Cirrhose keine wirksame Behandlung gibt. Für das oft sehr quälende Jucken fanden HICKS und MULLINS Methyl-Testosteron von Wert. Allerdings sind recht hohe Dosen nötig, 25—30 mg pro Tag sublingual, und solche hohen Dosen können einen toxischen Effekt auf die Leber ausüben. HASHIM und VAN ITALLIE suchten auf Grund der Annahme, daß das Jucken durch die Ablagerung von Gallensäuren in der Haut verursacht ist, die Ausscheidung der Gallensäuren durch den Stuhl zu erhöhen. Einerseits gaben sie eine Diät, die einen hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren hatte; andererseits verabreichten sie einen basischen Kunstharz-Anionen-Austauscher (MK 135), der die Gallensäuren im Darm in einem unlöslichen Komplex an sich band und auf diese Weise deren Reabsorption verhinderte. Beide Behandlungsweisen erbrachten bei vier Patienten mit biliärer Cirrhose binnen 1—2 Wochen ein beträchtliches Nachlassen des Juckreizes. Die Besserung hielt an, solange die Behandlung fortgesetzt wurde.

b) Myxödem

Das Myxödem verursacht ein Ansteigen des Cholesterins und der Phospholipide, aber nicht des Neutralfettes (CURTIS und BLAYLOCK). Jedoch ist der Anstieg dieser Lipide kaum jemals hoch genug, um zu der Entwicklung von Xanthomen zu führen. So finden sich auch nur vier Fälle von Xanthomen mit Myxödem in der Literatur. Bei drei von diesen waren die Xanthome nicht einmal durch das Myxödem hervorgerufen, denn die Patienten hatten ein milchiges Serum, und hatten somit eine Hyperlipämie mit Erhöhung des Neutralfettes, die wohl der Grund für die Xanthome war (CHRISTIE, LYALL und ANDERSON; SWETZER und WINER; CRAIG, LISSER und SOLEY).

So verbleibt als einziger Fall derjenige, den CURTIS und BLAYLOCK beschrieben haben. Bei diesem Patienten fand sich ein Myxödem mit einem Grundumsatz von —32%. Es bestand eine Vermehrung des Serum-Cholesterins und der Phospholipide ohne Vermehrung des Neutralfettes. Untersuchung vieler Verwandten bewies, daß kein familiäres Vorkommen der Hypercholesterinämie bestand. Dieser Patient hatte zahlreiche gruppierte, gelblich-orangefarbene Papeln von 1—3 mm im Durchmesser an den Ellbogen, Knien, Schultern und dem Gesäß. Unter Behandlung mit Schilddrüsenextrakt stieg der Grundumsatz von —32% auf —18%, das Serum-Cholesterin fiel von 560 auf 320 mg-% ab und die Xanthome verschwanden bis auf einige Papeln an den Ellbogen.

3. Idiopathische Hyperlipämie

(Primäre hyperlipämische Xanthomatose)

Die idiopathische Hyperlipämie war als solche nicht bekannt, als E. URBACHS Beitrag über die Lipoidstoffwechselerkrankungen erschien. Lediglich der Fall von BÜRGER und GRÜTZ ist unter der Bezeichnung hepato-splenomegale Haut- und Schleimhautlipoidose als „singulärer Fall“ berichtet. Zwar waren schon vorher zwei Fälle von idiopathischer Hyperlipämie berichtet worden, nämlich von WIJNHUSEN im Jahre 1921 und von JOEL im Jahre 1924; sie waren aber in ihrer Eigenart nicht erkannt worden. In den dreißiger und vierziger Jahren wurden vereinzelt Fälle mitgeteilt. Im Jahre 1954 sammelten LEVER, SMITH und HURLEY (Teil I) 41 Fälle aus der Literatur und berichteten sieben Fälle. In demselben Jahr berichteten MALMROS, SWAHN und TRUEDSSON über zehn Fälle und im nächsten Jahr ADLERSBERG (1955) über 89 Fälle. Seitdem ist die idiopathische Hyperlipämie als eine keineswegs seltene Krankheit bekannt.

Klinisches Bild. Wie bei der primären Hypercholesterinämie können Hauterscheinungen fehlen, sind aber oft vorhanden. Zwei Arten von Hautxanthomen finden sich häufig: tuberöse Xanthome und eruptive, papulöse Xanthome (Abb. 36). Tuberöse Xanthome finden sich bei der idiopathischen Hyperlipämie häufiger als bei der primären Hypercholesterinämie (Tabelle I, S. 90). Die Ellbogen und Knie sind am meisten befallen. Gelegentlich finden sich sehr zahlreiche tuberöse Xanthome an den Händen und Füßen. Wenn an den Handflächen lokalisiert, sind sie oft recht druckschmerzhaft. Im Gegensatz zu den tuberösen Xanthomen, die sich im Lauf von Monaten und Jahren nur wenig verändern, kommen und gehen die eruptiven, papulösen Xanthome mit dem Fluktuieren



Abb. 36. *Idiopathische Hyperlipämie.* Bei diesem Patienten bestehen tuberöse Xanthome an den Ellbogen und Händen und papulöse, eruptive Xanthome am Gesäß

der Serumlipoidwerte. Sie sind für die Hyperlipämie charakteristisch, denn sie kommen bei der Hypercholesterinämie nicht vor. Sie können diffus über die Haut verteilt sein, finden sich aber am häufigsten am Gesäß, an den Hinterflächen der Oberschenkel und am Rücken. Gelegentlich finden sie sich in reihenförmiger, „perlschnurartiger“ Anordnung. Sie können, wenn sie neu erscheinen, von einem entzündlichen Hof umgeben sein. Gelegentlich finden sich eruptive Xanthome an der Mundschleimhaut (BÜRGER und GRÜTZ; THANNHAUSER; SCHIRREN) oder an der Iris (FRANK und LEVITT). Im Gegensatz zur Hypercholesterinämie sind Xanthelasmata an den Augenlidern selten. Sie sind aber einige Male beschrieben worden (MALMROS, SWAHN und TRUEDSSON; ADLERSBERG 1955; MATRAS; SCHIRREN; HAENSCH 1958; SCHETTLER u. Mitarb.).

Sehnenxanthome kommen bei der idiopathischen Hyperlipämie gelegentlich vor, aber seltener als bei der primären Hypercholesterinämie. Wenn vorhanden, sind sie verhältnismäßig klein. Am häufigsten findet man sie auf dem Handrücken an den Strecksehnen der Finger.

Anfälle von starken Oberbauchschmerzen finden sich bei einigen Patienten. Sie können ein diagnostisches Problem darstellen bei Patienten, von denen es nicht bekannt ist, daß sie eine idiopathische Hyperlipämie haben und können den Arzt veranlassen, eine Operation durchzuführen, die jedoch nicht indiziert ist. Daß eine Pankreatitis die Ursache dieser Schmerzen sein kann, ist mehrere Male nachgewiesen worden entweder durch eine Operation (WIJNHUSEN; MARCUS; COLLETT und KENNEDY; POULSEN; KLATSKIN und GORDON) oder durch die Erhöhung der Amylase im Serum oder Urin (BRUNNER; MARCUS; COLLETT und KENNEDY; POULSEN; KLATSKIN und GORDON). Es ist wahrscheinlich, daß eine Pankreatitis die gewöhnliche Ursache der Oberbauchkrämpfe ist, obwohl dies außer durch Operation schwer nachweisbar ist, da der Amylasespiegel und die Amylaseausscheidung bei Pankreatitis oft nur für eine kurze Zeit beim Beginn der Krankheit erhöht sind. KLATSKIN und GORDON nehmen an, daß Emboli von agglutinierten Serumfettpartikeln die Pankreatitis hervorrufen. In einigen Fällen, wie bei dem von HOLT u. Mitarb. beschriebenen, in dem mit jedem Anfall von Oberbauchschmerz ein Anschwellen der Leber stattfand, mag der Schmerz durch Spannung der Leberkapsel hervorgerufen sein.

Es ist noch nicht vollends entschieden, ob die Pankreatitis immer eine Folge der Hyperlipämie ist oder ob in einigen Fällen die Pankreatitis die primäre Krankheit darstellt und die Hyperlipämie hervorruft. Unter anderem erkennt THANNHAUSER chronische Pankreatitis mit sekundärer Hyperlipämie als eine Krankheitseinheit an, die von der idiopathischen Hyperlipämie zu unterscheiden ist. Er glaubt also, daß eine chronische Pankreatitis eine Hyperlipämie hervorrufen kann. KLATSKIN und GORDON deuten allerdings auf die folgenden Tatsachen hin, die dafür sprechen, daß die Pankreatitis die Folge und nicht die Ursache der Hyperlipämie ist. Erstens bestand bei mehreren im Schrifttum berichteten Patienten eine Hyperlipämie schon vor dem Einsetzen der Oberbauchschmerzen (BERNSTEIN u. Mitarb.; HOPGOOD; BLOOMFIELD und SHENSON). Zweitens, hatten mehrere Patienten Xanthome, bevor sie Anfälle von Oberbauchschmerzen hatten (WIJNHUSEN; BLOOMFIELD und SHENSON; COLLETT und KENNEDY; KLATSKIN und GORDON). Drittens, hatte ein Patient (POULSEN, Fall 2) immer noch Hyperlipämie 8 Jahre nach dem letzten Schmerzanfall; und viertens, hatten drei Patienten mit Pankreatitis und Hyperlipämie (HOLT u. Mitarb.; LEVY; KLATSKIN und GORDON) Familienmitglieder, die eine asymptotische Hyperlipämie hatten.

Eine Vergrößerung der Leber und Milz findet sich recht häufig. Bei vielen Patienten verursachte eine fettarme Diät eine Größenabnahme der Leber und

Milz (BÜRGER und GRÜTZ; ABEGG; HOLT u. Mitarb.; LEVY; BRUTON und KANTER; MOVITT u. Mitarb.; SCHIRREN).

Glykosurie und Erhöhung des Blutzuckers finden sich gelegentlich. Da diese leicht sind und mittels einer fettarmen Diät beseitigt werden können, glaubt THANNHAUSER, daß der Diabetes eine die Hyperlipämie begleitende Störung des Kohlenhydratstoffwechsels darstellt. Manche Autoren, wie SCHIRREN; CORAZZA und MYERSON, sowie CROFFORD u. Mitarb. teilen diese Meinung, während MELLINGHOFF annimmt, daß es sich um eine Kombination von zwei verschiedenen, genetisch verwandten Krankheiten, Hyperlipämie und Diabetes handelt. Wichtig ist, Fälle mit leichter Hyperglykämie und Glykosurie nicht als Fälle von Hyperlipämie sekundär zu Diabetes zu betrachten, wie es gelegentlich geschehen ist (s. unter diabetischer Hyperlipämie).

Bis zum Jahre 1954 waren Fälle von Herz- und Gefäßerkrankungen bei idiopathischer Hyperlipämie nicht berichtet worden. Seitdem ist jedoch dieses Vorkommen oftmals bemerkt worden. LEVER, SMITH und HURLEY (Teil I) stellten bei vier ihrer sieben Patienten eine Coronarerkrankung fest, die bei zweien schon im Anfang des vierten Jahrzehnts aufgetreten war. MALMROS u. Mitarb. (1954) beobachteten sodann Herzbeschwerden bei sechs ihrer zehn Patienten, mit einem Todesfall durch einen Myokardinfarkt; und ADLERSBERG (1955) fand bei 34% seiner 89 Patienten eine Coronarerkrankung. Todesfälle sind außer von MALMROS u. Mitarb. (1954) auch je einmal von MARTT und CONNOR und von BOGGS u. Mitarb. mitgeteilt worden. Die Sektion ergab in beiden Fällen eine schwere Coronarsklerose. BOGGS Fall betraf ein nur 11 Jahre altes Mädchen, bei dem außerdem weitverbreitete Atherosklerose in anderen Arterien bestand. Weiterhin sind Fälle von Coronararteriosklerose von SCHRADE u. Mitarb., von PFLEGER und TIRSCHKE und von SCHIRREN mitgeteilt worden. Außer Coronararteriosklerose können auch periphere Durchblutungsstörungen (SCHRADE u. Mitarb.; SCHETTLER u. Mitarb.) sowie Blutdruckerhöhung (SCHETTLER u. Mitarb.; HAENSCH 1958) vorkommen. Trotz dieser Berichte erscheint es, daß bei der idiopathischen Hyperlipämie Coronararteriosklerose seltener ist als bei der primären Hypercholesterinämie und wenn sie vorhanden ist, nicht so häufig tödlich verläuft, so daß die Prognose quoad vitam bei der idiopathischen Hyperlipämie günstiger ist als bei der primären Hypercholesterinämie.

Von Interesse ist, daß ADLERSBERG (1955) bei vier Patienten „petits mals“ feststellte, von denen er annahm, daß sie durch Fettemboli in Gehirngefäßen hervorgerufen seien.

Vererbung. Ein familiäres Vorkommen ist gelegentlich beobachtet. Obwohl die Krankheit einige Male auch bei Vorfahren gefunden wurde, findet man sie häufiger unter Geschwistern. Dieses hat BOGGS u. Mitarb. dazu geführt, für die idiopathische Hyperlipämie eine rezessive Vererbung anzunehmen. ADLERSBERG (1955) fand zwei Familien, in denen sowohl idiopathische Hyperlipämie wie auch primäre Hypercholesterinämie bei verschiedenen Familienmitgliedern vorkam. Er sieht daher die beiden Krankheiten als genetisch verwandt an.

Pathologie. Im Gegensatz zur primären Hypercholesterinämie, bei der eine Speicherung von Lipoidsubstanzen in inneren Organen anscheinend nicht vorkommt, finden sich solche Ablagerungen bei der idiopathischen Hyperlipämie recht häufig, besonders im Knochenmark und in der Leber. Zahlreiche Schaumzellen im Sternalpunktat wurden von POULSEN, wie auch von MOVITT u. Mitarb., von BRUTON und KANTER und von SCHIRREN nachgewiesen. Leberpunktion ergab starke Fettspeicherung innerhalb der Leberzellen in den Fällen von MOVITT u. Mitarb., KOSZALKA und LEVIN, BRUTON und KANTER und SCHIRREN. Da BRUTON und KANTER nach einer Woche fettarmer Diät mittels Leberpunktion eine

beträchtliche Abnahme der Fettmenge in der Leber feststellten, haben sie die Vermutung ausgesprochen, daß die bei der idiopathischen Hyperlipämie so häufige Vergrößerung der Leber und Milz durch Speicherung von Fett hervorgerufen ist. Die häufig beobachtete Größenabnahme dieser Organe nach einer fettarmen Diät (s. S. 111) spricht ebenfalls für diese Annahme.

Daß Fettablagerungen genauso wie in der Haut auch in den inneren Organen nicht in allen Fällen oder wenigstens nicht zu allen Zeiten vorhanden sind, beweisen die negativen Befunde, die MARTT und CONNOR wie auch BOGGS u. Mitarb. bei der Sektion erhoben. Auch CHAPMAN und KINNEY fanden bei ihrem Patienten, der an einer interkurrenten Krankheit verstorben war, bei der Sektion nur vereinzelte Schaumzellen in der Milz, dem Knochenmark und den Lymphknoten. In der Leber fand sich keine Fettspeicherung.

Der von BREHMER und LÜBBERS beschriebene Fall ist schwer zu beurteilen, da außer der Hyperlipämie eine Thrombopenie bestand, die den Tod durch Blutung verursachte, und außerdem die Sektion eine diffuse Plasmazellwucherung im Knochenmark ergab. In diesem Falle bestand eine generalisierte Lipoidablagerung in den inneren Organen, wie auch im Knochenmark und in den Gefäßen.

Chemische Analyse der Serumlipide. Es findet sich eine erhebliche Erhöhung des Neutralfettes im Serum. Die Werte für das Neutralfett können mehrere tausend Milligramm pro 100 cm³ betragen. Zudem besteht in den meisten Fällen eine mäßige bis erhebliche Erhöhung der Werte für Cholesterin und die Phospholipide. HAVEL und GORDON glauben, daß es vielleicht zwei Arten von idiopathischer Hyperlipämie gibt: eine, bei der fast nur das Neutralfett im Serum erhöht ist (Chylomikronämie) und eine andere, bei der auch das Cholesterin und die Phospholipide im Serum erhöht sind. In der ersteren Art von Hyperlipämie kommen Xanthome anscheinend selten oder gar nicht vor. In Fällen, bei denen eine Erhöhung des Cholesterins und der Phospholipide im Serum bestehen, liegen die Werte für das Cholesterin und die Phospholipide oft höher als bei der primären Hypercholesterinämie, so daß Cholesterinwerte über 800 und selbst 1000 mg/100 cm³ Serum nicht selten sind. Die Erhöhung des Cholesterins, der Phospholipide und des Neutralfettes verlaufen dann oft parallel. Das Serum hat, außer wenn die Hyperlipämie in Remission ist, ein milchiges Aussehen. Ein ziemlich gutes Übereinstimmen besteht zwischen dem Grade der Trübung und der Menge des Neutralfettes, so daß Betrachtung des Blutserums oder optische Messung der Trübungsintensität schon recht gute Auskunft gibt über den Grad der Hyperlipämie.

Beträchtliches Fluktuieren der Lipidwerte findet sich oft schon spontan, besonders aber unter dem Einfluß der Diät, so daß eine fettarme Diät oft eine sehr einschneidende Wirkung auf die Höhe der Lipidwerte hat (s. unter Behandlung).

Elektrophoretische Analyse. Freie Elektrophorese mit einem Tiselius-Apparat ist nicht durchführbar, wenn das Serum sehr trübe ist. Wenn das Diagramm auswertbar ist, findet man entweder eine beträchtliche Erhöhung des Alpha-2-Globulins (Abb. 33) oder eine Erhöhung sowohl des Alpha-2- als auch des Beta-1-Globulins (LEVER, SMITH und HURLEY, Teil II). Fraktionierung der Serumproteine mittels der Cohnschen Methode (Mikromethode LEVER, GURD u. Mitarb.) zeigt, daß die Mengen des Cholesterins und der Phospholipide in der Alpha-Lipoprotein-Fraktion normal sind, aber stark erhöht in der Beta-Lipoprotein-Fraktion, so daß man folgern kann, daß die bei der Hyperlipämie im Tiselius-Diagramm sichtbare Erhöhung des Alpha-2-Globulins durch ein Lipoprotein hervorgerufen ist, das die Löslichkeitseigenschaften des Beta-Lipoproteins hat.

Papierelektrophorese zeigt auf Papierstreifen mit Lipoidfärbung normale Mengen von Alpha-Lipoprotein, aber erhöhte Mengen von Beta-Lipoprotein (Abb. 37). Außerdem erstreckt sich von der Anfangslinie zu dem Beta-Lipoprotein-Band hin ein sich tiefärbender Streifen, der durch die Chylomikra hervorgerufen ist (HERBST, LEVER und HURLEY, Teil VI; HAENSCH 1957).

Ultrazentrifugale Analyse. Während bei der primären Hypercholesterinämie eine Erhöhung der Beta-Lipoproteine in den niedrigen S_f -Klassen besteht (hauptsächlich in der S_f 1—10-Klasse und gelegentlich auch in der S_f 12—20-Klasse), findet sich bei der idiopathischen Hyperlipämie eine starke Erhöhung in den hohen S_f -Klassen, S_f 100—400 und S_f 30—70 (Abb. 34). Diese Erhöhung in den hohen S_f -Klassen erklärt sich daraus, daß bei der idiopathischen Hyperlipämie die triglycerid-haltigen, rascher flotierenden Lipoproteine stark vermehrt sind.

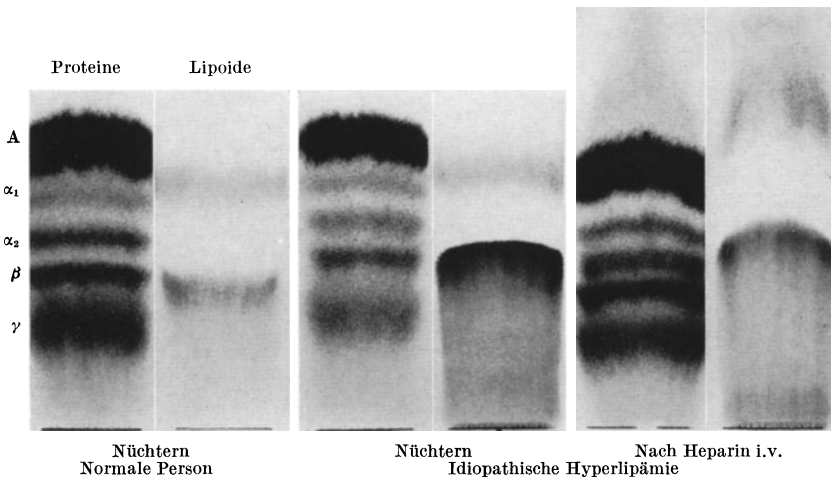


Abb. 37. Papierelektrophoretische Diagramme für Proteine und Lipide angeführt bei einer normalen Kontrollperson (links) und bei einem Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie nüchtern (Mitte) und nach einer Injektion von Heparin (rechts). Bei dem Patienten finden sich erhöhte Mengen von Beta-Lipoproteinen und ein von der Anfangslinie zu dem Beta-Lipoprotein-Band sich erstreckender Streifen, der die Chylomikra darstellt. Nach der Injektion besteht eine Wanderungsbeschleunigung sowohl der Beta- als auch der Alpha-Lipoproteine. Die Alpha-Lipoproteine wandern schneller als das Albumin, als sog. „Prä-Albumin-Komponente“

Die Menge der Lipoproteine in der S_f 12—20-Klasse ist gewöhnlich etwas vermehrt, während die Menge der Lipoproteine in der S_f 1—10-Klasse erheblich vermindert ist (LEVER, HERBST und LYONS, Teil V).

Wirkung einer Heparininjektion. Im Gegensatz zur primären Hypercholesterinämie, bei der eine Injektion von 100 mg Heparin nur einen leichten Effekt auf die Serumlipoidwerte hat (s. S. 95), findet man bei der idiopathischen Hyperlipämie eine bedeutende Abnahme der Serumlipide (LEVER, SMITH und HURLEY, Teil III). Gewöhnlich ist die Abnahme des Cholesterins, der Phospholipide und des Neutralfettes schon 15 min nach der Heparininjektion vorhanden; aber manchmal tritt sie verzögert auf und ist erst nach 30—60 min feststellbar. Mittels Fettfärbung nach Papierelektrophorese findet man nicht nur eine Wanderungsbeschleunigung der Beta-Lipoproteine, wie bei der primären Hypercholesterinämie, sondern, wie bei der alimentären Hyperlipämie, auch eine Wanderungsbeschleunigung der Alpha-Lipoproteine, die dann schneller wandern als das Albumin, als sog. Prä-Albumin Komponente (Abb. 37) (HERBST, LEVER und HURLEY, Teil VI; HAENSCH 1957). Ultrazentrifugale Analyse der Beta-Lipoproteine ergibt nach der Injektion von Heparin eine oft beträchtliche Verschiebung der Lipoproteine von den höheren zu den niedrigeren S_f -Klassen: von der

S_f 100—400-Klasse zu den S_f -Klassen 30—70, 12—20 und 1—10 (Abb. 34). Heparin beschleunigt also den physiologischen Prozeß des Umwandelns der höheren zu niederen S_f -Klassen (LEVER, HERBST und LYONS, Teil V).

Ursache der idiopathischen Hyperlipämie. Bei der idiopathischen Hyperlipämie besteht eine Verlangsamung der Lipoidausscheidung aus dem Blute, die anscheinend dadurch hervorgerufen ist, daß ein Inhibitor der Fettklärungsreaktion im Serum vorhanden ist.

Untersuchungen mittels radioaktiven Materials wurden im Jahre 1949 von THANNHAUSER und STANLEY mitgeteilt. Sie gaben zwei Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie per os kleine Mengen von Olivenöl, das durch radioaktives Jod markiert war, und stellten fest, daß im Vergleich zu Gesunden die Radioaktivität im Serum wesentlich höher anstieg und auch länger anhielt. Obwohl diese Beobachtung eine verzögerte Fettausscheidung andeuten könnte, wiesen die Verfasser darauf hin, daß dieser Schluß nicht gerechtfertigt war, denn es handelte sich hier wohl nur um eine Verteilung des radioaktiven Materials auf die größere Menge von Neutralfett, die im Blutserum hyperlipämischer Patienten vorhanden ist. Sie glaubten, daß ihre Beobachtungen eine Folge der Hyperlipämie darstellten und keinen Rückschluß auf die Ursache der Hyperlipämie erlaubten. Derselbe Einwand gilt auch für die Untersuchungen, die SCHRADER u. Mitarb. und MARTT und CONNOR ausführten. SCHRADER u. Mitarb. injizierten radioaktiven Phosphor intravenös, der in die Phosphatide des Blutserums eingebaut wurde. Sie fanden im Vergleich zu Gesunden eine verlangsamte Abwanderung des radioaktiven Phosphors aus dem Blute. MARTT und CONNOR fanden nach einer intravenösen Injektion von Vitamin A höhere Blutwerte für Vitamin A bei Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie als bei normalen Vergleichspersonen sowie eine verlangsamte Ausscheidung des Vitamin A aus dem Blutstrom.

Im Falle von BÜRGER und GRÜTZ und in zwei von BÜRGER, SCHRADER und LANDERS untersuchten Fällen wurden alimentäre Fettbelastungen durchgeführt. Sie beobachteten eine langanhaltende alimentäre Hyperlipämie, die sie mit einer mangelhaften Entfernung des Fettes aus dem Blut erklärten. Einmal allerdings sahen BÜRGER und GRÜTZ in ihrem Fall nach der Belastung statt eines Anstieges der Blutlipide eine erhebliche Abnahme. (Für die Erklärung dieses Phänomens, s. u.)

LEVER und WADDELL bewiesen das Bestehen einer verzögerten Lipoidausscheidung aus dem Blutstrom bei Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie auf die folgende Weise: Sie gaben neun Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie sowie vier Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und 14 Vergleichspersonen eine intravenöse Infusion von 500 cm³ einer 10%igen Baumwollölemulsion. Bei 13 der 14 Vergleichspersonen und bei allen vier Patienten mit primärer Hypercholesterinämie kehrten die infolge der Infusion erhöhten Werte für Neutralfett innerhalb von 6 Std fast wieder auf den Anfangswert zurück (Abb. 38). Dagegen zeigte unter den neun Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie nur ein Patient, bei dem die idiopathische Hyperlipämie in voller Remission war, eine normale Fettausscheidungskurve. Bei den anderen acht Patienten fand während der ersten 6—8 Std nach der Fettinfusion keine Abnahme der Neutralfettwerte statt. Bei den fünf Patienten mit der ausgesprochensten Hyperlipämie stiegen die Werte für Neutralfett in den ersten Stunden nach der Beendigung der Infusion sogar über die beim Ende der Infusion bestehenden Werte hinaus.

Trotz dieser anfänglichen Verzögerung in der Fettausscheidung war der Neutralfettspiegel 20 Std nach der Infusion auf den Ausgangswert oder darunter gesunken. Ferner war der Cholesterinspiegel in allen Fällen von idiopathischer Hyperlipämie und primärer Hypercholesterinämie im Durchschnitt um 100 mg niedriger als vor der Infusion. Tägliche Infusionen für eine Woche rief bei drei Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie sehr bedeutende Ab-

nahme aller Lipoidwerte hervor, so daß die vorher milchigen Sera klar wurden. Das Paradox, daß Fettinfusionen eine starke Erniedrigung der Lipoidwerte herbeiführten, konnte mittels

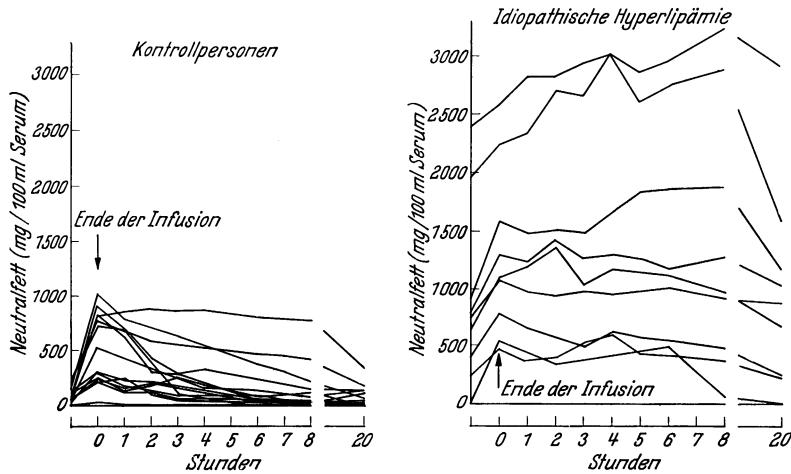


Abb. 38. Werte für Neutralfett im Serum nach einer intravenösen Infusion von 500 cm³ einer 10%igen Baumwollölemulsion bei 14 normalen Versuchspersonen und neun Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie. Die Abnahme der Neutralfettwerte im Anschluß an die Fettinfusion ist bei den Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie stark verzögert

Tierversuchen geklärt werden. Es stellte sich heraus, daß die Infusionen eine starke Fettklärungsreaktion im Serum hervorriefen, dadurch daß sie die Ausschüttung von Heparin oder einer heparinartigen Substanz in den Blutstrom stimulierten (LEVER und BASKYS). Diese Beobachtung erklärt wohl auch die von BÜRGER und GRÜTZ gemachte Beobachtung, daß in ihrem Falle alimentäre Fettbelastung einen Abfall der Lipoidwerte hervorrief.

Da die Ausscheidung der Lipide aus dem Blutstrom eine Funktion des Klärungsfaktors ist, wurde von LEVER und KLEIN (1957, I) der Effekt von hyperlipämischem Serum auf die Fettklärungsreaktion in vitro untersucht. Für diesen Zweck wurde ein den Klärungsfaktor enthaltendes Serum (d. h. Serum von normalen Versuchspersonen, denen 100 mg Heparin injiziert worden war) entweder mit normalem Serum, mit alimentär hyperlipämischem Serum oder mit dem Serum von Patienten mit Hypercholesterinämie oder Hyperlipämie gemischt und dann eine Cocosnußölemulsion hinzugesetzt. Die Stärke der Klärungsreaktion wurde mittels der Grossmanschen Methode spektrophotometrisch bestimmt. Es ergab sich, daß das Hinzufügen von normalem Serum, alimentär hyperlipämischem Serum oder hypercholesterinämischen Serum die Klärungsreaktion des den Klärungsfaktor enthaltenden Serums nicht wesentlich behinderte, d. h. die Cocosnußölemulsion klärte sich allmählich auf. Bei Hinzufügen von Serum von Patienten mit idiopathischer oder sekundärer Hyperlipämie dagegen war die Klärungsreaktion gehemmt (Abb. 39). LEVER und KLEIN (1957, I)

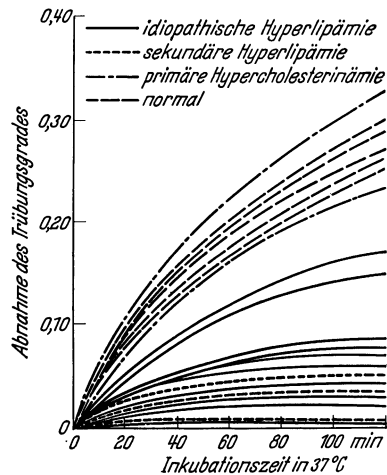


Abb. 39. Ablauf der Klärungsreaktion in Mischungen von Klärungsfaktor enthaltendem Serum mit entweder normalem Serum oder Serum von Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie, sekundärer Hyperlipämie oder primärer Hypercholesterinämie. Das Serum von Patienten mit Hyperlipämie hemmt die Klärungsreaktion

folgerten daraus, daß im Serum von Patienten mit idiopathischer oder sekundärer Hyperlipämie ein Inhibitor der Fettklärungsreaktion vorhanden ist, der eine wesentliche Ursache der Hyperlipämie darstellt.

Der im Serum von Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie vorhandene Inhibitor der Fettklärungsreaktion wurde nach hochtourigem Zentrifugieren des Serums in der oberen Fettschicht des Serums vorgefunden. Nach einer Injektion von Heparin befand er sich jedoch in der unteren klaren Schicht des Serums, während der Klärungsfaktor in der oberen Fettschicht vorhanden war (LEVER und KLEIN, 1957II).

Dieser „pathologische“ Inhibitor im Serum von Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie ist zusätzlich vorhanden zu einem auch in normalem Serum nachweisbaren Inhibitor der Fettklärungsreaktion. Allerdings weist der „normale“ Inhibitor im Vergleich zu dem „pathologischen“ Inhibitor viel geringere Aktivität auf. Die beiden Inhibitoren unterscheiden sich unter anderem dadurch, daß der „normale“ Inhibitor nach Dialyse, Erhitzen oder Ätherextraktion verstärkt in Erscheinung tritt, während die Aktivität des „pathologischen“ Inhibitors durch diese Einwirkungen verringert wird. Im Serum von Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie befindet sich ferner, im Gegensatz zu normalem Serum, ein Inhibitor der Pankreaslipase, der wahrscheinlich mit dem „pathologischen“ Inhibitor des Klärungsfaktors nicht identisch ist (LEVER und KLEIN 1959).

Für eine Inhibition der Fettklärungsreaktion im Serum von Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie spricht ferner die Beobachtung, daß nach einer intravenösen Injektion von Heparin das Klärungsfaktor-Enzym im Serum von Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie später auftrat und schwächer war als im Serum normaler Versuchspersonen (KLEIN, LEVER und FEKETE). HAVEL und GORDON konnten sogar bei drei Brüdern mit Chylomikronämie feststellen, daß die Injektion von Heparin kein Klärungsfaktor-Enzym im Serum freisetzte. Sie schlossen aus ihren Untersuchungen, daß die Erhöhung des Neutralfettes im Serum bei dieser Form von Hyperlipämie nicht durch einen Inhibitor hervorgerufen sei, sondern durch einen angeborenen Mangel von Klärungsfaktor-Enzym.

Behandlung. In der Bewertung der Therapie muß man im Auge behalten, daß bei der idiopathischen Hyperlipämie beträchtliche Spontanschwankungen der Lipoidwerte vorkommen können (MOVITT u. Mitarb.). Gelegentlich kehren die Serumlipoidwerte sogar spontan auf normale Werte zurück (KLATSKIN und GORDON). Bei einem Abfallen der Lipoidwerte, gleichgültig ob es spontan geschieht oder mittels Diätbehandlung herbeigeführt ist, erreicht das Neutralfett manchmal normale Werte, während das Cholesterin und die Phospholipide noch erhöht sind, so daß dann die chemischen Verhältnisse wie bei der Hypercholesterinämie sind (ADLERSBERG 1955; LEVER und WADDELL, Teil VII; SCHETTLER u. Mitarb.). Dies erklärt sich daraus, daß in solchen Fällen, wie Untersuchungen mittels der Ultrazentrifuge gezeigt haben, die Hauptmenge der Beta-Lipoproteine nicht mehr aus Beta-Lipoproteinen der höchsten S_f -Klassen (S_f über 400) besteht, die hauptsächlich Neutralfett enthalten, sondern aus Beta-Lipoproteinen der mittleren S_f -Klassen (S_f -12—400), die große Mengen von Cholesterin und Phospholipiden enthalten.

Verbunden mit einem spontanen oder therapeutisch herbeigeführten Absinken der Lipoidwerte findet sich oft eine Abnahme in der Leber- und Milzvergrößerung (s. S. 104) sowie eine Abnahme oder Verschwinden der papulösen, eruptiven Xanthome (Abb. 40). Die tuberösen und Sehnenxanthome nehmen dagegen nur selten an Größe ab. In einigen Fällen ist sogar, verbunden mit einem raschen Spontanabfall der Lipoidwerte, ein Anschwellen der tuberösen und Sehnenxanthome beobachtet worden (LEVER und WADDELL, Teil VII). Eine Besserung der anginösen Anfälle gleichzeitig mit Abnahme der Lipoidwerte wurde von MALMROS, SWAHN und TRUEDSSON, und Verschwinden häufiger Oberbauchkrämpfe wurde von KLATSKIN und GORDON sowie von PFLEGER und TIRSCHKE berichtet.

Behandlung mittels *fettarmer Diät* ist, besonders in leichten Fällen, in denen die Lipoidwerte nur mäßig erhöht sind, oft sehr erfolgreich. In schweren Fällen dagegen ist selbst eine sehr strikte Diät von wenig Nutzen. Wahrscheinlich ist in solchen Fällen die Fettklärungsreaktion im Blutserum so stark gehemmt, daß selbst die Lipoide, die von den Fettdepots des Körpers in die Blutbahn eintreten, nicht hinreichend „geklärt“ werden können. In solchen Fällen kann Heparin, das die Fettklärungsreaktion stimuliert, von Nutzen sein.

Über die Behandlung der idiopathischen Hyperlipämie mit *Heparin* berichteten zuerst LEVER, HERBST und HURLEY (Teil IV) an Hand von fünf Patienten. Um die Heparinbehandlung objektiv zu bewerten, gaben sie während der Behandlung eine normale Kost. Bei allen fünf Patienten verursachten tägliche Injektionen eine eindrucksvolle Verminderung der Lipoidwerte. Von den drei durchgeführten Behandlungsformen, nämlich 200 mg wasserlösliches Heparin täglich

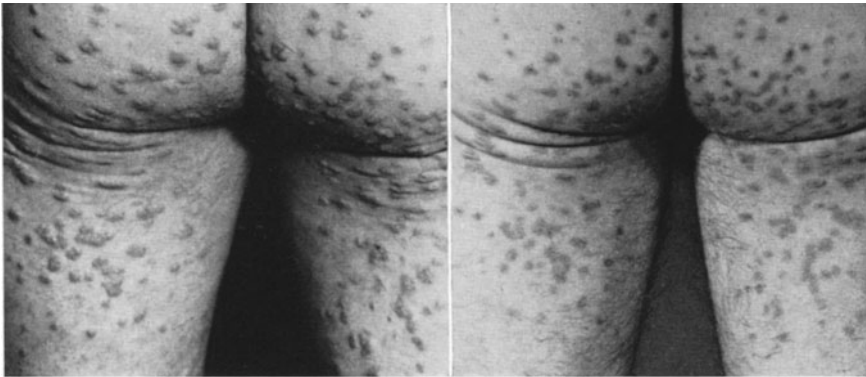


Abb. 40. *Idiopathische Hyperlipämie*. Eruptive Xanthome am Gesäß vor und nach Behandlung mit einer fettarmen Diät

intramuskulär, 200 mg Depot-Heparin täglich intramuskulär und 200 mg wasserlösliches Heparin in 600 cm³ 5% Glucoselösung als Dauertropfinfusion für 16 Std täglich, war die letztere am wirksamsten. Bei den drei leichteren Fällen konnte eine Abnahme der Serumlipide bis fast zu Normalwerten erreicht werden, aber bei den zwei schwereren Fällen, bei denen das Neutralfett im Serum vor der Behandlung über 3000 mg/100 cm³ betrug, konnte ein Abfallen zu Normalwerten, selbst mit einer Behandlung, die sich über mehrere Monate erstreckte, nicht erreicht werden. Sobald die Injektionen anstatt täglich jeden zweiten Tag gegeben wurden, stiegen die Lipoidwerte wieder an.

Bessere Resultate als mit der Heparinbehandlung allein sind von einer Kombination mit Diätbehandlung zu erwarten. LEVER (1955) empfiehlt, daß Fälle, die auf Diätbehandlung allein nicht ansprechen, zusätzlich für 1—3 Wochen stationär mit intravenösen Dauertropfinfusionen von Heparin behandelt werden. Ambulant kann dann die Behandlung mit intramuskulären Injektionen von Depot-Heparin täglich oder jeden zweiten Tag fortgesetzt werden. Da Heparin die Blutungszeit verlängert, sollen solche Patienten als Vorsichtsmaßnahme immer eine Ampulle Protamin-Sulfat mit sich tragen zur intravenösen Injektion im Falle einer Blutung. Protamin neutralisiert den anticoagulierenden Effekt von Heparin unmittelbar.

Über die Behandlung mit Heparin haben auch HOLLISTER und KANTER, PFLERGER und TIRSCHKE, MATRAS sowie HAENSCH (1958) berichtet. HOLLISTER und KANTER gaben in einem Fall 100 mg Heparin intravenös dreimal pro Woche

und fanden nach zehn Injektionen, daß das vorher trübe Serum vollständig klar war und die Lipoidwerte fast auf normal gesunken waren. PFLEGER und TRSCHEK fanden eine über 9 Tage verabreichte Dauertropfinfusion von 200 mg Heparin täglich sehr erfolgreich. Wenn dann aber 300 mg Depot-Heparin nur jeden dritten Tag injiziert wurde, stiegen die Lipoidwerte wieder an. Die eruptiven Xanthome schwanden, die tuberösen aber nicht. Kolikartige Anfälle, die vorher bestanden hatten, traten nicht mehr auf. MATRAS beobachtete ebenfalls bei zwei Patienten bei Behandlung mit täglichen Infusionen von Heparin ein „eklatantes“ Absinken der Lipoidwerte mit Abheilen der papulösen Xanthome binnen 2 Wochen. HAENSCH (1958) behandelte zwei Patienten ausschließlich mit Depot-Heparin. Er gab 200 mg zuerst täglich für 4 Wochen und dann in zweitägigen Abständen. Er beobachtete einen Rückgang der Lipoidwerte auf fast normale Werte und nahezu vollständige Rückbildung auch der tuberösen Xanthome. Mittels drei Injektionen wöchentlich konnte er den Blutlipoidspiegel im Normalbereich halten.

Über Behandlung mit *ungesättigten Fettsäuren* (s. auch unter Behandlung der primären Hypercholesterinämie) haben SCHETTLER u. Mitarb. berichtet. Sie betrachteten ihre Resultate bei drei Patienten als günstig. Sie gaben zwei Patienten 30 g Leinöl bei fettarmer Diät und fanden eine bedeutende Senkung der Lipoidwerte binnen weniger Wochen. Bei einem weiteren Patienten, der für 4 Wochen täglich 100 g Sonnenblumenöl ohne jede weitere Fettzulage erhielt, waren am Ende dieser Periode alle Serumlipoidwerte praktisch normalisiert.

Ob Behandlung mit *oestrogenen Substanzen* bei der idiopathischen Hyperlipämie von Wert ist, ist noch nicht entschieden. Zwar haben RUSS, EDER und BARR sowie ADLERSBERG (1957) mittels peroraler Verabreichung von 0,1 bis 1,0 mg Äthinyloestradiol pro Tag ein Absinken der Lipoidwerte und Verschwinden der papulösen Xanthomata beobachtet; aber ADLERSBERG (1957) glaubt, daß gleiche Resultate wohl auch durch eine fettarme Diät zu erzielen wären. Trotzdem mag diese Behandlung wohl zusätzlich zur Diät von einigem Nutzen sein. (Für Einzelheiten s. unter Behandlung der primären Hypercholesterinämie.)

Berichte über Behandlung mit Sitosterol, das die Absorption von Cholesterin und Fettsäuren vom Darm behindert, sind zu spärlich, um ein Urteil zu erlauben, sind aber nicht ermutigend (BEST u. Mitarb.).

Über die Lokalbehandlung tuberöser Xanthome s. unter primärer Hypercholesterinämie, S. 98.

4. Sekundäre Hyperlipämie

Eine sekundäre Hyperlipämie, die gelegentlich zu einer Entwicklung von Xanthomen führt, kann bei Diabetes mellitus, Nephrose, Glykogenspeicherkrankheit und, wie kürzlich berichtet worden ist, auch bei der Niemann-Pickschen Krankheit (s. S. 141) auftreten. Bei diesen Krankheiten können, falls die Hyperlipämie ausgesprochen und lang anhaltend ist, papulöse eruptive Xanthome auftreten. Dagegen kommen tuberöse Xanthome, Xanthelasmata der Augenlider, Sehnenxanthome und Oberbauchkrämpfe nicht vor.

Chemisch findet man bei sekundärer Hyperlipämie wie bei der idiopathischen Hyperlipämie eine Erhöhung des Cholesterins, der Phospholipide und des Neutralfettes. Fraktionierung der Serumproteine mittels der Cohnschen Methode (Mikromethode LEVER, GURD u. Mitarb.) wie auch Papierelektrophorese mittels Lipoidfärbung zeigen, daß die Menge der Alpha-Lipoproteine normal oder sogar erniedrigt ist, während die Beta-Lipoproteine stark vermehrt sind (LEVER 1953; HERBST, LEVER und HURLEY, Teil VI). Ultrazentrifugale Analyse der Beta-

Lipoproteine ergibt, wie bei der idiopathischen Hyperlipämie, eine starke Erhöhung der hohen S_f Klassen, S_f -15—400 (GITLIN und CORNWELL).

Obwohl die Ursache der Hyperlipämie bei diesen vier Krankheiten eine verschiedene ist, besteht doch bei allen vier Krankheiten dieselbe Störung im Blutserum wie bei der idiopathischen Hyperlipämie, nämlich eine Hemmung der Fettklärungsreaktion im Blutserum, wie LEVER und KLEIN (1957, II) mittels der Grossmanschen Methode spektrophotometrisch nachweisen konnten (s. S. 109). In demselben Sinne spricht die Beobachtung von GITLIN und CORNWELL, die mittels Markierung der Proteinanteile der Alpha- und Beta-Lipoproteine mit radioaktivem Jod nachweisen konnte, daß bei der nephrotischen Hyperlipämie die Umwandlung der Beta-Lipoproteine in den höheren S_f -Klassen (S_f 15—400) zu solchen in den niederen S_f -Klassen beträchtlich verlangsamt war.

a) Diabetische Hyperlipämie

Seit der Einführung des Insulins ist das Krankheitsbild des sog. Xanthoma diabetorum sehr selten geworden, da eine ausgesprochene diabetische Hyperlipämie nur bei lang andauerndem, schwerem Diabetes vorkommt.

Die eruptiven papulösen Xanthomata können vereinzelt oder sehr zahlreich vorhanden sein (MAJOR; GOTTRON; COMBES und BEHRMAN; THANNHAUSER; CROCKER). Sie ähneln in jeder Beziehung den eruptiven Xanthomata bei der idiopathischen Hyperlipämie. Es ist daher sehr wichtig, daß man zwischen idiopathischer Hyperlipämie mit leichter Glykosurie und Hyperglykämie auf der einen Seite und Hyperlipämie sekundär zu schwerem Diabetes auf der anderen streng unterscheidet. Im ersteren Fall führt eine fettarme Diät, aber nicht Insulin eine Verminderung der Hyperlipämie mit Verschwinden der eruptiven Xanthomata herbei. Bei der Hyperlipämie sekundär zu schwerem Diabetes hat dagegen eine fettarme Diät nur sehr wenig Einfluß auf die Hyperlipämie, während Insulin den Diabetes und hiermit die Hyperlipämie und die Xanthomata beseitigt (THANNHAUSER). Dieser Unterschied ist nicht immer streng durchgeführt worden und manche Fälle in der Literatur, die als Xanthoma diabetorum berichtet worden sind, wie z. B. der Fall von WISE und GARB, stellen in Wirklichkeit Fälle von idiopathischer Hyperlipämie mit leichter Hyperglykämie und Glykosurie dar.

Die Ursache der Hyperlipämie bei schwerem Diabetes liegt wohl in einer Störung des Kohlenhydratabbaus in der Leber. Obwohl Glucose in der Leber in großen Mengen vorhanden ist, befindet sie sich beim Diabetes nicht in der phosphorylierten Form, in der sie für den weiteren enzymatischen Abbau vorhanden sein muß. Dieser Kohlenhydratabbau ist für den Fettstoffwechsel notwendig und, wenn er nicht genügend vonstatten geht, kommt es zu einer Ansammlung von Fett in der Leber und auch im Blutserum (THANNHAUSER).

b) Hyperlipämie bei Glykogenspeicherkrankheit

Obwohl schon weit über hundert Fälle von Glykogenspeicherkrankheit in der Literatur mitgeteilt worden sind und obwohl ausgesprochene und langbestehende Hyperlipämie dabei häufig ist, finden sich seit VON GIERKES Bericht im Jahre 1929 doch nur drei Fälle mit Xanthomata in der Literatur (BEUMER; CROCKER; ZAKON u. Mitarb.).

Bei der Glykogenspeicherkrankheit, die gewöhnlich in frühester Kindheit zutage tritt und nach einigen Jahren zum Tode führt, findet man eine stark vergrößerte Leber ohne Vergrößerung der Milz, sowie Hypoglykämie mit hypoglykämischen Anfällen und Ketonurie. Das Gesicht des Patienten erscheint

fett und gedunsen. Histologische Untersuchung ergibt große Mengen von Glykogen und Fett in vielen Organen, besonders in Leber, Niere und Herz, nicht aber in der Haut. Die Leberparenchymzellen sind vergrößert und wegen ihres schwach-färbenden Cytoplasmas sehen sie wie Pflanzenzellen aus.

Die Hauterscheinungen in dem von BEUMER beschriebenen Falle bestanden aus kleinen papulösen Xanthomen an den Augenlidern und Zehen. Ein großes „tuberöses“ Xanthom befand sich an einem Ellbogen. In CROCKERS Fall wären nur einige orangefarbene Papeln an den Ellbogen und eine Papel am linken Oberschenkel vorhanden, während in dem von ZAKON u. Mitarb. berichteten Fall die ganze Haut mit papulösen Xanthomen übersät war.

Die Ursache der Hyperlipämie ist ähnlich der beim Diabetes, obwohl bei der Glykogenspeicherkrankheit Hypoglykämie und beim Diabetes Hyperglykämie besteht. Wie beim Diabetes findet sich in der Leber eine unzureichende Menge von Glucose in phosphorylierter Form, da die Glucose auf Grund einer erhöhten Glykogensynthese größtenteils zu Glykogen umgewandelt wird. Somit ist nicht genug phosphorylierte Glucose für enzymatischen Abbau vorhanden. Da dieser Abbau für den Fettstoffwechsel notwendig ist, sammelt sich Fett in der Leber und im Blutstrom an (THANNHAUSER).

c) Hyperlipämie bei Nephrose

Eine Hyperlipämie kommt sowohl bei der sog. Lipoidnephrose als auch bei dem viel häufigeren Krankheitsbild, dem nephrotischen Stadium der chronischen Glomerulonephritis, vor.

Die Patienten sind bleich und schwach und zeigen starkes Ödem. Der Urin enthält große Mengen von Eiweiß. Infolgedessen findet sich starke Hypoproteinämie.

Bisher sind nur vier Fälle von papulösen Xanthomen bei Nephrose beschrieben worden, zwei von CROCKER, einer von TAYLOR und CURTIS und einer von EDELSTEIN, BEERMAN und GREENE. Bei allen vier Patienten waren nur wenige Xanthome vorhanden. Im ersten Falle von CROCKER fanden sie sich am Bauche, Oberschenkel und Ellbogen und im zweiten Fall an den Knien und Unterschenkel. Im Falle von TAYLOR und CURTIS waren die Xanthome auf die Ellbogen beschränkt, während im Falle von EDELSTEIN u. Mitarb. die Xanthome sich über beiden Schlüsselbeinen sowie an der linken Schulter und am linken Arm befanden.

Die Ursache der Hyperlipämie bei Nephrose ist nicht bekannt. Es wird von manchen angenommen (HEYMANN und CLARK), daß die Hyperlipämie ihren Ursprung in der Niere hat und daß die Niere selbst den Lipoidspiegel im Serum regulieren kann. Es ist unwahrscheinlich, daß die Hypoproteinämie für die Hyperlipämie verantwortlich ist. Gegen diese Ansicht spricht die Beobachtung, daß die Hemmung des Klärungsmechanismus im Serum von Patienten mit nephrotischer Hyperlipämie durch Infusionen von Albumin nicht beseitigt wird (KLEIN und LEVER).

II. Systemische Lipidosen mit normalen Serumlipoidwerten

Unter die systemischen Lipidosen mit normalen Serumlipoidwerten kann man die folgenden Krankheiten einordnen:

1. Histiocytose oder Reticuloendotheliose (Hand-Schüller-Christiansche Krankheit).

- a) Akute Form: Letterer-Siwesche Krankheit.
 - b) Chronische Form: Hand-Schüller-Christiansche Krankheit.
 - c) Abortivform: Eosinophiles Granulom.
2. Angiokeratoma corporis diffusum.
 3. Gauchersche Krankheit.
 4. Niemann-Picksche Krankheit.

Bei der Histiocytose und dem Angiokeratoma corporis diffusum sind Hauterscheinungen von großer Bedeutung. Bei der Gaucherschen Krankheit dagegen fehlen spezifische Erscheinungen an der Haut stets. Pigmentierungen stellen die einzige Hautveränderung dar. Auch bei der Niemann-Pickschen Krankheit bestehen gewöhnlich nur Hautpigmentierungen. Letzthin ist jedoch das Auftreten von Xanthomen beschrieben worden.

1. Histiocytose

(Reticuloendotheliose; Hand-Schüller-Christiansche Krankheit)

Die Letterer-Siwesche Krankheit, die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit und das eosinophile Granulom stellen Varianten derselben Krankheit dar. Sie unterscheiden sich lediglich durch die Schwere des Krankheitsbildes, die Lokalisierung des Krankheitsprozesses und das Stadium der Entwicklung, in dem sich die Krankheitsherde befinden. Strenggenommen, stellen diese drei Krankheiten keine echten Lipoidosen dar, denn die Lipoidinfiltration ist eine sekundäre Erscheinung, die fehlen kann. Vielmehr steht eine Proliferation von Histiocyten (oder Reticuloendothelzellen) im Vordergrund. Jedoch rechtfertigt das gelegentliche Vorkommen von Xanthomen auf der Haut bei der Histiocytose eine Besprechung dieser Krankheit im Rahmen der Lipoidosen.

Übergangsfälle zwischen den drei Krankheitsbildern sind häufig. Im großen und ganzen ist die Histiocytose, wenn sie im ersten Lebensjahr auftritt, weithin durch den Körper disseminiert und endet rasch tödlich (Letterer-Siwesche Krankheit). Lipoidinfiltration fehlt. Im frühen Kindesalter ist die Krankheit chronisch (Hand-Schüller-Christiansche Krankheit) und Lipoidspeicherung ist dann in der Regel vorhanden. Bei älteren Kindern und Erwachsenen tritt die Krankheit gewöhnlich in einer lokalisierten oder abortiven Form auf (Eosinophiles Granulom). Lipoidinfiltration wird dabei nur selten angetroffen.

Geschichtliche Entwicklung des Krankheitsbegriffes Hand-Schüller-Christiansche Krankheit. Der erste Fall dieser Krankheit wurde im Jahre 1864 von SMITH beschrieben. Auf Grund der von HAND, KAY, SCHÜLLER, und CHRISTIAN beschriebenen Fälle kam es zur Aufstellung der Trias Diabetes insipidus, Exophthalmus und Defekte der Schädelknochen durch CHRISTIAN im Jahre 1920. Es wurde jedoch bald klar, daß die Trias nicht vollständig sein muß (EPSTEIN) und daß auch andere Organe befallen sein können (HENSCHEN). ROWLAND stellte im Jahre 1928 auf Grund des Vorhandenseins von Schaumzellen in vielen Organen die Theorie auf, daß die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit eine Lipoidspeicherkrankheit, d. h. eine Xanthomatose, sei.

Gegen diese Auffassung, die zu jener Zeit von vielen Autoren geteilt wurde, unter anderem von SOMAN und von URBACH in seinem Handbucharikel vom Jahre 1932, nahmen zuerst GOTTRON (1931) und sodann CELEN (1933), GERSTEL (1934) und LETTERER (1934) Stellung. Diese Autoren sahen eine reticulo-endotheliale Wucherung als das primäre Geschehen an und die Lipoideinlagerung als einen erst später stattfindenden, sekundären Vorgang. Diese Ansicht gewann allgemeine Anerkennung, als die engen Beziehungen der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit zur Letterer-Siweschen Krankheit erkannt wurden (s. u.).

Die bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit vorkommenden Xanthomata disseminata wurden zuerst nicht als ein Teilbild dieser Krankheit erkannt, sondern wurden als disseminierte Xanthomatose ohne Hypercholesterinämie beschrieben, z. B. von SIEMENS; HERRMANN und NATHAN, und POLANO. Jedoch wurde schon in recht vielen Fällen das gleich-

zeitige Bestehen von Xanthomata disseminata und Diabetes insipidus festgestellt, zuerst von AUSSET im Jahre 1899, aber dann auch von PUSEY und JOHNSTONE; TATE; MONTGOMERY und OSTERBERG u. a. Aber erst THANNHAUSER und MAGENDANTZ erkannten im Jahre 1938 den Zusammenhang von Xanthomata disseminata mit der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit.

Letterer-Siwesche Krankheit. Im Jahre 1924 beschrieb LETTERER einen Fall von „aleukämischer Retikulose“ bei einem 6 Monate alten Kinde. Während der nächsten 9 Jahre wurden mehrere solche Fälle berichtet, die SIWE im Jahre 1933 mit einem eigenen Fall in ein wohl umrissenes Krankheitsbild vereinigte, das er Reticuloendotheliose nannte. Er hob die folgenden Hauptmerkmale hervor: Vergrößerung der Milz und Leber, Lymphknotenschwellung, Purpura, Anämie, Fieber und rascher tödlicher Verlauf. Im Jahre 1936 fügten ABT und DENENHOLZ einen Fall hinzu und bezeichneten die Krankheit als Letterer-Siwesche Krankheit. Die ersten Autoren, die den engen Zusammenhang zwischen der Letterer-Siweschen und der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit erkannten, waren FLORI und PARENTI im Jahre 1937. In ihrem Falle hatte eine Probeexcision eine Proliferation von reticuloendothelialen Zellen ergeben, während 1 Jahr später bei der Sektion Schaumzellen enthaltende Granulome gefunden wurden, so daß sie annahmen, daß sich die Reticuloendotheliose in eine Hand-Schüller-Christiansche Krankheit entwickelt hatte. Im Jahre 1940 betonte GLANZMANN die engen Beziehungen zwischen der Letterer-Siwescher und Hand-Schüller-Christianschen Krankheit auf Grund eines Falles von Letterer-Siwescher Krankheit, bei dem aber auch Schädeldachherde und Exophthalmus vorhanden waren und in dem einige Herde Lipoid-einlagerungen zeigten. In demselben Jahre kam WALLGREN auf Grund zweier eigener Fälle und einer Analyse der Literatur zu der Ansicht, daß die Letterer-Siwesche und Hand-Schüller-Christiansche Krankheit grundsätzlich die gleiche Krankheit darstellen. Bei beiden Krankheiten bestehe eine granulomartige Proliferation von Zellen des reticuloendothelialen Systems. Er fand, daß Schaumzellen nur in solchen Fällen vorhanden waren, bei denen die Krankheit für mindestens 3 Monate bestanden hatte und folgerte, daß das Fehlen von Schaumzellen bei der Letterer-Siweschen Krankheit darauf beruhe, daß wegen des rasch erfolgenden Todes nicht genügend Zeit für eine Ansammlung von Lipoiden vorliege. WALLGRENS Ansicht über die Zusammengehörigkeit dieser beiden Krankheiten wurde binnen kurzer Zeit vielerseits bestätigt, unter anderem von FARBER (1941), GOTTRON und MALLORY.

Eosinophiles Granulom. Der erste Fall wurde im Jahre 1929 von FINZI als ein Myelom mit Eosinophilen mitgeteilt. Im Jahre 1940 wurde diese Krankheit als ein neues Krankheitsbild beschrieben, und zwar gleichzeitig von OTANI und EHRlich unter dem Namen „solitäres Knochengranulom“ und von LICHTENSTEIN und JAFFE unter dem Namen „eosinophiles Knochengranulom“. Schon im nächsten Jahr konnte FARBER nachweisen, daß auch Fälle mit multiplen Knochenherden vorkämen und daß nicht eosinophile Zellen sondern phagozytierende Histocyten die grundlegende Zelle war. Er schloß daraus, daß das eosinophile Granulom eine auf die Knochen lokalisierte Form der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit war. Dieser Meinung pflichteten GROSS und JACOX sowie MALLORY bereits im nächsten Jahre bei, und im Jahre 1944 auch JAFFE und LICHTENSTEIN. In demselben Jahre wiesen ENGELBRETH u. Mitarb. an Hand von fünf eigenen Fällen Übergangsstufen zwischen eosinophilem Granulom und Hand-Schüller-Christianscher Krankheit nach. Auch histologisch konnten sie Übergänge von einer zur anderen Krankheit feststellen und kamen zu dem Schluß, daß bei beiden Krankheiten die histologische Entwicklung der Krankheitsherde in vier Stadien vor sich gehe: zuerst das hyperplastisch-proliferative Stadium, dem dann das Granulomstadium, das Xanthomstadium und schließlich das fibröse oder Heilstadium folge. Das gelegentliche Vorkommen von Hauterscheinungen im Verein mit den Knochenherden des eosinophilen Granuloms wurde zuerst von CURTIS und CAWLEY im Jahre 1947 beschrieben.

Die Einheit der drei Krankheitsbilder ist zur Zeit fast universell anerkannt, da in den letzten Jahren viele Fälle veröffentlicht worden sind, die entweder zwischen den drei definierten Krankheitsbildern lagen oder von einem in das andere Krankheitsbild überwechselten. Für den Dermatologen ist es besonders leicht, die Zusammengehörigkeit dieser drei Krankheitsbilder zu akzeptieren, da die Hauterscheinungen klinisch wie histologisch vielfach Kombinationen und Übergänge aufweisen. Es sei dennoch erwähnt, daß SIWE (1949) die Letterer-Siwesche Krankheit doch noch als ein selbständiges Krankheitsbild betrachtet, für das Histocyten typisch seien, während fibroblastisches Granulationsgewebe mit Fettspeicherung nur bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit vorkomme. Auch ist letzthin wieder von MERMANN und DARGEON die Frage angeschnitten worden, ob nicht, wie LETTERER im Jahre 1924 ursprünglich annahm, die Letterer-Siwesche Krankheit, im Gegensatz zur Hand-Schüller-Christianschen Krankheit, anstatt einer granulomatösen Krankheit einen neoplastischen Vorgang darstelle, der einem „generalisierten Reticulumzellensarkom oder einer monocytischen Leukämie“ nahestehe.

*Klinisches Bild***a) Letterer-Siwesche Krankheit**

Klinischer Verlauf. Die Krankheit findet sich fast ausschließlich bei Säuglingen und weniger als 2 Jahre alten Kleinkindern. Gelegentlich sind die ersten Erscheinungen der Krankheit, besonders ein Exanthem, sogar schon bei der Geburt vorhanden (LANE und SMITH; SWEITZER und LAYMON; SCHAFFER; BURGSTEDT). Die Krankheit ist gewöhnlich nicht familiär. Jedoch haben BASS, SAPIN und HODES drei Geschwister beobachtet, und BATSON u. Mitarb. zwei Geschwister, die hintereinander im frühesten Säuglingsalter an der Letterer-Siweschen Krankheit starben. Ferner beobachteten BIERMAN u. Mitarb. sowie LAUSECKER das gleichzeitige Vorkommen der Letterer-Siweschen Krankheit bei Zwillingen, die im Falle BIERMAN als eineig identifiziert werden konnten.

Die Krankheit kann recht plötzlich mit Fieber und Schwäche beginnen. Die ersten klinischen Anzeichen sind gewöhnlich ein Hautausschlag oder Otorrhöe. Der Tod tritt in den meisten Fällen unter raschem Verfall des Allgemeinzustandes binnen einiger Wochen oder Monate ein. Manchmal jedoch führt die Krankheit erst nach 1—2 Jahren zum Tode (FOOT und OLCOTT). Während zuerst angenommen wurde, daß die Krankheit immer tödlich verlief, sind letzthin vollständige Genesung von BATSON u. Mitarb. und von BIERMAN u. Mitarb. in je zwei Fällen und von RUCH in einem Fall mitgeteilt worden. BATSON u. Mitarb. betonen, daß sich die zwei von ihnen beobachteten überlebenden Patienten beim Beginn der Krankheit in keiner Weise von den Patienten unterschieden, bei denen die Krankheit einen rasch tödlichen Verlauf nahm. Ein allmähliches Übergehen in eine mehr chronisch aber doch tödlich verlaufende Hand-Schüller-Christianische Krankheit ist verschiedentlich beobachtet worden, z. B. von FLORI und PARENTI, und von FREUND und RIPPS.

Hauterscheinungen. Ein Ausschlag besteht in fast allen Fällen und ist oft das erste Anzeichen der Krankheit und daher von großer diagnostischer Bedeutung.

Als häufigste Hauterscheinungen findet man, oft miteinander vereint, die drei folgenden Arten:

1. purpurische Papeln,
2. flächenhafte Erytheme (der seborrhoischen Dermatitis ähnlich),
3. schuppen- und krustenbedeckte Papeln (dem Morbus Darier ähnlich).

Die purpurischen Papeln, die gewöhnlich mit nicht erhabenen Punktblutungen vermischt sind, finden sich vornehmlich am Rumpf (Abb. 41) (LANE und SMITH; SWEITZER und LAYMON; BATSON u. Mitarb.). In manchen Fällen sind außerdem Bläschen und Pusteln vorhanden, die eine Infektion durch *Candida albicans* vortäuschen können (RUCH), und gelegentlich auch größere Blasen (LANE und SMITH).

Die flächenhaften Erythemherde (Abb. 42) sind feucht und schuppig und mit Papeln sowie gelegentlich auch mit Bläschen und Pusteln durchsetzt. Sie finden sich vor allem an der Kopfhaut, dem Gesicht, den Ohren, einschließlich des äußeren Gehörganges, und am Rumpf. Hier sind hauptsächlich die mittleren Teile von Brust und Rücken befallen, während die seitlichen Rumpfteile im allgemeinen verschont sind. Auch im Bereich der Inguinalgegend breitet sich das Exanthem aus (GOTTRON). Große Ähnlichkeit besteht mit der seborrhoischen Dermatitis (SWEITZER und LAYMON), so daß diese Diagnose oft im Anfang gestellt wird und die wahre Bedeutung des Erythems verkannt wird. Jedoch helfen bei der Differenzierung das Vorhandensein von Papeln und oft auch von Bläschen und Pusteln innerhalb der Erythemherde sowie die Befunde bei einer Probeexcision.

Schuppen- und krustenbedeckte Papeln, von bräunlich-roter Farbe und dicht beieinander stehend, können am Rumpf vorhanden sein, besonders am Rücken



Abb. 41. *Letterer-Siwe'sche Krankheit*. Purpurische Makeln und Papeln am Rumpf. [BATSON, R. u. Mitarb.: Amer. J. Dis. Child. **90**, 323 (1955), Abb. 6]

und an der Brust. Sie sehen den Effloreszenzen des Morbus Darier sehr ähnlich (GOTTRON).

Als seltenere Hauterscheinungen können ulcerierte Infiltrate besonders in den Axillen und Leistenbeugen vorhanden sein (RUCH). Befall und Einschmelzung von Lymphknoten kann sekundär zu Hautgeschwüren führen (BASS, SAPIN

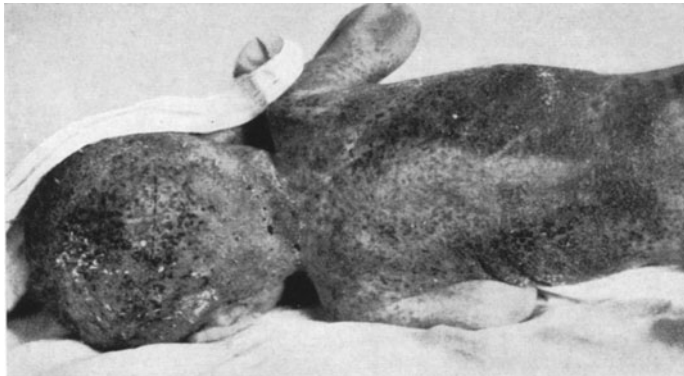


Abb. 42. *Letterer-Siwe'sche Krankheit*. Ausgedehntes flächenhaftes Erythem mit Schuppen und Krusten, der seborrhoischen Dermatitis ähnlich. [GOTTRON, H. A.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **182**, 691 (1942), Abb. 10]

und HODES). Auftreten von Xanthomata in Form von rötlichen oder gelblichen Knötchen ist von CROCKER wie auch von RUCH beobachtet worden.

Schleimhauterscheinungen. Sehr häufig bestehen eine Stomatitis und eine Gingivitis, die mit Ulcerationen verbunden sein können.

Befall innerer Organe. Schon SIWE bemerkte im Jahre 1933, daß Vergrößerung der Leber und Milz sowie Lymphknotenschwellungen häufig vorkamen. Diese sind asymptomatisch. Dagegen verursacht der häufige Befall der Lungen

Husten und Atemnot. Röntgenologische Untersuchung ergibt dann in den Lungen ein diffuses knötchenförmiges Infiltrat (BATSON u. Mitarb.). Nicht selten tritt der Tod unter den Anzeichen einer Bronchopneumonie ein (LANE und SMITH).

Ein Befall der Knochen bei der Letterer-Siweschen Krankheit wurde ebenfalls schon von SIWE festgestellt. Die bei weitem häufigste Lokalisierung ist die pars mastoidea des Schläfenbeins (BATSON u. Mitarb.). Von dort bricht das Granulationsgewebe oft in das Mittelohr und in den äußeren Gehörgang ein, so daß das klinische Bild einer Mittelohrentzündung entsteht. Ungefähr die Hälfte aller Patienten mit Letterer-Siwescher Krankheit haben eine Otorrhöe (BATSON u. Mitarb.). Das häufige Vorhandensein von Granulationsgewebe im äußeren Gehörgang hilft bei der Diagnose. Auch zeigen Röntgenbilder ein Ausmaß von Knochenzerstörung, das weit größer ist als bei gewöhnlicher Otitis media (SCHUKNECHT und PERLMAN). Von anderen Schädelknochen sind, im Gegensatz zur Hand-Schüller-Christianschen Krankheit, die Gegend der Sella turcica und die Orbitalknochen nur selten befallen, während Schädeldachdefekte mehrere Male unter anderem von ABT und DENENHOLZ, GLANZMANN, WALLGREN und von SCHAFER beschrieben worden sind. Auch an den langen Röhrenknochen, dem Becken und der Wirbelsäule finden sich gelegentlich osteolytische Herde, besonders bei Patienten, die über ein Jahr alt sind (BATSON u. Mitarb.).

Laboratoriumsbefunde. Eine allmählich zunehmende, im Endstadium sehr ausgesprochene hypochrome Anämie findet sich regelmäßig. Eine Verminderung der weißen Blutzellen und der Blutplättchen kann im Endstadium vorliegen. Außerdem besteht meistens eine Hypalbuminämie, aber keine Hypoglobulinämie.

b) Hand-Schüller-Christiansche Krankheit

Klinischer Verlauf. Gewöhnlich nimmt die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit in den ersten Lebensjahren ihren Anfang, kann gelegentlich aber erst im Erwachsenenalter beginnen. So berichteten CURRENS und POPP über den Beginn der Krankheit mit 25 Jahren, DENNIS und ROSAHN mit 26 Jahren und MEYER mit 37 Jahren. In allen drei Fällen war der Verlauf tödlich. Familiäre Fälle sind nicht bekannt.

Die Krankheit hat gewöhnlich einen allmählichen Beginn mit Symptomen wie intermittierendes Fieber, Lymphknotenschwellung oder Schmerzen in den befallenen Knochen. Gelegentlich sind Hauterscheinungen das erste Zeichen der Krankheit (GERSTEL; MERRITT und PAIGE). In einigen Fällen richtet eine Spontanfraktur plötzlich das Augenmerk auf das Bestehen der Krankheit. Die Symptome und der Verlauf der Krankheit sind sehr unterschiedlich und es ist daher schwer, im Einzelfall eine Prognose zu stellen. Es ist ebenfalls schwer, die Mortalität der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit statistisch festzustellen, da ihre Abgrenzung von der Letterer-Siweschen Krankheit auf der einen Seite und vom eosinophilen Granulom auf der anderen schwierig und oft unmöglich ist; denn es gibt Fälle, die sich klinisch und histologisch zwischen den beiden Krankheiten befinden (SCHULTZ, WERMBTER und PUHL; ERBER; SWEITZER, WINTER und CUMMING; GLANZMANN; WALLGREN) sowie Fälle, die von einem Krankheitsbild zum anderen übergreifen (FLORI und PARENTI; FREUND und RIPPS). Es ist wahrscheinlich, daß die Mortalität ungefähr 30% beträgt (GROSS und JACOX; CURTIS und CAWLEY), wenn man die recht häufigen günstig verlaufenden Übergangsfälle zum eosinophilen Granulom mit einrechnet, und 70% (LAYMON und SEVENANTS; SCHAFER), wenn man nur weitgehend systematisierte Fälle als Hand-Schüller-Christiansche Krankheit ansieht und solche mit nur



Abb. 43. *Hand-Schüller-Christiansche Krankheit*. Dicht beieinanderstehende krustenbedeckte Papeln. [GOTTRON, H. A.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **182**, 691 (1942), Abb. 1]



Abb. 44. *Hand-Schüller-Christiansche Krankheit*. Ausgedehnte Xanthomata disseminata. (Sammlung Dr. A. C. CROCKER, Harvard University)

einigen zerstreuten Herden zum eosinophilen Granulom rechnet, wie es z. B. MCKAY u. Mitarb. und KIERLAND u. Mitarb. getan haben. Die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit kann sich über viele Jahre hinziehen, bevor sie abheilt oder zum Tode führt. So starb z. B. die von MEYER beschriebene Patientin nach 15jähriger Krankheitsdauer.

Hauterscheinungen. Bei ungefähr einem Drittel der Fälle ist die Haut beteiligt (CURTIS und CAWLEY). In manchen Fällen sind die Hauterscheinungen dieselben wie bei der Letterer-Siweschen Krankheit. Purpura, hämorrhagische Papeln und Pusteln finden sich besonders in den mehr akut verlaufenden Fällen (LANE und SMITH). In mehr chronisch verlaufenden Fällen finden sich gelegentlich seborrhoe-artige Erytheme oder dicht beieinander stehende schuppende

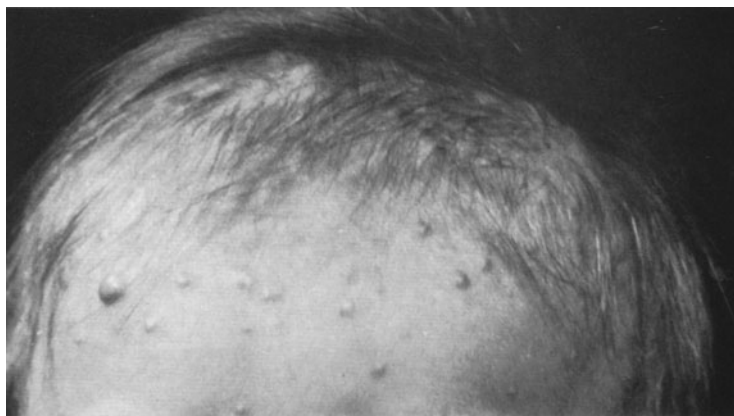


Abb. 45. *Hand-Schüller-Christiansche Krankheit.* Verstreute glatte, orangefarbene Knötchen an der Stirn eines 15 Monate alten Kindes. Ausgedehnte innere Herde, tödlicher Verlauf. Die Knötchen sind denen des Naevoxanthoendothelioms sehr ähnlich. [CROCKER, A. C.: *Pediatrics* 8, 573 (1951), Abb. 6]

und krustenbedeckte Papeln, die dem Morbus Darier ähnlich sehen (Abb. 43) (LAYMON und SEVENANTS). Ferner können ulcerierte granulomatöse Infiltrate in den Axillen oder in der ano-genitalen Gegend vorkommen.

Besonders charakteristisch für die Hauterscheinungen bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit sind Xanthomata disseminata (Abb. 44). Diese bestehen aus zahlreichen teils runden, teils ovalen, glatten, orangefarbenen Knötchen, die oft dicht gruppiert liegen, besonders am Gesicht (Abb. 45), wo sie die Augenlider bevorzugt befallen, am Hals, in den Axillen (Abb. 46) und an den Seiten des Rumpfes. Ausgedehnte Xanthomata disseminata können zwar bei einer vollentwickelten Hand-Schüller-Christianschen Krankheit auftreten (GIGON; GOTTRON; CROCKER). Häufig jedoch findet man sie in „oligosymptomatischen“ Fällen, z. B. bei solchen, die als einziges zusätzliches klinisches Symptom Diabetes insipidus aufweisen (MONTGOMERY und OSTERBERG; THANNHAUSER; JAUSION u. Mitarb.; BRAUN-FALCO und BRAUN-FALCO); und gelegentlich bestehen sie als die einzige klinische Erscheinung (SIEMENS; HERRMANN und NATHAN).

Als eine weitere Hauterscheinung finden sich gelegentlich Schwellungen unter der Kopfhaut, die mit osteolytischen Schädelherden in Zusammenhang stehen und die die Haut erodieren können (HERZAU und PINKUS; STEPANTSCHITZ und SCHREINER).

Schleimhauterscheinungen. An der Mundschleimhaut können außer einer mit Ulcerationen einhergehenden Stomatitis, die schon bei der Letterer-Siweschen Krankheit erwähnt wurde, knötchenförmige Infiltrate vorkommen, die zum

Zerfall neigen (GOTTRON). Gelegentlich finden sich in der Mundhöhle xanthomatöse gelbliche Knötchen, die den Xanthomata disseminata der Haut entsprechen (BRAUN-FALCO und BRAUN-FALCO). Durch das Vorkommen von osteolytischen Herden in den Alveolarfortsätzen kann es zu Zahnverlusten kommen.

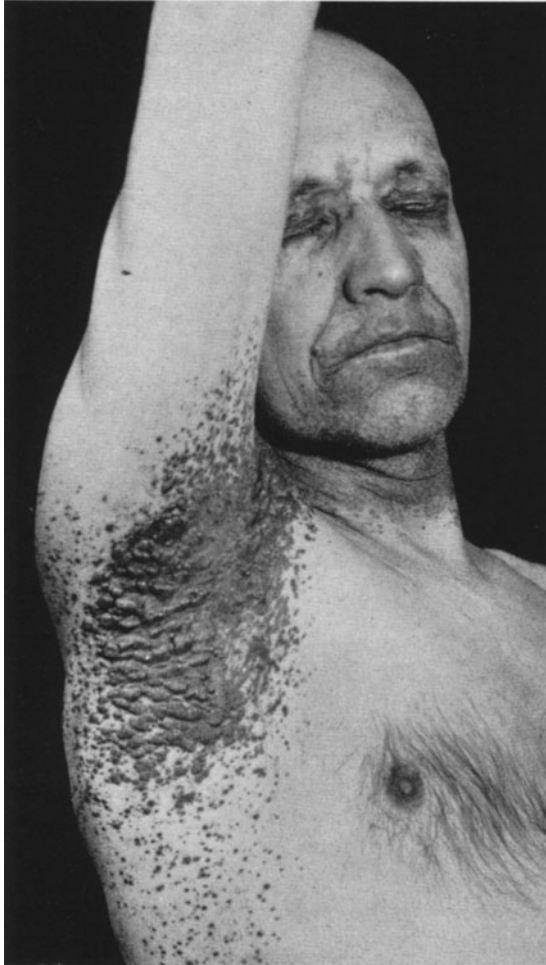


Abb. 46. *Hand-Schüller-Christiansche Krankheit*. Neben den Xanthomata disseminata war Diabetes insipidus das einzige andere Krankheitszeichen bei diesem Patienten. [MONTGOMERY, H.: Med. Clin. N. Amer. 24, 1249 (1940), Abb. 156]

Auch die Tonsillen (BRAUN-FALCO und BRAUN-FALCO), der Pharynx und Larynx (GOTTRON; MONTGOMERY und OSTERBERG) sowie die Conjunctiven (GOTTRON) können befallen sein.

Befall innerer Organe.

Veränderungen am Knochengestüt finden sich regelmäßig bei typischen Fällen der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit. Obwohl jeder beliebige Knochen befallen und der Befall der Knochen sehr ausgedehnt sein kann (GERSTEL), sind Veränderungen an den Schädelknochen am häufigsten und rufen zusammen mit Veränderungen an der Dura mater und der Hypophyse die bekannte Trias hervor: Multiple Defekte im Schädeldach, Diabetes insipidus und Exophthalmus. Die osteolytischen Herde im Schädeldach rufen im Röntgenbild wegen ihrer unregelmäßigen Begrenzung den sog. Landkartenschädel hervor (Abb. 47). Der Diabetes insipidus kommt zustande entweder durch den Druck von Knochen- oder Dura-herden auf die Hypophyse oder den Hypothalamus (MERRITT und PAIGE) oder

durch eine direkte Infiltration des Hypophysenstiels (Infundibulum), des Tubercinereum oder des Hypothalamus (DENNIS und ROSAHN; THANNHAUSER). Der Exophthalmus, der einseitig oder doppelseitig sein kann, kommt durch Dislokation des Bulbus infolge Raumbegengung in der Orbita zustande. Die Granulationsmassen, die den Bulbus vortreiben, nehmen ihren Ausgang gewöhnlich von den Knochen des Orbitaldaches (HERZAU und PINKUS). Unter anderen häufigen Lokalisierungen kann man die Pars mastoidea des Schläfenbeins erwähnen (s. unter Letterer-Siwesche Krankheit), das Becken, den Femur, den Humerus und die Rippen. Zur gleichen Zeit, zu der einzelne Herde spontan

heilen, können sich andere neu bilden. Während die Schädeldachherde in der Regel schmerzlos sind, verursachen größere Herde in den langen Röhrenknochen gewöhnlich Schmerz und Druckempfindlichkeit, wahrscheinlich weil sie eine periostale Reaktion hervorrufen, die bei den Schädelknochen fehlt (GERSTEL; HODGSON, KENNEDY und CAMP). Spontanfrakturen kommen gelegentlich vor (GERSTEL).

Befall der Lungen und der Pleura ist recht häufig. Es bestehen dann Dyspnoe, Husten und Schmerzen beim Atmen. Es kann zu Emphysembildung und Spontanpneumothorax kommen (Abbildung 48) (BLAHD u. Mitarb.; DENNIS und ROSAHN; LICHTENSTEIN). Schließlich können fibröse Veränderungen in den Lungen durch Hypertrophie des rechten Herzens zur Todesursache werden (CHESTER; JAFFE und LICHTENSTEIN 1944). Die Röntgenuntersuchung ergibt im Frühstadium, wie bei der Letterer-Siweschen Krankheit, ein diffuses knötchenförmiges Infiltrat (CURRENS und POPP; HODGSON u. Mitarb.). Später kann die Röntgenuntersuchung ein wabenartiges Bild ergeben wegen der Bildung von cystischen Hohlräumen in den Lungen, eine Folge der Fibrose (OSWALD und PARKINSON).

Befall der Leber, Milz, Nieren und Lymphknoten kommen vor, rufen aber keine Ausfallerscheinungen von seiten der Leber und Nieren hervor. Befall der Hypophyse und anderer Gehirnteile kann physische und geistige Unterentwicklung hervorrufen, und gelegentlich auch Akromegalie oder Dystrophia adiposogenitalis (GOTTRON). THANNHAUSER hat in zwei Fällen epileptische Anfälle beobachtet.

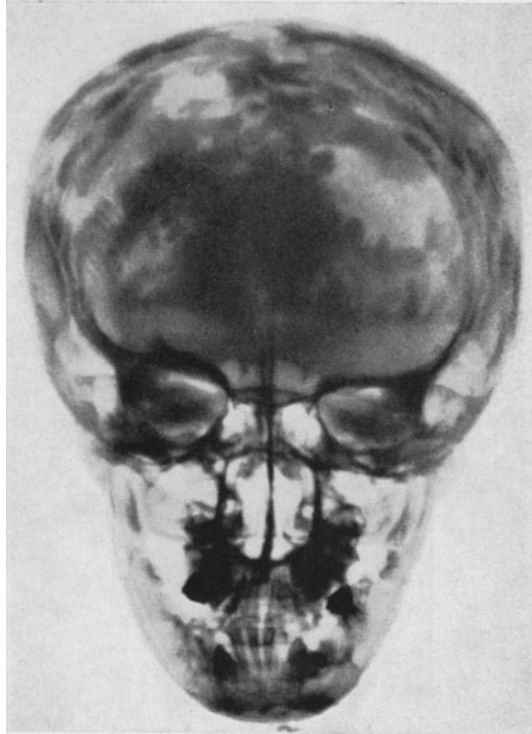


Abb. 47. *Hand-Schüller-Christiansche Krankheit*. Zahlreiche circumscripte Knochendefekte („Landkartenschädel“). [GOTTRON, H. A.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **182**, 691 (1942), Abb. 6]

c) Eosinophiles Granulom

Klinischer Verlauf. Das eosinophile Granulom im engeren Sinne befallt als monosymptomatische Form der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit die Knochen entweder mit nur einem oder mit mehreren Herden. Der Krankheitsbegriff ist aber in den letzten Jahren erweitert worden, so daß er jetzt identisch ist mit dem Begriff einer symptomarmen Hand-Schüller-Christianschen Krankheit, bei der die Krankheitsherde histologisch wenig oder gar keine Lipoidablagerungen zeigen. So sind Fälle mit Haut und Schleimhauterscheinungen, mit Lungenherden, Vergrößerung der Milz oder Lymphdrüsen und selbst mit Diabetes insipidus unter der Diagnose eosinophiles Granulom beschrieben worden.

In allen solchen Fällen ist der Verlauf chronisch und wegen der milden Symptome gutartig. Besonders die Knochen- und Lungenherde neigen zur Selbstheilung. Gelegentlich sind aber Fälle beschrieben worden, bei denen die Krankheit als eosinophiles Granulom begann, dann aber fortschritt und zu einer Hand-Schüller-Christianschen Krankheit führte (ENGELBRETH-HOLM u. Mitarb.) oder, wie in den von LICHTENSTEIN und von MACKELVIE und PARK berichteten Fällen, sogar in eine tödliche Letterer-Siwesche Erkrankung überging.

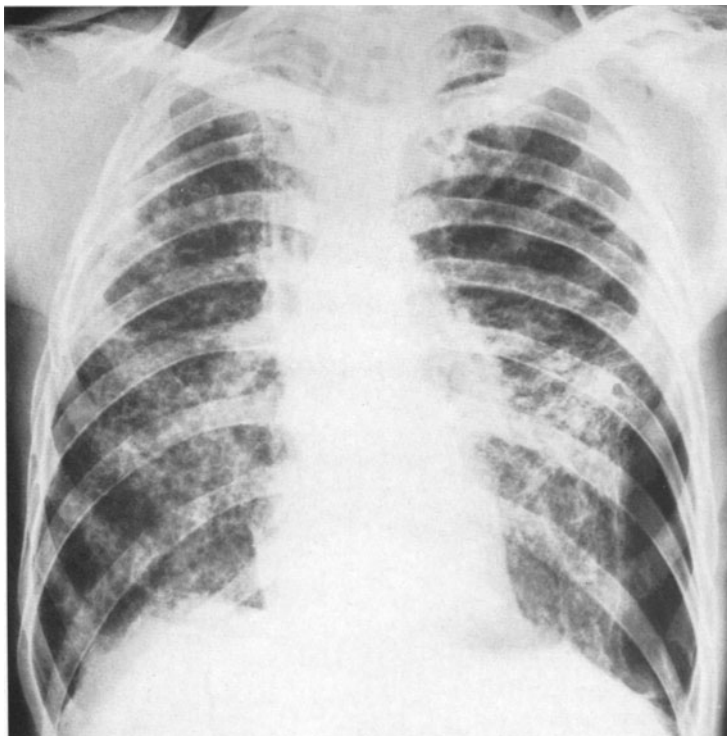


Abb. 48. *Hand-Schüller-Christiansche Krankheit.* Es besteht recht dichte Infiltration beider Lungen und auf der linken Seite ein Spontanpneumothorax, unterhalb einer Pleuraadhäsion. [LICHTENSTEIN, L.: Arch. Path. (Chicago) 56, 84 (1953), Abb. 1]

Hauterscheinungen. Die Hauterscheinungen sind denen der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit ähnlich. Allerdings kommen, dem gutartigen Verlauf entsprechend, Purpura, purpurische Papeln und Pusteln nicht vor. Ferner werden im Gegensatz zur Hand-Schüller-Christianschen Krankheit Xanthomata disseminata, die ja bedeutende Lipoidablagerungen besitzen, nicht beobachtet. Die Hauterscheinungen bestehen häufig aus mit Papeln durchsetzten Erythemherden der Kopfhaut und des Stammes, die der seborrhoischen Dermatitis ähnlich sehen (CURTIS und CAWLEY; LEVER und LEEPER; KIERLAND u. Mitarb.); oder aus dicht beieinanderstehenden hyperkeratotischen Papeln, die dem Morbus Darier ähnlich sehen (LEVER und LEEPER); vor allem aber aus granulomatösen Herden, die oft Geschwürsbildung zeigen. Solche granulomatöse Herde finden sich am häufigsten an der Vulva (Abb. 49). Dort bestehen sie aus scharf begrenzten Infiltraten mit erodierter oder ulcerierter Oberfläche (CURTIS und CAWLEY; MCKAY u. Mitarb.; KIERLAND u. Mitarb.) Beträchtliche narbige Zerstörung kann stattfinden. Ähnliche Infiltrate können auch in der Leisten-, Damm- und Anal-

gend (KIERLAND u. Mitarb.) sowie in den Axillen (Abb. 50) (CURTIS und CAWLEY) vorkommen. Ferner sind erhabene granulomatöse Herde an der Kopfhaut (PINKUS u. Mitarb.; LEVER und LEEPER; STOUGHTON und STONE) (Abb. 51) und scrophulodermartige Geschwürsbildungen der Haut (MCCREARY) beschrieben worden. Von Interesse ist der von KIERLAND u. Mitarb. beschriebene Fall (Fall 5), bei dem über eine zweijährige Beobachtungszeit hin die Krankheit nur aus Hauterscheinungen bestand: nämlich seborrhoeartige Dermatitis der Kopfhaut und der Ohren und granulomatöse, ulcerierende Herde an der Vulva und dem Damm.

Andere Organe. Die an der Mundschleimhaut und an den inneren Organen vorkommenden Veränderungen entsprechen denen, die bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit beschrieben worden sind, obwohl sie gewöhnlich milder sind. An der Mundschleimhaut können granulomatöse Infiltrate (KIERLAND u. Mitarb.) sowie Ulcerationen mit Zahnverlust (MCCULLOUGH) auftreten (Abb. 52). Osteolytische Knochenherde, besonders der langen Knochen, stellen das häufigste Krankheitszeichen dar. Gewöhnlich sind sie schmerzhaft. Sie können einzeln oder multipel sein. Oft jedoch gibt in Fällen mit einem einzelnen klinisch in



Abb. 49. *Eosinophiles Granulom*. Ein scharf begrenztes Infiltrat mit erodierter Oberfläche an der Vulva eines 16 Monate alten Mädchens. [CURTIS, A. C., u. E. P. CAWLEY: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 55, 810 (1947), Abb. 2]



Abb. 50. *Eosinophiles Granulom*. Erodierter Infiltrat in der Axilla desselben Patienten wie Abb. 49. [CURTIS A. C., u. E. P. CAWLEY: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 55, 810 (1947), Abb. 1]

Erscheinung tretenden Herd röntgenologische Untersuchung weitere asymptotische Herde oder es bilden sich später weitere Herde (ENGELBRETH-HOLM



Abb. 51. *Eosinophiles Granulom*. Erhabener granulomatöser Herd an der Kopfhaut. [LEVER, W. F., u. R. W. LEEPER: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 62, 85 (1950), Abb. 1]

u. Mitarb.; JAFFE und LICHTENSTEIN). Schädeldefekte (PINKUS u. Mitarb.), Diabetes insipidus (KIERLAND u. Mitarb.; MCKAY u. Mitarb.) und Mastoidbeteiligung (LEVER und LEEPER; KIERLAND u. Mitarb.) sind beschrieben worden,

aber nicht Exophthalmus. Ferner können Lungeninfiltrate (WEINSTEIN u. Mitarb.; LEWIS; KIERLAND u. Mitarb.) oder Vergrößerung der Milz (MCCREARY) und Lymphknoten (CURTIS und CAWLEY; LEVER und LEEPER) vorkommen. Analog dem Kierland'schen Fall, bei dem nur die Haut befallen war, kann das eosinophile Granulom lediglich in den Lungen vorkommen. In solchen Fällen ist eine Unterscheidung von Lungentuberkulose äußerst schwer (MAZZITELLO).

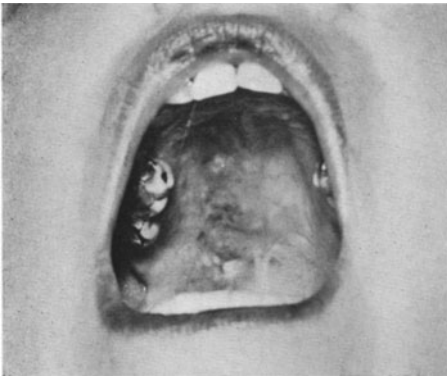


Abb. 52. *Eosinophiles Granulom*. Granulomatöses, teilweise ulceriertes Infiltrat am Gaumen. [KIERLAND, R. B. u. Mitarb.: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 75, 45 (1957), Abb. 2c]

Histopathologie

Die enge Zusammengehörigkeit der drei Krankheitsformen ist zwar schon aus dem bevorzugten Befall gewisser Organe, wie der Knochen, Haut, Lymphknoten, Milz, Leber usw., und dem Vorkommen von Übergangsfällen erkenntlich, tritt aber am deutlichsten zutage in der großen histologischen Ähnlichkeit. Daß diese Ähnlichkeit von früheren Beobachtern nicht erkannt wurde, liegt daran, daß der Krankheitsprozeß in histologischen Stadien abläuft, und daß bei jeder dieser drei Krankheiten ein anderes Stadium überwiegt. ENGELBRETH-HOLM u. Mitarb. unterscheiden vier histologische Stadien: das hyperplastisch-proliferative Stadium, das Granulomstadium, das Xanthomstadium und das fibröse oder Heilstadium. Diese Stadien sind jedoch nicht scharf voneinander abgrenzbar und

gehen ineinander über. Welches Stadium man antrifft, hängt nicht allein von dem Alter des Krankheitsherdes ab, sondern auch von der Schwere des Krankheitsbildes und dem befallenen Organ. So können in verschiedenen Organen unterschiedliche Stadien angetroffen werden. In den Knochen z.B. besteht das eosinophile granulomatöse Stadium länger als in anderen Organen, während in der Dura sich das xanthomatöse Stadium und in den Lungen das fibröse Stadium früh entwickeln (THANNHAUSER). Auch brauchen nicht alle vier Stadien aufeinanderfolgen. Heilung kann selbst im ersten Stadium eintreten und das Granulationsstadium kann, ohne das Xanthomstadium zu passieren, direkt in das fibröse Stadium übergehen.

Im allgemeinen ist das hyperplastisch-proliferative Stadium mit seinem fast rein histiocytären Infiltrat für die Letterer-Siwesche Krankheit typisch, das Granulomstadium für das eosinophile Granulom und das Xanthomstadium für die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit. Es sind aber viele Fälle von sonst typischer Hand-Schüller-Christianscher Krankheit beschrieben worden, bei denen Lipoidablagerungen nur in einigen Organen, besonders in der Dura, gefunden wurden und die anderen befallenen Organe, einschließlich der Haut, das hyperplastisch-proliferative oder das granulomatöse Stadium zeigten (MEYER). Selbst vollständiges Fehlen von Lipoidablagerungen ist bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit beschrieben worden (GROSS und JACOX; DENNIS und ROSAHN). Andererseits können bei der Letterer-Siweschen Krankheit lipoidhaltige Zellen in einigen Krankheitsherden vorkommen (STEELE).

Im *hyperplastisch-proliferativen Stadium* findet man in den befallenen Organen entweder diffuse oder noduläre Infiltrate von Histiocyten, die in verhältnismäßig gutartigen Fällen reif sind, aber in rasch tödlich verlaufenden Fällen, besonders in den inneren Organen und in den Lymphknoten recht groß und pleomorph aussehen und viele Mitosen zeigen, so daß eine Unterscheidung von einem Reticulumzellenlymphom schwierig sein kann (BATSON u. Mitarb.). In solchen Fällen können diese Zellen die Struktur der befallenen Organe, besonders der Lymphknoten, zerstören. Nekrose und Blutungen kommen dabei oft vor.

Im *Granulomstadium* finden sich neben den Histiocyten gewöhnlich zahlreiche Eosinophile und meistens auch einige Plasmazellen, Lymphocyten und Neutrophile. Am ausgesprochensten zeigt sich das Granulomstadium in den Knochenherden. In diesen zeigen die Histiocyten oft sehr ausgesprochene Phagozytose und können Zellbestandteile, Hämosiderin oder fein verteiltes Lipoid enthalten, das gewöhnlich nicht doppeltbrechend ist. Gelegentlich finden sich auch einige Schaumzellen, in denen das Lipoid zum Teil doppeltbrechend ist. Auch Riesenzellen vom Fremdkörpertyp kommen vor (FARBER 1941).

Im *Xanthomstadium* finden sich zahlreiche Schaumzellen innerhalb eines granulomatösen Infiltrats. (Nähere Beschreibung siehe unter Histopathologie der Haut.) Während FARBER (1944) die Bildung von Schaumzellen einfach als eine Folge des lokalen Entzündungsprozesses ansieht, glauben THANNHAUSER wie auch SIWE (1949) an das Vorliegen einer intracellulären Fermentstörung in den Histiocyten, die die Digestierung des phagozytierten Lipoids behindert; denn in keinem anderen Granulom beherrschen Schaumzellen das histologische Bild so stark wie im Xanthomstadium der Histiocytose.

Im *fibrösen oder Heilstadium* sind zahlreiche Fibroblasten vorhanden, die Kollagen niederlegen. In diesem Stadium kann man auch oft extracelluläre Lipoidablagerungen finden, besonders in der Dura mater.

Histopathologie der Haut. Eine stadienartige Entwicklung kann in der Haut nicht verfolgt werden. Welches „Stadium“ vorliegt, hängt von der Art der

Hauterscheinung ab. Da gelegentlich mehr als eine Art von Hauterscheinung besteht, kann man dann bei demselben Patienten mehrere „Stadien“ vorfinden.

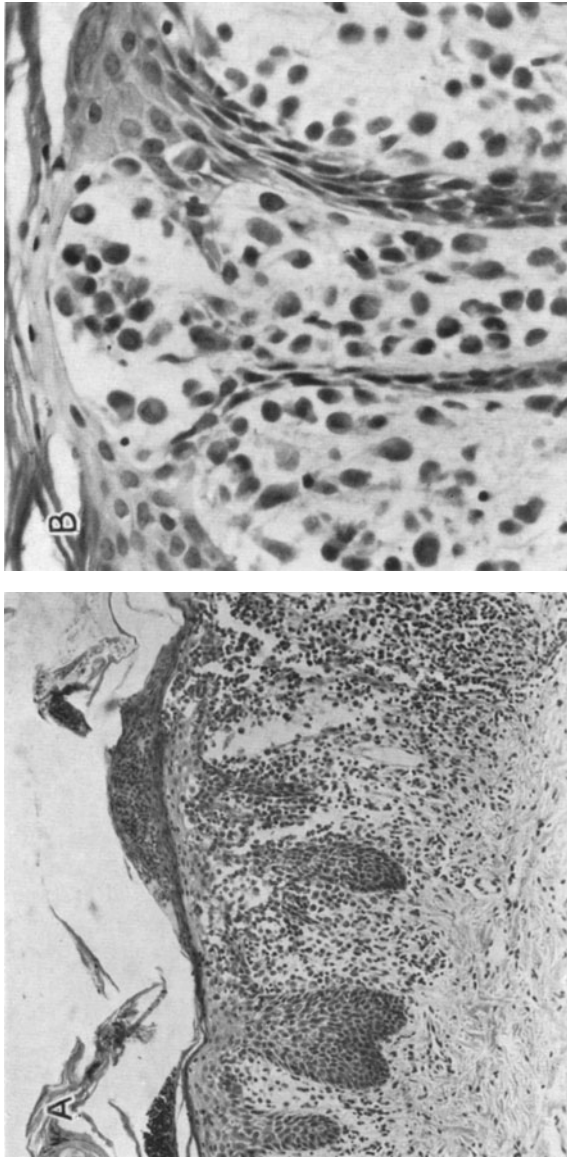


Abb. 53. *Histiocytose, hyperplastisch-proliferatives Stadium*. Die beiden Schnitte stammen von hyperkeratotischen, dem Morbus Darier ähnlichen Papeln eines Patienten mit eosinophilem Granulom. Das obere Corium enthält ein Infiltrat, das fast vollständig aus lose zusammenliegenden Histiocyten besteht. Das Infiltrat ist an mehreren Stellen in die Epidermis eingedrungen. (A Vergr. 100mal; B Vergr. 400mal.) [LEVER, W. F., u. R. W. LEEPER: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 62, 85 (1950), Abb. 2]

Das hyperplastisch-proliferative Stadium findet man in den Petechien, den hämorrhagischen und nichthämorrhagischen Papeln, den Vesico-Pusteln und den seborrhoe-artigen Erythemen, unabhängig davon, ob sie bei der Letterer-Siwe-schen Krankheit, der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit oder dem eosinophilen Granulom vorkommen. Das obere Corium enthält in kleineren Efflo-rescenzen umschriebene und in größeren Hautherden oft bandförmige Ansamm-

lungen von Histiocytan (Abb. 53). Diese können mit einigen Lymphocytan, Leukocytan und Eosinophilan vermischl sein. Die Histiocytan haben reichliches, leicht eosinophiles Cytoplasma und große blasse, unregelmäßig geformte Kerne. Einige Mitosen können vorhanden sein. An manchen Orten haben die Histiocytan eine scharfe Zellgrenze und sind voneinander durch Ödem getrennt; anderenorts fließt das Cytoplasma der Histiocytan ineinander über. Die Histiocytan dringen oft in die Epidermis ein und können diese zerstören. Die Capillaren sind erweitert und häufig finden sich ausgetretene Erythrocytan zwischen den Histiocytan (GOTTRON; LAYMON und SEVENANTS; LEVER und LEEPER; KIERLAND u. Mitarb.).

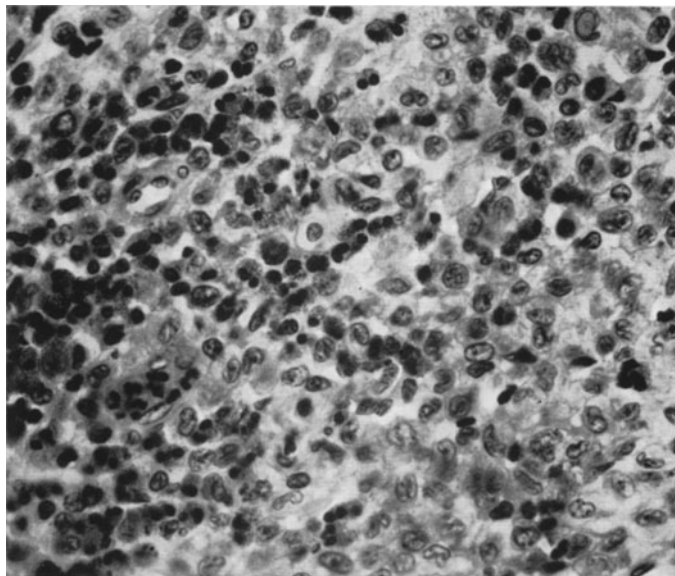


Abb. 54. *Histiocytose, granulomatöses Stadium*. Der Schnitt stammt von einem granulomatösen Herd eines Patienten mit eosinophilem Granulom. Das Infiltrat besteht aus großen Histiocytan und Ansammlungen von Eosinophilan. (Vergr. 400mal.) [LEVER, W. F., u. R. W. LEEPER: Arch. Derm. Syph. (Chicago) **62**, 85 (1950), Abb. 2]

Das Granulomstadium besteht in den granulomatösen Herden, die besonders in der Genitalregion, in den Axillen und an der Kopfhaut bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit und dem eosinophilen Granulom vorkommen. Hier finden sich ausgedehnte, tief in das Corium eindringende Ansammlungen von Histiocytan, die oft durch Ödem voneinander getrennt sind. Eosinophile sind in unterschiedlicher Anzahl vorhanden (Abb. 54). Sie liegen gewöhnlich in Aggregaten zusammen, statt diffus verstreut zu sein. Unregelmäßig geformte Riesenzellen vom Fremdkörpertyp finden sich gelegentlich (Abb. 55). Außerdem können einige Neutrophile, Lymphocytan und Plasmazellen vorhanden sein. Die Capillaren sind erweitert und häufig finden sich Extravasate von Erythrocytan. Schaumzellen fehlen. Gelegentlich jedoch besitzen die Histiocytan ein vacuolisiertes Cytoplasma und weisen bei Fettfärbung kleine Mengen von phagocytierten Lipoiden auf (KIERLAND u. Mitarb.).

Das Xanthomstadium findet man in den glatten, orangefarbenen Knötchen der Xanthomata disseminata, die bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit vorkommen. Das Corium enthält außer zahlreichen Schaumzellen Histiocytan und oft auch einige Eosinophile und Lymphocytan (Abb. 56). Riesenzellen sind häufig vorhanden (GOTTRON). Sie sind hauptsächlich vom Fremdkörpertyp und nur selten vom Toutontyp (lipoidhaltige Riesenzellen). Dazu tritt in älteren

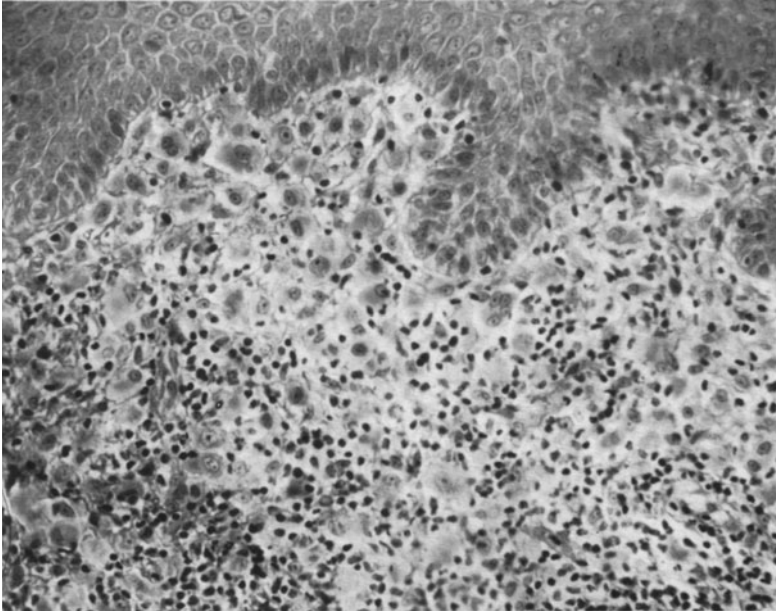


Abb. 55. *Histiocytose, granulomätöses Stadium.* Das Corium enthält recht große Histiocyten sowie mehrere Riesenzellen und ein entzündliches Infiltrat. (Vergr. 200mal)



Abb. 56. *Histiocytose, Xanthomstadium.* Gruppen von Schaumzellen befinden sich im oberen Corium, während tiefer im Corium Histiocyten liegen. (Vergr. 200mal)

Herden Gefäßneubildung und Fibrose. So ist das histiologische Bild gewöhnlich vielgestaltiger als bei den tuberösen Xanthomen der Hypercholesterinämie und Hyperlipämie und stellt mehr ein Xanthogranulom als ein reines Xanthom dar. Histochemische Untersuchungen ergeben das Vorhandensein von Cholesterin, Phospholipoiden und freien Fettsäuren, aber Fehlen von Neutralfetten (BRAUN-FALCO und BRAUN-FALCO).

Differentialdiagnose

Eine eingehende Besprechung der Differentialdiagnose würde zu weit führen. Die Ähnlichkeit, die die Hauterscheinungen der Histiocytose mit der seborrhoischen Dermatitis und mit dem Morbus Darier haben können, ist bereits betont worden.

Eine Unterscheidung der Xanthomata disseminata von Xanthomata tuberosa ist auch leicht, nicht nur auf Grund der histologischen Untersuchung und der unterschiedlichen Blutlipoidwerte, sondern auch wegen der verschiedenen Lokalisierung der Herde. Die Xanthomata tuberosa, die bei Hypercholesterinämie und Hyperlipämie vorkommen, finden sich vor allem an den Ellbogen und Knien, den Händen und Füßen. Obwohl Xanthomata disseminata häufig an den Augenlidern auftreten, unterscheiden sie sich von den Xanthelasmata dadurch, daß sie knötchenförmig sind und nicht flächenhaft.

Von großer praktischer Bedeutung ist die Differenzierung vom sog. Naevoxanthoendotheliom, das Hautknötchen besitzt, die klinisch und histologisch von Xanthomata disseminata ununterscheidbar sind, bei dem aber die Prognose stets gut ist. (Siehe unter der Beschreibung des Naevoxanthoendothelioms, S. 154.)

Behandlung

Die wichtigsten Mittel zur Behandlung der Histiocytose sind die Alkylierungsmittel, die Folsäureantagonisten, die Corticosteroide und die Röntgenbestrahlung.

Letterer-Siwesche Krankheit. Es ist ratsam, entweder eines der Alkylierungsmittel oder eines der Folsäureantagonisten zu geben, und zusätzlich eines der Corticosteroide. In akut verlaufenden Fällen sind wohl die Corticosteroide das wichtigste Mittel, und in mehr chronisch verlaufenden Fällen die Alkylierungsmittel oder Folsäureantagonisten.

Durch die Behandlung mit Corticosteroiden kann fast immer eine Besserung hervorgerufen werden, aber meistens ist diese nur vorübergehend, so daß ein tödlicher Ausgang nicht verhindert wurde (BASS u. Mitarb.; KEIZER und ROCHAT; LIPTON; LEVIN; RUCH). Aber wie schon LANGER und LEONHARDI bemerkten, war meistens in diesen Fällen die Dosierung nicht hinreichend oder die Behandlung wurde nicht lange genug mit genügender Dosierung durchgeführt. LANGER und LEONHARDI berichten über einen schweren Fall von Letterer-Siwescher Krankheit bei einem 1½ Jahre alten Säugling, bei dem Gaben von 60—100 mg Cortison pro Tag die Krankheit über 2 Jahre hin wirksam in Schach hielten. Jeder Versuch, die Dosis zu verringern, wurde mit einem Rezidiv beantwortet. Sie berichten, daß während der folgenden 1½ Jahre dieses Kind ohne Behandlung fast erscheinungsfrei geblieben sei. Auch PROUTY berichtet über ein Baby, bei dem unter Verabreichung von Prednison die Krankheit ausheilte. Es scheint, daß die besten Resultate erzielt werden, wenn ausreichend hohe Dosen frühzeitig verabreicht werden. Die Wirkung der Corticosteroide liegt wohl in dem unterdrückenden Effekt auf das reticuloendotheliale System (HELLER).

Die Alkylierungsmittel werden wohl zur Zeit den Folsäureantagonisten vorgezogen. Zu den Alkylierungsmitteln gehören Stickstoff-Senfgas (N-Lost),

Triäthylenmelamin (Lederle) und Chlorambucil („Leukeran“, Burroughs-Wellcome). Die Dosierung für Chlorambucil beträgt 0,2—0,3 mg/kg Körpergewicht täglich für 3—4 Wochen, und danach 0,1—0,2 mg/kg täglich für mehrere Monate, mit wöchentlicher Blutuntersuchung, besonders der Zahl der weißen Blutkörperchen (LEVER 1960). Unter den Folsäureantagonisten ist Amethopterin (Lederle) am meisten in Gebrauch. Die Dosierung beträgt 2,5—7,5 mg (abhängig von Alter und Gewicht des Patienten) pro Tag für jeweils 2 Wochen, gefolgt von 2 Wochen ohne Behandlung (BASS u. Mitarb.; MERMANN und DARGEON). Die Entwicklung einer Stomatitis verhindert manchmal die Anwendung für längere Zeit. Letztthin ist auch ein weiterer Folsäureantagonist Methotrexate (Lederle) angewendet worden; aber es steht noch nicht fest, daß es wirksamer als Amethopterin ist.

Als allgemein unterstützende Therapie sind Antibiotica, Bluttransfusionen und Vitamine indiziert. Irgendeine spezifische Wirkung der Antibiotica besteht nicht (MERMANN und DARGEON).

Hand-Schüller-Christiansche Krankheit. Die Behandlungserfolge sind bedeutend besser bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit als bei der Letterer-Siweschen Krankheit, sowohl mit den Corticosteroiden (BASS u. Mitarb.) als auch mit den Alkylierungsmitteln oder Folsäureantagonisten (MERMANN und DARGEON). Jedoch sind auch Mißerfolge berichtet worden (BLAHD u. Mitarb.). Wie bei der Letterer-Siweschen Krankheit ist es ratsam, die Anwendung von entweder einem Alkylierungsmittel oder einem Folsäureantagonisten mit einem Corticosteroid zu kombinieren (BASS u. Mitarb.).

Röntgenbestrahlung ist besonders indiziert für lokalisierte Herde, wie Hypophysentumor mit Exophthalmus, Schädeldachdefekte und Wirbelbrüche. Bei der Bestrahlung der langen Röhrenknochen von Kindern ist wegen der möglicherweise dadurch hervorgerufenen Wachstumsbehinderung der Knochen Vorsicht geboten. Wenn immer möglich, soll statt Röntgenbestrahlung eine Curettage der Knochenherde ausgeführt werden. Die Dosierung für die Knochenherde liegt zwischen 200 (CHILDS und KENNEDY) und 300 r (CHAMBERLAIN). Für die Lungeninfiltrate ist Röntgenbestrahlung von wenig Wert. Für den Diabetes insipidus wird Röntgenbehandlung der Hypophysengegend jedoch mit einigem Erfolg angewendet (CHILDS und KENNEDY), obwohl der Diabetes insipidus auch durch Injektionen oder Insufflierung von Pitressin gut kontrolliert werden kann. Was die Haut betrifft, bessern sich umschriebene, granulomatöse Herde oft bedeutend unter Röntgenbehandlung (s. u.), während die diffusen Eruptionen sich darauf nur wenig bessern (LAYMON und SEVENANTS).

Eosinophiles Granulom. Obwohl die Herde in den Röhrenknochen auf Röntgenbestrahlung gut ansprechen, ist wegen der möglichen Wachstumsbehinderung Curettage vorzuziehen; und da gewöhnlich nur wenige Herde vorliegen, ist dieses auch leicht möglich. Rückfälle nach Curettage sind äußerst selten (MERMANN und DARGEON). Für die in der Pars mastoidea gelegenen Granulome ist Röntgenbehandlung operativen Eingriffen vorzuziehen, denn operative Entfernung aller Granulomassen ist meistens nicht möglich, weshalb postoperative Rezidive häufig sind (LEVER und LEEPER).

Die umschriebenen granulomatösen Herde der Haut sprechen gewöhnlich gut an auf Röntgenbestrahlung mit einer Dosierung von 200—300 r bei Einzelbestrahlung (LEVER und LEEPER) oder 400—600 r bei fraktionierter Bestrahlung (CURTIS und CAWLEY; MCCREARY). Herde in der Anogenitalgegend, besonders in der Vulvagegend, werden, wenn möglich, besser mittels Excision behandelt (MCKAY u. Mitarb.) wegen der möglichen Schädigung der Keimdrüsen durch Bestrahlung.

ACTH und die Corticosteroide sind zwar beim eosinophilen Granulom wirksam (FLOSI u. Mitarb.), aber bei Verringerung der Dosis oder Absetzen der Behandlung können Rückfälle eintreten (LEVIN). Da das eosinophile Granulom eine chronisch verlaufende und dabei ungefährliche Krankheit ist, erscheint die Anwendung dieser Medikamente nicht ratsam.

2. Angiokeratoma corporis diffusum

Das Angiokeratoma corporis diffusum wurde in dem von WERTHEIM verfaßten Handbuchbeitrag kurz als eine auf die Haut beschränkte Veränderung beschrieben. Seitdem ist aber besonders durch die Untersuchungen von RUITER, POMPEN und WIJERS und von SCRIBA erwiesen worden, daß das Angiokeratoma corporis diffusum eine viele innere Organe ergreifende Phosphatidspeicherkrankheit ist, die eine recht ernste Prognose mit sich führt.

Geschichtlicher Überblick

Zwischen 1898, als FABRY und ANDERSON unabhängig voneinander die beiden ersten Fälle beschrieben, und 1939 wurden in insgesamt 14 Mitteilungen 17 Fälle beschrieben ((FESSAS u. Mitarb.). Zwar wurde in mehreren Fällen das Vorhandensein von inneren Störungen mitgeteilt, wie krampfartige Schmerzen in den Händen und Füßen (SIBLEY; STEINER und VORNER; STÜMPKE), Herzvergrößerung (WEICKSEL), verstärkter zweiter Aortenton (SIBLEY), Proteinurie (FABRY; ANDERSON; STEINER und VORNER) und Vorhandensein von Fettsäuren im Urinsediment (SIBLEY). Diesen Erscheinungen wurde jedoch keine tiefere Bedeutung beimessen, bis RUITER und POMPEN im Jahre 1939 bei drei Brüdern Herz-, Gefäß- und Nierenstörungen feststellten, von denen sie annahmen, daß sie mit den Hauterscheinungen in Zusammenhang standen. Es bestanden Parästhesien und vasomotorische Störungen an den Extremitäten, erhöhter Blutdruck, Vergrößerung des Herzens, Ödeme der Unterschenkel und Füße sowie pathologische Urinbefunde. Im Jahre 1947 berichteten diese Autoren zusammen mit dem Pathologen WIJERS (POMPEN, RUITER und WIJERS; RUITER, POMPEN und WIJERS) über Sektionsbefunde bei zwei Patienten mit Angiokeratoma corporis diffusum, die beide an Urämie gestorben waren. (Ein Patient war der älteste der drei Brüder, der andere ein vorher nicht berichteter Fall.) Bei beiden Patienten fand sich eine starke Verdickung der Media, besonders der mittelgroßen Gefäße, bedingt durch eine Schwellung und Vacuolisierung der Muskelfasern und durch Ablagerung einer Substanz zwischen den Muskelfasern. Auch die Muskelfasern des Herzens waren stark vacuolisiert. Drei Jahre später, im Jahre 1950, erhob SCRIBA ähnliche Befunde bei der Sektion eines von HORNBOSTEL, SPIER, KOCH und SCRIBA klinisch beschriebenen Falles. Dieser Patient war an einem Myokardinfarkt gestorben. SCRIBA konnte nachweisen, daß die in der Media der Blutgefäße und im Herzmuskel abgelagerte Substanz ein Lipoid war. Lipoidablagerungen fanden sich u. a. auch in den Ganglienzellen des Gehirns und des peripheren Nervensystems, in den Lymphknoten und in der Milz. Eine chemische Analyse des Herzmuskels ergab eine zehnfache Vermehrung von Diaminophosphatiden. Seitdem sind Lipoidablagerungen auch in der Haut, zuerst von HORNBOSTEL und SCRIBA, und in der Niere zuerst von RUITER (1957) festgestellt worden.

Die Gesamtzahl der seit 1939 berichteten Fälle beträgt 23, darunter sechs Todesfälle: vier infolge Urämie (POMPEN, RUITER und WIJERS, zwei Fälle; FALCK 1955; WALLACE), einer infolge Myokardinfarkt (SCRIBA) und einer infolge Darmblutungen (RUITER 1957).

Klinisches Bild

Klinischer Verlauf. Das Angiokeratoma corporis diffusum ist bisher ausschließlich bei Personen männlichen Geschlechts beobachtet worden¹. In vielen Fällen bestand sie bei Brüdern (STÜMPKE; SIBLEY; WEICKSEL; POMPEN, RUITER und WIJERS; BROWN und MILNE), ohne bei den Vorfahren vorgekommen zu sein, so daß eine rezessive Vererbung angenommen wird. Die ersten Anzeichen der

¹ WALLACE berichtet über eine Frau, die die Mutter bzw. Tante seiner zwei Patienten war und an Urämie gestorben war. Bei der Sektion fanden sich Lipoidablagerungen in den Glomeruli und distalen Tubuli der Niere, ähnlich wie in der Nierenprobeexcision ihres Sohnes, der Angiokeratoma corporis diffusum hatte. WALLACE hält es daher für möglich, daß die Krankheit auch bei Frauen vorkomme, aber ohne die Hauterscheinungen.

Krankheit sind fast immer die „angiomatösen“ Hauterscheinungen, die gewöhnlich in einem Alter zwischen 5 und 10 Jahren zuerst auftreten, sich bis zur Pubertät über größere Hautbezirke ausbreiten und sich danach nur wenig vermehren. Nur LAPIÈRE berichtet über einen Fall, bei dem die Hauterscheinungen später auftraten als andere Symptome. In diesem Fall traten die „Angiomata“ erst mit 20 Jahren auf und vermehrten sich stark bis zur letzten Untersuchung im Alter von 42 Jahren. Verhältnismäßig früh, gelegentlich schon in der Kindheit (BROWN und MILNE; PRICE), können krampfhaftige Schmerzen und Parästhesien



Abb. 57. *Angiokeratoma corporis diffusum*. Zahlreiche kleine Angiomata am Stamm. [RUITER, M. u. Mitarb.: *Dermatologica* (Basel) **94**, 1 (1947), Abb. 1

an den Händen und Füßen auftreten, verbunden mit Empfindlichkeit gegen Temperaturwechsel. Auch Ödeme der Beine machen sich oft bereits in der Pubertät bemerkbar. Im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt entwickeln sich dann recht unbestimmte Beschwerden wie Schwäche, Kopfschmerzen und Schwindel. Dyspnoe und Anzeichen von Niereninsuffizienz können auftreten. In den sechs berichteten Todesfällen trat der Tod im Alter zwischen 39 und 47 Jahren ein, darunter in vier Fällen durch Urämie, und je einmal durch Myokardinfarkt und Darmblutung. Die Mortalität der Krankheit ist also hoch, da diese sechs Todesfälle unter den 23 seit 1939 berichteten Fällen auftraten.

Bei den vor 1939 veröffentlichten 17 Fällen fehlen Angaben über den späteren Verlauf der Krankheit. Ob es Abortivfälle gibt, bei denen nur die Hauterscheinungen vorhanden sind, ist schwer zu sagen in Hinsicht darauf, daß die inneren Manifestationen oft erst Jahrzehnte nach den Hauterscheinungen auftreten und alle Patienten, bei denen innere Erscheinungen fehlten, zur Zeit der Veröffentlichung noch in jugendlichem Alter waren: FUHS' Patient war 26 Jahre alt, MADDENs Patient 33 Jahre, VOLAVESEKs Patient 26 Jahre und BECHETS Patient 30 Jahre.

Hauterscheinungen. Bei *Angiokeratoma corporis diffusum* bestehen unzählige kleine Flecken und Papeln von purpurroter oder dunkelblauer bis zu schwarzer Farbe, die sich in mehr oder weniger dicht zusammengedrängter Aussaat auf größere Körperpartien erstrecken (Abb. 57). Die Effloreszenzen haben eine zentripetale Verteilung. Sie befinden sich in größter Anzahl am unteren Teil des Rumpfs, in kleinerer Anzahl am oberen Rumpf und an den Extremitäten, und nur selten am Gesicht, den Händen und Füßen. Die vorwiegend befallenen Hautgebiete sind die Lumbosacralgegend, die Umgebung des Nabels, die Genitalien, die Inguinalfalten, die Nates (Abb. 58) und die oberen Partien der Oberschenkel (RUITER 1958). Im Gegensatz zum *Angiokeratoma Mibelli* zeigen die Papeln nur wenig oder keine Hyperkeratose. Gewöhnlich kann das Blut aus den Papeln durch Druck nicht völlig verdrängt werden. Spontanblutungen finden nicht statt und selbst nach Einstechen findet nur wenig Blut statt, da die

Blutzirkulation durch die erweiterten Gefäße sehr langsam vor sich geht (BROWN und MILNE).

Als Anzeichen von vasomotorischen und vegetativen Störungen der Haut und des subcutanen Gewebes finden sich oft Parästhesien, besonders an den Händen, aber auch an den Füßen. Der Patient hat Schwierigkeiten, sich Temperaturveränderungen anzupassen und die Einwirkung von Kälte wie Hitze kann heftige Schmerzen an den Händen hervorrufen (SIGUIER u. Mitarb.; DE GROOT). In anderen Fällen bringt nur Hitze Schmerzen der Hände hervor, die auf Kühlung hin nachlassen (RUITER und POMPEN; PRICE). Ödeme der Füße und Unterschenkel



Abb. 58. *Angiokeratoma corporis diffusum*. Angiomata an den Nates. [FESSAS, P. u. Mitarb.: Arch. intern. Med. **95**, 469 (1955), Abb. 3]

bestanden bei den meisten Fällen. Diese Ödeme sind oft kaum eindrückbar und sind stärker im Sommer als im Winter (FESSAS u. Mitarb.). Auch besteht recht häufig vermindertes Schwitzen (RUITER und POMPEN; FESSAS u. Mitarb.; PRICE; DE GROOT; WALLACE).

Schleimhauterscheinungen. Die Mundschleimhaut zeigt oft vereinzelte bläuliche Papeln (FABRY; BROWN und MILNE; FESSAS u. Mitarb.; YU). An der Augenbindehaut können die Venen an einzelnen Stellen ampullenartig und manchmal im ganzen Verlauf rosenkranzartig erweitert sein (HORNBOSTEL, SPIER, KOCH und SCRIBA; FESSAS u. Mitarb.; DE GROOT; LAPIÈRE). Auch die Netzhautvenen sind gelegentlich geschlängelt und zeigen ampullenartige Auftreibungen (HORNBOSTEL, SPIER, KOCH und SCRIBA; HORNBOSTEL und SCRIBA; YU). Asymptomatische, nur mit der Spaltlampe gut sichtbare Corneatrübungen konnten WEICKSEL bei zwei Brüdern und RUITER, POMPEN und WIJERS bei zwei der drei von ihnen beobachteten Brüder feststellen.

Befall innerer Organe. Die Erscheinungen von seiten der inneren Organe sind recht unbestimmt, so daß die Diagnose bisher stets erst auf Grund der Hauterscheinungen gestellt worden ist. Unter kardio-vasculären Störungen finden sich Erhöhung des Blutdruckes (POMPEN, RUITER und WIJERS; YU; WALLACE),

Dyspnoe (DE GROOT) und stenokardische Beschwerden (HORNBOSTEL und SCRIBA). Linksvergrößerung des Herzens fanden WEICKSEL sowie RUITER u. Mitarb. in jedem ihrer vier Fälle, HORNBOSTEL u. Mitarb. in ihren zwei Fällen und FESSAS u. Mitarb. in einem Fall. Dabei sind auch elektrokardiographische Veränderungen beschrieben worden, wie z. B. „schwerer Myokardschaden mit coronaren T-Veränderungen“ (HORNBOSTEL und SCRIBA) und „intraventriculärer Leitungsdefekt“ (PITTELKOW, KIERLAND und MONTGOMERY 1955). In dem ersten durch HORNBOSTEL u. Mitarb. (1950) beschriebenen Fall trat der Tod durch Myokardinfarkt

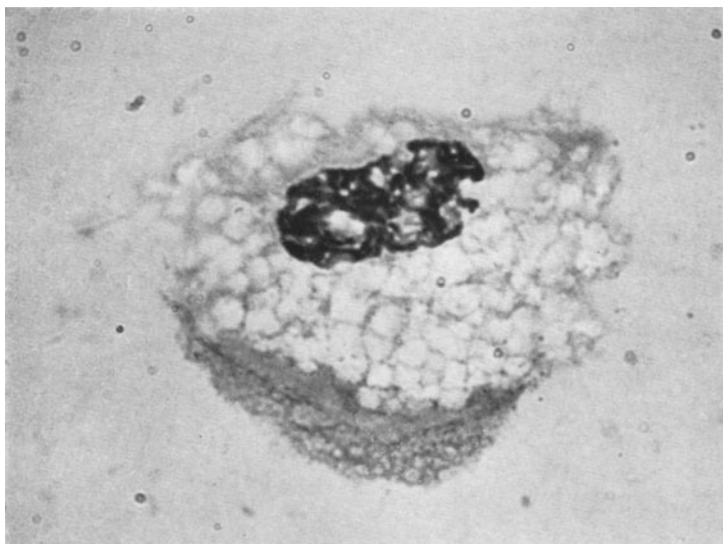


Abb. 59. *Angiokeratoma corporis diffusum*. Vacuolisierte, lipoidhaltige Zelle im Urinsediment. (Vergr. 500mal. [FESSAS, P., u. Mitarb.: Arch. intern. Med. **95**, 469 (1955), Abb. 5])

ein. Bei einem von DUPERRAT beobachteten Kranken trat im Alter von 27 Jahren als Folge von Gefäßstörungen eine Hemiplegie auf. Mittels der Oscillographie wies FALCK bei einem Patienten intra vitam einen hochgradigen Spannungsverlust des gesamten Gefäßsystems nach.

Befall der Nieren ist gewöhnlich nur aus pathologischen Urinbefunden kenntlich. Diese sind allerdings in fast allen Fällen vorhanden (s. u.). Nach vielen Jahren kann dann Urämie eintreten und den Tod herbeiführen. Urämie war die Todesursache bei vier Patienten (POMPEN, RUITER und WIJERS, zwei Patienten; FALCK; WALLACE).

Seltenere Erscheinungen von seiten der inneren Organe sind Emphysem (HORNBOSTEL, beide Fälle; FESSAS u. Mitarb.), Vergrößerung der Milz (BROWN und MILNE; WOHNLICH), Gastroenteritis, die bei einem Patienten, nämlich RUITERS viertem Fall (1957), zum Tode führte, sowie cerebrale Erscheinungen wie Vertigo, Erbrechen und Sensibilitätsstörungen, wohl auf vasculärer Grundlage (BROWN und MILNE). Eine Nekrose der Epiphyse des Caput femoris, von den Autoren auf eine Gefäßschädigung zurückgeführt, beschrieben PITTELKOW u. Mitarb. (1955).

Laboratoriumsbefunde. Pathologische Befunde im Urin sind fast regelmäßig vorhanden, am häufigsten Proteinurie; aber sehr häufig findet man im Sediment auch Erythrocyten sowie hyaline und granuläre Cylinder (FESSAS u. Mitarb.). In mehreren Fällen enthielt das Sediment vacuolisierte, lipoidhaltige Zellen

(Abb. 59) (SIBLEY; FESSAS u. Mitarb.; PITTELKOW u. Mitarb. 1955; YU). Diese Zellen ähneln Makrophagen (FESSAS u. Mitarb., PITTELKOW u. Mitarb.). Das in ihnen enthaltene Lipoid ist doppeltbrechend (FESSAS u. Mitarb.). RUITER (1958) vermutet, daß die Zellen abgestoßene Epithelzellen der Henleschen Schleifen sind, die sich bei seinen pathologisch-anatomischen Untersuchungen als äußerst reich an fettartigen Substanzen erwiesen. FESSAS u. Mitarb. fanden außer den lipoidhaltigen Zellen auch freie Fettkügelchen im Urinsediment.

Untersuchungen des Blutes erbringen gewöhnlich normale Verhältnisse. Eine Thrombopenie wurde allerdings von SIBLEY und auch von WOHLNICH festgestellt. Die Menge der Serumlipoide und Serumlipoproteine ist normal (FESSAS u. Mitarb.; LAPIÈRE).

Pathologie

Da die durch Lipoideinlagerungen hervorgerufene Vacuolisierung der glatten Muskeln in den inneren Organen viel ausgesprochener ist und auch dort zuerst festgestellt wurde, seien zuerst die Sektionsbefunde beschrieben und dann die histologischen Befunde in der Haut.

Makroskopische Sektionsbefunde. Bei zwei der sechs zur Sektion gekommenen Fälle bestanden makroskopisch sichtbare Gefäßektasien, die denen an der Haut entsprachen. So beobachtete SCRIBA Ektasien an der Schleimhaut zahlreicher Organe, z. B. Luftröhre, Speiseröhre, Magen, Blinddarm und Nierenbecken sowie am Perichondrium der Rippen, und RUITER (1957) fand bei der Sektion des zweiten der drei von ihm beobachteten Brüder, der an einer Darmblutung gestorben war, blau-rote Papeln den ganzen Darmtrakt entlang. Eine starke Vergrößerung des Herzens wurde von POMPEN, RUITER und WIJERS festgestellt.

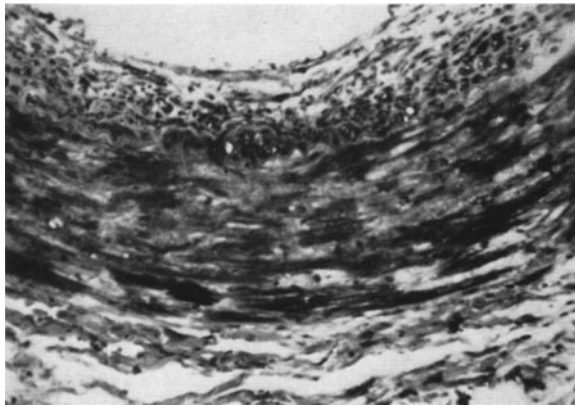


Abb. 60. *Angiokeratoma corporis diffusum*. Die Media einer Nierenarterie ist stark verbreitert infolge Vacuolisierung der Muskelzellen, hervorgerufen durch die Einlagerung einer Lipoidsubstanz. [RUITER, M. u. Mitarb.: *Dermatologica* (Basel) **94**, 1 (1947), Abb. 4]

Histologische Sektionsbefunde. Der wichtigste, regelmäßig erhobene Befund ist eine starke Verdickung der Media der Blutgefäße in fast allen Organen, hervorgerufen durch die Ablagerung einer hellen, hyalinartigen Substanz sowohl zwischen als auch innerhalb der Muskelfasern (Abb. 60). Die Ablagerung dieser Substanz innerhalb der Muskelfasern ruft starke Vacuolisierung des Cytoplasmas hervor. Diese Vacuolisierung ist gewöhnlich am ausgesprochensten in den mittleren und größeren Nierengefäßen, findet sich aber auch in den Blutgefäßen der Lungen, der Leber, der Milz, des Herzens, der Nebennieren usw. Trotz der starken Wandverdickung ist das Lumen der Gefäße nicht verengt. Eine ähnliche Schwellung wie in den Gefäßmuskeln findet sich auch in der Herzmuskulatur. Die Vacuolisierung in der Nähe der Kerne ist oft so ausgeprägt, daß in Querschnitten die Herzmuskelfasern ein ringartiges Aussehen haben (POMPEN, RUITER und WIJERS; SCRIBA; FALCK). Die abgelagerte Substanz besteht größtenteils

aus Lipoiden, die sich besonders gut mit Sudanschwarz färben und bei Untersuchung mit polarisiertem Licht in Gefrierschnitten doppeltbrechend sind (Abb. 61) (SCRIBA; FALCK; RUITER 1957).

Lipoidablagerungen wurden aber außer in den Gefäßen und im Herzen auch einige Male im Nierenparenchym gefunden. RUITER (1957) stellte Lipoidablagerungen in den Epithelzellen der Bowmanschen Kapsel und der Henleschen Schleifen fest. WALLACE fand bei einem lebenden Patienten mittels einer Nierenprobe-excision Lipotide in den Epithelzellen der Glomeruli, der Bowmanschen Kapsel

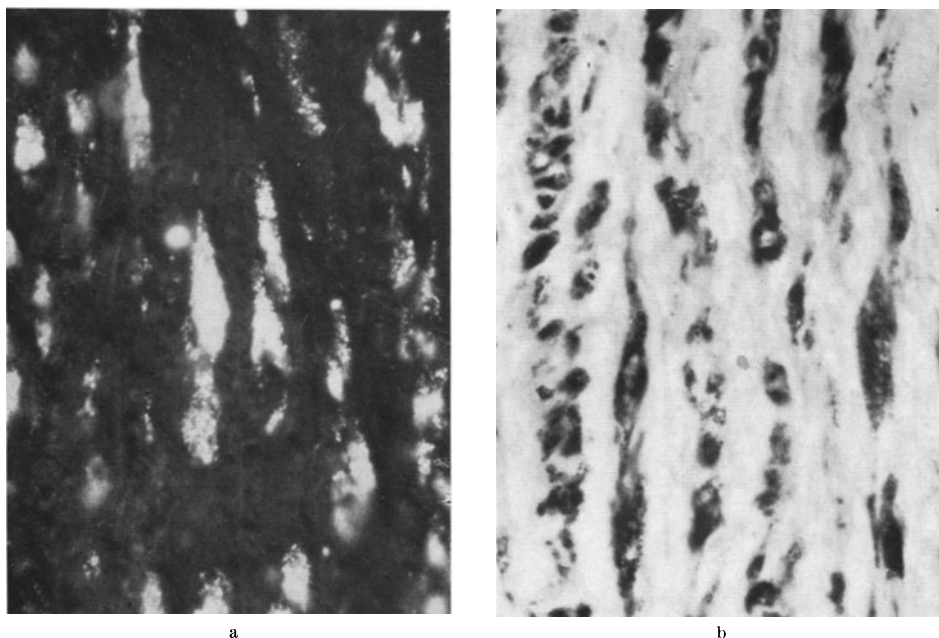


Abb. 61a u. b. *Angiokeratoma corporis diffusum*. Histologischer Schnitt der Aorta. a Polaroskopische Untersuchung ergibt doppeltbrechende Lipoidsubstanzen innerhalb der Muskelbündel. b Sudanschwarz-Färbung zeigt Lipotide als Ansammlungen von schwarzen Körnchen in den Muskelbündeln. [RUITER, M.: *Dermatologica* (Basel) **109**, 273 (1954), Abb. 1]

und der distalen Tubuli und betrachtete dies als die Früherkrankung der Niere bei *Angiokeratoma corporis diffusum*. Bei der Sektion seines anderen Patienten mit *Angiokeratoma corporis diffusum*, der an Glomerulonephritis und Urämie verstorben war, bestanden Lipoidablagerungen in nur wenigen Glomeruli, da die meisten Glomeruli entweder obliteriert oder strukturlos waren. Es ist somit wahrscheinlich, daß Lipoidablagerungen die Glomerulonephritis und Urämie der Patienten mit *Angiokeratoma corporis diffusum* hervorrufen.

Ferner fanden sich Lipoidablagerungen in einigen Fällen innerhalb von Reticulumzellen der Lymphknoten und Milz (SCRIBA; FESSAS u. Mitarb.), im Knochenmark (FESSAS u. Mitarb.), in den Kupffer-Zellen der Leber, in den Nebennieren sowie in Ganglienzellen des Gehirns und des peripheren autonomen Nervensystems (SCRIBA). In einem Fall fand RUITER (1957) im Darm Lipoidablagerungen nicht nur in den Gefäßen, sondern auch in der dem Darm eigenen Muskulatur und in Ganglienzellen.

Das Lipoid ist vorwiegend ein Phosphatid. Chemische Analyse von Herzmuskel in SCRIBAs Fall ergab eine zehnfache Vermehrung der Diaminophosphatide. Diese unterschieden sich von Sphingomyelin in ihrer Löslichkeit.

In RUITERS viertem Fall (RUITER 1957, 1958) wurde in der Niere ein abnormes Lipoid nachgewiesen. Dieses war dem in SCRIBAs Fall gefundenem Lipoid ähnlich und erwies sich als ein sonst unbekanntes cholin- und inosithaltiges Phosphatid.

Vermehrte Mengen von Glykogen wurden von SCRIBA in der Leber, in der gestreiften Muskulatur, im Herzmuskel und in der glatten Muskulatur der Gefäße festgestellt. Er glaubte jedoch, daß diese Ablagerung wohl sekundär zu der Lipidstoffwechselstörung war.

Histologie der Haut. Das Corium enthält stark erweiterte, mit einer einzelnen Endothelschicht bekleidete Capillaren, die sich vor allem unmittelbar unter der Epidermis befinden und gelegentlich von der Epidermis vollständig umgeben

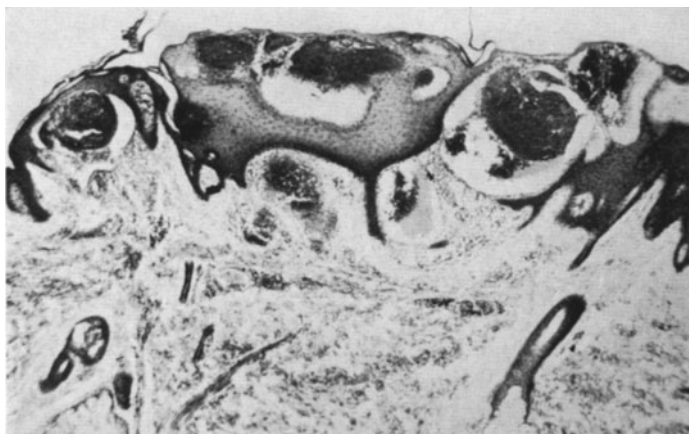


Abb. 62. *Angiokeratoma corporis diffusum*. Innerhalb und direkt unterhalb der Epidermis befinden sich stark erweiterte, mit Blut gefüllte Capillaren. [RUITER, M. u. Mitarb.: *Dermatologica* (Basel) **94**, 1 (1947), Abb. 2]

sind (Abb. 62). Im Gegensatz zu WERTHEIM, der das Bestehen einer Angiomatose annahm, ist man jetzt allgemein der Ansicht, daß es sich um eine Erweiterung präexistenter Blutgefäße handelt (RUITER 1958). Diese Ansicht findet darin eine Stütze, daß ampullenartige Erweiterungen kleiner Gefäße an den Conjunctionen und der Netzhaut vorkommen ohne Anzeichen von Gefäßneubildung. In seltenen Fällen findet sich in der Haut auch eine mäßige Erweiterung der tiefer gelegenen Venen (RUITER 1954).

Gelegentlich kann man schon in routinemäßig angefertigten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten Veränderungen erkennen, die für das Angiokeratoma corporis diffusum zwar spezifisch, aber nicht sehr auffallend sind: Die glatten Muskelzellen der Media der kleinsten Arterien des Coriums und der kleinen Arterien der subcutanen Schicht zeigen Schwellung und wabig-vacuoläre Aufhellung des Zelleibes auf, so daß der Kern im optisch leeren Raum zu schweben scheint (HORNBOSTEL und SCRIBA; RUITER 1954). Diese Veränderungen sind viel besser sichtbar bei der Untersuchung formalinfixierter ungefärbter Gefrierschnitte in polarisiertem Licht. Man sieht dann, daß diese glatten Muskelzellen mit doppeltbrechenden Lipoiden angefüllt sind (HORNBOSTEL und SCRIBA; FALCK und WEICKSEL). Auch die Endothelzellen aller Gefäßarten, selbst der Capillaren, können doppeltbrechende Lipoideinlagerungen zeigen (Abb. 63) (RUITER 1954, 1957).

Für die Darstellung der Lipoide mittels Fettfärbungen ist besondere Fixierung der Lipoide ratsam. Dafür haben PITTELKOW u. Mitarb. (1957) eine Lösung von

10% Formalin und 1% Calciumchlorid vorgeschlagen, und RUITER (1954) Postchromierung für eine Woche in 3%igem Kaliumbichromat im Anschluß an Formalinfixierung. Die Färbung kann mittels Scharlachrot oder Sudanschwarz durchgeführt werden, wobei das Sudanschwarz, das Phosphatide besonders gut färbt, vorzuziehen ist. Auf diese Weise haben RUITER (1954, 1957), PITTELKOW u. Mitarb. (1957) und DE GROOT ausgedehnte Lipoidablagerungen in der Haut feststellen können: in den glatten Muskeln der Blutgefäße aller Größenarten

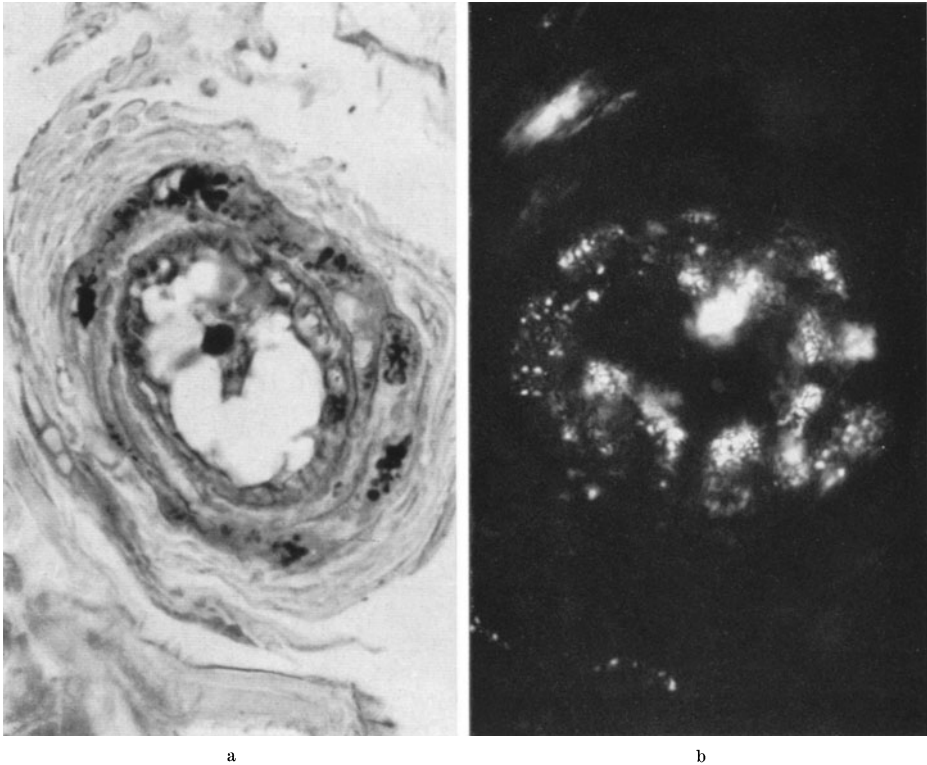


Abb. 63a u. b. *Angiokeratoma corporis diffusum*. Im Corium verlaufende Arteriole. a Sudanschwarz-Färbung zeigt Aggregate schwarz gefärbter Lipoidkörnchen in den glatten Muskelfasern der Gefäßwand. b Ungefärbter Gefrierschnitt im polarisierten Licht zeigt doppelbrechende Substanzen in der Gefäßwand und in den Endothelzellen. [RUITER, M.: *Hautarzt* 9, 15 (1958), Abb. 2 u. 3]

(Abb. 63), in den Mm. arrectores pilorum und innerhalb von Endothelzellen. DE GROOT beobachtete selbst in klinisch unveränderter Haut Lipoidablagerungen in der Muscularis und den Endothelzellen der Blutgefäße. RUITER (1954) nahm an, da sich die Lipoidablagerungen mit der Färbemethode von LIEBERMANN und BURCHARDT schwach anfärbten, daß auch kleine Mengen von Cholesterin vorhanden waren. Ferner ergab die Bestsche Färbung das Vorhandensein von Glykogen in einigen Endothelzellen. RUITER (1958) hält es für wahrscheinlich, daß die Lipoidablagerungen eine Schädigung der Gefäßwände verursachen, die in den kleinen subpapillaren Gefäßen eine excessive Erweiterung zur Folge hat.

Es soll jedoch darauf hingewiesen werden, daß in einigen Fällen Lipoidablagerungen in der Haut spärlich sind und selbst fehlen können. So konnte WALLACE Lipoidablagerungen nur in den tieferen Arteriolen der Haut feststellen und LAPIÈRE fand keine Lipoidablagerungen.

Differentialdiagnose

Eine klinische Unterscheidung des Angiokeratoma corporis diffusum von Angiokeratoma Mibelli und Angiokeratoma scroti bietet keine Schwierigkeiten. Beim Angiokeratoma Mibelli bestehen an den Extremitäten, besonders auf den Fingerücken, den Zehen und Knien dunkelrote vasculäre Papeln mit deutlich hyperkeratotischer Oberfläche. Das Angiokeratoma scroti ist auf das Serotum beschränkt und die vasculären Papeln erscheinen erst in fortgeschrittenem Alter.

Therapie

Eine Behandlung für das Angiokeratoma corporis diffusum gibt es nicht.

3. Gauchersche Krankheit

Die Gauchersche Krankheit stellt eine Störung des Zellstoffwechsels in den lymphoid-hämatopoetischen Organen dar, bei der es zur Bildung und Ablagerung von Kerasin, einem Cerebrosid, in den Histiocyten der Milz, der Leber, des Knochenmarks und der Lymphknoten kommt.

Die Gauchersche Krankheit ist häufig familiär, mag in jedem Alter beginnen und verläuft chronisch. Leber und Milz sind stark vergrößert und Knochenzerstörungen finden sich häufig. In der Bindehaut der Augen findet man häufig neben der Cornea keilförmige, bräunlich-gelbe, leicht infiltrierte Flecken, die großen diagnostischen Wert besitzen (EAST und SAVIN). Die Serumlipoidwerte sind stets normal.

Die einzige Hautveränderung stellen durch Melaninvermehrung hervorgerufene bräunliche Verfärbungen dar, die in ungefähr der Hälfte der Fälle vorkommen (REICH, SEIFE und KESSLER). Sie finden sich vor allem am Gesicht, an den Händen und Beinen. Diese Pigmentierung ist oft diffus. Am Gesicht kann sie jedoch aus umschriebenen Flecken bestehen, die einem Chloasma ähnlich sehen (KVEIM). An den Beinen ist sie oft streifenförmig (THANNHAUSER).

4. Niemann-Picksche Krankheit

Bei der Niemann-Pickschen Krankheit kommt es zur Bildung und Ablagerung von Sphingomyelin, einem Phospholipoid, in den Histiocyten vieler innerer Organe, gewöhnlich aber nicht in der Haut.

Die Krankheit ist wahrscheinlich recessiv ererbt, kommt hauptsächlich bei Säuglingen vor und führt in den meisten Fällen früh zum Tode. Die auffallendsten klinischen Zeichen sind Vergrößerung der Leber und Milz sowie körperliche und geistige Schwäche. Die Serum-Lipoidwerte sind gewöhnlich normal. In einigen Fällen bestand jedoch zeitweilig eine sekundäre Hyperlipämie (THANNHAUSER; CROCKER und FARBER).

Die häufigste Hauterscheinung ist eine diffuse, gelblich-braune, durch Melaninvermehrung hervorgerufene Pigmentierung der Haut, die gewöhnlich an der exponierten Haut am ausgesprochensten ist (SCHAFERSTEIN; VIDEBAEK). In mehreren Fällen bestand außerdem in der Sacralgegend eine schieferblaue, dem Mongolenfleck ähnliche Verfärbung der Haut (SCHAFERSTEIN; MERKSAMER und KRAMER). In einem Fall fand THANNHAUSER außer der Hautpigmentierung auch zwei schwarzblaue Flecken an der Mundschleimhaut.

Das Vorkommen von Xanthomen wurde vor kurzem zum ersten Male berichtet. CROCKER und FARBER beobachteten gelbliche Papeln, die eruptiven Xanthomen ähnlich sahen, bei zwei ihrer 18 Patienten. Bei dem einen ihrer Patienten erschienen zahlreiche Xanthome am Gesicht, an den Armen und Handrücken

(Abb. 64) zu einer Zeit, zu der eine Hyperlipämie bestand, und verschwanden, als die Lipoidwerte sanken. Sie erschienen später wieder, als kurz vor dem Tode die Hyperlipämie im Abfallen begriffen war. Bei dem zweiten Patienten bestanden papulöse Xanthome zu einer Zeit, zu der die Cholesterinwerte im Serum normal waren. Eine Bestimmung der Neutralfettwerte war allerdings nicht ausgeführt worden. Ein weiterer Patient zeigte, im Anschluß an eine Halslymphdrüsenentzündung, eine ausgedehnte granulierende Hautinfiltration unterhalb des



Abb. 64. *Niemann-Picksche Krankheit*. Gelbliche Papeln, die eruptiven Xanthomen ähneln, am Handrücken [CROCKER, A. C., u. S. FARBER: *Medicine* (Baltimore) **37**, 1 (1958), Abb. 36]

linken Ohres. Eine histologische Untersuchung ergab eine Mischung von Niemann-Pick-Zellen und entzündlichen Zellen. Die Hautinfiltration bildete sich unter Röntgenbestrahlung zurück.

III. Rein cutane Lipidosen mit normalen Serumlipoidwerten

Die folgenden Lipidosen befallen ausschließlich die Haut:

1. Nekrobiosis lipoidica.
2. Extracelluläre Cholesterinose.
3. Xanthelasma palpebrarum.
4. Naevoxanthoendothelium.

Bei den ersten zwei Erkrankungen stellt die Lipoidinfiltration einen sekundären Vorgang dar. Beim Xanthelasma palpebrarum handelt es sich wohl um eine Forme fruste der primären hypercholesterinämischen Xanthomatose, und beim Naevoxanthoendothelium um eine Forme fruste der Histiocytose (Hand-Schüller-Christiansche Krankheit).

1. Nekrobiosis lipoidica

Zur Zeit als URBACH die Nekrobiosis lipoidica diabetorum im Handbuch behandelte, waren nur zwei Fälle dieser Krankheit bekannt, nämlich OPPENHEIMS und URBACHS. OPPENHEIM hatte seinen Fall erstmalig im Jahre 1929

vorgestellt und ihn dann 3 Jahre später in Einzelheiten unter dem Namen *Dermatitis atrophicans lipoides diabetica* veröffentlicht. URBACHs Fall wurde erstmalig in seinem Handbuchbeitrag im Jahre 1932 veröffentlicht. URBACH prägte den Namen *Nekrobiosis lipoidica diabetorum*, der in der Literatur der Oppenheimschen Bezeichnung gegenüber Vorzug fand. Es stellte sich bald heraus, daß die *Nekrobiosis lipoidica diabetorum* eine keineswegs seltene Erkrankung ist, denn bereits im Jahre 1939 konnte BOLDT 54 Fälle aus der Literatur sammeln, denen er 16 Fälle eigener Beobachtung zufügte. Da ein Diabetes mellitus oft fehlt, wird jetzt allgemein die gekürzte Bezeichnung *Nekrobiosis lipoidica* verwendet.

Klinisches Bild. Das typische klinische Aussehen ist bereits von URBACH geschildert worden. OPPENHEIM (1932) unterschied drei Stadien: Als erstes Stadium beschrieb er eine bräunlich-rote Papel, die sich allmählich peripher ausdehnt und oft von einem violetten Saum umgeben ist. Im zweiten Stadium besteht ein Sklerodermie-ähnliches, plattenartiges Infiltrat mit gelblichem Zentrum und Teleangiektasien. Schließlich bildet sich ein atrophisches Zentrum, umgeben von einem schuppigen, roten oder violetten, indurierten, gewöhnlich nicht erhabenen Rand. Durch periphere Ausbreitung und Zusammenfließen benachbarter Herde kommt oft eine polycyclische Begrenzung zustande. Abweichungen von diesem typischen Bild kommen vor (GOTTRON): So kann oberflächliche Knötchenbildung Ähnlichkeit mit dem Granuloma anulare, und tiefe Knotenbildung Ähnlichkeit mit dem Erythema induratum oder der Sarkoidose hervorrufen. Besonders wenn der gelbliche Farbton und Atrophie fehlen, besteht große Ähnlichkeit mit der Sarkoidose. OPPENHEIM beschrieb bereits multiple oberflächliche Ulcera mit Krustenbildung (Abb. 65). Aber auch große, nicht-heilende Geschwüre können vorkommen (MICHELSON und LAYMON 1934; CAWLEY und DINGMAN; SMITH).

Die Unterschenkel sind fast immer befallen und stellen in der Mehrzahl der Fälle die einzige Befallstelle dar. Manchmal besteht dort nur ein Herd. Gewöhnlich finden sich mehrere Herde in bilateraler Verteilung, selten aber mehr als zehn Herde (BOLDT). In 5—10% der Fälle bestehen Herde auch anderorts (SMITH), besonders an den Oberschenkeln, Händen und Armen und gelegentlich auch am Stamm (OPPENHEIM; HITCH). Fälle ohne Befall der unteren Extremitäten sind zwar beschrieben worden (BOLDT; KAALUND-JØRGENSEN; RUSSELL und HABER), haben aber gewöhnlich ein atypisches Aussehen. In solchen Fällen ist eine Abgrenzung von Granuloma anulare oft unmöglich und es ist wahrscheinlich, daß sie die letztere Krankheit darstellen.

Die Mehrzahl der Patienten, ungefähr 80%, sind weiblichen Geschlechts (HILDEBRAND u. Mitarb.; KAALUND-JØRGENSEN; KNOTH und FÜLLER). Der Zeitpunkt des Auftretens variiert beträchtlich und liegt gewöhnlich zwischen 20 und 60 Jahren. Nach KNOTH und FÜLLER tritt im Durchschnitt die Krankheit etwas früher auf bei den Nichtdiabetikern (höchste Frequenz zwischen 20 und 40 Jahren) als bei den Diabetikern (höchste Frequenz zwischen 50 und 60 Jahren). Aber auch bei Kindern kommt die Krankheit vor. So berichteten MICHELSON und LAYMON (1934) über ein siebenjähriges Kind und BERNSTEIN über ein zehnjähriges Kind mit *Nekrobiosis lipoidica*. In beiden Fällen bestand Diabetes. Von einigen Autoren ist Trauma als ein auslösendes Moment angegeben worden (MICHELSON und LAYMON 1934; HILDEBRAND u. Mitarb.). Auf jeden Fall kann Trauma Ulceration in den Krankheitsherden der *Nekrobiosis lipoidica* hervorrufen (CAWLEY und DINGMAN). Dies ist ein Grund, mit der Wahl einer Stelle für die Probeexcision vorsichtig zu sein. Der Verlauf der *Nekrobiosis lipoidica* ist äußerst chronisch. Kleine Herde können zwar manchmal ohne Narbenbildung

abheilen, wie schon OPPENHEIM feststellte. Gewöhnlich aber zeigen die Herde jahrzehntelang Aktivität und heilen mit Atrophie.

Beziehung zu Diabetes. Sowohl URBACHS wie auch OPPENHEIMS Fall hatte Diabetes. Der erste Fall von *Nekrobiosis lipoidica* ohne Diabetes wurde erst im Jahre 1935 von GOLDSMITH mitgeteilt. 1937 folgte dann die Mitteilung solcher



Abb. 65. *Nekrobiosis lipoidica*. Der über dem rechten Schienbein gelegene Herd enthält zwei Ulcera. [KAALUND-JORGENSEN, O.: Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 28, 214 (1948), Abb. 12]

Fälle von GREENWOOD und ROCKWOOD, WILE, und BRUCE-JONES. Im Jahre 1939 teilte BOLDT gleich sieben Fälle ohne Diabetes mit. Die Zahl der ohne Diabetes einhergehenden Fälle hat seitdem beträchtlich zugenommen, so daß der Prozentsatz sich zugunsten der nichtdiabetischen Fälle verschoben hat. Während HILDEBRAND u. Mitarb. im Jahre 1940 unter 86 berichteten Fällen nur 13% ohne Diabetes fanden, stellten ELLIS und KIRBY-SMITH im Jahre 1942 den Anteil auf 27%, und KAALUND-JORGENSEN im Jahre 1948 auf 33%. SMITH, der im eigenen Material unter 19 Fällen nur drei mit Diabetes fand, schätzte 1956 den Anteil der nichtdiabetischen Fälle auf 50—75%. Gelegentlich entwickelt sich ein Diabetes erst nach dem Auftreten der *Nekrobiosis lipoidica* (BERNSTEIN; GROSS und MACHACEK; BOLDT), aber die einstmals von HILDEBRAND u. Mitarb. vertretene Ansicht, daß sich in wohl allen Fällen von *Nekrobiosis lipoidica* letztlich ein Diabetes einstellen würde, ist nicht haltbar, denn es

sind Fälle bekannt, bei denen die Hauterscheinungen für 12—20 Jahre ohne Diabetes bestanden haben (GOLDSMITH 1935; ELLIS 1949; PASCHER und CLYMAN; SMITH).

Histopathologie. Die wesentlichen histologischen Befunde hat bereits URBACH dargestellt. Er beschrieb das Vorhandensein von ausgedehnten, unscharf begrenzten Herden nekrobiotischer Bindegewebsveränderungen in den mittleren und tiefen Schichten der Cutis (Abb. 66). Er wies auf die Zellansammlungen hin,

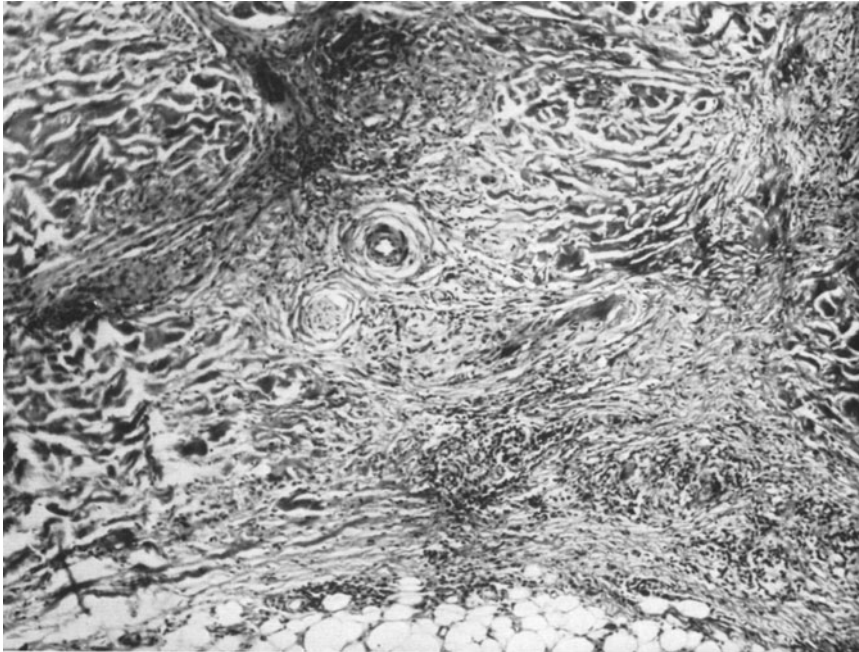


Abb. 66. *Nekrobiosis lipoidica*. Ein großer Teil des Kollagens erscheint degeneriert. Ein entzündliches Infiltrat ist über die Degenerationsherde verstreut. Ein Blutgefäß in der Mitte zeigt Wucherung der Intima und Fibrose (Vergr. 100mal)

die außer Lymphocyten und Fremdkörperriesenzellen auch zahlreiche Fibroblasten als Zeichen beginnender Regeneration enthielten. Fernerhin stellte er Verdickung der Gefäßwände mit stellenweiser Intimawucherung fest. Spätere Beobachter haben die Wichtigkeit der Fremdkörperriesenzellen (Abb. 67) für die histologische Diagnose betont (HITCH; MICHELSON und LAYMON 1937). Sie können zwar gelegentlich fehlen (OPPENHEIM), sind aber in älteren Herden oft zahlreich vorhanden (BOLDT). Wenn außerdem Histiocyten und Fibroblasten vorhanden sind, kann das Infiltrat ein granulomartiges Aussehen besitzen (BELOTE und WELTON; BRUCE-JONES; LAYMON und FISHER), aber ohne den charakteristischen Aufbau tuberkulöser Granulome. Gelegentlich besteht ausgesprochene Fibrose. Alle Autoren betonen die oft stark ausgeprägten Gefäßwandveränderungen, die schon URBACH erwähnte. Auch finden sich oft Erythrocytendiapedese und Hämosiderinablagerungen (GOTTRON; BOLDT; LAYMON und FISHER; ROEDERER u. Mitarb.).

Extracelluläre Lipoidablagerungen, die URBACH erstmalig beschrieb, finden sich in den meisten Fällen. Sie sind oft unregelmäßig verteilt und nicht immer in allen Nekrobioseherden vorhanden. Gelegentlich finden sich auch lipoidbeladene Histiocyten (ZEISLER und CARO; MICHELSON und LAYMON 1937; BOLDT) und

in seltenen Fällen auch einige echte Schaumzellen (URBACH; KLABER; NICHOLAS). In Fällen ohne Diabetes finden sich gewöhnlich weniger Lipoidablagerungen als in solchen mit Diabetes (BOLDT). Gelegentlich können Lipoidablagerungen sogar fehlen (BRUCE-JONES; LEIFER; SACHS; LEVER). URBACH sowie GROSS und MACHACEK fanden in den nekrobiotischen Stellen zahlreiche Kalkkörnchen.

Die Lipoidablagerungen färben sich mit Sudan III braunrot und nicht orange-rot wie das subcutane Fett. Es ist möglich, daß sie vor allem aus Neutralfett und

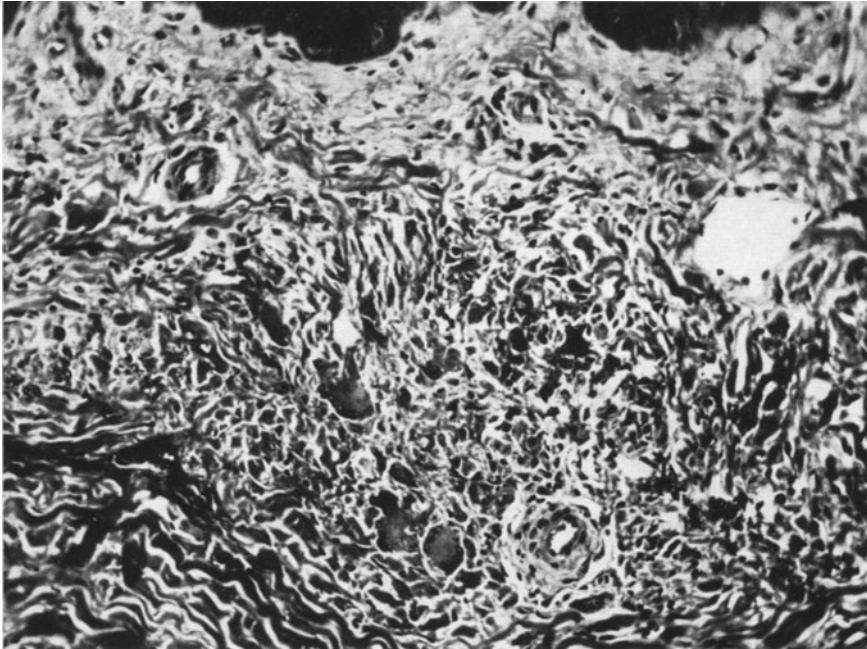


Abb. 67. *Nekrobiosis lipoidica*. Mehrere Fremdkörperriesenzellen befinden sich innerhalb eines Herdes von kollagener Degeneration. Zwei fibrotische Blutgefäße sind vorhanden. (Vergr. 200mal)

Phospholipoiden bestehen, denn das negative Ergebnis, das URBACH sowie BALBI mit der Digitoninreaktion erhielten, spricht gegen die Anwesenheit größerer Mengen von freiem Cholesterin. Ferner findet sich bei der Untersuchung im polarisierten Licht gewöhnlich keine Doppelbrechung, so daß angenommen werden kann, daß auch Cholesterinester nicht in größeren Mengen vorhanden sind. Allerdings fanden GROSS und MACHACEK extracellulär und KLABER und NICHOLAS innerhalb von Schaumzellen doppelbrechende Lipide.

Chemische Gewebsanalyse. Nur fünf Untersuchungen mit teilweise widersprechenden Resultaten liegen vor. Bei zwei Fällen bestand keine Erhöhung der Gesamtlipide (BELOTE und WELTON; HILDEBRAND u. Mitarb., Fall 2), während bei drei Fällen eine Erhöhung gefunden wurde (ZEISLER und CARO; USHER und RABINOWITCH; HILDEBRAND u. Mitarb., Fall 1). Bei zwei dieser Fälle bestand eine Erhöhung der Phospholipide (ZEISLER und CARO; HILDEBRAND u. Mitarb.) und bei allen drei eine Erhöhung des Gesamtcholesterins. USHER und RABINOWITCH fanden, daß die Erhöhung fast ausschließlich das freie Cholesterin betraf, während HILDEBRAND u. Mitarb. die Erhöhung im esterifizierten Cholesterin fanden.

Blutchemie. Bei Fällen mit Diabetes besteht im Serum gelegentlich, wie schon bei URBACHS Fall, eine Erhöhung des Cholesterins und Neutralfettes, die auf den

Diabetes zurückzuführen ist. Bei Fällen ohne Diabetes liegen dagegen die Lipoidwerte im Bereich des Normalen (BOLDT).

Pathogenese. URBACH betrachtete die Nekrobiosis lipoidica als eine „obligate diabetische Stoffwechseldermatose“. Er sah toxische, durch den Diabetes hervorgerufene Gefäßveränderungen als die Ursache der Nekrobiose an und betrachtete die Lipoidablagerungen in den nekrobiotischen Herden als Folge der diabetischen Hyperlipidämie. MICHELSON und LAYMON (1934) legten den Schwerpunkt ganz auf die in den Krankheitsherden bestehenden Gefäßveränderungen. Sie sahen die Nekrobiosis lipoidica als eine abortive Form der diabetischen Gangrän an. Die Lipoidablagerungen betrachteten sie als eine unspezifische Lipoidimbibition des nekrobiotischen Gewebes, eine Ansicht, die seither allgemein geteilt worden ist. GOTTRON maß dagegen dem Diabetes keine führende Rolle mehr zu, sondern betrachtete ihn lediglich als einen häufig bestehenden auslösenden Faktor. Er betrachtete als grundlegenden Faktor eine erhöhte nervale Erregbarkeit der terminalen Strombahn, die zu lokalen Kreislaufsänderungen und in deren Folge zu Gefäßwandschädigungen und Ernährungsstörungen in dem betroffenen Gebiet führte. In ähnlicher Weise sprechen KNOTH und FÜLLER von einer neuro-zirkulatorischen Dystonie, die zuerst zu Angiospasmen und später zu endangitischen Gefäßveränderungen führe. BONSE konnte das Bestehen von Gefäßwandschädigungen mittels Weichstrahl-Röntgenaufnahmen nachweisen, da er auf Röntgenaufnahmen streifige Verdickungen sah, die wandverdickten Gefäßen entsprachen.

Viele weitere Beobachter sehen, auf Grund ihrer histologischen Befunde, Gefäßwandschädigungen als die Ursache der Nekrobiosis lipoidica an (HILDEBRAND u. Mitarb.; KAALUND-JORGENSEN; ROEDERER u. Mitarb.; Götz). Jedoch hat HARE darauf hingewiesen, daß möglicherweise die Gefäßveränderungen eine Folge der bestehenden Entzündung sein könnten. ELLIS (1949) betrachtet die Nekrobiose als das primäre Geschehen und die Gefäßveränderungen als sekundär. MIESCHER sowie WOOD und BEERMAN sehen ebenfalls die Nekrobiose als den grundlegenden Faktor an. Sie deuten darauf hin, daß Nekrobiose das primäre Geschehen auch beim Granuloma anulare und den Noduli rheumatici ist und daß somit diese drei Affektionen eine einheitliche Pathogenese haben.

Differentialdiagnose. Die Abgrenzung der Nekrobiosis lipoidica vom Granuloma anulare und von der Granulomatosis disciformis bereitet oft Schwierigkeiten.

Obwohl in typischen Fällen eine klinische Unterscheidung leicht ist, kann die Nekrobiosis lipoidica dem Granuloma anulare besonders dann ähnlich sehen, wenn bei ihr ein peripherer derber Wall besteht. Jedoch zeigt dieser Wall bei der Nekrobiosis lipoidica gewöhnlich diffuse Induration, während beim Granuloma anulare der Wall aus dicht beieinanderstehenden Knötchen besteht. Besonders am Stamm gelegene Herde der Nekrobiosis lipoidica können dem Granuloma anulare so ähnlich sehen, daß eine klinische Differenzierung unmöglich ist. Da auch die histologische Unterscheidung oft Schwierigkeiten bereitet, ist es wohl möglich, daß z. B. je zwei von BOLDT und von KAALUND-JORGENSEN als Nekrobiosis lipoidica angesehene Fälle, die übrigens die Unterschenkel freiließen, Granuloma anulare darstellten. Denn es war zu dieser Zeit nicht allgemein bekannt, daß auch beim Granuloma anulare in den nekrobiotischen Herden Lipoidablagerungen vorkommen können (ELLIS und KIRBY-SMITH; LAYMON und FISHER; WINER; NOMLAND). ELLIS (1941, 1942) ist der Ansicht, daß die Nekrobiosis lipoidica und das Granuloma anulare Varianten derselben Krankheit darstellen. Auch RUSSELL und HABER haben einen Fall mitgeteilt, der klinisch sowohl wie histologisch ein Überschneiden der beiden Krankheiten zeigte. Aber die meisten Autoren setzen sich für eine Trennung dieser beiden Krankheiten ein (PRUNTY und MONTGOMERY; LAYMON und FISHER; HARE 1955). LAYMON und FISHER

glauben, daß, obwohl alle klinischen, histologischen und histochemischen Merkmale der *Nekrobiosis lipoidica* gelegentlich auch beim *Granuloma anulare* vorkommen, eine histologische Unterscheidung der beiden Krankheiten gewöhnlich möglich ist, und daß sie trotz aller Ähnlichkeit nicht identisch sind. Sie weisen darauf hin, daß im histologischen Bilde die nekrobiotischen Herde der *Nekrobiosis lipoidica* gewöhnlich tiefer liegen als die des *Granuloma anulare*, nicht so scharf begrenzt sind und keine palisadenartige Anordnung des Infiltrats um sich herum zeigen. Ferner sind bei der *Nekrobiosis lipoidica* Riesenzellen viel häufiger vorhanden, und es finden sich Gefäßwandverdickungen und gelegentlich

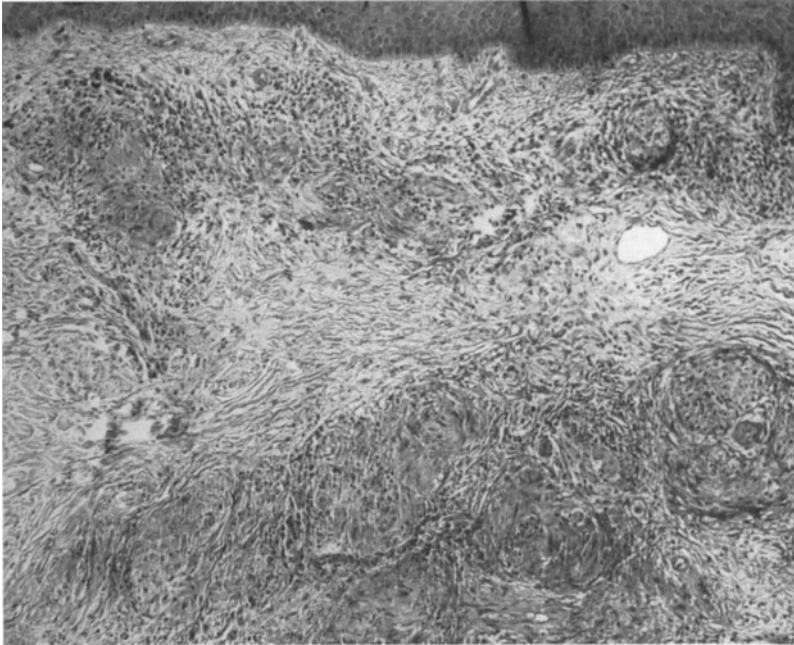


Abb. 68. *Nekrobiosis lipoidica (Granulomatosis disciformis)*. In der Cutis befinden sich zahlreiche Granulomherde die aus Histiocyten, Epitheloidzellen und Riesenzellen zusammengesetzt sind. Es besteht Fibrose aber keine Nekrobiose des Bindegewebes. (Verg. 100mal)

Hämosiderinablagerungen, die beim *Granuloma anulare* gewöhnlich fehlen. Andererseits findet man bei der histologischen Untersuchung beim *Granuloma anulare* häufig Mucin, nicht aber bei der *Nekrobiosis lipoidica* (PRUNTY und MONTGOMERY).

Die nosologische Stellung der *Granulomatosis disciformis* ist zur Zeit noch nicht geklärt. Diese Krankheitserscheinung, 1935 erstmalig von GOTTRON unter dem Namen *Granulomatosis (tuberculoides) pseudosclerodermiformis symmetrica chronica* berichtet und 1948 eingehend von MIESCHER und LEDER beschrieben, hat nach MIESCHER klinisch Ähnlichkeit mit der *Nekrobiosis lipoidica*, unterscheidet sich aber von dieser histologisch durch das Fehlen von Nekrobiose und von Lipoidablagerung und durch die ausgesprochene, die ganze Cutis durchsetzende Granulomatose (Abb. 68). GOLDSMITH (1953) betrachtete die *Granulomatosis disciformis* als ein erstes Stadium der *Nekrobiosis lipoidica*, dem die Nekrobiose folge. GÖTZ kam in einem kritischen Vergleich der beiden Krankheiten zu dem Schluß, daß sie nicht verschiedene Stadien derselben Krankheit darstellen, sondern verwandte Krankheiten sind. Er wies darauf hin, daß beide überwiegend das weibliche Geschlecht befallen, hauptsächlich im jungen Erwachsenenalter vor-

kommen, die Unterschenkel als Prädilektionsstellen haben und histologisch Gefäßveränderungen aufweisen. Er bemerkte, daß bisher noch kein Fall von Granulomatosis disciformis veröffentlicht worden ist, bei dem ein Diabetes bestand. HEITE und SCHARWENKA wiesen an Hand einer häufigkeitsanalytischen Studie nach, daß hinsichtlich Geschlechtsverhältnis, Altersverteilung und Lokalisationshäufigkeit die Granulomatosis disciformis und die Nekrobiosis lipoidica ohne Diabetes sich weniger voneinander unterscheiden als die beiden Nekrobiosisformen untereinander. Sie betrachteten dies als einen Hinweis für die nahe Verwandtschaft zwischen nichtdiabetischer Nekrobiosis lipoidica und Granulomatosis disciformis. Es erscheint nach alledem, daß die Nekrobiosis lipoidica und die Granulomatosis disciformis dieselbe Krankheit darstellen, die beim Diabetiker mehr Nekrobiose zeigt und beim Nichtdiabetiker mehr Granulombildung (ROLLINS und WINKELMANN). Für die Einheit beider Affektionen spricht auch, daß es Übergangsfälle gibt, bei denen sowohl Granulomatose als auch Nekrobiose bestehen (GERTLER).

Behandlung. In Fällen, bei denen ein Diabetes besteht, ergibt die Behandlung des Diabetes mit Insulin wenig oder keine Besserung der Nekrobiosis lipoidica (HILDEBRAND u. Mitarb.; KAALUND-JORGENSEN). O'LEARY erblickte sogar einen Zusammenhang zwischen der Einführung der Insulinbehandlung des Diabetes und dem erst seit 1929 beobachteten Auftreten der Nekrobiosis lipoidica.

Behandlung mit *Corticosteroiden* hat ergeben, daß die perorale Verabreichung von Cortison, selbst in hohen Dosen und über mehrere Wochen hin, wirkungslos ist (PASCHER und CLYMAN). Auch die externe Behandlung mit Hydrocortison-salbe ist wenig erfolgversprechend. Andererseits scheinen lokale Injektionen von Hydrocortisonsuspension in die Krankheitsherde recht oft Besserung herbeizuführen. SAVITT beobachtete bei einer Patientin 90%ige Besserung in den zwei bestehenden Herden, nachdem er sechsmal 0,5 cm³ einer 2,5%igen Hydrocortisonsuspension in Abständen von 2 Wochen injiziert hatte. Ebenfalls sah HARE (1957) in einem Fall Besserung. MARTEN und DULAKE behandelten vier Patienten mit insgesamt 18 Krankheitsherden. Von diesen zeigten 17 Herde bedeutende Besserung oder Abheilung und ein Herd mäßige Besserung. Allerdings trat bei einem Patienten ein Rückfall ein in allen fünf Herden, 5—10 Monate nach Absetzen der Behandlung. Die Autoren fanden eine 2,5%ige Hydrocortisonsuspension von gleicher Wirksamkeit wie eine 5%ige. Sie injizierten je 0,5—2,0 cm³ in die Krankheitsherde in wöchentlichen Abständen. Für ein gutes Resultat waren gewöhnlich vier bis fünf, gelegentlich aber bis zu zwölf Injektionen erforderlich. MARTEN und DULAKE weisen darauf hin, daß zwar bei drei Patienten nach den Injektionen Ulcerationen auftraten, diese jedoch mit normalem Narbengewebe heilten. Ferner beobachteten sie zweimal das Auftreten einer Bindegewebsentzündung, die die Anwendung von Antibiotica erforderlich machte.

In Fällen mit ausgedehnten Ulcerationen stellt Excision mit anschließender Transplantation eines Thiersch-Lappens eine erfolgreiche Behandlung dar (CAWLEY und DINGMAN; SMITH).

2. Extracelluläre Cholesterinose

In seinem Handbuchbeitrag beschrieb URBACH einen einzigen Fall von extracellulärer Cholesterinose, den zuerst KERL im Jahre 1931 vorgestellt hatte und den URBACH u. Mitarb. im folgenden Jahre eingehend beschrieben. Es ist dies eine sehr seltene Krankheit geblieben, denn seither sind nur vier weitere Fälle beschrieben worden (LAYMON; FROST und ANDERSON; SOBEL und POLLOCK; HERZBERG). Während URBACH und die Autoren der drei folgenden Fälle annahmen, daß die

extracelluläre Cholesterinose auf einer Störung des Cholesterinstoffwechsels beruhe, hat HERZBERG vor kurzem in recht überzeugender Weise dargelegt, daß die extracelluläre Cholesterinose eine Variante des Erythema elevatum diutinum ist und die Lipoidinfiltration in den Krankheitsherden ein sekundärer Vorgang ist.

Klinisches Bild. Die Hauterscheinungen stimmen in den fünf berichteten Fällen weitgehend überein, und zeigen wie HERZBERG betont hat, große Ähnlichkeit mit denen des Erythema elevatum diutinum. Sie wurden schon von URBACH eingehend beschrieben. Die Primäreffloreszenzen bestehen aus derben Knötchen, die in Schüben auftreten. Durch allmähliche Vergrößerung der Knötchen und deren Konfluieren bilden sich erhabene, unregelmäßig begrenzte, knotige Infiltrate (Abb. 69). Die Knötchen und Infiltrate sind in der Regel von einer braunroten Farbe, haben aber gelegentlich ein gelbliches Zentrum. Frisch entstandene Knötchen sind manchmal auf Grund von Hämorrhagien bläulich-rot. Gelegentlich zeigen die Knötchen zentrale Blasenbildung. Diese Blasen sind dann oft hämorrhagisch und von Nekrose gefolgt (Abb. 70). Kleine Geschwüre wurden in mehreren Fällen beobachtet, aber nur in einem Fall bildeten sich ausgedehnte Ulcerationen an den Beinen aus (SOBEL und POLLOCK). Kleinere Knoten heilen mit Pigmentierung, größere Knoten oft mit Narbenbildung. Bei den von URBACH und von HERZBERG beschriebenen Fällen bildeten sich außer den Knoten auch fleckförmige, vesiculo-papulöse Effloreszenzen, die einem Erythema exsudativum multiforme ähnlich sahen und sich gewöhnlich rasch zurückbildeten.

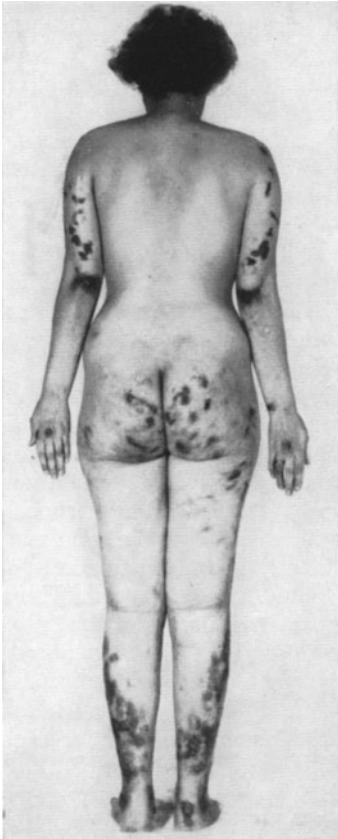


Abb. 69. *Extracelluläre Cholesterinose.* Symmetrisch lokalisierte, knotige, braunrote Effloreszenzen an den Oberarmen, über dem Gesäß und an den Waden. [HERZBERG, J. J.: Arch. klin. exp. Derm. 205, 477 (1958), Abb. 2]

Die Hauterscheinungen kommen bevorzugt an den Extremitäten vor, besonders an den Streckseiten der Ellbogen und Knie und an den Hand- und Fingerrücken. Auch war das Gesäß bei allen fünf Patienten befallen. Sonst war der Stamm frei mit Ausnahme von URBACHS Patientin, bei der Hauterscheinungen auch auf der Brust bestanden. Das Gesicht und der Hals zeigten in den meisten Fällen einige Krankheitsherde: in URBACHS Fall waren die Stirn, Augenlider, Nase, Wangen und Ohren befallen, in FROST und ANDERSONS Fall die Stirn, in HERZBERGS Fall die Ohren und in SOBELS Fall der Hals. Bei zwei Fällen fanden sich auch Schleimhauterscheinungen: URBACH fand an der Nasenschleimhaut und dem Gaumen kleine gelbliche Knötchen, und HERZBERG beschrieb an der Wangenschleimhaut und am Gaumen Papeln und Erosionen.

Veränderungen an den inneren Organen bestanden bei zwei Patienten. URBACH fand eine Vergrößerung der Leber und Milz mit pathologischem Ausfall von Leberfunktionsproben. Bei dem von SOBEL und POLLOCK beschriebenen Fall bestand ein chronischer Husten, und die Röntgenaufnahmen zeigten diffuse und nodulöse Verdichtungen in beiden Lungen. Das Sputum enthielt doppeltbrechendes Cholesterin.

Verlauf. Unter den Patienten waren vier weiblich und einer männlich. Der Krankheitsbeginn variierte stark und lag im Alter von 5, 21, 22, 34 bzw. 66 Jahren. Zur Zeit der Veröffentlichung hatte die Krankheit bei zwei Fällen für ungefähr 1 Jahr bestanden, bei einem Fall für 2 Jahre und bei zwei Fällen für 11 Jahre. Der Verlauf der Krankheit kann demnach äußerst chronisch sein. Der Allgemeinzustand ist verhältnismäßig gut. In SOBEL und POLLOCKS Fall bestand jedoch zeitweise Fieber. Gewöhnlich sind die Knötchen und Infiltrate schmerzlos, wenn sie nicht ulceriert sind. Nur HERZBERG's Patientin klagte über abendliche Schmerzen in den Knoten. Außerdem bestanden Gelenkschmerzen bei den Patienten von FROST und ANDERSON und von HERZBERG.

Histopathologie. Das histologische Bild wurde schon von URBACH in seinen wesentlichen Zügen beschrieben. Es besteht ein dichtes celluläres Infiltrat, das in frisch entstandenen Herden zahlreiche polymorphkernige Leukocyten enthält und außerdem Lymphocyten, Histiocyten und gelegentlich Eosinophile (Abb. 71). Auffallend sind die allorts vorhandenen, bereits von URBACH beschriebenen Kerntrümmer, die vorwiegend von zerfallenen Leukocyten her stammen (HERZBERG). In älteren Herden finden sich vor

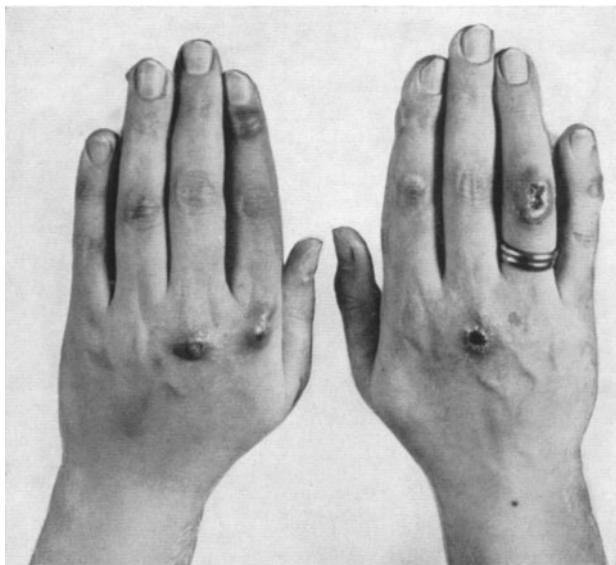


Abb. 70. *Extracelluläre Cholesterinose.* Einzelstehende, zum Teil oberflächlich ulcerierte, blaurötliche, derbe Knoten über den Metacarpophalangeal- und Fingergelenken. [HERZBERG, J. J.: Arch. klin. exp. Derm. **205**, 477 (1958), Abb. 3]

allem Histiocyten, von denen einige als Makrophagen Kern- und Zelltrümmer phagocytieren, sowie Lymphocyten und Fibroblasten. Die Capillaren zeigen schwere Schädigung ihres Endothels: Die Endothelzellen sind gequollen und durch ihre Proliferation können sie Obliteration des Lumens herbeiführen. Das perivascularäre Bindegewebe ist degeneriert und gelegentlich findet sich fibrinoide Gefäßwandnekrose (HERZBERG). Schaumzellen fehlen gewöhnlich; nur HERZBERG fand einige.

Bei Sudanfärbung beobachtete URBACH in frisch entstandenen Knötchen bräunlich-rote Substanzen, staubförmig um die Gefäße angeordnet, nicht doppeltbrechend. In älteren und größeren Knoten waren teilweise doppeltbrechende Lipide diffus durch die Grundsubstanz verteilt. Selbst in klinisch normal aussehender Haut fand er in den Gefäßwänden Lipoidlagerungen. Ähnliche Befunde wurden in den anderen vier Fällen gemacht. LAYMON und HERZBERG, die Schnitte polariskopisch untersuchten, stellten ebenfalls doppeltbrechende Substanzen fest.

Chemische Gewebsanalyse. URBACH fand den Cholesteringehalt in Hautknoten fast um das Fünffache erhöht und in klinisch unveränderter Haut verdoppelt. Die Erhöhung betraf vor allem das freie Cholesterin, da das Verhältnis

von freiem zu verestertem Cholesterin 3:1 war, im Gegensatz zu Xanthomen, bei denen das Verhältnis zwischen 1:3 und 1:5 lag. SOBEL und POLLOCK erhielten in einem Hautknoten normale Werte für verestertes Cholesterin, aber eine dreifache Vermehrung des freien Cholesterins. Sie berichteten die folgenden Werte per 100 mg frischen Gewebes: In der Haut einer normalen Person 0,42 mg freies Cholesterin und 0,25 mg Cholesterinester; in einem Hautknoten ihres Patienten 1,28 mg freies Cholesterin und 0,23 mg Cholesterinester.

Blutchemie. Cholesterinbestimmungen im Serum ergaben normale Werte (LAYMON; HERZBERG) oder subnormale Werte (URBACH; FROST und ANDERSON;

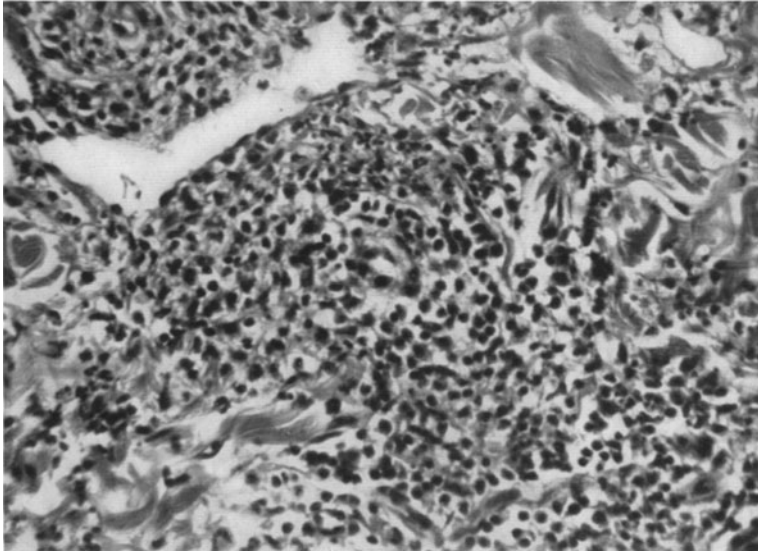


Abb. 71. *Extracelluläre Cholesterinose.* Es besteht ein dichtzelliges Infiltrat, welches aus polymorphkernigen Leukocyten, Lymphocyten und Histiocyten besteht und zahlreiche Kerntrümmer (besonders in unmittelbarer Gefäßnähe) enthält. [HERZBERG, J. J.: Arch. klin. exp. Derm. **205**, 477 (1958), Abb. 6]

SOBEL und POLLOCK). Bei einer elektrophoretischen Analyse der Serumproteine fand HERZBERG eine Verdoppelung des Wertes für Gamma-Globulin.

Pathogenese. URBACH betrachtete eine Störung des Cholesterinstoffwechsels als die Ursache der extracellulären Cholesterinose. Als Beweis dafür führte er an, daß er schon in ganz frischen Efflorescenzen eine Ablagerung von freiem Cholesterin in und um die Gefäßwände beobachten konnte. LAYMON akzeptierte diese Auffassung. SOBEL und POLLOCK nahmen auf Grund der mehrmals gefundenen niedrigen Serum-Cholesterinwerte an, daß aus unbekanntem Gründen das Blut nicht die Fähigkeit besitze, normale Mengen von Cholesterin in Lösung zu halten. Daher werde das Cholesterin in das Gewebe ausgeschieden. Da das Gewebe das Cholesterin nicht in normaler Weise abbauen kann, bilden sich keine Schaumzellen, sondern es entsteht eine schwere entzündliche Reaktion, wie zu einem Fremdkörpermaterial.

Gegen die Auffassung, daß die extracelluläre Cholesterinose eine primäre Lipoidose sei, trat zuerst WEIDMAN auf, der die Möglichkeit erwog, daß es sich dabei um ein Erythema elevatum diutinum mit mehr oder weniger zufälliger Einlagerung von Lipoiden handle. Diese Auffassung hat HERZBERG recht überzeugend begründet. Er legte dar, daß sowohl klinisch als auch histologisch, abgesehen von der Lipoidinfiltration, die extracelluläre Cholesterinose dem Erythema

elevatum diutinum äußerst ähnlich sei. Dabei wies er auf zwei eigene Fälle von Erythema elevatum hin und auf die eingehende Studie des Erythema elevatum diutinum durch HABER. Klinisch hätten die Krankheitsherde bei beiden Krankheiten nicht nur das gleiche Aussehen, sondern auch die gleiche Lokalisation und den gleichen Verlauf. Histologisch liege beiden Krankheiten eine allergische Vasculitis zugrunde, wie aus den schweren Schäden am Capillarsystem und dem Zerfall von Leukocyten, der sog. Leukocytoklasie, geschlossen werden könne. Die Lipoidinfiltration sah HERZBERG als einen sekundären, durch Hypoxämie im geschädigten Gewebe hervorgerufenen Vorgang an. Zugunsten seiner Auffassung von der Einheit beider Krankheiten führte HERZBERG auch einen von DEGOS u. Mitarb. als Erythema elevatum diutinum beschriebenen Fall an, bei dem die Krankheitsherde ausgedehnte, nicht doppeltbrechende Lipoidinfiltrationen enthielten, die von DEGOS u. Mitarb. als eine Sekundärerrscheinung betrachtet wurden.

Behandlung. Mehrere Male wurde Besserung der Hautknoten nach fraktionierter Röntgenbestrahlung beobachtet (URBACH; FROST und ANDERSON; SOBEL und POLLOCK). Temporäre Besserung durch ACTH und Cortison wurde von HERZBERG beobachtet.

3. Xanthelasma palpebrarum

Das Xanthelasma palpebrarum, das sich durch leicht erhabene, scharf begrenzte, weiche, gelblich-braune Infiltrate an den Augenlidern auszeichnet, ist das häufigste äußere Anzeichen der primären Hypercholesterinämie (primäre hypercholesterinämische Xanthomatose) (ADLERSBERG, PARETS und BOAS). Andererseits findet es sich nicht selten bei Patienten, die keine Hypercholesterinämie aufweisen und in deren Familie ebenfalls keine Hypercholesterinämie besteht. Es ist wahrscheinlich, daß in solchen Fällen das Xanthelasma eine „forme fruste“ der primären hypercholesterinämischen Xanthomatose darstellt.

Vorkommen. Das Xanthelasma palpebrarum bildet sich gewöhnlich erst nach dem 40. Lebensjahr aus. Es kommt bei Frauen zweimal so häufig vor wie bei Männern (EPSTEIN u. Mitarb.). In Reihenuntersuchungen an 568 älteren, in Instituten lebenden Patienten, von denen 345 nichtjüdisch und 223 jüdisch waren, fand ROBINSON, daß Xanthelasmata bei 17,4% der Juden vorhanden waren, aber nur bei 4% der Nichtjuden. In einer Familienanalyse von 35 Patienten, die außer Xanthelasmata keine Anzeichen von Xanthomata hatten, stellten EPSTEIN u. Mitarb. bei 43% ein familiäres Vorkommen von Xanthelasmata fest, aber nie ein Vorkommen von Xanthomata. Außerdem bestand bei 30% der Patienten eine Familiengeschichte von Coronarerkrankung.

Serumlipoide. Hypercholesterinämie besteht auf Grund von Literaturangaben bei 30—60% der Patienten mit Xanthelasma ohne Xanthomatose. POLANO (1940) wies mit Recht darauf hin, daß Untersucher, die ihre Fälle aus einer inneren Klinik auswählten, wohl häufiger Hypercholesterinämie bei Xanthelasma anträfen als er selbst, der seine Fälle in einer sonst gesunden Bevölkerungsgruppe antraf. POLANO (1936, 1940) fand eine Erhöhung der Serum-Cholesterinwerte bei 30% unter 27 Patienten, CURTIS und BERGER bei 58% unter 26 Patienten, FOWLKES und FORBES bei 52% unter 25 Patienten, EPSTEIN u. Mitarb. bei 47% unter 35 Patienten und MONTGOMERY bei ungefähr 40% unter 182 Patienten.

Untersuchungen der Beta-Lipoproteine mittels der Ultrazentrifuge durch EPSTEIN u. Mitarb. bei 35 Patienten mit Xanthelasma ergab ungefähr dieselbe Verteilung von hohen und niedrigen Werten in der Sf 10—20-Klasse wie bei einer ähnlichen Gruppe der allgemeinen Bevölkerung. Die Xanthelasma-Patienten

mit hohen Serum-Cholesterinwerten zeigten, wie auf Grund der Hypercholesterinämie zu erwarten war, erhöhte Werte in der *Sf* 1—10-Klasse.

Herz- und Gefäßberkrankungen. MONTGOMERY fand bei ungefähr 25% seiner 182 Patienten mit Xanthelasma ohne Xanthomatose Herz- und Gefäßschäden. Erwartungsgemäß stieg das Vorkommen mit dem Alter der Patienten. EPSTEIN u. Mitarb. beobachteten unter ihren 35 Patienten klinische Anzeichen von Coronarkrankheit bei 20%, abnorme Elektrokardiogrammbefunde bei 34% und erhöhten Blutdruck bei 29%. POLANO (1940) wies auf die Häufigkeit von Blutdruckerhöhungen unter seinen Patienten mit Xanthelasma hin, nämlich 60% unter 15 Patienten.

Pathogenese. POLANO (1936, 1940) schreibt das Entstehen des Xanthelasma palpebrarum in erster Linie einem lokalen Faktor zu und spricht von lokaler Cholesterinophilie. Dabei werde aber das Zustandekommen in einigen Fällen durch das Bestehen einer Hypercholesterinämie gefördert. Wegen der häufigen Blutdruckerhöhung glaubt POLANO, daß der lokale Faktor, der das Xanthelasma hervorruft, ein Symptom einer mehr allgemeinen Störung sei. EPSTEIN u. Mitarb. neigen der Ansicht zu, daß Patienten mit einfachem Xanthelasma eine milde Form („forme fruste“) von primärer hypercholesterinämischer Xanthomatose haben.

Obwohl das einfache Xanthelasma meistens gutartig verläuft, soll man bei Personen mit Xanthelasma eine Familienanamnese aufnehmen und besonders fragen, ob Verwandte des Patienten Haut- oder Sehnenxanthome oder Herzbeschwerden gehabt haben; dann soll man den Patienten auf Xanthome untersuchen und ferner den Cholesterinspiegel im Serum bestimmen. Wenn diese Untersuchungen normal ausfallen, kann man dem Patienten versichern, daß die Xanthelasmata in seinem Falle harmlos sind (LEVER).

4. Naevoxanthoendotheliom

Obwohl das Naevoxanthoendotheliom im Kindesalter die häufigste Xanthomart darstellt (CROCKER; HELWIG und HACKNEY), wird es von URBACH in seinem Handbuchbeitrag nicht gesondert erwähnt. Vielmehr reiht er die wenigen damals beschriebenen Fälle (MCDONAGH; ARZT) unter die Xanthomatose ein. Heute ist das Naevoxanthoendotheliom eine wohlumschriebene Hauterkrankung. Seine nosologische Stellung ist allerdings noch umstritten. Die meisten Autoren betrachten es als eine Erkrankung *sui generis* (NOMLAND, HELWIG und HACKNEY; NÖDL). Einige setzen es jedoch in Beziehung zur Hand-Schüller-Christianschen Krankheit (THANNHAUSER; CROCKER; NILSBY; MAUMENEE; NEWELL; LEVER) und andere zum Histiocytom (LE COULANT u. Mitarb.; GREITHER und TRITSCH; HASSENPLUG).

Geschichte. Der erste Fall wurde von KÖBNER im Jahre 1888 unter dem Namen „Xanthoma multiplex entwickelt aus Naevi vasculoso-pigmentosi“ beschrieben. Im Jahre 1912 berichtete MCDONAGH über fünf eigene sowie vier der Literatur entnommene Fälle unter dem Namen Naevoxanthoendothelioma. Er nahm an, daß es sich um Endotheliome handelte, in denen bei ihrer Rückbildung eine fettige Degeneration stattgefunden hatte. ARZT führte im Jahre 1918 die Bezeichnung juveniles Xanthom ein und grenzte dieses von der Xanthomatose ab, eine Unterscheidung, die von vielen Seiten, u. a. von URBACH, nicht eingehalten wurde. Erst die 1936 erschienene Arbeit von SENEAR und CARO stellte das Naevoxanthoendotheliom wieder als eine Krankheitseinheit auf. Seitdem ist die Krankheit mehrere Male eingehend beschrieben worden, u. a. von LAMB und LAIN, LAYMON und SCHOCH, und von NOMLAND. NOMLAND fand im Jahre 1954 insgesamt Berichte von 42 Fällen in der amerikanischen Literatur. Kürzlich haben HELWIG und HACKNEY über 140 Fälle berichtet, von denen Schnitte im Armed Forces Institute of Pathology vorhanden waren. Die Krankheit ist also keineswegs selten. Da es klar wurde, daß es sich nicht um ein Endotheliom handelte, wurden andere Bezeichnungen vorgeschlagen, wie Xanthelasma naeviforme von POLANO und juveniles

Xanthogranulom von HELWIG und HACKNEY. Es erscheint aber ratsam, den Namen Naevoxanthoendotheliom beizubehalten, da er diese Krankheit klar von anderen Arten von Xanthomen abgrenzt.

Klinisches Bild. Das Naevoxanthoendotheliom ist eine gutartige, nicht erbliche Erkrankung, die sich ausschließlich bei Säuglingen und Kleinkindern entwickelt. Es bestehen Knötchen, die gewöhnlich weniger als 1 cm, gelegentlich aber 2—4 cm groß sind, wie in den Fällen von LAMB und LAIN, HELWIG und HACKNEY, und NÖDL. Oft findet man nur einen einzelnen Krankheitsherd (CROCKER; HELWIG und HACKNEY). In anderen Fällen bestehen aber mehrere und manchmal weit über 100 Knötchen (MCDONAGH; WISE; HELWIG und HACKNEY).



Abb. 72. *Naevoxanthoendotheliom*. Zahlreiche weiche, abgeflachte, gelbliche Knötchen an der Wange eines Säuglings. [NOMLAND, R.: J. invest. Derm. 22, 207 (1954), Abb. 1]

Unter den von HELWIG und HACKNEY berichteten Fällen waren 106 mit einem einzelnen Krankheitsherd und 31 mit mehreren. Kleinere Knötchen sind oft halbkugelig, größere plateauartig (Abb. 72). Sie haben zuerst eine rötliche Farbe, später sind sie orangefarben oder gelblich. Die Knötchen haben eine weiche Konsistenz und ulcerieren nicht. Sie stehen gelegentlich in Gruppen, ohne aber zu konfluieren (Abb. 73). Sie haben keine besondere Prädispositionsstellen. Recht häufig jedoch findet man sie am Gesicht, einschließlich der Augenlider (MCDONAGH; SENEAR und CARO; LAYMON und SCHOCH; SOEHRING). Auch die Kopfhaut ist oft befallen.

Bei fast einem Drittel der Patienten sind die Hauterscheinungen schon bei der Geburt vorhanden (HELWIG und HACKNEY) und bei einem weiteren Drittel treten sie während der ersten 6 Monate nach der Geburt auf (NOMLAND). Nur selten beginnen sie nach dem 2. Lebensjahr. Der älteste Patient war beim Beginn der Krankheit 9 Jahre alt (HELWIG und HACKNEY). Die Knötchen vergrößern und vermehren sich über mehrere Monate und selbst Jahre hin. Während ältere Knötchen heilen, können neue auftreten. Meistens sind im Alter von 3—5 Jahren alle Erscheinungen abgeklungen. Nur sehr selten finden sich Knötchen bis in das

erwachsene Alter hinein; aber bei BLOQUIAUXs Patient waren im Alter von 17 Jahren und bei KÖBNERs Patient im Alter von 27 Jahren noch Hauterscheinungen vorhanden. Kleinere Herde heilen spurlos ab. Größere können Atrophie hinterlassen (NOMLAND).

Befall außerhalb der Haut. Die Schleimhäute sind nur äußerst selten befallen. Jedoch beobachteten CROCKER ein Knötchen am harten Gaumen und HELWIG und HACKNEY je einmal ein Knötchen an der Zunge, der Wangenschleimhaut, dem Labium majus und der Glans penis.

Bei sechs Patienten war außer der Haut die Iris eines Auges befallen (BLANK u. Mitarb.; MAUMENEE; NEWELL, Fall 1; HELWIG und HACKNEY, zwei Fälle; LEVER) und bei einem Patienten war die Iris ausschließlich befallen (NEWELL Fall 2). In diesen sieben Fällen zeigte die Iris entweder umschriebene (BLANK u. Mitarb.) oder diffuse (NEWELL) Infiltrierung. In einem Fall (NEWELL, Fall 1) bestand neben dem Befall der Iris auch eine circumscribte Lipoidinfiltration der bulbären Bindehaut. Sekundäres Glaukom (BLANK u. Mitarb.; NEWELL; LEVER) und Blutung in die vordere Augenkammer (MAUMENEE; NEWELL) können vorkommen. In zwei Fällen wurde wegen Sarkom- bzw. Melanomverdacht das Auge enucleiert (BLANK u. Mitarb.; NEWELL). Das histologische Bild des Naevoxanthoendothelioms in der Iris ist dasselbe wie in der Haut (s. u.).



Abb. 73. *Naevoxanthoendothelium*. Die Knötchen sind in einer Gruppe angeordnet, ohne zu konfluieren. [MONTGOMERY, H., u. A. E. OSTERBERG: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 37, 371 (1938), Abb. 1a]

Interne Herde wurden in vier Fällen festgestellt. LAMB und LAIN berichteten über ein Mädchen, bei dem im Alter von 3 Monaten zahlreiche Knötchen an der Haut auftraten. Im Alter von einem Jahr entwickelten sich Fieber, Dyspnoe und eine Vergrößerung der Leber. Röntgenologische Untersuchung der Lungen ergab zahlreiche umschriebene Infiltrate. Nach einigen Monaten trat Besserung ein. Im Alter von 5 Jahren war das Kind in gutem Allgemeinzustand, zeigte aber immer noch zahlreiche Hautknötchen. HELWIG und HACKNEY berichteten über einen Säugling, bei dem über 100 Hautknötchen bestanden und der im Alter von 5 Monaten an Diarrhöe, Dehydrierung und Gewichtsverlust starb. Bei der Sektion fanden sich einige „Xanthogranulome“ in den Hoden und Lungen. Auch NÖDL beobachtete bei einem Fall Hodenschwellung und ein diffuses Lungeninfiltrat. Außerdem traten mehrere durch die Bauchdecke palpierbare Knoten auf, die dem großen Netz anzugehören schienen. Bei einem von LEVER mitgeteilten Fall von Naevoxanthoendothelium bestand erhebliche Vergrößerung der Leber. (Über die Beziehung dieser vier Fälle zur Hand-Schüller-Christianschen Krankheit siehe unter Pathogenese.)

Histologie. Eine deutliche Ähnlichkeit besteht zwischen den histologischen Befunden beim Naevoxanthoendothelium und bei der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit. Man kann beim Naevoxanthoendothelium, analog der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit, verschiedene Stadien erkennen: ein proliferatives, ein xanthogranulomatöses und ein fibröses Stadium (THANNHAUSER; LAMB und LAIN). Im ersten Stadium findet man eine Proliferation von Histio-

cyten und Capillaren (Abb. 74). In diesem Stadium kann Lipoideinlagerung fehlen, wie z. B. in den Fällen von JACOBI und GRUND und NÖDL. Lipidisierung tritt meistens recht früh ein und man findet dann außer lipoidhaltigen Histiocyten gewöhnlich, jedoch nicht immer, auch Schaumzellen. Daneben können zwei Arten von Riesenzellen vorkommen: sog. Touton-Riesenzellen mit zirkulär angeordneten Kernen und schaumigem Cytoplasma und Fremdkörperriesenzellen

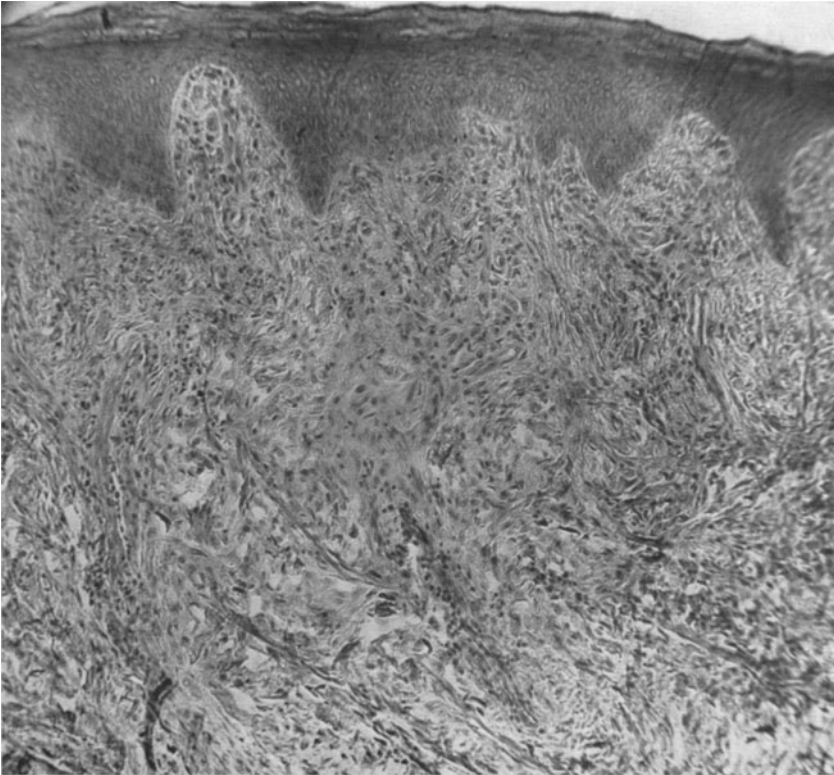


Abb. 74. *Naevoxanthoendotheliom*. Frühes Stadium. Es besteht eine Proliferation von Histiocyten und Capillaren. Einige Schaumzellen sind in dem Infiltrat vorhanden. (Vergr. 40mal.) [NOMLAND, R.: J. invest. Derm. **23**, 207 (1954), Abb. 4]

mit unregelmäßig angeordneten Kernen (Abb. 75). Die letzteren wurden früher als Endothelriesenzellen betrachtet (McDONAGH; MONTGOMERY und OSTERBERG). Ein ausgesprochenes entzündliches Infiltrat fehlt gewöhnlich. Einige Lymphocyten sind jedoch oft vorhanden und gelegentlich auch Eosinophile (POLANO; SOEHRING; HELWIG und HACKNEY; NÖDL). Ältere, sich rückbildende Knötchen zeigen zunehmende Fibrose.

Blutchemie. Die Werte für Serum-Cholesterin und Phospholipide sind stets normal. CROCKER wie auch HELWIG und HACKNEY weisen darauf hin, daß gelegentlich eine Erhöhung der Serum-Carotinoidwerte besteht.

Pathogenese. Die ursprüngliche Auffassung, daß das Naevoxanthoendotheliom ein Endotheliom sei (McDONAGH; WISE), wird heute nicht mehr vertreten. Die meisten Autoren sehen das Naevoxanthoendotheliom als eine besondere Form von juvenilem Xanthom an, das wegen seiner gutartigen Prognose streng von der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit zu trennen sei (POLANO; LAYMON und SCHOCH). HELWIG und HACKNEY betonen diese Trennung ebenfalls

und da sie glauben, daß es sich um ein Granulom handle, haben sie die Bezeichnung juveniles Xanthogranulom vorgeschlagen.

Die Ansicht, daß das Naevoxanthoendotheliom eine Form von Histiocytom sei (LE COULANT u. Mitarb.; GREITHER und TRITSCH; HASSENPFUG), hat vielleicht histologisch eine gewisse Stützung, da ja auch beim Histiocytom Histiocyten, Schaumzellen, Fibroblasten und gelegentlich Fremdkörperriesenzellen auftreten. Klinisch ist jedoch das Verhalten ein anderes, da Histiocytome sich wohl nur sehr selten spontan zurückbilden.

In den letzten Jahren hat die Ansicht, daß das Naevoxanthoendotheliom eine forme fruste der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit sei, viel Zustimmung

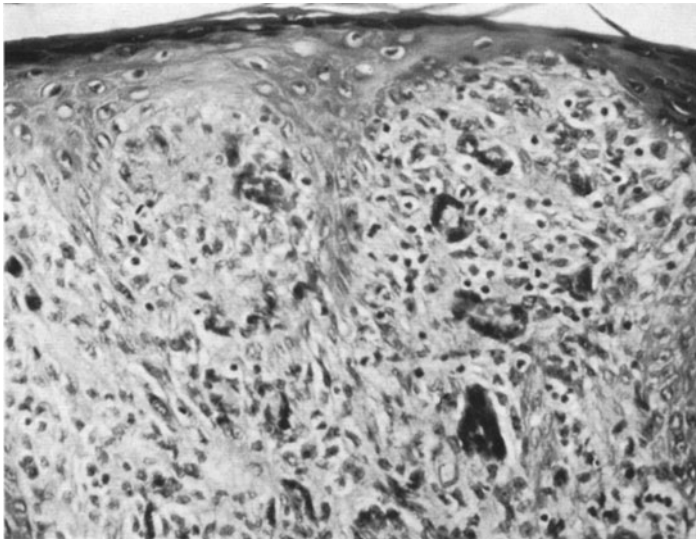


Abb. 75. *Naevoxanthoendotheliom*. Spätes Stadium. Das Infiltrat besteht aus Histiocyten, Schaumzellen und Fremdkörperriesenzellen. [MONTGOMERY, H., u. A. E. OSTERBERG: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 37, 371 (1938), Abb. 1b]

gefunden. LAMB und LAIN (1937) waren die ersten, die auf Grund ihres Falles mit Lungen- und Leberveränderungen diese Möglichkeit erwogen. THANNHAUSER, der auf die große histologische Ähnlichkeit der beiden Krankheiten hinwies, bezeichnete das Naevoxanthoendotheliom als die monosymptomatische Variante der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit, die nur die Haut befalle und daher eine gute Prognose habe. Er schlug vor, daß Fälle mit Befall innerer Organe, wie der Fall von LAMB und LAIN, als Hand-Schüller-Christiansche Krankheit bezeichnet werden. CROCKER vermutete ebenfalls eine ähnliche Ätiologie für beide Krankheiten. Er hielt aber eine Trennung ratsam wegen der unterschiedlichen Prognose. NILSBY sah das Naevoxanthoendotheliom als die rein cutane Form der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit an und wies darauf hin, daß, wie z. B. in dem von THELANDER beschriebenen Falle, die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit als ein Naevoxanthoendotheliom beginnen kann. THELANDER'S Patient hatte im Alter von 3 Monaten xanthomatöse Knötchen am Kopf. Diese vermehrten sich. Im Alter von 6 Monaten trat Vergrößerung der Leber und Milz auf. Anämie, Fieber und Leukopenie folgten und im Alter von 14 Monaten starb das Kind. Die Sektion ergab eine weitverbreitete Hand-Schüller-Christiansche Krankheit. MAUMENEE betrachtete das Naevoxanthoendotheliom ähnlich wie das

eosinophile Granulom als eine mono- oder oligosymptomatische Form der Hand-Schüller-Christianschen Krankheit, eine Ansicht, der auch NEWELL und LEVER zustimmen.

Differentialdiagnose. Um das Bestehen einer Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung auszuschließen, ist es ratsam, besonders in Fällen mit zahlreichen Knötchen, eine gründliche klinische Untersuchung vorzunehmen und Röntgenaufnahmen der Lungen, des Schädels wie auch anderer Knochen vorzunehmen und solche Untersuchung möglicherweise später zu wiederholen.

Klinisch besteht gelegentlich Ähnlichkeit mit der Urticaria pigmentosa (McDONACH; WISE; POLANO), doch führt eine histologische Untersuchung rasch zur Klärung.

Behandlung. Eine wirksame Behandlung außer Excision besteht nicht. Die Knötchen sprechen auf Röntgenbehandlung nicht an.

C. Ablagerung von Urat

Gicht

Im Jadassohnschen Handbuch findet sich keine Besprechung des klinischen oder des histologischen Bildes der Gicht. In seiner Abhandlung über „Stoffwechsel und Haut“ bespricht LUTZ kurz die chemische Zusammensetzung der Uratablagerungen und die Pathogenese der Gicht, wobei er es offenläßt, wieweit dabei dem erhöhten Harnsäuregehalt des Blutes, einer besonderen Gewebsaffinität und einer Nierenfunktionsstörung eine Bedeutung zukommt. Eine Beziehung zwischen Gicht und Ekzem, damals noch von mehreren Autoren erwogen, lehnt LUTZ ab.

Da Hauterscheinungen bei der Gicht von Bedeutung sind, scheint eine Besprechung angebracht, obwohl die Gicht nicht direkt in den Behandlungsbereich des Dermatologen fällt. So ist es auch zu erklären, daß in den letzten 30 Jahren nur eine einzige Arbeit über die Gicht in der dermatologischen Literatur erschienen ist, von GOTTRON und KORTING verfaßt.

Klinisches Bild

Klinischer Verlauf. Der Verlauf der Gicht kann in drei Stadien eingeteilt werden: die asymptotische Gichtanlage, die Gichtanfälle, die durch asymptotische interkritische Phasen voneinander getrennt sind, und die chronische Arthritis (ZÖLLNER). Das Durchschnittsalter beim Beginn der Krankheit ist ungefähr 40 Jahre. Doch kann die Gicht gelegentlich schon in jugendlichen Jahren beginnen (McCRACKEN u. Mitarb.). Die ersten Gichtanfälle sind gewöhnlich auf ein Gelenk beschränkt, am häufigsten auf das metatarso-phalangeale Gelenk einer großen Zehe. Spätere Anfälle können mehrere Gelenke befallen. Zwischen den Anfällen, in den interkritischen Phasen, ist der Patient asymptotisch. Im Laufe der Jahre kommt es durch zunehmende Harnsäureablagerungen in vielen Gelenken zu einer deformierenden Arthritis und außerhalb der Gelenke zur Ausbildung von Tophi. Im Stadium der chronischen Arthritis werden akute Anfälle seltener und hören schließlich ganz auf.

Hauterscheinungen. Hauttophi bilden sich nur selten vor oder während der ersten Anfälle aus. In einem von KAISER beschriebenen Fall waren allerdings an den Fingern über 40 Gichtknötchen vorhanden, ohne daß der Patient je Anfälle von Gelenkschmerzen gehabt hatte. Gewöhnlich erscheinen sie erst im chronischen Stadium, 10—30 Jahre nach Beginn der Krankheit, wenn schon beträchtliche

Gelenkdeformierungen bestehen. Im Endstadium sind Tophi fast immer vorhanden (HENCH). Da die in der Literatur beschriebenen Serien von Gichtkranken frühe und späte Fälle einschließen, wird in solchen Serien das Vorkommen von Tophi auf 40—50% angegeben. McCracken u. Mitarb. fanden bei 702 der Literatur entnommenen Fällen, daß 46% der Patienten cutane oder subcutane Tophi hatten. Über 80% der Patienten mit Tophi hatten, gewöhnlich in Verbindung mit anderen Lokalisierungen, Tophi an den Ohren. McCracken u. Mitarb. forderten daher mit Recht, daß bei jedem Fall von Polyarthritiden die Ohren inspiziert werden sollten. Tophi an den Ohren gehen vom Ohrknorpel aus. Sie finden

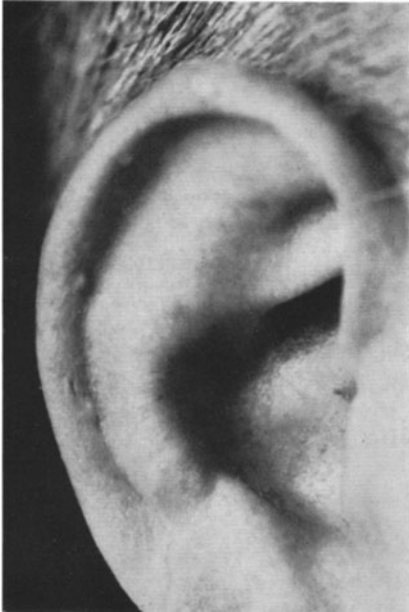


Abb. 76. Gicht. Tophi am Helix des Ohres. (Sammlung J. H. TALBOTT, University of Buffalo)

sich meistens am oberen Helix oder oberen Anthelix (Abb. 76). Ihre Größe überschreitet nur selten 3—5 mm. Sie sind schmerzlos und zeigen in der Regel keine Geschwürsbildung.

Außerhalb der Ohren finden sich Tophi vor allem in der Nähe der kleinen Gelenke der Hände und Füße, gelegentlich aber auch an den Ellbogen, Knien, Armen und Beinen. Diese Tophi können sich intracutan oder im subcutanen Gewebe bilden, häufig jedoch nehmen sie ihren Ursprung von subcutan gelegenen Sehnen oder Schleimbeuteln. *Intracutane Tophi* (Abb. 77) sind gewöhnlich nur wenige Millimeter groß und finden sich vor allem an der Beugefläche und an den Seiten der Finger (KAISER; BAUER und KLEMPERER; GOTTRON). Sie sind hart, von gelblicher Farbe und können ulcerieren. *Subcutane Tophi* (Abb. 78) finden sich am häufigsten an den Händen und Füßen, wo sie die Haut durchbrechen können. Gelegentlich kommen sie auch an den Armen vor (BUNIM und McEWEN; LICHTENSTEIN u.

Mitarb.). Dort können sie mehrere Zentimeter groß werden und besitzen dann eine weiche Konsistenz. Von den *Sehnen ausgehende Tophi* (Abb. 79) trifft man vor allem an den Dorsalflächen der Hände und Füße. Verhältnismäßig häufig sind *Tophi der Schleimbeutel*, besonders der Bursa olecrani (Abb. 80) und Bursa praepatellaris, die dann cystische, mehrere Zentimeter große Schwellungen bilden können (McCracken u. Mitarb.; GOTTRON und KORTING; KOSKOFF u. Mitarb.). Einige Male sind ferner *Ulcer* ohne vorhergehende Tophusbildung beschrieben worden, besonders an den Hacken (CHRISTOPHER und MONROE) und über den Tibiae (BUNIM und McEWEN), die in ihrer Absonderung mikroskopisch nachweisbare Uratkristalle enthielten.

Gelenkerscheinungen. Uratablagerungen finden sich am häufigsten in den Gelenken der Hände und Füße und nur gelegentlich in den Ellbogen-, Knie-, Schulter-, Hüft- und Wirbelgelenken. Die Uratablagerungen, vom Gelenkknorpel ausgehend, dringen in den Gelenkraum wie auch in die Knochensubstanz ein und zerstören so Gelenke und Knochen. Sodann werden die periartikulären Gewebe wie die Synovialmembran, Bänder und Sehnen befallen, so daß schließlich schwere Gelenkzerstörungen zustande kommen, die zu Subluxationen und Ankylosen führen können.

Andere Krankheitserscheinungen. In seltenen Fällen finden sich Tophi in den Tarsalpatten der Augenlider, in der Sklera, der Hornhaut, dem Augenhintergrund (GOTTRON und KORTING), an den Herzklappen (BUNIM und McEWEN;



Abb. 77. *Gicht.* Intracutane Tophi. [GOTTRON, H. A., u. G. W. KORTING: Arch. klin. exp. Derm. **204**, 483 (1957), Abb. 2]

TRAUT u. Mitarb.) und im Rückenmarkskanal (KOSKOFF u. Mitarb.). Von großer klinischer Bedeutung sind Nierenveränderungen, die oft durch Urämie oder



Abb. 78. *Gicht.* Subcutane Tophi. (Sammlung J. H. TALBOTT, University of Buffalo)

Hypertonie den Tod herbeiführen. Uratablagerungen in den Nierentubuli können nämlich zu Pyelonephritis führen (BROWN und MALLORY) sowie zu arteriosklerotischer Schrumpfung (LICHTENSTEIN u. Mitarb.). Gelegentlich bilden sich Uratsteine im Nierenbecken.

Vererbung. Ein familiäres Vorkommen kann bei ungefähr 15% der Patienten festgestellt werden (BRÖCHNER-MORTENSEN 11%; McCRACKEN u. Mitarb. 18%). Erhöhte Serum-Harnsäurewerte kommen bei ungefähr 25% der Verwandten von Gichtpatienten vor (TALBOTT). Die Stoffwechselstörung wird anscheinend als einzelner, dominanter Faktor mit unvollständiger Penetrierung vererbt (STECHER



Abb. 79. Gicht. Von Sehnen ausgehende Tophi, die zum Teil hintereinander perlschnurartig aufgereiht sind. [GOTTRON, H. A., u. G. W. KORTING: Arch. klin. exp. Derm. 204, 483 (1957), Abb. 4]

u. Mitarb.). Das vererbte Merkmal ist nicht geschlechtsgebunden, sodaß Hyperurikämie auch bei den weiblichen Mitgliedern von Gichtfamilien häufig auftritt. Jedoch ist der Anteil des weiblichen Geschlechts unter den klinisch in Erscheinung tretenden Fällen von Gicht nur 5% (GUTMAN 1953).

Laboratoriums- untersuchungen

Nachweis von Urat. Da Tophi den Heberdenschen Knoten, den juxtaarticulären Knoten von Syphilis sowie Fibromen ähnlich sehen können, soll eine Diagnose von Tophus möglichst nur nach dem Nachweis von Uraten oder nach histologischer Untersuchung gestellt werden.

Für den Nachweis von Uraten genügt es oft, einen Tophus anzustechen und einen Abstrich herzustellen, in dem man dann mikroskopisch die nadel- oder wetzsteinförmigen Uratkristalle feststellen kann. Recht einfach ist auch der Nachweis von Uraten mittels der Murexid-Probe. Hierfür mischt man das Untersuchungsmaterial in einer Porzellanschale mit einigen Tropfen konzentrierter Salpetersäure. Man erhitzt dann, bis alle Salpetersäure verdampft ist. Nach Abkühlen befeuchtet man mit Ammoniak. Beim Vorhandensein von Urat entwickelt sich eine tief violette Farbe (BAUER und KLEMPERER).



Abb. 80. Gicht. Tophus der Bursa olecrani. [GOTTRON, H. A., u. G. W. KORTING: Arch. klin. exp. Derm. 204, 483 (1957), Abb. 4]

Histologische Untersuchung. Für die histologische Untersuchung von Gichttophi ist Alkoholfixierung der Formalinfixierung vorzuziehen, da letztere die charakteristischen Uratkristalle zerstört und lediglich eine amorphe Masse hinterläßt (DE GALANTHA; SHERMAN). Aber selbst bei Formalinfixierung ist das histologische Bild äußerst charakteristisch, da sich um die unregelmäßig geformten Uratablagerungen eine Zone von Fremdkörperriesenzellen befindet, vermischt mit Histiocyten und Lymphocyten (Abb. 81). Es wird jetzt allgemein

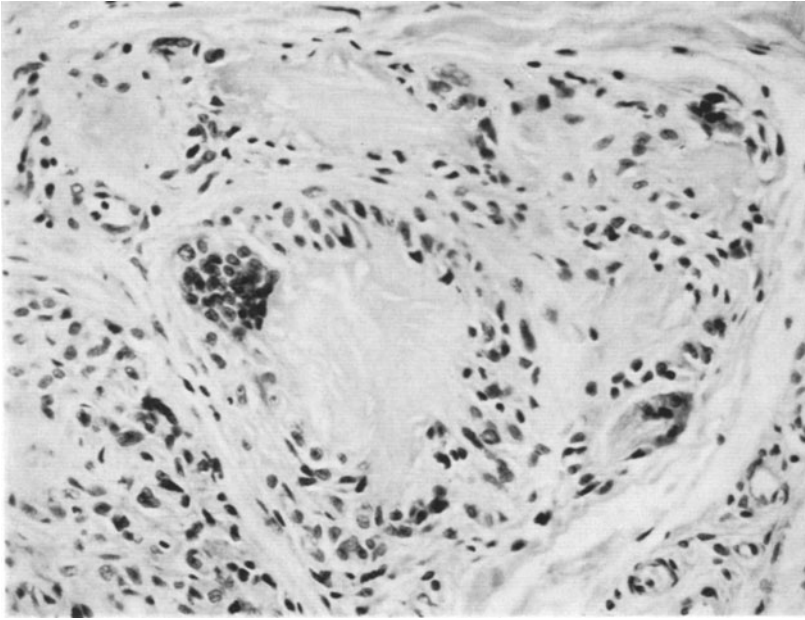


Abb. 81. *Gicht*. Die Uratablagerungen sind von einem Infiltrat umgeben, das neben Lymphocyten und Histiocyten zahlreiche Fremdkörperriesenzellen enthält. (Vergr. 265mal.) [GOTTRON, H. A. u. G. W. KORTING: Arch. klin. exp. Derm. **204**, 483 (1957), Abb. 7]

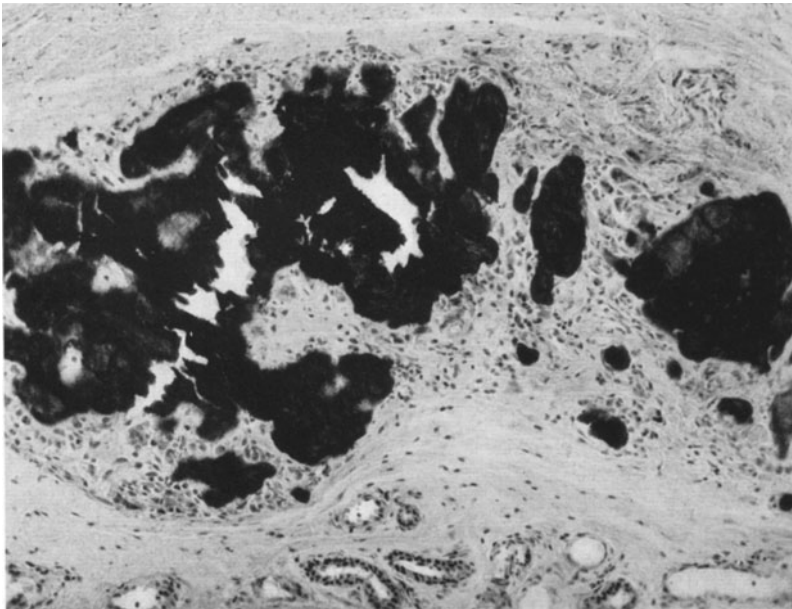


Abb. 82. *Gicht*. Die Uratablagerungen zeigen eine olivgrüne Farbe bei Alkoholfixierung und Anstellung des Romeisschen Mononatrium-Uratnachweises. (Vergr. 116mal.) [GOTTRON, H. A., u. G. W. KORTING: Arch. klin. exp. Derm. **204**, 483 (1957), Abb. 9]

angenommen, daß die Ablagerung der Harnsäurekristalle in unverändertes Gewebe erfolgt und die Gewebsumwandlung sekundären Charakters ist (GOTTRON und KORTING).

Bei Alkoholfixierung zeigen die Uratkristalle im polarisierten Licht Doppelbrechung. Ferner färben sich die Uratablagerungen bei Alkoholfixierung und Ausführung des Romeisschen Mononatrium-Uratnachweises gesättigt olivgrün (Abb. 82) (GOTTRON und KORTING). Silberimprägnation ergibt ein dichtes Netz, das an Gitterfasern erinnert, in Wirklichkeit aber durch die Struktur der Kristalle bedingt ist, die argentaffin sind (GRÜN; DE GALANTHA).

Sudanfärbung kann einen positiven Ausfall geben, da Tophi oft Cholesterin enthalten (GOTTRON und KORTING). Auch chemisch kann Cholesterin in Tophi oft nachgewiesen werden (BUNIM u. Mitarb.). Die Kossa-Reaktion zum Nachweis von Kalkniederschlägen ist gewöhnlich negativ (GOTTRON und KORTING). Jedoch können Calciumablagerungen innerhalb der Uratablagerungen vorkommen (LICHTENSTEIN u. Mitarb.).

GOTTRON und KORTING konnten ferner in den Uratablagerungen das Vorhandensein von sauren Mucopolysacchariden nachweisen und zwar durch den positiven Ausfall der kombinierten Alcianblau-Perjodsäure-Fuchsinreaktion und durch die Feststellung von Metachromasie bei Anwendung von Toluidinblau. Ferner erhielten sie einen positiven Ausfall der Feulgenreaktion.

Serumchemie. Bei der Gicht besteht eine Erhöhung des Harnsäurespiegels im Serum wie auch in der Gewebsflüssigkeit (BENEDICT u. Mitarb. 1949) und in der Gelenkflüssigkeit (ROPES u. Mitarb. 1940). Die Erhöhung im Serum über den Höchstnormalspiegel von 6 mg/100 cm³ besteht allerdings zu Beginn der Krankheit manchmal nur vorübergehend und kann selbst während der ersten Gichtanfälle fehlen (HENCH). Normale Serum-Harnsäurespiegel haben keinen diagnostischen Wert bei Patienten, die Aspirin oder Benemid eingenommen haben, da diese Medikamente den Harnsäurespiegel erniedrigen.

Bei elektrophoretischer Untersuchung des Serums fanden ROPES u. Mitarb. (1954) eine leichte Vermehrung der Alpha-Globuline und eine mäßige Vermehrung der Gamma-Globuline mit entsprechender Verminderung der Albumin-Konzentration. Dieses waren dieselben Veränderungen, die diese Autoren auch bei der chronischen Polyarthritiden gefunden hatten. GOTTRON und KORTING stellten eine leichte Vermehrung der Alpha-2-Globuline fest und vermuteten, daß diese Vermehrung durch ein gesteigertes Vorkommen von Glykoproteinen hervorgerufen sei. Solche Vermehrung der Alpha-Globuline, besonders der Alpha-Glykoproteine, findet man häufig bei Erkrankungen, die mit entzündlichen Erscheinungen einhergehen; sie ist daher unspezifisch (LEVER, SCHULTZ und HURLEY).

Pathogenese

Die Ursache der Gicht ist eine positive Harnsäurebilanz im Körper. Es ist zwar noch nicht entschieden, ob diese positive Bilanz durch eine vermehrte Synthese von Harnsäure oder durch eine verminderte Ausscheidung der Harnsäure in der Niere zustande kommt, aber auf Grund von Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen erscheint eine vermehrte Synthese die wahrscheinlichere Erklärung (TALBOTT).

Eine vermehrte Harnsäuresynthese wurde bei mehreren, nicht aber bei allen Patienten mit Gicht festgestellt. Bei diesen Versuchen wurden Isotope (¹⁵N-Glycin, Glycin-1-C¹⁴) oral verabreicht und dann die Isotopenmenge bestimmt, die in die Harnsäure eingebaut im Urin ausgeschieden wurde. BENEDICT u. Mitarb. fanden mittels ¹⁵N-Glycin eine vermehrte Synthese bei zwei Patienten, die eine vermehrte Harnsäureausscheidung im Urin zeigten, aber eine normale Synthese bei zwei anderen, die normale Mengen von Harnsäure im Urin ausschieden. MULLER und BAUER sowie BISHOP u. Mitarb. untersuchten insgesamt drei

Patienten mit normaler Harnsäureausscheidung im Urin und fanden, daß zwei normale Mengen und einer abnorm hohe Mengen von N^{15} in die Urinharnsäure einbauten. WYNGAARDEN untersuchte die Harnsäure-Synthese mittels kleiner Dosen von Glycin- $1-C^{14}$ bei sieben Gichtpatienten, von denen zwei eine vermehrte und fünf eine normale Harnsäureausscheidung im Urin zeigten. Alle sieben Patienten zeigten einen abnorm hohen Einbau von C^{14} in die im Urin ausgeschiedene Harnsäure. WYNGAARDEN gab der Meinung Ausdruck, daß die Anwendung von kleinen Dosen von Glycin- $1-C^{14}$ eine zuverlässigere Methode darstelle als die Anwendung großer Mengen von N^{15} -Glycin, die von den vorhergehenden Untersuchern verwendet worden waren. Kurz darauf fanden jedoch SEEGMILLER u. Mitarb. wie auch GUTMAN u. Mitarb. selbst bei Anwendung von Glycin- $1-C^{14}$ bei einigen Gicht-Patienten mit normalen Harnsäuremengen im Urin keinen erhöhten Einbau von C^{14} . Auf Grund dieser Ergebnisse hat WYNGAARDEN die Vermutung ausgesprochen, daß die Synthese von Harnsäure aus Glycin ein unregelmäßiger Vorgang sei. Somit könne doch eine vermehrte Synthese von Harnsäure bei allen Patienten mit Gicht vorliegen. Er gibt aber zu, daß bei manchen Gicht-Patienten auch eine Störung in der Ausscheidung der Harnsäure durch die Niere besteht.

Eine verminderte Harnsäureausscheidung auf Grund einer vermehrten tubulären Rückresorption in der Niere wird von HOFFMAN sowie von THANNHAUSER und von ZÖLLNER als die wesentliche Ursache der Gicht angesehen. Selbst beim normalen Menschen kann die tubuläre Rückresorption der Harnsäure 90% der im Glomerulus ausgeschiedenen Menge betragen. Nun haben zwar COOMBS u. Mitarb. nachweisen können, daß die Harnsäureclearance beim Gichtkranken meist normal ist; aber HOFFMAN weist darauf hin, daß, wenn beim Vorliegen einer Hyperurikämie eine „normale“ Ausscheidung bestehe, dieses einer subnormalen Ausscheidung bei normalem Harnsäurespiegel gleichzusetzen sei. Ferner glaubt THANNHAUSER, daß die Clearancetechnik nicht eine zuverlässige Methode darstelle, da schon normalerweise die Rückresorption der Harnsäure so hoch ist, daß Unterschiede zwischen normalen und abnormalen Rückresorptionswerten durch die Clearancemethode nicht erkannt werden können.

Die Ursache der akuten Gichtanfälle ist unbekannt. Es besteht kein direkter Zusammenhang zwischen den Anfällen und der Höhe des Harnsäurespiegels. Das Fehlen eines solchen Zusammenhangs geht auch daraus hervor, daß Colchicin, das bei Gichtanfällen sehr wirksam ist, keinen nachweisbaren Effekt auf den Harnsäurestoffwechsel hat. Es ist wohlbekannt, daß Anfälle oft einem Trauma oder einer psychischen Belastung folgen. HOFFMAN hat vorgeschlagen, daß eine temporäre Nebennierenrindeninsuffizienz im Anschluß an „Stress“ der auslösende Faktor sein könne, zumal ACTH selbst in kleinen Dosen bei Gichtanfällen wirksam ist; aber LEVIN u. Mitarb. haben bei ihren Bestimmungen der 11-Oxysteroiden im Urin keinen Anhalt für das Bestehen einer Nebennierenrindeninsuffizienz finden können. GUTMAN (1950) hat in Erwägung gezogen, daß die akuten Anfälle durch einen im Purinstoffwechsel entstehenden Vorläufer der Harnsäure hervorgerufen werden.

Behandlung

Eine eingehende Besprechung der Behandlung erscheint hier kaum angebracht, da diese in den Händen des Internisten liegen sollte. In kurzer Zusammenfassung sei festgestellt, daß Benemid das bevorzugte Mittel für die Dauerbehandlung der Gicht ist. Durch Verhinderung der tubulären Rückresorption der Harnsäure in der Niere ändert Benemid die positive Harnsäurebilanz in eine negative um und senkt den Serum-Harnsäurespiegel. Die Dosierung beträgt zunächst 1,5—3 g per

os täglich, bis der Harnsäurespiegel normal ist. Als Erhaltungsdosis sind meist 0,5—1 g ausreichend (ZÖLLNER). Außerdem ist es ratsam, die Nahrungszufuhr von Purinen einzuschränken (GUTMAN und YÜ).

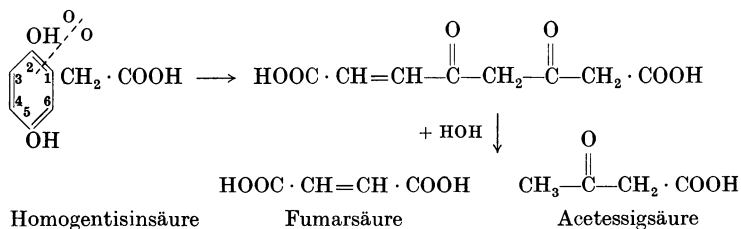
Für die Behandlung des akuten Gichtanfalles ist Colchicin das souveräne Mittel. Je früher Colchicin gegeben wird, desto besser sind die Aussichten, den Anfall rasch zu beenden. Man gibt 0,5 bis 1,0 mg stündlich, bis entweder die Schmerzen abklingen oder Beschwerden von seiten des Magen-Darm-Traktes auftreten (ZÖLLNER). Anfälle, die nicht in kurzer Zeit auf Colchicin ansprechen, kann man zusätzlich mit Corticosteroiden behandeln in einer Dosierung, die 100—400 mg (gewöhnlich 200 mg) Cortison entspricht, am ersten Tage und 100—200 mg während der nächsten 2 Tage (GUTMAN, 1953). Dann soll man die Dosis allmählich verringern, denn plötzliches Absetzen kann einen neuen Anfall hervorrufen. Bei Patienten, die zu häufigen Anfällen neigen, sollten über lange Zeitspannen hin kleine Dosen von Colchicin (0,5—2 mg jeden Abend) prophylaktisch verabreicht werden (GUTMAN 1953).

D. Ochronose

Die Alkaptonurie mit dem aus ihr erwachsenden Krankheitsbild der endogenen Ochronose sowie die exogene Carbolochronose sind im Jadassohnschen Handbuch durch KAUFMANN eingehend besprochen worden. Seitdem sind auf diesem Gebiet keine wesentlichen Fortschritte zu verzeichnen. Es sind jedoch eine ganze Reihe von Einzelheiten hinzugekommen. Vor allem wurde die fermentative Oxydierung der Homogentisinsäure, die bei der Alkaptonurie gestört ist, eingehender untersucht (RAVDIN und CRANDALL) und die Entwicklung der ochronotischen Ablagerungen in der Haut histologisch beschrieben (FRIDERICH und NIKOLOWSKI).

1. Alkaptonurie

Entstehung. Es war schon zu KAUFMANNs Zeit bekannt, daß die Alkaptonurie eine Störung im Abbau der beiden Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin darstellt, indem das Intermediärprodukt dieses Abbaues, die Homogentisinsäure (Hydrochinonessigsäure, 2,5-Dioxyphenyl-1-Essigsäure), vom Alkaptonuriker nicht weiter zu ihren Endprodukten oxydiert werden kann und daher im Urin ausgeschieden wird. Es wurde auch vermutet, daß diese Störung auf dem Fehlen eines Fermentes beruhte. RAVDIN und CRANDALL konnten 1951 ein die Homogentisinsäure oxydierendes Ferment aus Rattenleber gewinnen und nachweisen,



daß dieses Ferment den Benzolring der Homogentisinsäure zwischen den Kohlenstoffatomen 1 und 2 spaltet, so daß 4-Fumarylacetessigsäure entsteht, welche dann weiterhin durch ein hydrolisierendes Ferment in Fumarsäure und Acetessigsäure gespalten wird (s. chemische Formeln). Das Fehlen dieses oxydierenden Fermentes ist die Ursache der Alkaptonurie. Während KAUFMANN der Ansicht war, daß die Behinderung im Abbau der Homogentisinsäure von Fall zu Fall

graduell verschieden sei, wird jetzt allgemein angenommen, daß der Defekt, wenn er besteht, total ist (FISHBERG). Der Beweis, daß der Defekt total ist, liegt in den Ergebnissen, die STEELE u. Mitarb. sowie LANYAR mittels oraler Verabreichung und GALDSTON u. Mitarb. mittels intravenöser Verabreichung von L-Phenylalanin bei Patienten mit Alkaptonurie erhielten: In jedem Falle wurde alles verabreichte L-Phenylalanin zu Homogentisinsäure umgewandelt im Urin ausgeschieden.

Nachweis der Alkaptonurie. Daß alkaptonischer Urin bei längerem Stehen oder nach Zusatz von Natronlauge schwarz wird, ist schon seit langem bekannt. Es ist dies die Folge einer Autooxydierung und Polymerisierung der Homogentisinsäure, wodurch diese ein unlösliches, melaninähnliches Pigment bildet.

KAUFMANN zählt eine Reihe von Urinproben zum Nachweis der Alkaptonurie auf. Wegen der reduzierenden Eigenschaften der Homogentisinsäure gibt der Urin, wie beim Diabetes, positive Reaktionen bei der Trommerschen und Fehlingschen Probe. Jedoch ist, im Gegensatz zu Diabetes, die Nylandersche Probe mit Bismutum subnitricum negativ und der Urin besitzt weder optische Aktivität noch Gärfähigkeit.

Als verhältnismäßig spezifisch für den Nachweis von Homogentisinsäure im Urin waren zu KAUFMANNs Zeit zwei Proben bekannt: der Eisenchloridtest, der flüchtige Blau- bis Grünfärbung ergibt, und der Silbernitratstest, bei dem eine ammoniakalische Silbernitratlösung in der Kälte reduziert wird und metallisches, schwarzes Silber gebildet wird. BLACK u. Mitarb. haben jedoch darauf hingewiesen, daß der Eisenchloridtest auch positiv sein kann, wenn der Urin Salicylsäure oder Antipyrin enthält.

Als recht spezifische Proben sind die folgenden anzusehen, die zu KAUFMANNs Zeit noch nicht bekannt waren: die Fluoreszenzprobe, die Photopapiermethode und die Papierchromatographie. CODLEY und GRECO wiesen nach, daß bei Betrachtung im Lichte einer Woodschen Lampe frischer alkaptonischer Urin dunkelgrün fluoresciert und alkalisierter alkaptonischer Urin hellgrün. FISHBERG bemerkte, daß das Aufbringen eines Tropfens alkalisierten alkaptonischen Urins bei Tageslicht auf photographisches Abzugspapier dort einen tiefschwarzen Fleck hervorbringt. Er fand diese Probe bei keiner anderen Krankheit positiv und stellte ferner fest, daß Homogentisinsäure, von einem alkaptonischen Urin isoliert, eine positive Probe ergab. (MARTIN u. Mitarb. stellten sogar Abzüge von photographischen Aufnahmen her, indem sie alkaptonischen Urin als Entwickler für das exponierte photographische Abzugspapier benutzten!) FLECK verwendete Papierchromatographie, um das Vorhandensein von Homogentisinsäure im Urin nachzuweisen.

Menge der Homogentisinsäure im Urin. Die Menge von Homogentisinsäure, die ein mit Alkaptonurie behafteter Mensch ausscheidet, hängt von der in der Nahrung befindlichen Menge von Phenylalanin und Tyrosin und in weiterem Sinne von der Menge von Eiweiß ab. So fanden GALDSTON u. Mitarb. bei zwei Patienten die folgenden Mengen von Homogentisinsäure im Urin pro Tag: bei 30 g Eiweiß 1,0—2,4 g, bei 60 g Eiweiß 2,5—4,0 g, bei 90 g Eiweiß 3,3—7,5 g und bei 130 g Eiweiß 5,1—9,4 g Homogentisinsäure.

Vererbung. Während KAUFMANN die Vererbung bei der Alkaptonurie als stets recessiv beschrieb, hat sich doch herausgestellt, daß sie gelegentlich auch dominant vererbt werden kann. HOBGEN u. Mitarb. fanden bei einer Analyse von 45 Familien mit Alkaptonurie, daß bei 40 Familien die Vererbung recessiv war, dominant bei vier und unbestimmt bei einer. Unter den vier Familien mit dominanter Vererbung mag die ursprünglich von PIETER berichtete Familie hervorgehoben werden, in der die Krankheit in vier aufeinanderfolgenden Generationen auftrat. Seit HOBGENs Übersicht haben sowohl POMERANZ u. Mitarb. wie auch SMITH eine dominante Vererbung der Alkaptonurie bei je einer Familie festgestellt.

2. Endogene Ochronose

Klinisches Bild

Bei ungefähr der Hälfte der in der Literatur berichteten Patienten mit Alkaptonurie wurde eine Ochronose festgestellt (EISENBERG). Es bedarf längerer Zeit, bis die Ochronose zustande kommt. Während die Alkaptonurie schon von Geburt an besteht, tritt die Ochronose nur selten schon im 3. Lebensjahrzehnt in Erscheinung, gewöhnlich erst im 4. bis 6. Lebensjahrzehnt und manchmal noch später, wie bei einer von GALDSTON u. Mitarb. beschriebenen Patientin, bei der



Abb. 83. *Endogene Ochronose*. Braune Pigmentflecke an den Skleren beiderseits der Cornea. [GALDSTON, M., J. M. STEELE u. K. DOBRINER: Amer. J. Med. 13, 432 (1952), Abb. 2]

die Anzeichen einer Ochronose erst in ihren Achtzigerjahren auftraten. Es entwickeln wohl alle Patienten mit Alkaptonurie am Ende eine Ochronose, wenn sie nur lange genug leben. Aber nicht jeder Alkaptonuriker erlebt seine Ochronose (BÜRGER und SCHULZE).

Hauterscheinungen.

Von den klinisch wichtigsten Manifestationen der Ochronose: Osteoarthrose, Ohrknorpelverfärbung, Pigmentflecke der Sklera und Hautpigmentierung ist die letztere Erscheinung am seltensten. KAUFMANN stellte fest, daß

bei der endogenen Ochronose Verfärbungen der Haut eine große Seltenheit darstellten. Er erwähnt nur fünf Fälle mit Hautpigmentierungen. Seitdem sind jedoch eine ganze Reihe solcher Fälle mitgeteilt worden. In mehreren Fällen bestand eine fleckige, bräunliche Pigmentierung am Gesicht, am Hals und an der Brust (POMERANZ u. Mitarb.; COODLEY und GRECO; LAYMON). Aber auch die Fußrücken (BLACK), die Hände (COODLEY und GRECO), die Streckseiten der Ellbogen und Knie (BLACK), die Extremitäten (COODLEY und GRECO) und selbst der ganze Körper (GALDSTON u. Mitarb.) zeigen gelegentlich unregelmäßige Pigmentierung. Die Achselhöhlen können ebenfalls dunkel pigmentiert sein (HERTZBERG). Gelegentlich weisen die Achselhöhlen, wie auch die Genitocrural-falten, eine bläulich-grüne Verfärbung auf (GALDSTON u. Mitarb.; BÜRGER und SCHULZE; FLECK), die wohl durch das in der apokrinen Schweißdrüsensekretion enthaltene ochronotische Pigment hervorgerufen ist. Auf Grund von Pigmentablagerungen in den Sehnen können die Dorsalflächen der Hände (LAYMON) oder die Streckseiten der Finger, besonders über den kleinen Gelenken (POMERANZ u. Mitarb.), eine lineare bläuliche Verfärbung aufweisen.

Einen einzigartigen Fall haben FRIDERICH und NIKOLOWSKI mitgeteilt. Bei ihrer Patientin fand sich als einziger Befall der Haut eine bläuliche Verfärbung innerhalb dreier Naevi am Gesicht, durch die Ablagerung von ochronotischem Pigment hervorgerufen.

Mundschleimhautpigmentierungen sind von COODLEY und GRECO sowie von FLECK mitgeteilt worden. Einige pigmentierte Flecken bestanden im ersteren Falle am oberen Zahnfleisch und im letzteren Falle in der Gegend der Ausführungsgänge beider Ducti parotici.

Nagelpigmentierung berichtete schon KAUFMANN in zwei Fällen. Sie ist seitdem auch von FRIDERICH und NIKOLOWSKI an zwei Fingernägeln in der Nähe der Lunula gesehen worden.

Pigmentationen an Augen und am Knorpel der Ohren und Nase. Fleckige Pigmentierung der Skleren, von KAUFMANN schon eingehend beschrieben, ist eines der frühesten Zeichen der Ochronose und fehlt daher nur selten (Abb. 83). In einer Übersicht aller zwischen 1910 und 1942 berichteten Fälle von Ochronose fand SMITH nur einen Fall ohne Pigmentflecken an den Skleren.

Gelegentlich finden sich Ablagerungen in den Konjunktiven, wo sie bei Untersuchung mit Spaltlampe, subepithelial liegen (SMITH). FRIDERICH und NIKOLOWSKI fanden im Bereich der Conjunctiva das Pigment um die kleinen Gefäße angeordnet. Auch in der Cornea können sich in oberflächlicher Lage nahe dem temporalen oder nasalen Limbus braune Pigmentflecken befinden, die jedoch wegen ihrer peripheren Lagen die Sehfähigkeit nicht beeinträchtigen (SMITH).

Die bläuliche Verfärbung der Ohren wegen der Ablagerungen von Pigment im Ohrknorpel ist wohl das bekannteste Zeichen der Ochronose und als solches schon von KAUFMANN gewürdigt. Selbst wenn die Verfärbung kaum sichtbar ist, zeigt Transillumination mit einem Taschenlicht, daß der Knorpel an den befallenen Stellen an Durchsichtigkeit eingebüßt hat (GALDSTON u. Mitarb.). Außerdem ist der Ohrknorpel oft unelastisch und unregelmäßig, knötchenartig verdickt (LAYMON). Bei Röntgenaufnahmen kann der Ohrknorpel fleckige oder auch saumförmige Kalkablagerungen aufweisen (POMERANZ u. Mitarb.; LAYMON; BÜRGER und SCHULZE). Wie schon KAUFMANN feststellte, ist eine Verfärbung des Nasenknorpels viel seltener als des Ohrenknorpels.

Osteoarthropathie. Durch Einlagerung des von der Homogentisinsäure gebildeten Pigments kommt es zu Veränderungen des Knorpels und angrenzenden



Abb. 84. *Endogene Ochronose.* Die Zwischenwirbelscheiben sind abgeflacht und verkalkt. [GALDSTON, M., J. M. STEELE u. K. DOBRINER: Amer. J. Med. **13**, 432 (1952), Abb. 3]

Knochens vor allem in den großen Gelenken und den Gelenken der Wirbelsäule (KAUFMANN). HENCH hat treffend festgestellt, daß klinisch die ochronotische Osteoarthropathie sich wie eine chronische Polyarthrits verhält, röntgenologisch aber mehr einer hypertrophischen Osteoarthrose ähnlich sieht. Die Osteoarthropathie, besonders der Wirbelsäule, bringt eine oft recht charakteristische Haltung und Gehweise zustande: starke Kopfhaltung nach vorn, Dorsalkyphose, verstärkte oder verwischte Lumbalkrümmung, langsamer Gang, Inversions- und Abduktionsstellung der Füße (FLECK).

Röntgenologische Untersuchung ergibt als eine der regelmäßigsten und typischsten Befunde Abflachung und Verkalkung der Intervertebralscheiben (Abb. 84) (POMERANZ u. Mitarb.; HERTZBERG; BLACK u. Mitarb.; GALDSTON u. Mitarb.). Dies kann Ankylose zwischen den Wirbeln zur Folge haben. In den großen Gelenken ergibt die Röntgenuntersuchung Zerstörung des Gelenkknorpels und Bildung von Exostosen. Unabhängig von den Gelenkschäden kann eine recht ausgesprochene Osteoporose bestehen, die der senilen Skeletentkalkung ähnelt. BÜRGER und SCHULZE sehen den Grund der Knochen-Demineralisierung in einer durch die Homogentisinsäure-Überschwemmung herbeigeführten chronischen Acidose. Nicht nur die Intervertebralscheiben, sondern auch andere Knorpel, wie Rippenknorpel und Symphysenknorpel, zeigen bei der Röntgenuntersuchung oft Verkalkung (POMERANZ u. Mitarb.).

Verlauf der Krankheit. Die Ochronose scheint die Lebensspanne nicht wesentlich herabzusetzen. Viele Patienten mit dieser Krankheit erreichen ein vorgerücktes Lebensalter. Immerhin scheinen Arteriosklerose, Myokardinfarkte und Urämie häufiger und früher als bei der Durchschnittsbevölkerung vorzukommen (COODLEY und GRECO).

Laboratoriumsuntersuchungen

Serumchemie. Es bestehen keine regelmäßig vorhandenen Veränderungen in den Serumproteinen. Zwar fand FLECK mittels Elektrophorese eine Erhöhung des Gamma-Globulins, aber FRIDERICH und NIKOLOWSKI fanden normale Werte. GALDSTON u. Mitarb. erhielten mittels der Aussalzungsmethode normale Mengen von Albumin und Globulinen. Eine Bestimmung der Homogentisinsäure im Blutserum ihres Patienten durch FRIDERICH und NIKOLOWSKI ergab einen Wert von 1,1 mg-%.

Pathologische Anatomie. Das ochronotische Pigment, welches aus der Homogentisinsäure durch Oxydierung und Polymerisierung entsteht, lagert sich mit Vorliebe in jenen Geweben ab, die eine mangelhafte Capillarversorgung besitzen. Diese Gewebe, von BÜRGER und SCHULZE als bradytrophe Gewebe bezeichnet, stellen gute Schlackenfänger dar. Dementsprechend findet sich eine bevorzugte Ablagerung des Pigmentes in Knorpel, Sehnen und Bändern, in den Intervertebralscheiben und in der Sklera. Außer Ablagerungen im Knorpel der großen Gelenke und der Wirbelsäule sowie im Ohr- und Nasenknorpel findet sich bei der Obduktion, wie schon KAUFMANN berichtete, oft tiefe Pigmentierung der Rippenknorpel und der knorpeligen Anteile von Larynx, Trachea, Bronchien und Zungenbein. In manchen Fällen bestehen ausgedehnte Pigmentablagerungen in der Intima der Aorta und größeren Gefäße und im Endokardium (SKINSNES). Gelegentlich bilden sich tiefschwarze Steine in den Harnwegen und der Prostata (YOUNG).

HERTZBERG hat die Entwicklung der Ochronose in den großen Gelenken untersucht. Er fand, daß sich das ochronotische Pigment in alterndem Knorpel ablegt. Der Knorpel verliert durch diese Ablagerung seine Elastizität und wird spröde, so daß sich Sprünge bilden und kleine Bruchstücke in die Gelenkspalte

gelangen, die sich in die Synovialhaut einlagern und eine Synovitis verursachen. Allmählich verschwindet ein großer Teil des Gelenknorpels und es kann so zur Ankylose kommen.

Histopathologie. Zur Zeit von KAUFMANNs Bericht lagen keine histologischen Untersuchungen der Haut bei endogener Ochronose vor. Auch heute liegen nur zwei Berichte vor, von FRIDERICH und NIKOLOWSKI und von LAYMON. Die ersteren Autoren fanden innerhalb von drei gewöhnlichen, pigmentfreien Naevi pigmentosi recht ausgiebige Einlagerungen von ochronotischem Pigment in Form von homogenen, bei Hämatoxylin und Eosin-Färbung gelbbraun

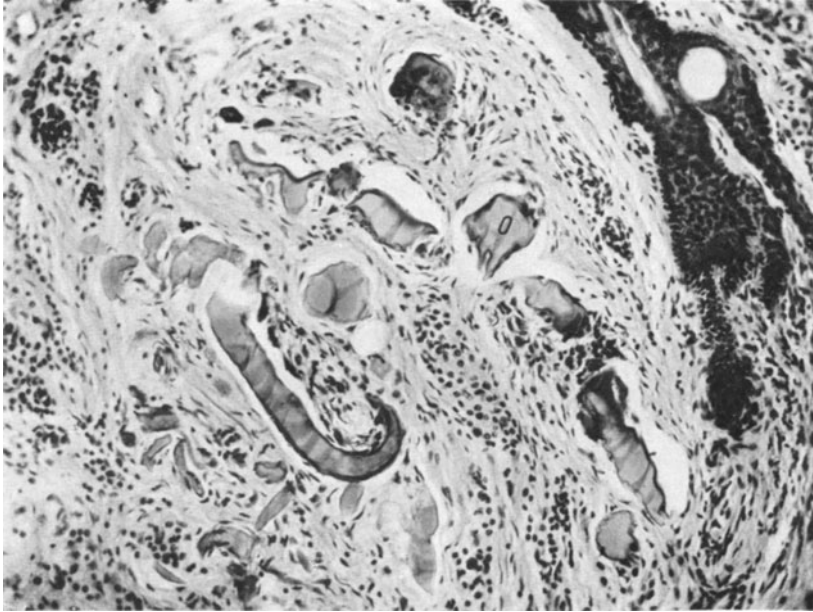


Abb. 85. *Endogene Ochronose.* Ochronotisches Pigment in schollenartiger Anordnung in einem Naevus. (Vergr. 160mal.) [FRIDERICH, H., u. W. NIKOLOWSKI: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **192**, 273 (1951), Abb. 7]

erscheinenden Schollen, die entweder einzeln lagen oder sich dachziegelartig überlagerten (Abb. 85). Bei van Gieson-Färbung zeigten diese Schollen eine chromgelbe Farbe und bei Färbung mit Kresylechtviolett eine blauschwarze Farbe. Gelegentlich enthielten die Schollen feinste Kollagenfasern. Die Kollagenbündel in der Umgebung der Schollenansammlungen erschienen frakturiert und nahmen färberisch statt des zarten Rotes einen schwankend bräunlichen Farbton an. FRIDERICH und NIKOLOWSKI nahmen an, daß die Homogentisinsäure an und in die kollagenen Fasern eingelagert werde und die ochronotischen Schollen aus kollagenen Fasern entstünden; denn sie konnten einen Entwicklungsgang verfolgen, der mit Frakturierung und Homogenisierung der Kollagenfasern begann und weiterhin zu färberischen Änderungen in den Kollagenfasern und schließlich zu deren Verfall zu Schollen führte (Abb. 86). In einem der drei Naevi hatte das ochronotische Pigment eine fokale granulomatöse Reaktion mit metaplastischer Knochenbildung hervorgerufen. LAYMON fand in seinem Fall das ochronotische Pigment im Corium entweder diffus angeordnet oder in runde bis ovale, homogene Massen geballt. An einer Stelle fand sich eine gewundene Masse von Pigment, die einer Larve von *Trichinella spiralis* ähnlich sah. Im Gegensatz zu Melanin färbte

sich das ochronotische Pigment nicht mit Silbernitrat und nahm bei Färbung mit Polychrom-Methylenblau eine tiefschwarze Farbe an.

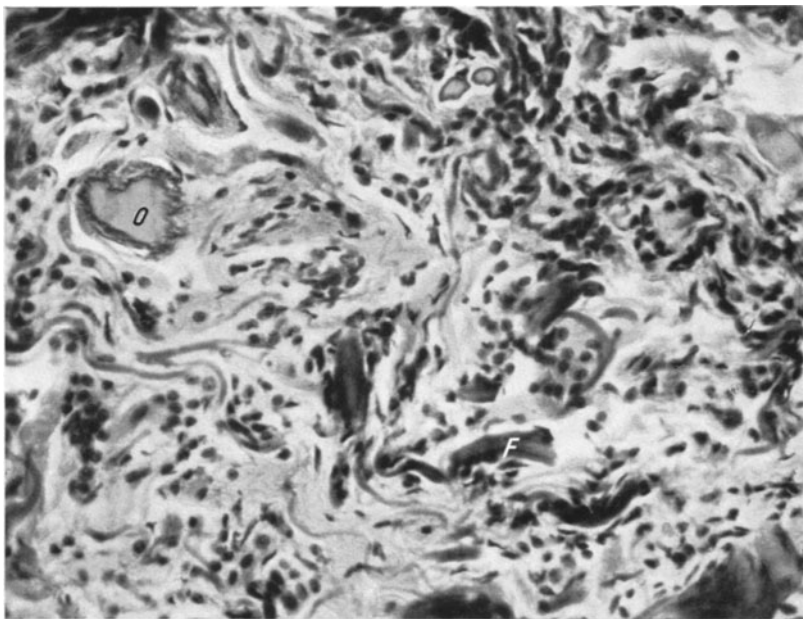


Abb. 86. *Endogene Ochronose*. Schollen von ochronotischem Pigment (O) liegen zwischen kollagenen Fasern, die sich in verschiedenen Stadien der Umwandlung zu ochronotischem Pigment befinden. [FRIDERICH, H., u. W. NIKOLOWSKI: Arch. Derm. Syph. (Berl.) **192**, 273 (1951), Abb. 8]

Differentialdiagnose

Neben der schon bei Besprechung der Alkaptonurie erwähnten Unterscheidung zwischen diabetischem und alkaptonurischem Urin ist es von Wichtigkeit, daß die Sklera-Pigmentierung nicht als malignes Melanom gedeutet wird, mit der tragischen Folge der Enucleation eines Auges, wie es SKINSNES berichtet hat.

Behandlung

Eine wirksame Behandlung gibt es nicht. Die von einigen Autoren beschriebenen Besserungen durch Leberextrakt oder Corticosteroide haben keine Bestätigung gefunden.

3. Exogene Carbolochronose

Die exogene Carbolochronose, hervorgerufen durch jahrelange Behandlung von Unterschenkelgeschwüren mit Carbolsäureumschlägen, wurde von KAUFMANN eingehend beschrieben an Hand der 17 bis zu jener Zeit (1933) veröffentlichten Fälle. Seitdem ist nur eine einzige Veröffentlichung darüber erschienen. BROGREN, der Autor dieser Veröffentlichung, erklärt die Seltenheit der Carbolochronose damit, daß Carbolsäure heute kaum mehr für lange Zeiten zur Anwendung kommt. Bei BROGRENs Patientin war eine 8%-Lösung von Carbolsäure in Sesamöl für die Behandlung eines großen Beingeschwüres über 19 Jahre hin angewandt worden, bevor die Pigmentierung am Gesicht, an den Handflächen, den Skleren und den Ohrknorpeln auftrat.

Die Carbolochronose kommt dadurch zustande, daß ein Teil der Carbolsäure zu Hydrochinon oxydiert wird, welches dann im Gewebe in ein dunkles Pigment umgewandelt wird.

E. Ablagerung von Kalk

In seiner ausführlichen Darlegung der Kalkablagerungen unterschied NAEGELI, wie es auch heute noch gängig ist, drei Formen: 1. metastatische Kalkablagerungen, 2. Calcinosis cutis („Kalkgicht“) und 3. dystrophische Kalkablagerungen. In der Pathogenese der metastatischen Kalkablagerungen sind wichtige Fortschritte gemacht worden, besonders bezüglich der Rolle der Nebenschilddrüse. Ferner ist das Vorkommen von metastatischen Kalkablagerungen bei Überdosierung mit Vitamin D und bei übermäßiger Einnahme von Milch und Alkali beschrieben worden. Daher werden die Vorgänge bei metastatischen Kalkablagerungen eingehender beschrieben werden, obwohl dabei die Haut nur selten einbezogen ist. Betreffs der Calcinosis cutis hat sich seit NAEGELIS Besprechung ergeben, daß sie selten und vielleicht nie eine selbständige Krankheit darstellt und daß sie außer durch die Sklerodermie häufig durch die Dermatomyositis hervorgerufen wird. Unter den dystrophischen Kalkablagerungen verdient das Vorkommen subcutaner Kalkablagerungen beim varicösen Symptomenkomplex Betonung (Calcinosis subcutanea postphlebitica).

I. Metastatische Kalkablagerungen

Metastatische Kalkablagerungen entstehen auf Grund einer Hypercalcämie oder Hyperphosphatämie. Die Übersättigung des Serums mit Calcium oder Phosphor führt zu einer Ablagerung von Calciumphosphat vor allem in inneren Organen wie Lungen, Nieren und Magen, gelegentlich aber auch in der Haut und im subcutanen Gewebe.

NAEGELI sah Abbau von Knochensubstanz auf Grund von „Caries“, Geschwulstbildung, Traumen oder Leukämien als die Ursache aller metastatischen Kalkablagerungen an. Er wies bereits auf die Wichtigkeit eines gleichzeitig bestehenden Nierenleidens hin, das eine Insuffizienz der Kalkausscheidung mit sich bringt. Er betonte, daß eine erhöhte Gewebsalkalescenz die Vorbedingungen für die Ausfällung von Kalksalzen schafft und deswegen diejenigen Organe oder Organteile zur Verkalkung prädisponiert sind, die Säure ausscheiden. Als solche zählte er auf: den Magen (für Salzsäure), die Nieren (für Phosphorsäure), die Lungen sowie die Arterien des großen und die Venen des kleinen Kreislaufs (für Kohlensäure) und die Herzmuskulatur, die bei ihrer Tätigkeit Phosphorsäure erzeugt.

Zu NAEGELIS Zeit waren die Kenntnisse über die Bedeutung der Nebenschilddrüse für den Kalkhaushalt noch sehr lückenhaft. Es war jedoch bekannt, daß Hyperfunktion der Nebenschilddrüsen zu einer Calciumvermehrung im Serum führt und es war gerade erwiesen worden, daß durch Einspritzungen von Nebenschilddrüsenextrakt bei Hunden Kalkablagerungen erzeugt werden können, die Kalkmetastasen entsprachen. Ferner erwähnt NAEGELI im Fluß befindliche Versuche mit Vitaminpräparaten (Vitaglandol), die bei Ratten Kalkablagerung herbeiführten.

NAEGELI berichtete nur einen einzigen Fall von Kalkmetastasen in der Haut, von JADASOHN im Jahre 1910 mitgeteilt, der durch eine schwere Osteomyelitis hervorgerufen war (s. S. 177).

Metastatische Kalkablagerungen können bei den folgenden Krankheitsbildern vorkommen:

1. Fälle mit Überfunktion der Nebenschilddrüsen.
 - a) Primäre Überfunktion: Adenom oder Hyperplasie.
 - b) Sekundäre Überfunktion: infolge Niereninsuffizienz mit Phosphorretention.
2. Fälle mit normaler Funktion der Nebenschilddrüsen.
 - a) Ausgedehnte Knochenzerstörung.
 - b) Vitamin D-Intoxikation.
 - c) Milch- und Alkali-Syndrom.
 - d) Sarkoidose.
 - e) Ohne erkennbaren Grund.

NAEGELI hatte hervorgehoben, daß metastatische Kalkablagerungen sich auf die inneren Organe beschränkten. Er sah daher den von JADASSOHN beschriebenen Fall von Kalkmetastasen in der Haut als eine Ausnahme an. Seitdem sind jedoch eine Reihe weiterer Fälle *metastatischer Kalkablagerungen in der Haut* und im subcutanen Gewebe mitgeteilt worden, die im einzelnen beschrieben werden sollen. Auch sind *periartikuläre Kalkablagerungen* beobachtet worden. Diese kommen besonders bei Vitamin D-Intoxikation und bei dem Milch- und Alkali-Syndrom vor, gelegentlich aber auch bei sekundärer Nebenschilddrüsenüberfunktion infolge Nephritis. Sie befinden sich vor allem in der Nähe der großen und kleinen Gelenke der Extremitäten innerhalb der Synovialmembranen, Schleimbeuteln und Sehnenscheiden, wie sich mittels Röntgenuntersuchung feststellen läßt (CHRISTENSEN u. Mitarb.). Ferner finden sich, gelegentlich bei allen Formen der Hypercalcämie, am häufigsten aber bei der Vitamin D-Intoxikation und dem Milch-Alkali-Syndrom, *Kalkablagerungen in der Conjunctiva und Cornea*, die wegen ihrer Kleinheit oft nur mittels der Spaltlampe gesehen werden können. Die Herde in der Conjunctiva erscheinen als kleine, glasartige Partikel innerhalb der Lidspalte. In der Cornea bestehen die Kalkablagerungen aus grauen, körnigen Trübungen, die konzentrisch mit dem Limbus verlaufen, entweder auf der Nasen- oder der Schläfenseite oder auf beiden Seiten. Diese Ablagerungen ähneln einer Bandkeratitis (WALSH und HOWARD; FLEISCHNER und SHALEK; BURNETT u. Mitarb.).

1. Fälle mit Überfunktion der Nebenschilddrüsen

a) Primäre Nebenschilddrüsenüberfunktion

Eine primäre Überfunktion der Nebenschilddrüsen ist am häufigsten durch ein Adenom hervorgerufen, das meistens nur eine der vier Drüsen befällt. Gelegentlich aber ist eine primäre Hyperplasie aller Drüsen die Ursache der Überfunktion. Ein Adenom besteht entweder ausschließlich aus Hauptzellen oder aus einer Kombination von Hauptzellen mit entweder oxyphilen oder wasserhellen Zellen. Bei der primären Hyperplasie dagegen prädominieren die wasserhellen Zellen (CASTLEMAN und MALLORY).

Klinisches Bild. Klinische Symptome können hervorgerufen werden: 1. durch die Hypercalcämie, 2. durch die Nierenkrankheit und 3. durch die Knochenkrankung. Die *Hypercalcämie* verursacht Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche und Schläfrigkeit. Die *Nierenkrankheit*, durch Kalkablagerungen im Lumen und in der Epithelbekleidung der Tubuli hervorgerufen, besteht aus Niereninsuffizienz und häufig auch Nierensteinbildung. Die *Nephrocalcinosis* ergibt ein recht typisches Röntgenbild, nämlich fein gefleckte Calcium-Ablagerungen, oft in rosettenartiger Anordnung (HANES). Die *Knochenkrankung*, durch Decalcifizierung hervorgerufen und als *Ostitis cystica fibrosa* Recklinghausen bekannt, entwickelt sich nicht in allen Fällen, besonders dann nicht, wenn der Patient eine calciumreiche Nahrung, vor allem Milch, zu sich genommen hat (ALBRIGHT und REIFENSTEIN). Die klinischen Erscheinungen der Knochenkrankung bestehen aus Deformitäten, Frakturen und gelegentlich auch Anschwellung, besonders am Unterkiefer. Röntgenologische Untersuchung ergibt neben diffuser Osteoporose umschriebene, cystische Aufhellungen.

Laboratoriumsbefunde. Es bestehen Hypercalcämie, Hypophosphatämie, eine vermehrte Calciumausscheidung im Urin (positiver Sulkowitch-Test) und, bei Bestehen einer *Ostitis fibrosa cystica*, auch eine Vermehrung der alkalischen Phosphatase im Serum. ALBRIGHT und REIFENSTEIN weisen darauf hin, daß die Verbindung von Hypercalcämie mit Hypophosphatämie äußerst typisch für

primäre Nebenschilddrüsenüberfunktion ist. Allerdings kann die Niere, wenn sie stark insuffizient wird, die Fähigkeit verlieren, genügend Phosphor aus dem Serum zu entfernen, so daß sich dann zugleich mit einer Erhöhung des Rest-N eine Hyperphosphatämie entwickelt. Gewöhnlich kommt es erst dann zur Entwicklung von Kalkmetastasen (WERMER u. Mitarb.).

Kalkmetastasen. In einer Übersicht über 21 Patienten mit metastatischen Kalkablagerungen infolge primärer Nebenschilddrüsenüberfunktion stellte MULLIGAN Kalkablagerungen wie folgt fest: Bei 19 Patienten in den Nieren, bei zwölf in den Lungen, bei zehn in den Arterien, bei neun im Herzen und bei sechs im Magen. Gelegentlich wurden Ablagerungen auch in Leber, Milz, Dura, Schilddrüse, Schleimbeutel und Pankreas gefunden. Bei zwei Patienten bestanden Calciumablagerungen in der Haut (PENECKE; LAUBMANN).

PENECKE beschrieb den Sektionsbefund bei einem 38jährigen Mann, der einen 16 g schweren Nebenschilddrüsentumor hatte. Es bestanden sowohl Ostitis fibrosa cystica als auch Nephrocalcinosis. Hochgradige Kalkmetastasen fanden sich im Herzen, den Arterien, der Schilddrüse, den Nieren und der Milz. Ferner fanden sich Kalkkonkremente in der Zungenspitze und in der Haut. Eine nähere Beschreibung der Hauterscheinungen sowie chemische Analysen wurden nicht gegeben. Bei LAUBMANN'S Patienten wurde zu dessen Lebzeiten eine allgemeine Ostitis fibrosa festgestellt sowie Kalkablagerungen in der Haut, Pulslosigkeit der Arterien der Beine und „ein stark erhöhter Calciumgehalt des Blutes“. Bei der Sektion ergab sich eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und Kalkmetastasen im Herzen, den Blutgefäßen, den Lungen, der Milz und der Haut. Die Kalkablagerungen der Haut befanden sich im Corium und hatten eine spongiosaartige Anordnung. Fremdkörperriesenzellen fanden sich nicht.

b) Sekundäre Nebenschilddrüsenüberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz findet sich fast immer im Blutserum neben einer Retention von Rest-N auch eine Retention von Phosphor. Es kann dann infolge der Hyperphosphatämie zu einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen kommen und in seltenen Fällen auch zu einer Ostitis cystica fibrosa. Bei Kindern können außerdem Epiphysenveränderungen vorkommen, deren Vorhandensein Anlaß gegeben hat zu dem Namen „Nierenrachitis“. Die Reihenfolge der Erscheinungen ist nach ALBRIGHT und REIFENSTEIN die folgende: 1. Niereninsuffizienz, 2. Phosphorretention im Serum, 3. niedriges Serum-Calcium in Kompensierung für den hohen Serum-Phosphorspiegel, und 4. Hyperplasie der Nebenschilddrüsen, um den niedrigen Serum-Calciumspiegel zu heben. Die histologische Untersuchung ergibt bei der sekundären Nebenschilddrüsenhyperplasie eine Zunahme der Hauptzellen, verbunden mit einer Abnahme des interstitiellen Fettgewebes (CASTLEMAN und MALLORY). ALBRIGHT und REIFENSTEIN glauben, daß die Knochenerkrankung nicht eine Folge der Nebenschilddrüsenhyperplasie ist, sondern durch die Acidose hervorgerufen ist; denn bei Acidose ist nicht genug Ammoniak vorhanden, um die Säuren zu Salzen gebunden in der Niere auszuscheiden, so daß Calcium für diesen Zweck herangezogen wird. So kommt es zum Calciumentzug aus den Knochen. Die Erhöhung des Serum-Phosphors in Zusammenhang mit der Mobilisierung von Calcium von den Knochen gibt den Anlaß zur Bildung von Calcium-(Phosphat-)Metastasen.

Laboratoriumsbefunde. Im Serum bestehen Acidose und Erhöhungen des Rest-N, des Phosphors und der alkalischen Phosphatase. Der Calciumspiegel ist im Gegensatz zur primären Nebenschilddrüsenüberfunktion gewöhnlich normal oder sogar etwas erniedrigt und nur selten, wenn die Nebenschilddrüsenhyperplasie sehr ausgesprochen ist, erhöht.

Kalkmetastasen. Kalkablagerungen finden sich außer in den üblichen Organen oft besonders ausgesprochen in den mittelgroßen Arterien als Media-Arteriosklerose vom Mönckeberg-Typ (ALBRIGHT und REIFENSTEIN). Gelegentlich

bestehen auch periartikuläre Kalkablagerungen (CASTLEMAN und MALLORY; CHRISTENSEN u. Mitarb.). MULLIGAN fand in einer Übersicht über 23 Patienten mit Kalkmetastasen infolge Niereninsuffizienz, daß bei 15 Patienten Kalkablagerungen in den Arterien vorhanden waren, bei zwölf in den Lungen, bei elf im Herzen, bei zehn in den Nieren, bei vier im periartikulären Gewebe, bei drei im Magen, bei einem in der Haut (PLATT und OWEN) und bei einem im subcutanen Gewebe (MAGNUS und SCOTT). Eine Durchsicht der Literatur, besonders seit dem Erscheinen von MULLIGANs Arbeit im Jahre 1947, ergab vier weitere Fälle von cutanen Kalkablagerungen und mindestens 13 weitere Fälle von subcutanen Kalkablagerungen.

Der erste Fall von Kalkablagerung in der Haut war von PLATT und OWEN 1934 beschrieben worden. Bei diesem Patienten, der bei seinem Tode 18 Jahre alt war, bestand eine chronische Nephritis seit früher Kindheit. Es bestanden in den Axillen und Leistenbeugen pigmentierte, derbe, etwas erhabene Hautinfiltrate. Der Serum-Calciumspiegel war erniedrigt (6,7 mg-%) und der Phosphorspiegel stark erhöht (15,1 mg-%). Die Sektion ergab eine chronische Nephritis, Knochenveränderungen vom Typ der „Nierenrachitis“, und Calciumablagerungen in den Lungen, in den mittelgroßen und kleinen Arterien sowie in der Haut, wo sie im oberen Corium direkt unter der Epidermis gelegen waren. In den drei folgenden Fällen sind die Hauterscheinungen in nur wenigen Worten beschrieben worden. Bei allen drei Patienten fanden sich harte Knötchen, 1—3 mm im Durchmesser, in dichter symmetrischer Anordnung. In SOFFER und COHNS Fall waren die Knötchen in den Axillen und an den proximalen Teilen der Oberschenkel vorhanden. In WIGLEY und HUNTERS Fall waren sie außerdem in den Ellbogenbeugen und Kniekehlen vorhanden. Bei der von MORGAN und MACLAGAN beschriebenen Patientin befanden sich jedoch die Knötchen an den Wangen und an den Unterarmen. Außerdem hatte diese Patientin ausgedehnte subcutane Kalkablagerungen. Der fünfte Fall ist von PUTKONEN und WANGEL eingehend beschrieben worden. Dieser Patient hatte Scharlach im Alter von 20 Jahren, gefolgt von Nephritis und starb an Urämie 3 Jahre später. Bei der Sektion waren alle vier Nebenschilddrüsen vergrößert. Die Nieren zeigten außer einer Nephrosklerose kongenitale Dysplasie. Die mittelgroßen Arterien vieler innerer Organe sowie die subcutanen Gefäße waren calcifiziert. Zahlreiche dicht beieinander stehende, harte Knötchen, 1—3 mm Durchmesser, befanden sich in den Axillen, an den Oberschenkeln und in den Ellbogen- und Kniebeugen. Die Knötchen hatten teilweise eine lineäre und netzförmige Anordnung und waren entweder hautfarben oder leicht gerötet. Die histologische Untersuchung ergab im Corium unregelmäßig begrenzte Ablagerungen von Kalk, die teilweise von Fremdkörpergranulationsgewebe umgeben waren. Die Autoren betonten, daß die Calciumsalze in der Grundsubstanz des Bindegewebes und nicht in dessen Fasern abgelagert waren.

Die erste, allerdings nur kurze Beschreibung von subcutanen Kalkablagerungen bei sekundärer Nebenschilddrüsenüberfunktion stammt von HUBBARD und WENTWORTH aus dem Jahre 1921. Auch bei den seitdem beschriebenen 13 Fällen waren die Kalkablagerungen teilweise als recht große Knoten vorhanden. Sie befanden sich vor allem in der Nähe der großen Gelenke und der Fingergelenke. Die Knoten verursachten meistens keine subjektiven Beschwerden. Sie waren gewöhnlich hart; aber bei längerem Bestehen waren sie manchmal weich und fluktuierten (BASS und PAKTER; SMYTH und GOLDMAN; POLLACK und SIEGAL; MAGNUS und SCOTT; CASTLEMAN und MALLORY (1937); HERBERT u. Mitarb.; CURTIS und FELLER; KAUFMAN und DOW; BURKHOLDER und BRAUND; JACKSON u. Mitarb.; DRESKIN und FOX; MORGAN und MACLAGAN).

2. Fälle mit normaler Funktion der Nebenschilddrüsen

a) Ausgedehnte Knochenzerstörung

Bei ausgedehnter Zerstörung von Knochen durch Carcinometastasen (besonders bei Carcinom der Brust, der Prostata und beim Hypernephrom) sowie durch Plasmocytom, Leukämie oder Osteomyelitis können Calciumphosphat und Calciumcarbonat in größeren Mengen in den Blutstrom gelangen als die Niere ausscheiden kann.

Klinisches Bild. Infolge der erhöhten Calciumausscheidung im Urin kommt es gelegentlich zur Bildung von Nierensteinen. Niereninsuffizienz, durch Kalkablagerungen in den Tubuli hervorgerufen, führt dann zu Retention des Calcium im Blutstrom und begünstigt so die Entwicklung von Kalkmetastasen.

Laboratoriumsbefunde. Es bestehen Hypercalcämie und Hypercalcurie. Der Serum-Phosphorspiegel ist gewöhnlich normal, gelegentlich aber erhöht (ALBRIGHT und REIFENSTEIN). Der Serumgehalt an alkalischer Phosphatase ist dann erhöht, wenn gleichzeitig mit der Knochenzerstörung Knochenneubildung durch Osteoblasten stattfindet. Dies kommt bei Carcinometastasen, besonders bei Carcinom der Prostata, vor.

Kalkmetastasen. Unter 35 Fällen von metastatischen Kalkablagerungen infolge Knochenzerstörung, die MULLIGAN aus der Literatur sammelte, bestanden Kalkmetastasen in den Lungen bei 30 Patienten, in den Nieren bei 21, im Herzen bei 13, in den Arterien bei zwölf, im Magen bei zehn, im periartikulären Gewebe bei einem und in der Haut bei zwei Patienten (JADASSOHN; WELLS und HOLLEY). Zwei weitere Fälle sind zwar als Kalkmetastasen der Haut beschrieben worden (KERL; WEIDMAN und SHAFFER), mit Leukämie bzw. mit Osteomyelitis verbunden. Sie sind aber recht atypisch und wurden deshalb von MULLIGAN gar nicht erwähnt, während sie von NAEGELI als Beispiele von Calcinosis cutis angeführt wurden.

Der von JADASSOHN beschriebene Fall ist bereits von NAEGELI eingehend wiedergegeben worden. Es handelte sich um einen 12jährigen Jungen mit schwerer Osteomyelitis, bei dem Kalkablagerungen im Herzen, den Lungen, den Nieren und der Haut bestanden. Die Hauterscheinungen bestanden aus Knötchen, Plaques und leicht erhabenen Streifen besonders im Bereich von Striae distensae, innerhalb derer der Prozeß mit Kalkimbibition elastischer Fasern begann. Der von WELLS und HOLLEY beschriebene Fall betraf einen 59jährigen Mann mit weitverbreiteter Ostitis deformans (Pagetscher Erkrankung) und Calciumablagerungen im Herzen, den Lungen, dem Magen, den Nieren und der Haut. Die Hauterscheinungen bestanden aus unregelmäßigen, etwas knotigen Infiltraten in den vorderen und hinteren Axillarfalten sowie an den Seiten des Brustkorbes. Bei Palpierung konnte ein ziemlich weiches Material festgestellt werden, das auf Druck seine Form änderte. Die histologische Untersuchung ergab Kalkablagerungen im subcutanen Fett, umgeben von einer fibroblastischen Reaktion mit vielen Fremdkörperriesenzellen. Der Calciumspiegel des Serums lag zwischen 10 und 11,8 mg. % und der Phosphorspiegel zwischen 3,7 und 4,5 mg. %.

b) Vitamin D-Intoxikation

In den vierziger Jahren wurde in den Vereinigten Staaten gelegentlich die Behandlung der chronischen Polyarthrits mit hohen Dosen von Vitamin D durchgeführt. In manchen Fällen führte diese Behandlung, wenn zu lange fortgesetzt, zu Kalkmetastasen. Nicht selten betrafen diese auch die Haut und das Unterhautfettgewebe.

Die Reihenfolge der Erscheinungen ist: 1. vermehrte Absorption von Calcium und Phosphor von Darm und Knochen, 2. Hypercalcämie und Hyperphosphatämie trotz vermehrter Ausscheidung von Calcium und Phosphor im Urin, 3. Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch die Hypercalcurie, da diese zu Calciumablagerungen in den Nierentubuli führt, und 4. Kalkmetastasen wegen der Supersaturierung des Blutes mit Calciumphosphat. Die Bildung von Kalkmetastasen ist durch den Nierenschaden begünstigt, da durch diesen die Calcium- und Phosphorausscheidung beeinträchtigt wird.

Klinisches Bild. Es können die klinischen Anzeichen einer Hypercalcämie vorhanden sein, z. B. Appetitlosigkeit, Schwäche und Schläfrigkeit. Die Beeinträchtigung der Nierenfunktion kann zu Urämie und dadurch zum Tode führen. Außerdem kann die Hypercalcämie und Hyperphosphaturie die Bildung von Nierensteinen verursachen (CHRISTENSEN u. Mitarb.). Die Mobilisierung von Calcium von den Knochen führt zu Osteoporose (CHRISTENSEN u. Mitarb.). In mehreren Fällen (Case Record des Massachusetts General Hospital; CHRISTENSEN u. Mitarb.) bestand starkes Jucken der ganzen Haut. Dieses wurde als eine Folge-

erscheinung der Hypercalcämie angesehen. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß es durch die Niereninsuffizienz verursacht war.

Laboratoriumsbefunde. Es bestehen Hypercalcämie sowie Hyperphosphatämie. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden bei primärer Hyperfunktion der Nebenschilddrüsen, wobei neben der Hypercalcämie gewöhnlich Hypophosphatämie besteht. Bis das Stadium der Urämie eintritt, bestehen Hypercalcurie (positiver Sulkowitch-Test) und Hyperphosphaturie. Der Gehalt des Serums an alkalischer Phosphatase ist gewöhnlich normal.

Kalkmetastasen. Metastatische Kalkablagerungen können in den üblichen Organen vorkommen wie Lungen, Magen und Herz. Am häufigsten aber kommen



Abb. 87. *Metastatische Kalkablagerung bei Milch- und Alkali-Syndrom.* Röntgenaufnahme des rechten Handgelenkes zeigt dichte Kalkablagerung um Ulnarkopf. [WERMER, P., M. KUSCHNER u. E. A. RILEY: Amer. J. Med. **14**, 108 (1953), Abb. 1c]

sie in den Nieren, den Arterien und dem periartikulären Gewebe vor (BEVANS und TAYLOR). Recht häufig finden sich Ablagerungen auch im subcutanen Gewebe. Periartikuläre Calciumablagerungen (s. S. 174) sind recht typisch für Vitamin D-Intoxikation und das Milch-Alkali-Syndrom (Abb. 87) (CHRISTENSEN u. Mitarb.; WERMER u. Mitarb.), obwohl sie gelegentlich, wie bereits erwähnt, auch bei sekundärer Überfunktion der Nebenschilddrüsen infolge Nephritis und selten auch bei anderen Formen der Hypercalcämie vorkommen. Ferner finden sich nicht selten bei der Vitamin D-Intoxikation Calciumablagerungen in der Conjunctiva und in der Cornea (s. S. 174).

Die bei Vitamin D vorkommenden cutanen Kalkmetastasen bestehen aus subcutanen, fluktuierenden, etwas druckempfindlichen Schwellungen, über denen die Haut meistens unverändert ist. Gelegentlich findet Spontandurchbruch statt, mit Entleerung eines weißen, dickflüssigen, oft körnigen Materials. Die Hauterscheinungen unterscheiden sich von denen, die bei Hypercalcämie infolge Nebenschilddrüsenüberfunktion oder Knochenzerstörung beschrieben worden sind, dadurch, daß anscheinend intracutane Ablagerungen nicht vorkommen und die subcutanen Ablagerungen große Neigung zu Verflüssigung zeigen.

Bei dem von DANOWSKI u. Mitarb. beschriebenen Patienten bestanden fluktuierende Schwellungen an den Händen und an den Hand- und Fußgelenken. In dem von BEVANS und TAYLOR berichteten Fall bestand eine absondernde Fistel an der rechten Ferse und mehrere druckempfindliche cystische Schwellungen an der rechten Hand, dem linken Fuß und dem linken Knie. Der Patient starb an Urämie. Bei dem Patienten, der als Case Record des Massachusetts General Hospital mitgeteilt wurde, bestanden zahlreiche fluktuierende Massen an den Händen, Schultern und dem Kreuzbein, in 1—7 cm Größe. CHRISTENSEN u. Mitarb. beschrieben fünf Patienten mit Vitamin D-Intoxikation, von denen drei subcutane Schwellungen zeigten. Bei einem dieser Patienten konnte aus einer einzigen Schwellung, am linken

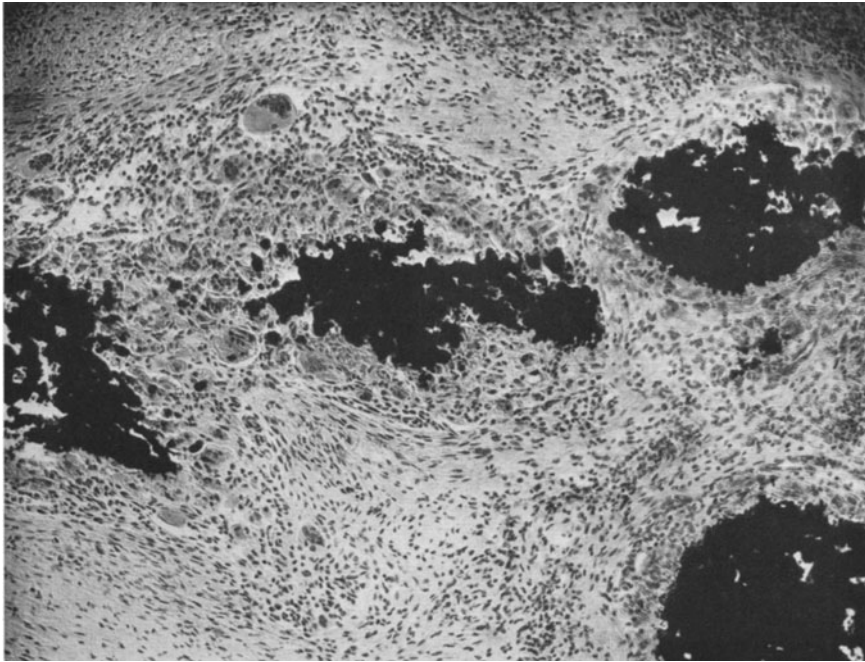


Abb. 88. *Metastatische Kalkablagerung bei Vitamin D-Intoxikation.* Unregelmäßige Kalkablagerungen, die von einer Fremdkörperriesenzellreaktion umgeben sind, befinden sich im subcutanen Fett. (Kossa-Färbung; Vergr. 100mal)

Handgelenk, 40 cm³ dicken, rahmigen Materials aspiriert werden. Bei dem Patienten von WILSON u. Mitarb. bestand außer zwei fluktuierenden Schwellungen ein druckempfindlicher, derber, frei beweglicher Knoten im Gefäß, der nach Excision 10×6×3 cm maß. Eine chemische Analyse dieses Knotens ergab 18,4% Calcium und 7,1% Phosphor, also in ungefähr demselben Verhältnis wie in normalem Knochen.

Verlauf. Das Entstehen von Kalkmetastasen hängt in erster Linie von der Menge und der Dauer der Verabreichung des Vitamin D ab, dann aber auch von der Funktionstüchtigkeit der Nieren, und damit verbunden, von dem Alter des Patienten. Meistens bildeten sich Kalkmetastasen erst, nachdem Dosen von 150 000—200 000 E oder mehr für mehrere Jahre eingenommen worden waren. Gelegentlich aber traten Kalkmetastasen schon bei kleineren Dosen oder nach kürzerer Zeit auf, wie z. B. in einem Fall von CHRISTENSEN u. Mitarb. (100 000 E in 2 Jahren) oder in dem als Case Record des Massachusetts General Hospital mitgeteilten Falle (300 000 E in 2½ Monaten). Bei der von BEVANS und TAYLOR beschriebenen 63jährigen Patientin führte die Verabreichung von 150 000 bis 200 000 E über 18 Monate hin zu zahlreichen subcutanen Kalkablagerungen und dann zum Tode durch Urämie.

Bei starker Schädigung der Nierenfunktion durch die Kalkablagerungen in den Tubuli ist ein tödlicher Ausgang infolge Urämie nicht selten (BAUER und FREYBERG; MULLIGAN). Ist die Nierenfunktion nicht zu stark geschädigt, kann es nach Absetzen des Vitamin D zu einer Besserung der Nierenfunktion kommen. Oft verbleibt jedoch eine verringerte Konzentrationsfähigkeit und eine Erhöhung des Rest-N (DANOWSKI u. Mitarb.). Auch die subcutanen Kalkablagerungen bilden sich allmählich zurück (DANOWSKI u. Mitarb.; CHRISTENSEN u. Mitarb.). Die Hypercalcämie kann jedoch über 1 Jahr hinaus nach Absetzen des Vitamin D bestehen bleiben. In dem von DANOWSKI u. Mitarb. beschriebenen Fall z. B. betrug der Serum-Calciumspiegel 6 Monate nach Absetzen des Vitamin D 15,4 mg-% und 18 Monate nach Absetzen immer noch 11,7 mg-%. Er war aber 2 $\frac{1}{2}$ Jahre nach Absetzen des Vitamin D normal (9,2 mg-%). HENNEMAN und BAKER stellten bei einem Patienten fest, daß für 3 Monate nach Absetzen des Vitamin D eine vermehrte Aufnahme von Calcium vom Darm her stattfand, wahrscheinlich infolge Speicherung des Vitamin D in der Leber. Nach 3 Monaten war die Hypercalcämie durch Resorption von Calcium von den Calciumablagerungen im Gewebe verursacht.

Histologie. Die subkutanen Schwellungen zeigen Calciumablagerungen, ausgedehnte Nekrose und Fibrose. In der Nähe der Calciumablagerungen besteht gewöhnlich eine entzündliche Reaktion mit vielen Fremdkörperriesenzellen (Abbildung 88) (CHRISTENSEN).

Behandlung. Die Behandlung besteht aus einer Diät mit niedrigem Calciumgehalt und der Einnahme großer Flüssigkeitsmengen.

e) Milch- und Alkali-Syndrom

Bei Patienten mit Magen- oder Duodenalgeschwüren kann es bei langer und übermäßiger Einnahme von Milch und Natriumbicarbonat zu Hypercalcämie, Niereninsuffizienz und Kalkmetastasen kommen, wobei die Niereninsuffizienz zum Tode führen kann, wie zuerst von BURNETT u. Mitarb. festgestellt wurde. Anscheinend führt die Einnahme von Milch ohne Alkali nicht zu diesem Krankheitsbild. Die Rolle des Alkali beim Zustandekommen des Krankheitsbildes ist nicht klar (WERMER u. Mitarb.).

Klinisches Bild. Die klinischen Zeichen bestehen vor allem aus einer Niereninsuffizienz. Die Erhöhung des Serum-Calciums ist nicht so ausgesprochen, um Symptome hervorzurufen. Häufig besteht Jucken (BURNETT u. Mitarb.; WERMER u. Mitarb.), das wohl wie bei der Vitamin D-Intoxikation durch die Urämie verursacht ist. Im Gegensatz zur Vitamin D-Intoxikation besteht keine Osteoporose.

Laboratoriumsbefunde. Man findet Hypercalcämie, aber im Gegensatz zur primären Nebenschilddrüsenüberfunktion keine Hypophosphatämie. Der Serum-Phosphorspiegel kann sogar erhöht sein, wohl infolge des hohen Phosphorgehaltes der Milch. Der Gehalt des Serums an alkalischer Phosphatase ist normal. Auf Grund der Calciumansammlung in den Tubuli besteht eine Niereninsuffizienz, gekennzeichnet unter anderem durch eine Erhöhung des Rest-N im Serum. Die Niereninsuffizienz stellt den Grund dafür dar, daß trotz der hohen Calciumeinnahme in der Milch keine Hypercalcurie besteht.

Kalkmetastasen. Metastatische Kalkablagerungen finden sich vor allem im periartikulärem Gewebe, wie bei der Vitamin D-Intoxikation, ferner in der Conjunctiva als glasartige Einlagerungen und in der Cornea als Bandkeratitis (s. S. 174). Bei der Sektion finden sich Kalkablagerungen in den Nieren und gelegentlich auch in den Arterien, den Lungen und der Dura (BURNETT u. Mitarb.; WERMER u. Mitarb.).

Hauterscheinungen sind bei zwei Patienten beobachtet worden. Sie ähneln denen, die bei Vitamin D-Intoxikation vorkommen, insofern als bei beiden Patienten subcutane Schwellungen bestanden. Außerdem waren jedoch bei einem Patienten intracutane Calciumablagerungen vorhanden.

Bei einem der sechs Patienten von BURNETT u. Mitarb. fanden sich mehrere frei bewegliche, derbe subcutane Knoten, ungefähr 2 cm im Durchmesser, an den Streckseiten der Unterarme. Die histologische Untersuchung ergab Calcium in fibröses Gewebe eingelagert. Bei dem von WERMER u. Mitarb. beschriebenen Patienten bestanden außer subcutanen, teilweise fluktuierenden Schwellungen an beiden Schultern und der rechten Hand auch mehrere kleine intracutane Infiltrate am oberen Rücken. Eine der subcutanen Massen wurde histologisch untersucht und zeigte Calciumablagerungen sowie große Nekroseherde, Fremdkörperriesenzellen und Fibrose.

Verlauf. Bei vier der sechs Patienten, die BURNETT u. Mitarb. mitteilten, und bei dem Patienten von WERMER u. Mitarb. trat trotz Behandlung mit calciumarmer Diät auf Grund von Niereninsuffizienz der Tod ein. WERMER u. Mitarb. beobachteten allerdings, daß bei Einsetzen einer calciumarmen Diät die Ablagerungen von Calcium im subcutanen Gewebe und in den Augen abnahmen.

d) Sarkoidose

Hypercalcämie und Hypercalcurie kommen bei Sarkoidose gelegentlich vor (LONGCOPE und FREIMAN). Allerdings ist die Hypercalcämie nur selten so ausgesprochen, daß Kalkmetastasen entstehen. Die Ursache der Hypercalcämie liegt, wie bei Vitamin D-Verabreichung, in einer verstärkten Calciumabsorption vom Darm (HENNEMAN u. Mitarb. 1956).

Kalkmetastasen. Einige Fälle zeigen Kalkablagerungen in der Conjunctiva und Cornea (SCHÜPBACH und WERNLY; WALSH und HOWARD) und periartikuläre Kalkablagerungen (VAN CREVELD; SCHÜPBACH und WERNLY; KLATSKIN und GORDON). In einem ungewöhnlichen, von SCHÜPBACH und WERNLY mitgeteilten Fall bestanden mittels Röntgenaufnahmen feststellbare Kalkablagerungen in Lungen, Magenschleimhaut, Nieren, sämtlichen Arterien, Lymphdrüsen, Milz und periartikulärem Gewebe sowie direkt sichtbare Ablagerungen in Conjunctiva, Cornea und Trommelfell. Es mag sich hier zum Teil um dystrophische Verkalkungen im Bereich von Sarkoidoseherden gehandelt haben; jedoch waren auf alle Fälle die Verkalkungen in den Arterien, im Magen und in der Cornea metastatisch.

Kalkablagerungen im subcutanen Gewebe bestanden nur in dem von KLATSKIN und GORDON berichteten Fall.

Bei einem 68jährigen Mann mit Sarkoidose beobachteten KLATSKIN und GORDON je einen kleinen subcutanen Knoten am linken Daumen und rechten Zeigefinger. Beide Knoten zeigten bei einer Röntgenaufnahme Kalkablagerung. Außerdem bestanden einige kleine Herde von Kalkablagerung im Gewebe um die linke Schulter. Der Patient hatte Hypercalcämie (11,5—15 mg-%), Hypercalcurie, Osteoporose und Niereninsuffizienz. Eine operative Exploration ergab normale Nebenschilddrüsen.

e) Metastatische Kalkablagerungen ohne ersichtlichen Grund

Der Vollständigkeit halber soll erwähnt werden, daß gelegentlich ausgedehnte metastatische Kalkablagerungen ohne ersichtlichen Grund vorkommen. Unter zwölf solchen Fällen, von MULLIGAN aus der Literatur zusammengetragen, hatten zwei Fälle Kalkablagerungen auch in der Haut.

Der von MARSDEN berichtete Fall betraf einen 6 Tage alten Säugling mit kleinen Geschwüren und Hämorrhagien der Haut sowie zahlreichen harten subcutanen Knoten. Außer in den subcutanen Knoten ergab die Sektion Kalkablagerungen in Lungen, Leber, Nebennieren und Nieren. Die Nebenschilddrüsen und Knochen waren normal. Eine Blutkultur ergab hämolytische Streptokokken. Chemische Untersuchungen des Bluteserums waren nicht durchgeführt worden.

GRAYZEL und LEDERER berichteten über eine 25jährige Frau, bei der im Anschluß an eine normale Schwangerschaft Schwäche, Husten, Fieber, ein Pleuraexsudat und Kalkmetastasen in der Haut auftraten. Zahlreiche gelbe, derbe Knötchen, die teilweise zu Infiltraten zusammengefloßen waren, fanden sich an der Brust, den Axillen, in der Leistengegend und an den unteren Extremitäten. Der Serum-Calciumspiegel war stark erhöht (15,6 mg-%), der Serum-Phosphorus normal (3,5 mg-%) und die alkalische Phosphatase leicht erhöht (8,2 E). Die Sektion ergab Calciumablagerungen in vielen inneren Organen. Die Nebenschilddrüsen waren normal. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Haut wurde Calcium in der Mittelschicht des Coriums gefunden, vor allem in den elastischen Fasern.

II. Calcinosis cutis

Bei der Calcinosis cutis oder Kalkgicht kommt es zu Kalkablagerungen im peripheren Körpergewebe, d. h. in der Haut, im Unterhautfettgewebe und in ausgesprochenen Fällen auch im interstitiellen Bindegewebe der Muskeln und in Sehnenscheiden. Innere Organe sind nie befallen. Die Werte für Serum-Calcium und Phosphor sind normal.

NAEGELI betrachtete die Calcinosis cutis als eine selbständige Krankheit. Er betonte aber das auffallende Zusammentreffen der Calcinosis cutis mit anderen Krankheiten, besonders der Sklerodermie und in vereinzelten Fällen mit Poikilodermie und Akrodermatitis atrophicans. Die gerade 1 Jahr zuvor (im Jahre 1931) von STEINITZ vorgeschlagene Einteilung der Calcinosis cutis in eine Calcinosis circumscripta und Calcinosis universalis wird von NAEGELI zwar erwähnt, aber von ihm in seiner klinischen Beschreibung nicht befolgt.

NAEGELI glaubte, besonders da der Serumspiegel für Calcium und Phosphor stets normal ist, an eine örtliche Komponente bei der Entstehung dieser Krankheit. Jedoch betonte er, daß „keine Rede davon sein kann, die örtliche Disposition bei der Kalkgicht derjenigen bei der dystrophischen Verkalkung gleichzustellen“, da degenerative Vorgänge im kalkführenden Gewebe nicht regelmäßig vorhanden seien.

Das Hinzutreten einer Calcinosis cutis zu einer Sklerodermie (seit 1911 als Syndrom von THIBERGE und WEISSENBACH bekannt) wird von NAEGELI eingehend besprochen. Obwohl dieses Vorkommnis beim Typus der progressiven Sklerodaktylie am häufigsten ist, betont er, daß bei jeder generalisierten Sklerodermie Kalkablagerungen eintreten können, daß solche aber bei der Morphaea nicht beschrieben worden sind. Er weist darauf hin, daß selbst bei Patienten mit Sklerodermie, bei denen klinisch keinerlei Anzeichen von Calcinosis cutis vorhanden sind, die röntgenologische oder histologische Untersuchung Kalkablagerungen ergeben kann.

Klinisches Bild. Die Einteilung der Calcinosis in zwei Formen, Calcinosis circumscripta und Calcinosis universalis, von STEINITZ im Jahre 1931 vorgeschlagen, ist von didaktischem Wert, obwohl keine klare Trennungslinie zwischen den beiden Formen besteht. Insbesondere ergibt eine röntgenologische Untersuchung bei der umschriebenen Form oft eine viel weitere Ausdehnung der Kalkablagerungen als das klinische Bild erwarten ließ. Auch wird heutzutage die Betonung auf die Grundkrankheit gelegt, die die Kalkablagerungen hervorgerufen hat.

Die Calcinosis circumscripta ist nach STEINITZ im allgemeinen eine harmlose Krankheit. Die Kalkablagerungen kommen fast nur in der Haut und im subcutanen Gewebe vor, wo sie harte Knoten bilden, die durch die Haut durchbrechen können. Sie beschränken sich auf wenige Gebiete. Fast ausschließlich finden sie sich an den Extremitäten, besonders in der Umgebung der Gelenke. Von den Extremitäten sind in erster Reihe die oberen befallen, an diesen wiederum die Hände, besonders die Finger. Die Calcinosis circumscripta betrifft meistens Erwachsene, vor allem Frauen. Viele Patienten geben an, schon seit langem an kalten Händen gelitten zu haben. STEINITZ betonte schon das häufige Vorkommen von Sklerodermie und Raynaud-artigen Symptomen bei dieser Form.

Die Calcinosis universalis ist meistens eine viel ernstere Krankheit als die Calcinosis circumscripta. Sie tritt oft schon in der Kindheit auf und gelegentlich in den ersten Lebensmonaten (ROTHSTEIN und WELT; SCHIFF und KERN).

Calciumablagerungen sind weit verbreitet, kommen aber im Gegensatz zur Calcinosis circumscripta nur selten an den Fingern vor. Auch findet sich Kalk oft im interstitiellen Bindegewebe der Muskeln sowie an den Sehnenansätzen in der Nähe der großen Gelenke. Die Calciumablagerungen sind gewöhnlich größer als bei der Calcinosis circumscripta. Sie finden sich auch häufiger als bei dieser nicht als feste Knoten (Abb. 89), sondern als fluktuierende, besonders periarthikuläre Geschwülste, die aufbrechen können und eine weiße, dickflüssige Masse entleeren und zu Fisteln und Ulcerationen führen (Abb. 90). Es bestehen oft



Abb. 89. *Calcinosis cutis* bei *Dermatomyositis*. Cutane und subcutane Knoten mit Kalkablagerungen. [SPAHR, A., u. H. BRENN: *Helv. paediat. Acta* **12**, 48 (1957), Abb. 6]

Muskelatrophie, Gewichtsverlust und schlechter Allgemeinzustand, so daß nicht selten der Tod eintritt (ROTHSTEIN und WELT; HECHT, 4. Fall; SCHIFF und KERN; SPAHR und BRENN, 3. Fall). Gelegentlich ist allerdings der Verlauf der Krankheit milde und auffallend symptomarm (OBERMAYER und MUIR; EPSTEIN, 2. Fall; PETERS u. Mitarb.).

Der Calcinosis cutis vorangehende Krankheiten. Obwohl THIBIERGE und WEISSENBACH bereits 1911 die häufige Verbindung der Calcinosis mit der Sklerodermie feststellten und RUDOLPH im Jahre 1934 erstmalig die Verbindung mit der Dermatomyositis erkannte, wurde erst von WHEELER u. Mitarb. im Jahre 1952 die These aufgestellt, daß die Calcinosis cutis immer einer Grundkrankheit folge, die für die Kalkablagerung verantwortlich ist. Es handele sich dabei stets um eine „Kollagenkrankheit“, in der weitaus überwiegenden Mehrzahl um Sklerodermie oder Dermatomyositis. Sie fanden, daß gewöhnlich bei der Sklerodermie nur wenige Kalkablagerungen vorhanden waren, der Calcinosis circumscripta entsprechend, und bei der Dermatomyositis ausgedehnte Ablagerungen, der Calcinosis universalis entsprechend. Sie schlugen daher vor, bei der Calcinosis cutis, statt zwischen einer Calcinosis circumscripta und einer Calcinosis universalis, zwischen einer Sklerodermie-Gruppe und einer Dermatomyositis-Gruppe von Calcinosis zu unterscheiden. Sie fanden, daß die wenigen Fälle von Calcinosis cutis, die sich in

der Folge von RAYNAUDs Syndrom (HOUSTON und JOHNSON) oder Akrodermatitis atrophicans chronica (NITKIN) entwickelten, in die Sklerodermie-Gruppe eingeordnet werden konnten. WHEELER u. Mitarb. gaben zu, daß bei einigen der veröffentlichten Fälle aus der Beschreibung keine Primärkrankheit ersichtlich war. Sie glaubten jedoch, daß bei gründlicherer Befragung oder Untersuchung eine der Kalkablagerung vorangehende Erkrankung gefunden worden wäre. WISKEMANN stellte fest, daß zur circumscripiten Calcinosis cutis die Sklerodermie, der Morbus Raynaud und die Akrocyanose disponieren und zur universellen Form

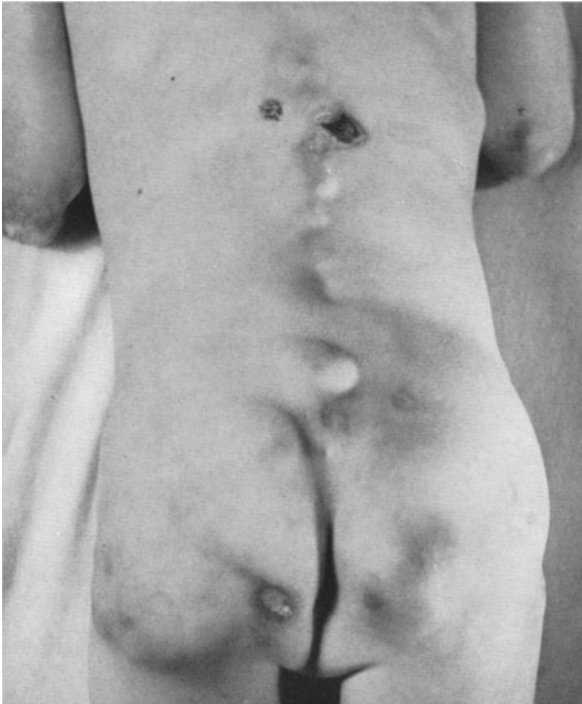


Abb. 90. *Calcinosis cutis* bei *Dermatomyositis*. Subcutane Knoten und Geschwüre. [SPAHR, A., u. H. BRENN: *Helv. paediat. Acta* **12**, 48 (1957), Abb. 5]

ebenfalls die Sklerodermie sowie die Poikilodermatomyositis. Er betrachtete die *Calcinosis cutis*, ähnlich der Poikilodermie, als eine sekundäre Erscheinung, die sich auf dem Boden atrophisch veränderten bzw. stoffwechselgestörten Gewebes entwickle, selbst in solchen Fällen, in denen eine primäre Erkrankung nicht faßbar ist. Auch SPAHR und BRENN sehen die *Calcinosis* nicht als eine selbständige Krankheit an und betonen, daß bei Kindern und jungen Erwachsenen die *Dermatomyositis* die häufigste Ursache der *Calcinosis cutis* darstellt.

Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß selbst bei guter Beobachtung eine Primärerkrankung nicht immer festgestellt wurde.

So beschrieben FORESTER und SWANSON Calciumablagerungen im Gesäß und an den Schenkeln eines sonst gesunden Säuglings. OBERMAYER und MUIR beobachteten bei einer 22jährigen Frau eine seit 6 Jahren bestehende, recht ausgesprochene *Calcinosis universalis* ohne subjektive Symptome. Auch in dem tödlich endenden, ausgedehnten Fall von *Calcinosis universalis* bei einem Säugling, von SCHIFF und KERN beschrieben, bildeten sich Kalkablagerungen ohne eine erkennbare Vorerkrankung.

So ist es wohl möglich, daß in einigen Fällen die *Calcinosis cutis* als eine selbständige Kollagenkrankheit auftritt.

Calcinosis cutis und Dermatomyositis. NAEGELI erwähnt die *Dermatomyositis*, im Gegensatz zur Sklerodermie, nicht als eine Vorerkrankung der *Calcinosis*. Erst 2 Jahre später, im Jahre 1934, erkannte RUDOLPH diesen Zusammenhang. Er berichtete einen eigenen Fall und wies auf mehrere in der Literatur berichtete ähnliche Fälle hin, die wohl auch eine *Dermatomyositis* als Vorerkrankung gehabt hatten, da zuerst eine fieberhafte Krankheit bestand, die von Muskelschwäche und nach längerer Zeit von Calciumablagerungen gefolgt war (CRAIG und LYALL; WILENS und DERBY; SKOSSOGORENKO; MORSE; KENNEDY). Seitdem ist das Vorkommen von *Calcinosis cutis* in der Folge einer *Dermatomyositis* häufig mit-

geteilt worden: HECHT beobachtete das Bestehen einer Calcinosis bei vier von fünf Patienten mit Dermatomyositis, O'LEARY und WAISMAN bei fünf unter 40, SHEARD bei vier unter 25, WEDGWOOD u. Mitarb. bei sieben unter 26 und SPAHR und BRENN bei drei unter sieben Patienten. Während bei manchen dieser Fälle die Calcinosis das klinische Bild beherrschte, bildete sie bei anderen nur einen Nebenfund. Eine Calcinosis scheint sich besonders bei chronisch verlaufenden, zu Poikiloderma neigenden Fällen von Dermatomyositis zu entwickeln (MARCUS und WOOLRIDGE; SILVA u. Mitarb.; WISKEMANN).

Den Verlauf der Erkrankung kann man nach SPAHR und BRENN folgendermaßen schematisieren: In der ersten Phase ist die Dermatomyositis aktiv und zeigt einen schubweisen Verlauf. 1—3 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome entstehen als zweite Phase diffuse Verkalkungen, die oft zuerst zufällig bei einer Röntgenkontrolle entdeckt werden (Abb. 91). Während mehrerer Jahre nehmen die Verkalkungen (Abb. 92) zu. Die durch die Dermatomyositis hervorgerufenen Gelenkankylosen und die Muskelretraktion erreichen ihr Maximum. Der Patient ist stark behindert. Die Kalkmassen sind überall zu palpieren und werden zum Teil durch die Haut ausgestoßen. Die entzündliche Komponente der Krankheit ist jetzt aber verschwunden; es bestehen keine erhöhte Temperatur mehr und auch keine Schmerzen. Als dritte Phase, die mehrere Jahre beanspruchen kann, erfolgt die Rückbildung der Kalkablagerungen (Abb. 93) und die klinische Besserung. Ein vollständiges Verschwinden der Verkalkungen kommt allerdings nur selten vor. Auch bleiben die Muskeln mehr oder weniger atrophisch.

Die Prognose der Dermatomyositis mit Calcinosis ist nicht schlechter als die der Dermatomyositis im allgemeinen (SPAHR und BRENN) und vielleicht sogar besser, da Kalkablagerungen seltener bei den aku-

ten, oft tödlich verlaufenden Fällen und häufiger bei den mildereren, chronisch verlaufenden Fällen auftreten. Trotzdem sind mehrere Todesfälle berichtet worden (ROTHSTEIN und WELT; HECHT, 4. Fall; SPAHR und BRENN, 3. Fall).

Stoffwechseluntersuchungen bei Calcinosis. In den dreißiger Jahren, als noch diskutiert wurde, ob die Calcinosis cutis Ausdruck einer lokalen Gewebsschädigung oder einer allgemeinen Calciumstoffwechselstörung sei, wurden verschiedentlich Calciumstoffwechselbilanz-Untersuchungen durchgeführt. Diese ergaben unterschiedliche Resultate, indem einige Male normale Verhältnisse gefunden wurden (FRIEDLÄNDER; SALVESEN und BÖE), während in manchen Fällen eine

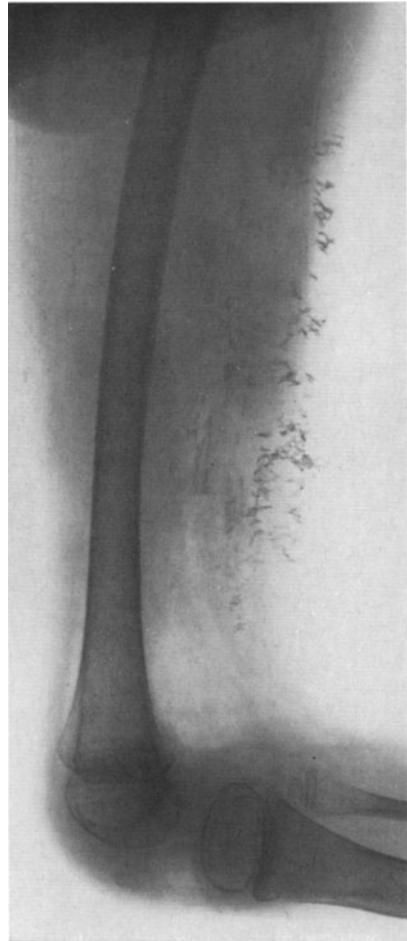


Abb. 91. *Calcinosis cutis bei Dermatomyositis.* Oberschenkel, seitlich. Unregelmäßige Verkalkungen in der Subcutis sowie streifige Kalkablagerungen in den Muskelinterstitien. [SPAHR, A., u. H. BRENN: *Helv. paediat. Acta* 12, 48 (1957), Abb. 3]

Calciumretention festgestellt wurde (BAUER u. Mitarb.; BROOKS) und in anderen Fällen eine vermehrte Ausscheidung (FORESTER und SWANSON; SHELDON). Es ist wohl jetzt die allgemeine Ansicht (WHEELER u. Mitarb.; PETERS u. Mitarb.), daß irgendwelche Bilanzstörungen sekundärer Natur sind. Es ist ja zu erwarten, daß eine Calciumretention während solcher Perioden stattfindet, in denen sich die Calciumablagerungen bilden. Wenn diese sich zurückbilden, kann es zu einer negativen Calciumbilanz kommen.

Histologie. Die zu NÄGELI'S Zeit noch diskutierte Frage, ob sich das Calcium in normalem oder geschädigtem Gewebe ablagere, ist wohl jetzt allgemein zu-



Abb. 92. *Calcinosis cutis* bei *Dermatomyositis*. Maximum der Kalkablagerung im Alter von 8 Jahren. [SPAHR, A., u. H. BRENN: *Helv. paediat. Acta* 12, 48 (1957), Abb. 8a]

gunsten der letzteren Ansicht entschieden worden. Viel Bedeutung wurde lange Zeit der von BAUER u. Mitarb. gemachten Beobachtung geschenkt, daß in ihrem Falle die ersten Veränderungen aus Ablagerungen von feinen Kalkkörnern an der Peripherie normaler Fettzellen im subcutanen Gewebe bestehe. Dazu sei bemerkt, daß die von WILENS und DERBY veröffentlichte klinische Beschreibung dieses Falles eindeutig ergibt, daß hier der *Calcinosis* eine *Dermatomyositis* voranging. In einer ausführlichen histologischen Untersuchung, im Jahre 1932 veröffentlicht, kamen WEISSENBACH, BASCH und BASCH zu dem Ergebnis, daß degenerative und sklerotische Gewebsveränderungen den Kalkablagerungen stets vorausgingen. Auch PONHOLD fand bei einer mit *Dermatomyositis* verbundenen *Calcinosis* in der Haut, weit von den

Kalkeinlagerungen entfernt, Aufquellen einzelner kollagener Bindegewebsfasern und, als erstes Zeichen der Verkalkung, Kalkanlagerung an fragmentierte elastische Fasern. Auch waren degenerative Veränderungen an den Gefäßen vorhanden.

Sektionsbefunde durch ROTHSTEIN und WELT in einem mit *Dermatomyositis* einhergehenden Fall von *Calcinosis universalis* ergaben keine Calciumablagerungen in den Muskelfasern, sondern nur im dazwischenliegenden Bindegewebe und auch nicht in den Sehnen, sondern nur in den Sehnenscheiden.

Vorgang der Kalkablagerung, GOMORI, der den Zusammenhang zwischen Calciumablagerung und Phosphatase-Aktivität untersuchte, fand, daß in erst kürzlich nekrotisch gewordenem Gewebe, z. B. in tuberkulösen Lymphknoten, eine Verkalkung, genau so wie im Knochen, immer mit alkalischer Phosphatase-Aktivität verbunden ist; denn er beobachtete bei histochemischen Untersuchungen stets eine intensive Darstellung von alkalischer Phosphatase. Im Gegensatz dazu fand er, daß Verkalkung in sklerotischem, hyalinen Bindegewebe ohne

alkalische Phosphatase-Aktivität vor sich ging. GOMORI glaubte, daß sich in sklerotischem Bindegewebe ein Protein befindet, das eine höhere Dissoziationskonstante für Calcium besitzt als die Plasmaproteine, so daß sich dort eine höhere lokale Konzentration von Calcium-Ionen befindet als im Blutserum bei gleichem Gehalt an Gesamtcalcium. Dadurch ist das Produkt $[Ca^{++}] \times [PO_4^{--}]$ über den Lösungspunkt hinaus erhöht und es kommt zu Ablagerungen von Calciumphosphat. Viele Autoren vertreten allerdings auch heute noch die schon von NÄGELI erwähnte Theorie, nach welcher der Grund für Kalkablagerungen in geschädigtem Gewebe darin liegt, daß in diesem wegen Darniederliegen vitaler Tätigkeit ein niedrigerer Kohlensäuregehalt besteht als in normalem Gewebe und so weniger Calcium- und Phosphat-Ionen in Lösung gehalten werden können (WHEELER u. Mitarb.).

Chemische Untersuchungen der Calciumablagerungen lagen schon zu NÄGELIS Zeiten reichlich vor. Auch spätere Untersuchungen (BAUER u. Mitarb.; ROTHSTEIN und WELT) haben ergeben, daß das Verhältnis von Calcium zu Phosphor und von Calciumphosphat zu Calciumcarbonat dem im normalen Knochen entspricht. Ferner haben kristallographische Untersuchungen mittels Röntgendiffraktion ergeben, daß die Kalkablagerungen Apatitbildung zeigen, genau so wie normaler Knochen (ZELLWEGER; CORNBLEET u. Mitarb.).



Abb. 93. *Calcinosis cutis bei Dermatomyositis*. Derselbe Patient wie in Abb. 92. Kontrolle im Alter von 12 Jahren. Verkalkungen weitgehend verschwunden. [SPAHR, A., u. H. BRENN: *Helv. paediat. Acta* **12**, 48 (1957), Abb. 8b]

Behandlung. Tritt die Calcinosis cutis in Zusammenhang mit einer Dermatomyositis auf, so haben Corticosteroide eine gewisse Wirksamkeit gegen die Dermatomyositis. Auf die Kalkablagerungen haben sie gewöhnlich keinen Einfluß, wie SILVA u. Mitarb., WISKEMANN sowie SPAHR und BRENN feststellten. Allerdings beobachteten DEBRÉ u. Mitarb. bei der Behandlung eines Falles von Dermatomyositis und Calcinosis cutis mit ACTH nicht nur eine günstige Beeinflussung der Dermatomyositis, sondern auch ein Verschwinden aller Kalkablagerungen. BRIGGS und ILLINGWORTH beobachteten ebenfalls bei einem Fall von Dermatomyositis und Calcinosis cutis von kurzer Dauer ein Verschwinden der Verkalkungen im Verlauf der Behandlung mit ACTH. Bei einem zweiten Fall dagegen, bei dem die Verkalkungen schon seit 9 Jahren zugegen waren, wurde keine Besserung erreicht.

In Fällen mit inaktiver Dermatomyositis und Calcinosis universalis, bei denen oft starke Muskelatrophie besteht, ist physikalische Therapie von großer Bedeutung (SPAHR und BRENN).

III. Dystrophische Kalkablagerungen

Die dystrophischen Verkalkungen bilden, wie schon NAEGELI feststellte, weit-aus die umfangreichste der drei Formen der pathologischen Verkalkungen. Sie umfassen ein durchaus heterogenes Material.

NAEGELI besprach in seiner Abhandlung besonders die Kalkablagerung in Tumoren. Er stellte fest, daß Verkalkungen vornehmlich in benignen Geschwülsten vorkommen, z. B. in Atheromen, Angiomen und Lipomen, am häufigsten aber im sog. verkalkten Epitheliom von Malherbe, welches er ausführlich beschrieb. Sodann erwähnte NAEGELI Phlebolithen, die er als verkalkte organisierte Thromben ansah, und Kalkablagerungen im Granulationsgewebe chronischer Hautkrankheiten wie Tuberkulose und in Narben.

Schon NAEGELI stellte fest, daß „nicht jeder Vertreter der dystrophischen Verkalkung Gegenstand einer eingehenden Darstellung bilden kann“. Es seien daher nur einige Formen der Verkalkung erwähnt, die von besonderem Interesse sind und von NAEGELI nicht erwähnt wurden.

1. Calcinosis subcutanea postphlebitica

Obwohl schon vorher vereinzelte Fälle dieses Krankheitsbildes veröffentlicht worden waren (RACHOLD; WENDLBERGER; GOUGEROT und TABERNAT), wurde es

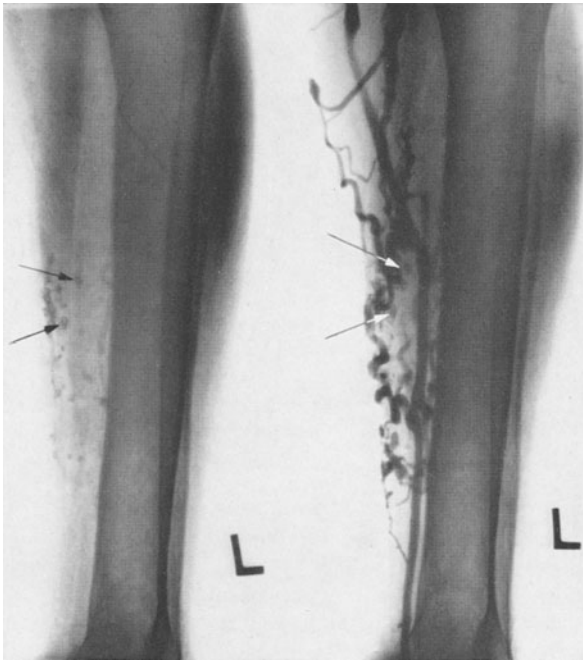


Abb. 94. *Calcinosis subcutanea postphlebitica*. Links Leeraufnahme, rechts Phlebogramm. Das Phlebogramm löscht die meisten Kalkschatten aus, die demnach Phlebolithen darstellen. Einzelne Schatten (mit Pfeilen bezeichnet) bleiben jedoch bestehen und stellen daher extravasale Kalkablagerungen dar. [LINDNER, B.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) 196, 403 (1953), Abb. 6]

doch erst von LINDNER 1952 und 1953 eingehend beschrieben. LINDNER stellte fest, daß subcutane Kalkablagerungen bei dem varicösen Symptomenkomplex gar nicht selten sind. Bisher sind alle Fälle bei Frauen beschrieben worden.

LINDNER fand bei 20 Frauen neben den bekannten Zeichen der postphlebitischen Stauung wie Varicen, Ulcerationen, Dermatitis und Pigmentation, Kalkablagerungen vorwiegend an der Medianseite des Unterschenkels, bei stärkerem Befall aber auch an anderen Stellen, immer jedoch im engeren Quellgebiet der Vena saphena magna oder parva. In mehreren Fällen konnten die Kalkablagerungen palpatorisch nachgewiesen werden, in anderen aber nur mittels

Röntgenuntersuchung (Abb. 94). Wenn die Konkreme in der Bereich von Ulcerationen lagen, hatten die Ulcerationen meist ein fistulöses Aussehen mit unterminierten Rändern und die Konkreme konnten mit einer Sonde in der Tiefe wegen ihrer Härte festgestellt werden. Während gewöhnlich nur ein Ulcer oder höchstens einige Ulcera vorhanden sind, fanden sich im Falle GOUGEROT und TABERNAT

zahlreiche kleine Ulcera, alle mit Konkrementen am Grund. In WENDLBERGERS Fall traten aus einem recht großen Ulcus cruris gelegentlich spontan harte Körner von Kalk heraus. Bei dem von RACHOLD beschriebenen Patienten ergab die histologische Untersuchung nicht nur Kalkablagerung, sondern auch metaplastische Knochenbildung.

Röntgenbilder zeigen disseminierte kalkdichte Schatten. Jedoch kann man allein auf Grund der Schattenanordnung nicht entscheiden, ob es sich um Phlebolithen, Verkalkungen der Venenwände oder subcutane Kalkablagerungen handelt. Für diesen Zweck sind phlebographische Untersuchungen nötig. LINDNER fand in den meisten Fällen auf diese Weise sowohl venengebundene als auch extravasal gelegene Kalkablagerungen.

In der Behandlung von Ulcerationen, die durch Kalkkonkremente hervorgerufen oder unterhalten sind, kann wohl nur die operative Entfernung der Konkremeente Heilung herbeiführen. LINDNER schlägt daher vor, daß bei postphlebitischen Ulcerationen routinemäßig Röntgenuntersuchungen für das Vorhandensein von Kalkkonkrementen durchgeführt werden, damit solche nicht übersehen werden.

2. Solitäre nodulöse Calcinosis

WINER veröffentlichte 1952 drei Fälle und STEIGLEDER und ELSCHNER 1957 zwei Fälle, die in dieses Gebiet fallen. Wegen des unzureichenden Materials steht noch nicht fest, ob es sich hier um eine neue Krankheitseinheit handelt.

Bei den drei von WINER veröffentlichten Fällen handelte es sich um Kinder im Alter von 10—28 Monaten, bei denen die solitären Herde, 3—4 mm im Durchmesser, seit Geburt vorhanden waren. Sie befanden sich einmal am Nagelwall des rechten Mittelfingers, einmal an der Fußsohle und einmal am Knie. Klinisch wurde an ein Xanthom, an eine Verruca oder eine Cyste gedacht. Histologisch fanden sich Kalkablagerungen. WINER vermutet, daß es sich bei diesen Fällen um Schweißdrüsenhamartome handele mit Verkalkung des cystischen Inhaltes und Absorbierung der Epithelbekleidung.

STEIGLEDER und ELSCHNER beschrieben zwei Fälle bei Erwachsenen. Bei dem einen Patienten fand sich ein ovaler, gelblichweißer, 7 mm großer Herd an der rechten Wange. Bei dem anderen Patienten bestand eine weißliche Einlagerung an der Radialseite des Fingernagels des linken Mittelfingers. Diese hatte sich im Anschluß an eine Verletzung gebildet und letztthin manchmal eine körnige, bröckelige Masse entleert. Das histologische Bild war dasselbe wie bei den von WINER beschriebenen Fällen.

3. Kalkablagerung bei Pseudoxanthoma elasticum

Kalkablagerungen an den degenerierten elastischen Fasern des Pseudoxanthoma elasticum, erstmalig im Jahre 1901 durch VON TANNENHAIN erwähnt, ist seitdem in mehreren Fällen mittels histologischer Färbungsmethoden, besonders mittels der Kossaschen Färbung, nachgewiesen worden (FINNERUD und NOMLAND).

Die Menge des in den Krankheitsherden vorhandenen Calciums wurde durch FINNERUD und NOMLAND sowie durch LOBITZ und OSTERBERG in je zwei Fällen bestimmt. Ihre Untersuchungen ergaben, daß die Krankheitsherde drei- bis fünfmal so viel Calcium enthielten wie die normale Haut der Patienten oder die Haut normaler Kontrollpersonen. Ferner zeigten LOBITZ und OSTERBERG mittels Mikroincineration von histologischen Schnitten und deren Betrachtung im Dunkelfeld mit einem Cardioid-Condensor, daß die starke Ansammlung von Asche im mittleren Corium aus Calcium (oder Magnesium) bestand.

GRÖNBLAD wies mittels Röntgenaufnahmen bei drei Fällen von Pseudoxanthoma elasticum Calciumablagerungen in den befallenen Hautgebieten nach. Die Calciumablagerungen erschienen im Röntgenbild entweder in feinverteilt diffuser, in streifenförmiger oder in wurmartig gewundener Anordnung.

4. Kalkablagerung beim Ehlers-Danlos-Syndrom

In manchen Fällen von Ehlers-Danlos-Syndrom finden sich neben den ge-läufigen Zeichen (Überdehnbarkeit der Haut, Überstreckbarkeit der Gelenke und Narbenbildung) an den Extremitäten zahlreiche derbe, frei bewegliche, subcutane Knoten, die gewöhnlich weniger als 1 cm groß sind. Histologische Untersuchung durch TOBIAS und durch WEBER und AITKEN hatten ergeben, daß diese aus Fettzellen bestanden, die von einer fibrösen Kapsel umschlossen waren. HOLT jedoch, der die Gelegenheit hatte, an einem wegen Osteochondrosarkom amputierten Bein viele dieser Knoten zu untersuchen, stellte fest, daß in seinem Falle die Mehrzahl dieser Knoten anstatt normaler Fettzellen nekrotische, teilweise verkalkte Fettzellen sowie einige Fremdkörperriesenzellen enthielten. Mittels Röntgenaufnahmen konnte er bei zwei Patienten in allen vier Extremitäten eine beträchtliche Zahl von subcutanen verkalkten Knoten darstellen.

F. Porphyrinen

Die Gruppe der Porphyrinen umfaßt eine Reihe von Erkrankungen, bei denen auf Grund eines angeborenen Stoffwechselfehlers eine übermäßige Ausscheidung von Porphyrinen, hauptsächlich von Uroporphyrin oder dessen Vorläufer Porphobilinogen, stattfindet. Man muß die Porphyrie strikt von der symptomatischen Koproporphyrinurie unterscheiden, bei der es sekundär zu einer anderen Krankheit zu einer vermehrten Ausscheidung von Koproporphyrin im Urin kommt.

Geschichtlicher Überblick

Chemie der Porphyrine. Der Ausdruck Porphyrin wurde von HOPPE-SEYLER geprägt als Bezeichnung für eine eisenfreie Substanz, die auftritt, wenn Blut mit konzentrierter Schwefelsäure versetzt wird. Er nannte diese Substanz Hämatoporphyrin. Sie wurde im Jahre 1888 von NENCKI und SIEBER kristallisiert. Obwohl schon vorher einige Fälle mit großen Mengen von Porphyrin im Urin bekannt geworden waren (ANDERSON; LINSER; EHRMANN), wurde das Krankheitsbild der Porphyrie doch zuerst eingehend 1911 von GÜNTHER studiert und zwar an dem berühmten Patienten Petry. GÜNTHER nannte die Krankheit Hämatoporphyrurie, obwohl er erkannte, daß spektroskopische Unterschiede bestanden zwischen dem „natürlichen Hämatoporphyrin“, das er bei dem Patienten Petry fand, und dem Hämatoporphyrin von HOPPE-SEYLER und NENCKI. HANS FISCHER isolierte im Jahre 1915 von dem Urin und Stuhl des Patienten Petry je ein Porphyrin. Er zeigte eindeutig, daß diese zwei Porphyrine von Hämatoporphyrin verschieden waren und daß das Hämatoporphyrin lediglich ein Kunstprodukt sei, das nicht natürlich vorkommt. Das Porphyrin, das er ausschließlich im Urin fand, nannte er Uroporphyrin, das andere, das zwar hauptsächlich im Stuhl, in kleinen Mengen aber auch im Urin vorhanden war, nannte er Koproporphyrin. Während Koproporphyrin allgemein im Urin gefunden wurde, ist Uroporphyrin erst viele Jahre später im Stuhl eines Patienten mit Porphyrie von SCHWARTZ und WATSON (1941) nachgewiesen worden. FISCHER (1924) konnte ferner zeigen, daß die Anordnung der Seitenketten in dem Uro- und Koproporphyrin, das der Patient Petry ausschied, eine andere war als im Protoporphyrin, das im Hämoglobin-Molekül zugegen ist. Während die Anordnung der Seitenketten im Falle Petry symmetrisch war (Typ I Isomer), war deren Anordnung im Protoporphyrin asymmetrisch (Typ III Isomer). FISCHER konnte nachweisen, daß ein Umwechsell von einem Isomer zu dem anderen nicht vorkam und sprach daher von einem „Dualismus der Porphyrine“.

Später stellte sich heraus, daß die bei der Porphyrie ausgeschiedenen Porphyrine nicht immer vom Typ I waren. VAN DEN BERGH u. Mitarb. waren die ersten, die im Jahre 1928 in Fällen, die heute als *Porphyria cutanea tarda* angesehen werden, Koproporphyrin III feststellten. Sodann isolierten WALDENSTRÖM u. Mitarb. (1935, 1937) eine Substanz vom Urin von Patienten mit intermittierend-akuter Porphyrie, die sie als Uroporphyrin III ansahen. Es hat sich jedoch seitdem auf Grund von papierchromatographischen Untersuchungen ergeben, daß dieses sog. Waldenström-Uroporphyrin, das ein Komplex von Zink mit Porphyrin darstellt, hauptsächlich aus Uroporphyrin I (mit 8 Carboxylgruppen) besteht, daneben aber auch kleinere Mengen eines Typ III-Porphyrins enthält, das nur sieben Carboxylgruppen enthält und somit kein Uroporphyrin ist (GRINSTEIN, SCHWARTZ und WATSON; NICHOLAS). Das Vorkommen von Uroporphyrin III beim Menschen ist nicht bewiesen (NICHOLAS).

Papierchromatographische und papierelektrophoretische Untersuchungen (s. Analytische Methoden) haben ferner ergeben, daß bei den verschiedenen Formen der Porphyrie außer Uroporphyrin (mit acht Carboxylgruppen) Koproporphyrin (mit vier Carboxylgruppen), Protoporphyrin (mit zwei Carboxylgruppen), Porphobilinogen (mit einer Carboxylgruppe) und Heptacarboxylporphyrin im Waldenström-Porphyrin (mit sieben Carboxylgruppen), auch Porphyrine mit sechs, fünf und drei Carboxylgruppen in kleinen Mengen vorkommen können (NICHOLAS und RIMINGTON 1951).

Einteilung der Porphyrie. GÜNTHERS Einteilung der Porphyrie in drei Formen, die er im Jahre 1922 vornahm, hat auch heute noch eine gewisse Gültigkeit. Er unterschied eine akute, eine kongenitale und eine chronische Form. Die akute Form entspricht der heutigen intermittierend-akuten Porphyrie, die kongenitale Form der heutigen Porphyria erythropoetica und die chronische Form der heutigen Porphyria cutanea tarda. Eine strenge Unterscheidung zwischen der „kongenitalen“ und „chronischen“ Porphyrie wurde allerdings nicht immer eingehalten; und von manchen Autoren, wie z. B. TURNER und OBERMAYER (1938), wurde eine solche Abtrennung sogar als „willkürlich und unnötig“ verworfen. Erst die Untersuchungen von SCHMID, SCHWARTZ und WATSON (1953, 1954) ergaben, daß bei der kongenitalen Form die abnorme Porphyrinbildung in sich entwickelnden Erythrocyten im Knochenmark vor sich geht, während bei den anderen Formen die abnorme Bildung von Porphyrin und Porphobilinogen in der Leber stattfindet. Diese Beobachtung gab Anlaß zu einer scharfen Trennung zwischen der Porphyria erythropoetica, der früheren kongenitalen Porphyrie, und der Porphyria hepatica, der sowohl die intermittierend-akute Porphyrie als auch die chronische Porphyrie zugeteilt wurden. Die chronische Porphyrie wurde von WALDENSTRÖM (1937) zu Porphyria cutanea tarda umbenannt.

Eine vierte Form von Porphyrie wurde erstmalig im Jahre 1924 von THIELE beschrieben. Sie wird heute meistens als kombinierte Porphyrie bezeichnet. Diese Form vereint Lichtsensibilität mit abdominellen oder neurologischen Symptomen. Die Mehrzahl der Autoren stimmt zwar mit WATSON (1954) überein, daß es sich hierbei um eine gemischte oder Kombinationsform der hepatischen Porphyrie handelt, die Symptome der intermittierend-akuten Porphyrie und der Porphyria cutanea tarda vereint. Andererseits sehen RIMINGTON wie auch WALDENSTRÖM (1957) darin eine selbständige Form der hepatischen Porphyrie und haben ihr, wegen der starken Ausscheidung von Protoporphyrin und Koproporphyrin, die während der Remissionen im Stuhl stattfindet, den Namen Protokoproporphrie gegeben.

Beschreibung der Porphyrie im Jadassohnschen Handbuch. Zwar ist die Porphyrie als solche im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten nicht beschrieben worden, doch haben BERING und BARNEWITZ die Hauterscheinungen der Hydroa vacciniiformia eingehend beschrieben und dabei auf die Rolle des Porphyrine hingewiesen. Obwohl diese Autoren feststellten, daß nur bei 17,5% der in der Literatur beschriebenen Fälle von Hydroa vacciniiformia eine „Hämatoporphyrinurie“ bestand, glaubten sie doch, daß dem Porphyrin eine ausschlaggebende Rolle für die Genese der Hydroa vacciniiformia zukäme, und zwar wegen der experimentell begründeten photosensibilisierenden Eigenschaft des Porphyrins. Dabei beziehen sich BERING und BARNEWITZ auf die Tierversuche von HAUSMANN und den Eigenversuch von MEYER-BETZ, bei denen die Injektion von Hämatoporphyrin starke Lichtsensibilisierung hervorrief. Sie geben fernerhin der Meinung Ausdruck, daß, da in den meisten Fällen die Untersuchung für Porphyrine mit ungenügenden Mitteln durchgeführt worden war, deren Nichtauffinden nicht beweiskräftig sei.

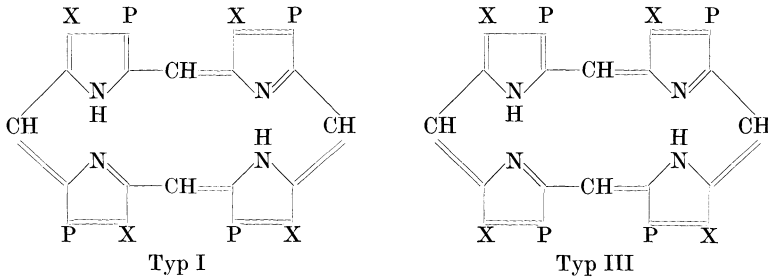
BERING und BARNEWITZ wiesen darauf hin, daß BAZIN im Jahre 1862 die Hydroa vacciniiformia zum ersten Male beschrieben habe, daß ANDERSON 1898 erstmalig „Hämatoporphyrin“ im Harn dabei nachgewiesen habe und daß EHRMANN (1909) als erster das „Hämatoporphyrin“ als Ursache für die Überempfindlichkeit der Haut gegen ultraviolette Strahlen bei der Hydroa vacciniiformia ansah.

Heutige Auffassung bezüglich Hydroa vacciniiformia. Die Annahme von BERING und BARNEWITZ, daß mit besseren Untersuchungsmethoden schließlich bei allen Fällen von Hydroa vacciniiformia Porphyrine nachgewiesen würden, hat sich nicht bestätigt. Vielmehr stellt die Hydroa vacciniiformia keine Krankheitseinheit dar (GOTTRON und ELLINGER 1931; WULF; MICHELSON). Ein sehr kleiner Prozentsatz der Fälle stellt Porphyria erythropoetica dar, ein größerer Porphyria cutanea tarda, während der größte Teil der Fälle als polymorphe Lichtdermatosen nicht mit einer Störung des Porphyrinstoffwechsels verbunden ist. Es erscheint daher angebracht, die Bezeichnung Hydroa vacciniiformia (oder aestivalis) nur als einen deskriptiven Ausdruck, nicht aber als Diagnose zu verwenden.

Chemie der Porphyrine

Porphyrine sind cyclische Tetrapyrrole, bei denen vier Pyrrolringe durch vier Methinbrücken (=CH—) verbunden sind. Sie unterscheiden sich durch die Art

der Seitenketten, die den Pyrrolringen anhängen. Die Anordnung der Seitenketten im Verhältnis zueinander bringt verschiedene isomere Konfigurationen hervor. Koproporphyrin und Uroporphyrin haben nur je zwei Arten von Seitenketten: Koproporphyrin enthält vier Methyl- und vier Propionsäurereste und hat somit vier Carboxylgruppen, während Uroporphyrin vier Essigsäure- und vier Propionsäurereste enthält und somit acht Carboxylgruppen hat. Bei Koproporphyrin und Uroporphyrin sind theoretisch je vier Isomere möglich, Typ I—IV, aber nur Typ I und III kommen in der Natur vor. Die Anordnung der Seitenketten ist beim Typ I symmetrisch, beim Typ III dagegen unsymmetrisch (s. chemische Formeln). Protoporphyrin, das sich mit einem Atom Eisen zu Häm in verbindet



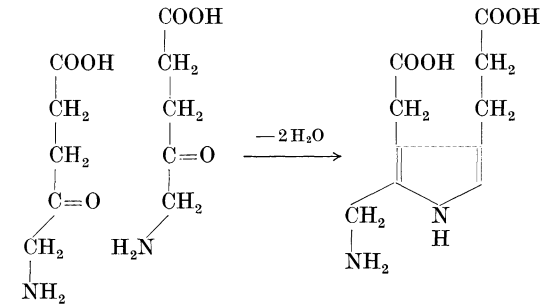
P (in Uroporphyrin und Koproporphyrin)
 X (in Koproporphyrin)
 X (in Uroporphyrin)

Propionsäurerest $\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$
 Methylrest CH_3
 Essigsäurerest $\text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$

Chemische Formeln von Kopro- und Uroporphyrin

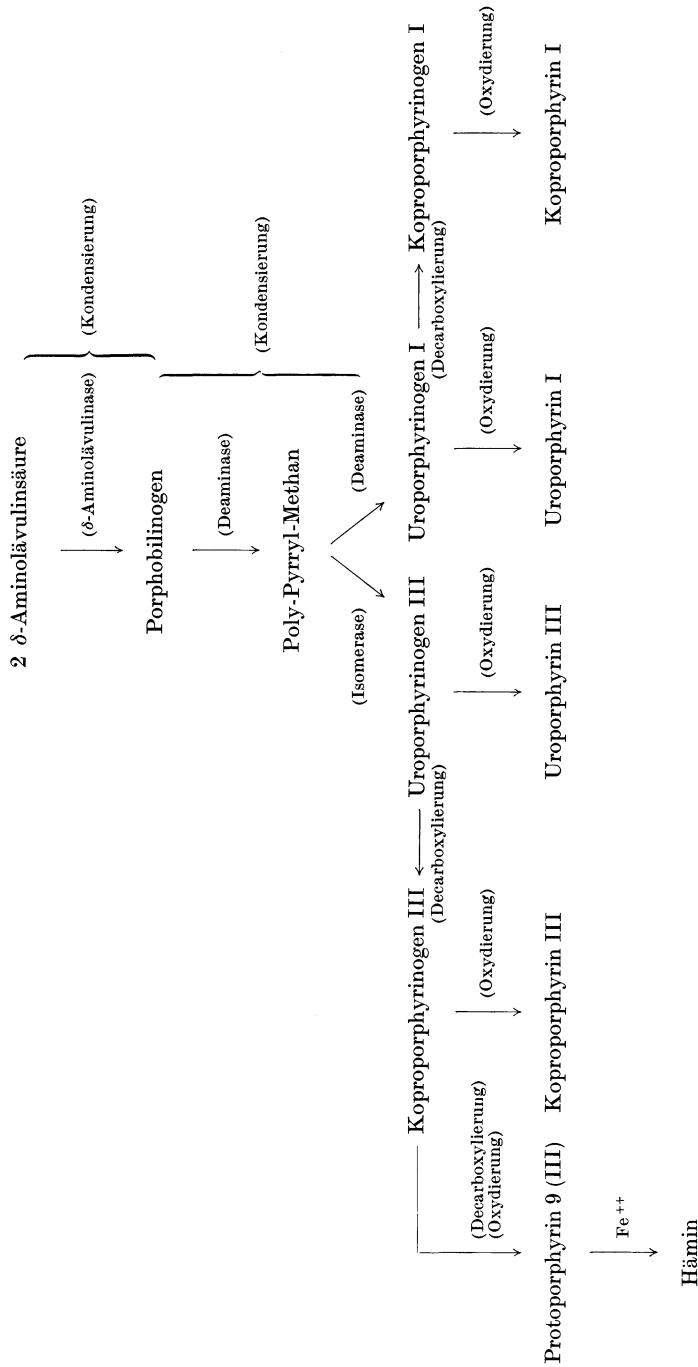
und dann in Verbindung mit Eiweiß Hämoglobin bildet, hat, im Gegensatz zu Kopro- und Uroporphyrin, drei Arten von Seitenketten, nämlich zwei Vinyl-, zwei Methyl- und vier Propionsäurereste und kann theoretisch 15 Isomere bilden. Das im Hämoglobin enthaltene Protoporphyrin 9 ist vom Typ III, der einzige Typ, der natürlich vorkommt.

Biosynthese der Porphyrine. Das Monopyrrol Porphobilinogen ist die Mutter-substanz aller Porphyrine im Körper. Seine Bildung ist eingehend mit Hilfe von radioaktiven Isotopen untersucht worden. GRAY und NEUBERGER wiesen 1949 nach, daß Glykokoll den gesamten Stickstoff für die Porphyrine liefert. SHEMIN, RUSSELL und ABRAMSKY fanden, daß in einer Reihenfolge von Reaktionen, dem sog. Succinat-Glykokoll-Cyclus, sich Bernsteinsäure an dem α -Kohlenstoffatom von Glykokoll kondensiert, um α -Amino- β -keto-Adipinsäure zu bilden. Durch Decarboxylierung bildet sich daraus δ -Aminolävulinsäure.



Bildung von Porphobilinogen

Tabelle 2. *Schema der Porphyrinsynthese.* [Nach GRANICK, S., u. D. MAUZERALL: J. Biol. Chem. **232**, 1119 (1958), Abb. 13]



Zwei Moleküle von δ -Aminolävulinsäure bilden mittels Kondensierung Porphobilinogen. GIBSON u. Mitarb. haben ein Enzym (δ -Aminolävulinase) von der Leber isoliert, das je zwei δ -Aminolävulinsäure-Moleküle unter Entzug von zwei

Molekülen Wasser zu Porphobilinogen umwandelt. GRANICK und VAN DEN SCHRIECK waren in der Lage, mit Hilfe einer Lebersuspension aus δ -Aminolävulin säure fluoreszierende Porphyrine herzustellen und haben so die wichtige Rolle der Leber in der Synthese des Porphobilinogens bewiesen.

Bezüglich der Bildung der Porphyrine aus Porphobilinogen herrschte für einige Zeit die Anschauung vor, daß im normalen Organismus Uroporphyrin das zuerst synthetisierte Porphyrin sei, von dem sich durch Decarboxylierung der vier Essigsäuregruppen Koproporphyrin bilde und weiterhin durch Decarboxylierung und Oxydierung der zwei Propionsäuregruppen Protoporphyrin (SHEMIN, LONDON und RITTENBERG). Das Vorhandensein von großen Mengen von Uro- und Koproporphyrin bei der Porphyrie wurde als eine fermentative Störung der Decarboxylierung erklärt. Jedoch haben Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen keinen Anhalt dafür gegeben, daß Uroporphyrin und Koproporphyrin Vorläufer von Protoporphyrin sind (ALDRICH u. Mitarb. 1955). Zum Beispiel konnte bei Experimenten mit Rattenleberbrei nicht nachgewiesen werden, daß markiertes Uroporphyrin oder Koproporphyrin in Protoporphyrin eingebaut wurde (SCHWARTZ).

Untersuchungen von GRANICK, GRANICK und MAUZERALL, MAUZERALL und GRANICK, sowie von BOGORAD haben nun ergeben, daß Porphyrinogene die Zwischenstufen in der Biosynthese der Porphyrine darstellen. Die Porphyrinogene sind farblose, reduzierte Porphyrine, die sechs zusätzliche Wasserstoffatome enthalten. Verschiedene Fermente wandeln δ -Aminolävulin säure zu Porphobilinogen und Porphobilinogen zu Uroporphyrinogen I bzw. zu Uroporphyrinogen III um, und danach diese zu Koproporphyrinogen I bzw. zu Koproporphyrinogen III. Die Porphyrinogene werden dann zu den verschiedenen Porphyrinen oxydiert (s. Tabelle 2). Die Umwandlung von Porphobilinogen zu Uroporphyrinogen I und III, die eine Kondensierung von vier Molekülen Porphobilinogen darstellt, wird durch das Ferment Porphobilinogen-Deaminase eingeleitet, bis ein Di- oder Tripyrrol entsteht. Weitere Einwirkung der Deaminase führt zur Bildung von Uroporphyrinogen I, Einwirkung eines zweiten Fermentes Porphobilinogen-Isomerase zur Bildung von Uroporphyrinogen III. Durch Decarboxylierung entstehen aus Uroporphyrinogen I Koproporphyrinogen I, und aus Uroporphyrinogen III Koproporphyrinogen III. Durch Oxydierung werden dann diese Porphyrinogene zu den respektiven Porphyrinen umgewandelt. Außerdem wird aus Koproporphyrinogen III durch Decarboxylierung und Oxydierung Protoporphyrin III gebildet.

Normalerweise werden recht große Mengen von Protoporphyrin im Körper hervorgebracht, da dieses mit einem Atom Eisen zu Häm in verbunden im Hämoglobin, im Myoglobin und in gewissen Zellfermenten (Cytochrome, Cytochromoxydase, Peroxydase, Katalase) vorkommt. So ist Protoporphyrin physiologisch von außerordentlicher Wichtigkeit. Die physiologische Rolle von Koproporphyrin und Uroporphyrin ist dagegen nicht klar, und es ist möglich, daß sie lediglich Nebenprodukte der Protoporphyrinsynthese darstellen (STICH).

Normale Porphyriausscheidung

Kleine Mengen von Porphyrinen werden regelmäßig in Urin und Stuhl ausgeschieden.

Urin. Die Menge von Koproporphyrin, die innerhalb 24 Std von normalen Erwachsenen ausgeschieden wird, beträgt nach den Untersuchungen, die WATSON, HAWKINSON, SCHWARTZ und SUTHERLAND an 53 Erwachsenen durchführten, zwischen 17 und 99 μg , im Durchschnitt 55 μg . Etwas größere Mengen stellte

ZELIGMAN (1946) fest, dessen Werte bei 15 Erwachsenen zwischen 51 und 193 μg lagen, mit einem Durchschnitt von 124 μg . Verschiedene Methoden der Analyse sind wohl für die Unterschiede verantwortlich. Die meisten Untersucher fanden, daß der größte Teil des Koproporphyrins, 60—80%, vom Typ I war (WATSON, HAWKINSON, SCHWARTZ und SUTHERLAND; WATSON und LARSON; RIMINGTON). Allerdings haben andere Untersucher ein Überwiegen von Koproporphyrin III festgestellt (ALDRICH u. Mitarb. 1955; COMFORT u. Mitarb.).

Während früher angenommen wurde, daß Uroporphyrin normalerweise nicht im Urin vorkomme, haben Untersuchungen mittels Papierchromatographie ergeben, daß kleine Mengen vorhanden sind (NICHOLAS und RIMINGTON 1951). Es ist sogar gelungen, aus dem Harn gesunder Menschen kleine Mengen von Uroporphyrin in kristalliner Form zu erhalten (SCHMID, SCHWARTZ und WATSON 1953).

Außer Kopro- und Uroporphyrin finden sich im normalen Urin auch kleine Mengen von Porphobilinogen (bis zu 1,0 mg per Liter) und δ -Aminolävulinsäure (bis zu 2,5 mg per Liter) (PETERS u. Mitarb.), sowie minimale Mengen von penta-, hexa- und heptacarboxylierten Porphyrinen (COMFORT u. Mitarb.).

Stuhl. Der Stuhl enthält normalerweise Koproporphyrin sowie Protoporphyrin, dessen Menge sehr von dem Gehalt der Nahrung an Fleisch abhängt. Der Porphyringehalt des Stuhles stammt, abgesehen von der Nahrung, von der Galle. Die tägliche Ausscheidung von Koproporphyrin in der Gallenflüssigkeit beträgt 200—300 μg . Es besteht hauptsächlich aus Koproporphyrin I (RIMINGTON).

Analytische Methoden

Für das Feststellen einer Porphyrie und für die Unterscheidung zwischen Uroporphyrin, Koproporphyrin und Porphobilinogen im Harn stehen verhältnismäßig einfache Methoden zur Verfügung, die in jedem klinischen Laboratorium ausgeführt werden können. Diese werden hier kurz dargelegt werden. Für die Identifizierung der Isomere und für quantitative Bestimmungen stehen komplizierte Methoden zur Verfügung, die nur kurz erwähnt werden.

1. *Nachweis der Porphyrine im Woodschen Licht.* Urin, der vermehrte Mengen von Uroporphyrin oder große Mengen Koproporphyrins enthält, fluoresciert mit einer rosaroten Farbe, wenn er im Dunkeln in die Nähe der Woodschen Lampe gehalten wird. Die Fluoreszenz ist am ausgesprochensten in frischem Urin (ZELIGMAN 1950). Bei der symptomatischen Koproporphyrinurie fällt die Untersuchung negativ aus, da hier die Konzentration von Koproporphyrin viel zu gering ist, um Fluoreszenz hervorzurufen.

2. *Unterscheidung zwischen Uroporphyrin und Koproporphyrin.* Urin wird mit Essigsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Da Koproporphyrin im Gegensatz zu Uroporphyrin ätherlöslich ist, geht es in die Ätherphase. Wenn die Wasserphase dann noch fluoresciert, handelt es sich um Uroporphyrin (BRUNSTING und MASON).

3. *Nachweis des Porphobilinogen (Watson-Schwartz-Test).* Bei der intermittierend-akuten Porphyrie und bei der kombinierten Porphyrie ist die Untersuchung für Porphobilinogen wichtig. Für den von WATSON und SCHWARTZ angegebenen Test werden je 1 cm^3 Urin und Ehrlichs Reagens in einem Reagenzglas gemischt. Dieser Mischung setzt man 2 cm^3 einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumacetat hinzu. Häufig entsteht Rotfärbung. Wenn die rötliche Mischung dann mit einigen Kubikzentimetern Chloroform geschüttelt wird und die Rotfärbung in das Chloroform übergeht, handelt es sich um Urobilinogen. Wenn jedoch die Rotfärbung in der wäßrigen Schicht bleibt, handelt es sich um Porphobilinogen.

4. *Nachweis des Porphobilinogen mittels Kochens.* Der Urin wird mit Essigsäure auf einen pH von 4—5 gebracht und dann in einem kochenden Wasserbad für 15 min erhitzt. Hierdurch wird das Porphobilinogen größtenteils zu Uroporphyrin I umgewandelt, so daß bei Bestrahlung mit der Woodschen Lampe Fluoreszenz stattfindet (SCHMID, SCHWARTZ und WATSON 1954). Das auf diese Weise gebildete Uroporphyrin kann auch spektroskopisch, chromatographisch usw. nachgewiesen werden (s. u.).

Von den komplizierteren analytischen Methoden seien einige kurz erwähnt. Vor deren Durchführung werden die Koproporphyrine und die Uroporphyrine getrennt vom Urin und Stuhl extrahiert. Für die Gewinnung der Koproporphyrine, die ätherlöslich sind, werden dem Urin erst Eisessig und dann Äther zugesetzt. Die Koproporphyrine werden dann aus dem Äther mittels Salzsäure extrahiert. Für die Gewinnung der Uroporphyrine, die ätherunlöslich sind und daher noch in dem ausgeätherten Harn vorhanden sind, wird dieser mit Bleiacetat

Tabelle 3. *Klinische und Laboratoriumsbefunde der Porphyrrie*

	Erythropoetische Porphyrrie	Hepatische Porphyrrie		
		intermittierend-akute Porphyrrie	Porphyria cutanea tarda	kombinierte Porphyrrie
Häufigkeit . . .	< 1 %	60—70 %	30—40 %	5 %
Häufigster Beginn . . .	frühe Kindheit	20.—40. Lebensjahr	40.—60. Lebensjahr	20.—40. Lebensjahr
Geschlecht . . .	gleich	60—70 % ♀	80 % ♂	gleich
Vererbung . . .	? recessiv	dominant	keine	gelegentlich dominant
Hauterscheinungen . . .	schwer mutilierende Blasenbildung	keine Hauterscheinungen	leicht vernarbende Blasenbildung	leicht vernarbende Blasenbildung; gelegentlich starkes Erythem und Ödem
Andere Symptome . . .	Erythrodon tie, Milzvergrößerung, hämolytische Anämie	Koliken, Nervenlähmungen, psychische Störungen	Leberfunktionsstörung, nur selten Lebercirrhose	Koliken (häufig), gelegentlich mit Gelbsucht, Nervenlähmungen (selten), psychische Störungen (selten)
Verlauf	körperliche Unterentwicklung; Tod oft im mittleren Alter durch hämolytische Anämie	Mortalität 50 bis 60 %; Tod während Anfällen, besonders durch Atemlähmung	fast stets gute Prognose; selten Tod durch Lebercirrhose	Mortalität geringer als bei intermittierend-akuter Porphyrrie
Pathogenese . . .	fehlerhafte Synthese von Hämoglobin in einem Teil der Normoblasten im Knochenmark	Störung der Porphyrinsynthese in Leber mit Bildung großer Mengen von Porphobilinogen und gewöhnlich nur kleiner Mengen von Porphyrinen	Störung der Porphyrinsynthese in Leber mit Bildung großer Mengen von Porphyrinen	vermehrte Bildung von Proto- und Koproporphyrin in Leber; Ausscheidung von Porphyrinen im Stuhl während Remissionen, im Urin während aktiver Phase
Urinfarbe	ständig rot	gelegentlich normale Farbe mit Dunkeln erst beim Stehen	fast immer rot	rot in aktiver Phase
Urin	Uroporphyrin I	Porphobilinogen, Waldenström-Porphyrin, Koproporphyrin I und III	Waldenström-Porphyrin, Koproporphyrin I und III	gewöhnlich nur in aktiver Phase: Waldenström-Porphyrin, Koproporphyrin I und III, gelegentlich Porphobilinogen
Stuhl	Koproporphyrin I	Uroporphyrin I, Koproporphyrin I und III	Uroporphyrin I, Koproporphyrin I und III	hauptsächlich während Remissionen: Koproporphyrin, Koproporphyrin I und III

Tabelle 3. (Fortsetzung)

	Erythropoetische Porphyrie	Hepatische Porphyrie		
		intermittierend-akute Porphyrie	Porphyria cutanea tarda	kombinierte Porphyrie
Serum . . .	Uroporphyrin I	gelegentlich Uroporphyrin I	selten Uroporphyrin I	während aktiver Phase oft Protoporphyrin, Uroporphyrin und Koproporphyrin
Knochenmarkporphyrine	fluoreszierende Normoblasten	normal	normal	normal
Leberporphyrine	kleine Mengen von Porphyrinen	große Mengen, hauptsächlich Porphobilinogen	große Mengen von Porphyrinen	große Mengen von Porphyrinen, bei schweren Anfällen auch Porphobilinogen
Behandlung .	Splenektomie bei hämolytischer Anämie	Chlorpromazin, BAL oder Versenat	BAL	BAL oder Versenat

versetzt. Die Uroporphyrine werden an das Bleiacetat adsorbiert und von diesem mittels Salzsäure extrahiert (LEONHARDI und BAIER).

Fluorimetrische Messungen. Messungen der Intensität der Fluoreszenz in einem Photofluorimeter und Vergleich mit der Intensität der Fluoreszenz einer bekannten Konzentration von Porphyrin (meistens Hämatoporphyrin) stellt die am meisten gebrauchte Methode für die quantitative Bestimmung der Porphyrine dar (DILLAHA und HICKLIN).

Spektroskopische Messungen. Die Porphyrine haben charakteristische Absorptionsspektren. Obwohl eine Unterscheidung der Isomere auf diese Weise nicht möglich ist, kann doch festgestellt werden, ob das Uroporphyrin frei vorhanden ist (wie bei der erythropoetischen Porphyrie) oder als Zink-Komplex (wie gewöhnlich bei der hepatischen Porphyrie). Durch graduelle Verdünnung, bis die Absorptionsstreifen verschwinden, ist eine einfache, wenn auch nur annähernd quantitative Bestimmung möglich (LAGEDER; ZELIGMAN 1946).

Esterschmelzpunktbestimmungen. Diese Methode wird für die Bestimmung der Isomere angewandt (NICHOLAS und RIMINGTON 1953).

Adsorptionschromatographie. Für die Gewinnung größerer Mengen von Porphyrinen, wie sie für chemische Untersuchungen nötig sind, eignet sich die Adsorptionschromatographie in Chromatographiesäulen. Hierbei fand NICHOLAS, daß Magnesiumoxyd wohl das beste Adsorptionsmaterial ist. Die einzelnen Porphyrine erscheinen beim Herauswaschen zu verschiedenen Zeiten, zuerst das Uroporphyrin.

Papierchromatographie. Nach Extraktion der Porphyrine mittels Adsorptionschromatographie können diese mittels Papierchromatographie untersucht werden. Die Wanderungsgeschwindigkeit (R_f -Werte) der freien Porphyrine ist umgekehrt proportional zu der Anzahl der Carboxylgruppen (NICHOLAS und RIMINGTON 1951; DANNENBERG und REINWEIN).

Papierelektrophorese. Statt Papierchromatographie kann die Papierelektrophorese angewandt werden, die, wie MINDEN festgestellt hat, zu einer schnelleren und besseren Auftrennung der Porphyrine führt. Die Wanderungsgeschwindigkeit verhält sich dabei umgekehrt wie im Chromatogramm, d. h. die Fraktion mit der größten Zahl von Carboxylgruppen läuft am schnellsten.

Quantitative und spektroskopische Untersuchungen sowie Esterschmelzpunktbestimmungen können an den mittels Papierchromatographie oder Papierelektrophorese getrennten Porphyrinen durchgeführt werden.

Eine Methode zur Bestimmung der Mengen von δ -Aminolävulinsäure im Urin ist von GRANICK und VAN DEN SCHRIECK beschrieben worden.

I. Porphyria erythropoetica

Die erythropoetische Porphyrie ist eine äußerst seltene Erkrankung, die während der ersten Lebensjahre in Erscheinung tritt und durch die folgende Trias

gekennzeichnet ist: roter Urin, Blasenbildung an den dem Licht ausgesetzten Hautteilen und hämolytische Anämie. Häufig finden sich auch Erythrodontie und Hypertrichose. Abdominelle, nervale und psychische Symptome fehlen (s. Tabelle 3).

Bis vor ungefähr 10 Jahren wurde die Diagnose von kongenitaler Porphyrie (wie die erythropoetische Porphyrie einst genannt wurde) häufig auch bei Fällen gemacht, die in Wirklichkeit Fälle von Porphyria cutanea tarda waren. SCHMID, SCHWARTZ und SUNDBERG fanden bei einer Durchsicht der Literatur, daß bis einschließlich 1954 nur 35 gesicherte Fälle von erythropoetischer Porphyrie veröffentlicht worden waren (s. Tabelle 4). Außerdem fanden sie neun mögliche Fälle, bei denen aber die Daten ungenügend waren, so daß die Möglichkeit bestand, daß sie Fälle von Porphyria cutanea tarda waren, da diese in seltenen Fällen schon in junglichem Alter ihren Anfang nehmen kann.

Vererbung. Von den 35 Fällen in der Übersicht von SCHMID, SCHWARTZ und SUNDBERG waren 20 weiblichen und 15 männlichen Geschlechts. Es besteht also bei der erythropoetischen Porphyrie kein Überwiegen des männlichen Geschlechts, wie es früher von der Hydroa vacciniformia angenommen worden war (BERING und BARNEWITZ). In mehreren Fällen waren Geschwister erkrankt (ANDERSON; SATO und TAKAHASHI; HERNANDO; MAY u. Mitarb.). Da die Krankheit bisher noch nicht in aufeinanderfolgenden Generationen beobachtet wurde, ist die Vererbung wahrscheinlich recessiv.

Klinisches Bild. Die rote Farbe des Urins, durch das Vorhandensein von Uroporphyrin I bedingt, kann schon bei der Geburt vorhanden sein und zu einer Rotfärbung der Windeln führen (ASHBY; PEACHEY u. Mitarb.; MAY u. Mitarb.). Die rote Farbe kann aber auch erst nach einigen Jahren in Erscheinung treten, z. B. im Fall von ALDRICH u. Mitarb. (1951) im Alter von 2 Jahren und im Fall von A. M. H. GRAY (1926) im Alter von 5 Jahren. Oft findet sich ein Nachdunkeln des Harns beim Stehen (SCHMID, SCHWARTZ und WATSON 1954). Der Urin fluoresciert rosarot bei Bestrahlung mit der Woodschen Lampe.

Die Hauterscheinungen treten erst einige Monate oder Jahre nach der Geburt auf, selbst in solchen Fällen, bei denen der Urin von Geburt an rot gefärbt war. Blasen bilden sich ausschließlich oder fast ausschließlich während des Frühjahrs und Sommers an den dem Lichte ausgesetzten Hautteilen (Abb. 95a u. b). Die Blasen, die sich oft rasch in Pusteln umwandeln, heilen mit Atrophie und oft auch mit Bildung von Milia ab. Im Laufe der Jahre kommt es zu zunehmender Mutilation (Abb. 96a). Die Ohren und Nase werden verstümmelt, es bildet sich eine mehr oder weniger ausgedehnte narbige Alopecie aus und an den Augen kann es zu Ektropion und Hornhautulceration kommen. GRAY und NEUBERGER (1950) berichten, daß der ursprünglich von MACKAY und GARROD berichtete Fall ein Auge verlor. In dem von SCHMIDT-LA BAUME berichteten Fall hatte die starke Atrophie zu einem totenkopfähnlichen Aussehen geführt. Die Atrophie der Haut über den Fingern führt zu Flexionskontrakturen und Ulcerationen, die weiterhin Knochenatrophie und -resorption und einen Verlust der distalen Fingerphalangen verursachen können (Abb. 96b). Bei einigen Fällen bestand rote Fluoreszenz der Erosionen im Woodschen Licht (ALDRICH u. Mitarb. 1951; SIEMENS).

Erythrodontie ist häufig, aber nicht immer vorhanden. Unter den 35 von SCHMID, SCHWARTZ und SUNDBERG aus der Literatur gesammelten Fällen wurde Erythrodontie 20mal ausdrücklich erwähnt, während in den anderen Fällen das Aussehen der Zähne nicht beschrieben wurde. SCHMID, SCHWARTZ und WATSON (1954) fanden unter ihren eigenen zwei Fällen einmal Erythrodontie und einmal

Tabelle 4. 35 gesicherte Fälle von erythropoetischer Porphyrie

Autor	Jahr	Geschlecht	Volkszugehörigkeit	Alter zu Beginn der Symptome	Anämie	Milzvergrößerung	Erythrodonie	Bemerkungen
ANDERSON	1898	♂	englisch	4	?	?	?	} zwei Brüder; Schwester starb mit ähnlichen Symptomen
ANDERSON	1898	♂	englisch	3	?	?	?	
GÜNTHER	1911	♂	deutsch	Geburt	hämolytisch	+	+	Fall Petry; später von BORST beschrieben
RADAEI	1911	♀	italien.	14?	„hypo-chromisch“	?	?	Zeitpunkt des Beginns unklar
CAPELLI	1914	♂	italien.	3	+	+	?	—
MACKEY	1922	♂	englisch	Geburt	hämolytisch	+	+	Splenektomie; Tod 1952, Urämie
MACKEY	1922	♂	englisch	2	hämolytisch	+	+	—
GRAY	1924	♀	englisch	5	hämolytisch	+	+	—
SATO	1926	♂	japan.	Geburt	„hypo-chromisch“	+	+	Mehrere Geschwister starben mit ähnlichen Symptomen
ASHBY	1926	♀	englisch	Geburt	hämolytisch	+	+	Tod 1949; Coma hepaticum post partum
SCHMIDT-LA B.	1926	♀	deutsch	2	hämolytisch	+	?	—
KITAGAWA	1927	♀	japan.	Geburt	hämolytisch	+	?	Schwester des folgenden Falles
MATSUOKA	1928	♂	japan.	16?	hämolytisch	+	?	Brüder des vorhergehenden Falles. Beginn unklar
MATSUOKA	1928	♀	japan.	3	hämolytisch	+	+	—
MARCOZZI	1929	♂	italien.	Geburt	+	+	+	—
MEINERI	1931	♂	italien.	5?	hämolytisch	+	+	1948 von OTTOLENGHI-LODIGIANI berichtet
TAUSSIG	1933	♂	weiß	1	+	+	?	—
DE MARVAL	1934	♀	argent.	5	hämolytisch	+	?	Splenektomie mit Besserung der hämolytischen Anämie
HERNANDO	1938	♀	spanisch	1	?	?	?	} zwei Schwestern
HERNANDO	1938	♀	spanisch	1	?	?	?	
HERNANDO	1938	♀	spanisch	frühzeitig	?	?	?	} drei Geschwister
HERNANDO	1938	♀	spanisch	desgl.	?	?	?	
PEACHEY	1938	♀	weiß	Geburt	hämolytisch	+	+	1950 von LONDON, WEST berichtet
DOBRINER	1938	♀	weiß	3	+	+	+	} Splenektomie; keine Besserung der hämolytischen Anämie
DUNSKY	1947	♀	weiß	Geburt	vermehrte Hämolyse	+	+	
MAY	1948	♂	französ.	1	+	?	+	} Geschwister; drei von neun Geschwistern erkrankt
MAY	1948	♀	französ.	1	+	?	+	
MAY	1948	♂	französ.	1	?	?	+	
CALETTI	1948	♂	italien.	3—4	normo-chromisch	?	?	
FINDLEY	1950	♀	Bantu	1	hämolytisch	+	+	Eltern Cousins
ALDRICH	1951	♀	norweg.	2	hämolytisch	+	+	Splenektomie mit Remission der Photosensibilität
MENAGH	1951	♀	weiß	1	hämolytisch	+	+	Splenektomie mit partieller Remission der Photosensibilität
POZZAN	1953	♀	italien.	Geburt	hämolytisch	+	+	} Splenektomie mit partieller Remission der Photosensibilität
SCHMID	1954	♀	englisch	3	hämolytisch	+	+	

Diese Tafel entstammt der Arbeit von SCHMID, SCHWARTZ und SUNDBERG.

nicht. Die Erythrodontie findet sich sowohl in den Milchzähnen als auch in den Dauerzähnen und beruht auf der Ablagerung von Uroporphyrin im Zahnschmelz, aber nicht im Dentin (MACKAY und GARROD). Die Zähne fluorescieren stark beim Vorliegen von Erythrodontie. Als klinischer Nachweis, daß Porphyrin auch in den Knochen abgelagert ist, kann die Transilluminiierung der Finger mittels einer



b



a

Abb. 95a u. b. *Porphyria erythro-poietica*. a Zu Krusten eingetrocknete, aktinische Blasen. Der squamöse Ring mit atrophischem Zentrum auf der rechten Stirnseite fluorescierte unter Wood-Licht rot. b Hypertrichose. [SIEMENS, H. W.: Hautarzt 8, 36 (1957), Abb. 1a u. b]

starken Lichtquelle dienen. Hierbei fanden ASHBY wie auch A. M. H. GRAY und MACKAY und GARROD bei ihren Patienten, daß die Fingerknochen bedeutend dunkler erschienen als die Knochen normaler Kontrollpersonen. Allerdings konnten FINDLEY und BARNES diese Beobachtung bei ihrem Fall nicht bestätigen.

Hypertrichose ist häufig (Abb. 95 b). Sie ist gekennzeichnet nicht nur durch einen reichlichen Wuchs von Lanugohaaren, sondern auch durch buschige Augenbrauen (A. M. H. GRAY; CORNBLEET) und eine tief herunterreichende frontale Haargrenze (A. M. H. GRAY).

Ein wichtiges klinisches Zeichen ist die Größe der Milz als Anzeichen der hämolytischen Anämie. Diese Vergrößerung bildet sich gewöhnlich erst im späten Kindesalter oder jungen Erwachsenenalter aus. Die Leber ist fast immer

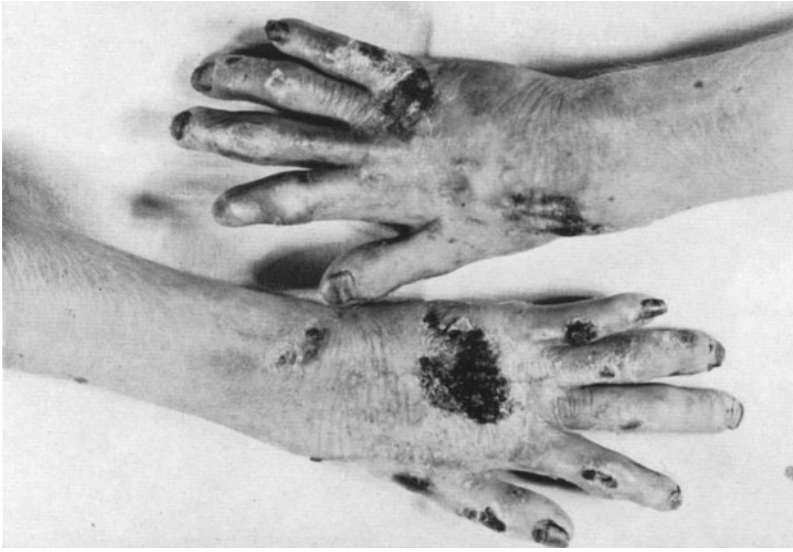
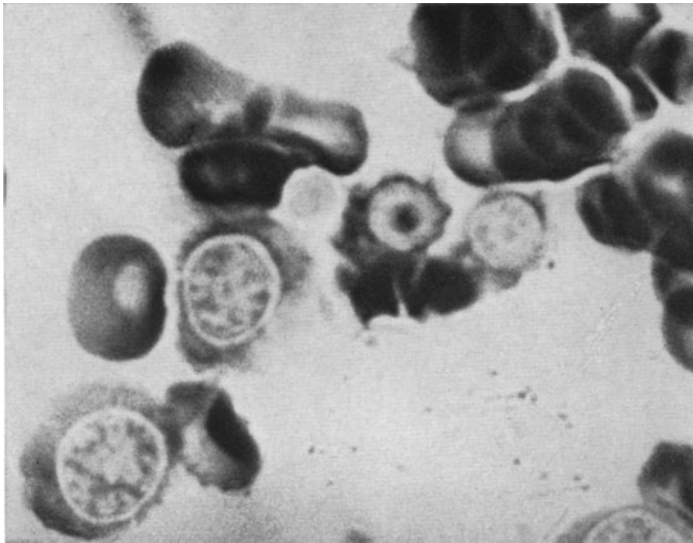


Abb. 96a u. b. *Porphyria erythropeptica*. a. Starke Vernerbung des Gesichtes und Porphyrineinlagerungen an den Zähnen. b. Verstümmelung der Finger. [KIMMIG, J.: Arch. Derm. Syph. (Berl.) 200, 68 (1955), Abb. 2 u. 3]

von normaler Größe; nur MACKEY und GARROD fanden sie vergrößert. Auch ergeben Leberfunktionsprüfungen normale Resultate (im Gegensatz zur *Porphyria cutanea tarda*, bei der oft Leberstörungen bestehen).

Verlauf. Die Patienten haben normale Intelligenz, doch ist ihre körperliche Entwicklung gewöhnlich beeinträchtigt (BOLGERT u. Mitarb. 1952; drei Geschwister früher von MAY u. Mitarb. beschrieben). Oft tritt der Tod schon im

mittleren Erwachsenenalter ein, entweder auf Grund der schwerer werdenden hämolytischen Anämie (SATO und TAKAHASHI; A. M. H. GRAY'S Patient nach



a



b

Abb. 97a u. b. *Porphyria erythropoetica*. a Ungefärbter Knochenmarksausstrich im Ultraviolettlicht-Mikroskop photographiert. Die meisten Normoblasten sind normal und zeigen einen granulierten Nucleus. Nur der Normoblast in der Mitte ist abnorm: er enthält ein dunkles Einschlusskörperchen. b Dieselbe Gruppe von ungefärbten Zellen im Fluoreszenzmikroskop photographiert. Der abnorme Normoblast fluoresciert. Die Fluoreszenz links von dem abnormen Normoblast stammt von einer unidentifizierten Zelle. (Vergr. 1200mal.) [SCHMID, R. u. Mitarb.: Blood **10**, 416 (1955), Abb. 6 u. 7]

FINDLEY und BARNES) oder auf Grund einer interkurrenten Infektion (BORST und KÖNIGSDÖRFFER, Fall Petry).

Pathogenese. Die von SCHMID, SCHWARTZ und WATSON (1953, 1954) weitgehend geklärte Pathogenese erleichtert das Verständnis der Laboratoriums-

befunde. Es handelt sich bei der erythropoetischen Porphyrie um einen konstitutionellen Fehler bei der Synthese von Hämoglobin. Ein Teil der im Knochenmark vorhandenen Normoblasten ist abnorm und stellt statt Porphyrin des Typs III, wie es im Protoporphyrin vorhanden ist, Porphyrin des Typs I in großen Mengen her. Diese abnormen Normoblasten, die STICH Porphyroblasten nennt, haben eine verkürzte Lebensdauer, so daß sie vorsehnell im Knochenmark und in der Milz phagozytiert werden (GRAY, MUIR und NEUBERGER). Dies führt zur Freisetzung des in ihnen enthaltenen Uroporphyrins I im Blutserum und Urin. Der erhöhte Erythrocytenabbau führt wiederum zu einer erhöhten Neubildung von abnormen Normoblasten im hyperplastischen Knochenmark.

SCHMID, SCHWARTZ und SUNBERG bestätigten 1955 bei der Untersuchung des Knochenmarks von fünf Patienten mit erythropoetischer Porphyrie den schon von BORST und KÖNIGSDORFFER im Jahre 1929 am Patienten Petry gemachten Befund, daß die sich entwickelnden roten Blutkörperchen ungewöhnlich große Mengen von Porphyrin enthalten. Mittels Fluoreszenzmikroskopie konnten sie

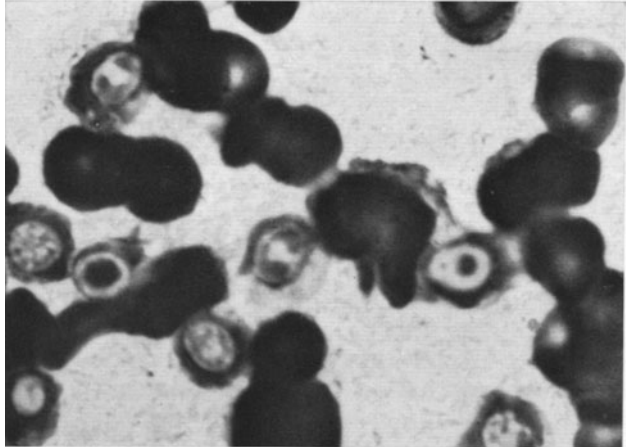


Abb. 98. *Porphyria erythropoetica*. Knochenmarksausstrich mit Benzidin gefärbt. Abnorme Normoblasten enthalten in ihrem Kern dunkel gefärbte Einschlusskörperchen. Die Kerne normaler, unreifer Normoblasten sind granular. Der Kern eines normalen, reifen Normoblasts (links unten) erscheint weiß. [SCHMID, R. u. Mitarb.: Blood 10, 416 (1955), Abb. 3]

nachweisen, daß ein Teil (30—70%) der Normoblasten im Knochenmark, besonders deren Kerne, fluorescieren (Abb. 97 a u. b). Die fluorescierenden, abnormen Normoblasten enthielten bei Färbung mit Benzidin im Kern gewöhnlich ein, gelegentlich aber mehrere Einschlusskörperchen (Abb. 98), welche auf Grund der Befunde bei Ultraviolett-Absorptionsspektroskopie Hämoglobin darstellten.

Laboratoriumsuntersuchungen. Der Urin enthält vor allem Uroporphyrin I, das frei und nicht, wie bei der hepatischen Porphyrie, als Zinkkomplex vorhanden ist. Daneben findet sich im Urin auch Koproporphyrin I, das aber gewöhnlich nicht mehr als 10% des Totalporphyringehaltes ausmacht (ALDRICH u. Mitarb. 1951). Außerdem sind kleine Mengen von Koproporphyrin III vorhanden. Mittels papierchromatographischer Untersuchungen sind auch penta-, hexa- und heptacarboxylierte Porphyrine im Harn nachgewiesen worden (RIMINGTON). Die starke Fluoreszenz des Urins wurde bereits betont.

Im Stuhl findet sich vor allem Koproporphyrin I. Daneben sind aber auch kleine Mengen von Uroporphyrin I und Koproporphyrin III (ALDRICH u. Mitarb. 1951) sowie von mono-, di- und tricarboxylierten Porphyrinen nachgewiesen worden (STICH). Die Porphyrine werden durch die Galle in den Darm ausgeschieden. Wenn in großen Mengen vorhanden, können sie Fluoreszenz des Stuhles verursachen (ALDRICH u. Mitarb. 1951).

Im peripheren Blut lassen sich mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie rot fluorescierende Erythrocyten in einem Prozentsatz von ungefähr 5% nachweisen (SCHMID, SCHWARTZ und SUNDBERG).

Das Blutserum enthält dieselben Porphyrine wie der Urin und zwar in gleichem Mengenverhältnis, also hauptsächlich Uroporphyrin I. In manchen Fällen bestand Fluorescenz des Serums (ALDRICH u. Mitarb. 1951), in anderen aber nicht (FINDLEY und BARNES), in Abhängigkeit wohl von den Porphyrinmengen, die im Serum vorhanden waren.

Als Anzeichen von hämolytischer Anämie findet man (neben einer verringerten Anzahl von Erythrocyten) im Blutabstrich eine erhöhte Zahl von Reticulocyten, einige Normoblasten und Schatten von kernhaltigen Erythrocyten (ASHBY), im Knochenmark normoblastische Hyperplasie, und im Stuhl eine erhöhte Ausscheidung von Urobilinogen (ALDRICH u. Mitarb. 1951).

Pathologische Anatomie. Die einzige in der Literatur verzeichnete Sektion wurde an dem Patienten Petry durchgeführt. Die chemischen Befunde sind von FISCHER u. Mitarb. (1925) und die morphologischen Befunde von BORST und KÖNIGSDÖRFFER mitgeteilt worden. Porphyrine waren in vielen Organen vorhanden, besonders aber im Knochenmark, der Milz und dem Skelet. Die Knochen hatten eine schokoladenbraune Farbe und enthielten ausschließlich Uroporphyrin. Das Uroporphyrin in den Knochen war an Calciumphosphat gebunden. In allen anderen Organen war außer Uroporphyrin auch Koproporphyrin vorhanden. SCHMID, SCHWARTZ und WATSON (1954) fanden bei zwei Patienten mittels Probeexcision die Milz sehr stark, die Leber dagegen nur sehr schwach fluoreszierend. Dies sahen sie als Unterstützung ihrer Auffassung an, daß die Leber nicht primär am Krankheitsprozeß beteiligt war.

In der Haut konnten FISCHER u. Mitarb. (1925) mit chemischen Methoden kein Porphyrin nachweisen. Jedoch fanden BORST und KÖNIGSDÖRFFER mittels Fluorescenzmikroskopie im obersten Corium direkt unter der Epidermis feine Porphyringranula.

Histologische Untersuchung einer Blase durch BOLGERT u. Mitarb. (1952) ergab eine subepidermale Lagerung der Blase. Die Papillen des Coriums waren ödematös und ragten als Zotten in die Blasenhöhle hinein. Somit ähnelt das histologische Bild dem bei Porphyria cutanea tarda (s. S. 214).

Photobiologische Untersuchungen. Obwohl die klinische Geschichte klar ergibt, daß das Erscheinen der Blasen bei der Porphyria erythropoetica und Porphyria cutanea tarda mit Sonnenbestrahlung in Zusammenhang steht, ist ein experimentelles Hervorbringen von Blasen durch Aussetzen zu natürlichem Sonnenlicht oder künstlichen Lichtquellen wie Kohlenbogenlampen, Höhensonne oder Kromayer-Lampe gewöhnlich ohne jede ungewöhnliche Reaktion geblieben. Bei mehreren Fällen von Porphyria erythropoetica (BLUM u. PACE; PEACHEY u. Mitarb.) und Porphyria cutanea tarda (GOTTRON und ELLINGER 1933; SZODORAY und SÜMEGI; TAPPEINER und TIRSCHKE) bestand sogar ein verringertes Ansprechen auf Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. (Im Gegensatz dazu verursacht Ultraviolettbestrahlung bei der kombinierten Porphyrie gelegentlich starkes Erythem und Ödem; s. S. 217). Von großem Interesse sind daher die Beobachtungen von GOTTRON und ELLINGER (1931, 1933), die bei zwei Patienten feststellten, daß, im Gegensatz zu einfacher Bestrahlung mit der Kromayer-Lampe, Kompression vereint mit der Kromayer-Bestrahlung sofortige Quaddelbildung und Erythem mit Bläschenbildung hervorrief. Sie wiesen damit auf die Wichtigkeit der mechanischen Irritation bei der Entstehung der Blasen hin. Es ist wahrscheinlich so, daß das Vorhandensein von Uroporphyrin in der Haut diese für eine gleichzeitige Einwirkung von Licht und Trauma empfindlicher macht (ZELIGMAN 1948). Auch bei den Mutilationen, die bei der Porphyria erythropoetica besonders an den Fingern vorkommen, spielt Trauma wohl eine wichtige Rolle.

Behandlung. Die operative Entfernung der gewöhnlich vergrößerten Milz ist indiziert in Fällen von Porphyria erythropoetica mit erhöhter Hämolyse, die vor allem aus einer erhöhten Zahl von Reticulocyten im Blut und einer erhöhten Urobilinogenausscheidung im Stuhl erkenntlich ist (WATSON 1954). Der Vorteil einer Splenektomie liegt wohl in der Ausschaltung der hypersplenischen Hämolyse, Dies hat eine verlangsamte Erythropoese mit einer Verminderung in der Bildung abnormer Normoblasten zur Folge (ALDRICH u. Mitarb. 1951).

Bisher wurde eine Splenektomie an fünf Patienten mit erythropoetischer Porphyrie ausgeführt (WATSON 1954). Erstmals führten DE MARVAL und PONS die Operation aus. Die hämolytische Anämie besserte sich, aber es ist nicht ersichtlich von dem Bericht, ob auch die Lichtempfindlichkeit verringert war. In zwei Fällen der Watsonschen Klinik besserten sich nach der Operation sowohl die Lichtempfindlichkeit wie auch die hämolytische Anämie. Bei beiden Patienten nahm die Ausscheidung von Uroporphyrin nach der Operation stark ab. In dem ersten Fall betrug die tägliche Uroporphyrinausscheidung im Urin vor der Operation 35—130 mg und drei Monate nach der Operation 3,5 mg (ALDRICH u. Mitarb. 1951). In dem zweiten Fall betrug die Werte vor der Operation 22—52 mg, ein Monat nach der Operation 1,2 mg und 3 Monate nach der Operation 7 mg (SCHMID, SCHWARTZ und WATSON 1954). In einem von MENAGH und REYNER und von ZUELZER und KAPLAN beobachteten Fall besserte sich die hämolytische Anämie nach der Splenektomie für 2 Jahre, kehrte dann aber, allerdings in abgeschwächter Form, zurück. In dem fünften Fall, von DUNSKY u. Mitarb. und auch von GRAY und NEUBERGER (1950) berichtet, wurde keine Besserung erzielt. WATSON (1954) spekulierte, daß der Mißerfolg in diesem Fall vielleicht darauf beruhte, daß der Patient, im Gegensatz zu den anderen vier Patienten, ein Erwachsener war.

Es ist selbstverständlich, daß Patienten mit Porphyria erythropoetica das Sonnenlicht meiden sollen und Lichtschutzsalben, die Paraaminobenzoesäure enthalten, benutzen sollen.

Anhang. Letzthin hat KOSENOW über zwei junge Mädchen mit rezidivierender Lichtüberempfindlichkeit berichtet, bei denen der Harn keine Rotfluoreszenz zeigte, wohl aber ungefähr 10% der Erythrocyten im Blut bei Untersuchung im Fluoreszenzmikroskop fluorescierten. Bei der ersten Patientin fand sich außerdem im Stuhl reichlich Protoporphyrin und im Serum ein bisher nicht beschriebener Porphyrin-Metallkomplex. Bei der zweiten Patientin gelang es, aus den Erythrocyten Protoporphyrin zu extrahieren und im Harn einen Koproporphyrin-Komplex nachzuweisen. STICH hat einen ähnlichen Fall bei einem 8jährigen Knaben beobachtet. In den Erythrocyten war Uroporphyrin nachweisbar. Sonst glich dieser Fall den von KOSENOW beschriebenen. Ferner haben LANGHOF u. Mitarb. über zwei Brüder mit Lichturticaria berichtet. Etwa 60% der Erythrocyten im Blut fluorescierten intensiv rot. Auch die Erythroblasten im Sternalpunktat zeigten Rotfluoreszenz. Es bestanden eine Protoporphyrinämie im Serum und eine bedeutende Ausscheidung von Protoporphyrin im Stuhl, aber nicht im Urin.

Die hier vorliegenden Krankheitsbilder können zur Zeit noch nicht eingeordnet werden. STICH und LANGHOF u. Mitarb. schlagen vor, sie als Untergruppe der erythropoetischen Porphyrie aufzufassen und als „porphyrinämische Photodermatosen“ zu bezeichnen.

Die praktische Bedeutung dieser Fälle liegt darin, daß bei Lichtempfindlichkeit auf Erythrocyten-Fluoreszenz untersucht werden sollte, auch wenn die Ausscheidung von Porphyrinen im Urin nicht vermehrt ist.

II. Porphyria hepatica

Drei Formen der hepatischen Porphyrie bestehen: die intermittierend-akute Porphyrie, die Porphyria cutanea tarda und die kombinierte Porphyrie („Protokoproporphyrin“). Obwohl die intermittierend-akute Form mit Ausnahme von leichter Hyperpigmentierung keine Hauterscheinungen hat, sei sie trotzdem etwas eingehender beschrieben, wegen ihrer Beziehung zur kombinierten Porphyrie.

1. Intermittierend-akute Porphyrie

Die intermittierend-akute Porphyrie ist gekennzeichnet durch abdominelle, nervale und psychische Symptome, die in akuten Schüben einzeln oder in Gemeinschaft miteinander auftreten. Sie stellt die häufigste Porphyriiform dar

und macht 60—70% aller Porphyriefälle aus. WATSON (1954) z. B. beobachtete 97 Fälle unter seinen 160 Fällen von Porphyrie. In Schweden, wo die Krankheit verhältnismäßig häufig ist, sah WALDENSTRÖM (1937, 1957) insgesamt 324 Fälle.

Vererbung. Die Krankheit ist dominant vererbt, mit einem leichten Überwiegen des weiblichen Geschlechts. Während WALDENSTRÖM (1937, 1957) und andere der Meinung sind, daß die intermittierend-akute Porphyrie nur als solche vererbt wird, wird von anderen (WATSON 1954; DEAN und BARNES) angenommen, daß in Familien mit intermittierend-akuter Porphyrie auch Fälle mit cutanen Symptomen vorkommen können. So haben DEAN und BARNES in Südafrika bei 13 weißen Familien, die wahrscheinlich alle von einem Vorfahren abstammten, 236 Personen mit klinischen Anzeichen von Porphyrie angetroffen, von denen einige die intermittierend-akute Form und andere die kombinierte Form der Porphyrie hatten. Es ist jedoch möglich, daß es sich hier durchweg um Fälle von kombinierter Porphyrie handelte.

Die intermittierend-akute Porphyrie kann lange latent bleiben, sogar das ganze Leben hindurch, und ist während dieser Zeit nur durch das Vorhandensein von Porphyrin und Porphobilinogen im Urin erkennbar. Selbst die latente Porphyrie besteht nicht von Geburt an, sondern entwickelt sich erst im späteren Leben, denn WALDENSTRÖM (1937, 1957) fand in Familien mit dominanter Vererbung der intermittierend-akuten Porphyrie bei Kleinkindern niemals Porphyrine oder Porphobilinogen im Urin.

Klinisches Bild. Klinische Symptome erscheinen gewöhnlich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, gelegentlich aber schon während der Pubertät. Obwohl Symptome wie Obstipation, Nervosität, Reizbarkeit mit Schlaflosigkeit den akuten Anzeichen für lange Zeit vorausgehen können, werden diese doch meistens verkannt. Oft werden die akuten Symptome durch gewisse Medikamente ausgelöst, besonders durch Barbitursäurepräparate, Sulfonamide und Sedormid. Letzthin sind auch zwei Fälle bekannt geworden, bei denen Chloroquin, für die Behandlung von chronischem Lupus erythematodes verabreicht, die intermittierend-akute Porphyrie auslöste (LINDEN et al.; DAVIS und VAN DER PLOEG).

Die *abdominellen Symptome* (WALDENSTRÖM 1937; MARKOVITZ) bestehen aus sehr starken, kolikartigen Schmerzanfällen, die oft aus Unkenntnis der Situation zu unnötigen Operationen Anlaß geben, besonders da sie oft mit einer Leukocytose verbunden sind (MARTIN und HECK). Manche Patienten haben zahlreiche Operationen hinter sich, bis die Urinuntersuchung die Sachlage klärt. So fand MARKOVITZ, daß 46% der in der Literatur beschriebenen Patienten eine unnötige Operation gehabt hatten. WATSON (1951) berichtet sogar von einer Frau, die zehnmal operiert worden war. Von Wichtigkeit bei der Diagnose ist, daß trotz der starken Schmerzen der Leib weich ist und keine Druckempfindlichkeit besteht. Starkes Erbrechen kann mit den kolikartigen Leibscherzen einhergehen. Die Koliken können von einigen Stunden bis zu mehreren Tagen andauern. Sie sind durch Spasmen der Darmmuskulatur hervorgerufen. Röntgenologische Untersuchung des Magen-Darmtrakts ergibt spastische Kontraktionsstellen, denen segmentierte Auftreibungen vorgelagert sind (CALVY und DUNDON).

Die *nervalen Symptome* (WALDENSTRÖM 1937; SCHMIDT; MARKOVITZ) sind recht mannigfaltig. Muskelschwächungen und -lähmungen, die mit Schmerzen verbunden sein können, herrschen vor. Sensibilitätsstörungen sind unbedeutend oder fehlen ganz. Die Lähmungserscheinungen sind gewöhnlich asymmetrisch und treten wahllos auf und sind nur selten aufsteigend wie eine Landry'sche Paralyse. In schweren Fällen kann Quadriplegie bestehen. Starke Muskelatrophie tritt gelegentlich ein. Lähmung von Gehirnnerven kann zu Stimmband-

lähmungen, Augenmuskellähmungen oder Schluckbeschwerden führen. Nicht selten tritt der Tod durch Atemlähmung ein.

Die *psychischen Symptome* (WALDENSTRÖM 1937; SCHMIDT) können in den symptomarmen Intervallen aus Reizbarkeit, Ruhelosigkeit und Mattigkeit bestehen. Viele Patienten mit intermittierend-akuter Porphyrie werden als Hysteriker oder Psychopathen betrachtet, bis die korrekte Diagnose gestellt wird. Als akute Episoden können Halluzinationen, Delirium, Verwirrung und epileptiforme Anfälle auftreten.

Verlauf. Die intermittierend-akute Porphyrie hat eine hohe Sterblichkeit. WALDENSTRÖM (1937) stellte eine Mortalität von 52% fest und MARKOVITZ von 58%. Bei Patienten, die nur abdominale Symptome hatten, fand MARKOVITZ jedoch eine viel niedrigere Sterblichkeit (16%) als bei solchen, die zusätzlich oder ausschließlich nervale Symptome hatten (86%). In der letzteren Gruppe war Atemlähmung die häufigste Todesursache.

Pathogenese. Bei der intermittierend-akuten Porphyrie besteht eine enzymatische Störung der Porphyrin-Biosynthese in der Leber mit primärem Auftreten von δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen und sekundärem Auftreten von Porphyrinen, die im Urin zum größten Teil als Zinkkomplex („Waldenström-Porphyrin“) ausgeschieden werden (s. Laboratoriumsuntersuchungen). SCHMID, SCHWARTZ und WATSON (1953, 1954) wiesen nach, daß bei der intermittierend-akuten Porphyrie die Porphyrine in der Leber größtenteils in ihrer farblosen, nichtfluoreszierenden Vorstufe als Porphobilinogen vorhanden sind. Wenn sie während der Sektion entnommene Leber zerrieben, auf p_H 4—5 ansäuerten und dann in einem kochenden Wasserbad erhitzten, trat eine Umwandlung des Porphobilinogens zu Uroporphyrin ein, so daß der Leberbrei dann fluoreszierte und einen viel höheren Uroporphyringehalt hatte als vorher. Das Knochenmark enthält bei der intermittierend-akuten Porphyrie keine abnormalen Mengen von Porphyrin.

Die Tatsache, daß die Porphyrine zu einem großen Teil als Zinkkomplexe im Urin vorhanden sind und auf diese Weise erhöhte Mengen von Zink im Urin ausgeschieden werden (PETERS u. Mitarb.) hat zu Spekulationen geführt, besonders in Hinsicht darauf, daß Chelatbildner wie BAL (Dithioglycerin) und Dinatrium-Calcium-Versenat, die die Zinkausscheidung noch weiter erhöhen, oft Besserung herbeiführen (s. Behandlung). PETERS u. Mitarb. glauben, daß bei der intermittierend-akuten Porphyrie eine Zinkvermehrung als genetischer Stoffwechselfehler vorliege und daß die erhöhte Menge von Zink im Körper die enzymatische Porphyrinbildung störe.

Die Ursache der klinischen Symptome ist nicht bekannt. Es ist nicht wahrscheinlich, daß die δ -Aminolävulinsäure oder das Porphobilinogen die Symptome hervorrufen, denn diese beiden Substanzen finden sich gelegentlich im Urin der Patienten in großen Mengen auch während symptomfreier Zeitabschnitte (GRANICK und VAN DEN SCHRIECK).

Laboratoriumsuntersuchungen. Im Urin sind gewöhnlich δ -Aminolävulinsäure (GRANICK und VAN DEN SCHRIECK), Porphobilinogen, Koproporphyrin und das „Waldenström-Porphyrin“ vorhanden. Deren Menge variiert, indem während der Remissionen oft nur kleine Mengen, während der Anfälle aber große Mengen ausgeschieden werden (WATSON 1954). Bei manchen Patienten enthält der Urin während der Remissionen überhaupt keine abnormen Mengen von Porphobilinogen oder Porphyrinen, so daß dann die Diagnose leicht verfehlt wird (MARTIN und HECK). Bei anderen Patienten sind, selbst während der Anfälle, fast ausschließlich die Porphyrinvorstufen δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen vorhanden, so daß der frische Urin eine normale Farbe besitzt. Erst beim Stehen dunkelt er

dann, hauptsächlich auf Grund der Umwandlung von Porphobilinogen zu Uroporphyrin (C. H. GRAY). Wegen der Neigung zur Umwandlung zu Uroporphyrin ist Porphobilinogen am besten im frischen Urin nachweisbar (s. Analytische Methoden). Das „Waldenström-Porphyrin“ ist ein Uroporphyrin-Zinkkomplex. Es wurde von WALDENSTRÖM 1934 und 1935 beschrieben und als Uroporphyrin III angesehen. Jedoch stellte sich bald heraus, daß das Waldenström-Porphyrin oft auch Uroporphyrin I enthielt (MERTENS), und in manchen Fällen ausschließlich aus Uroporphyrin I bestand, da Decarboxylierung Koproporphyrin I ergab (WATSON, SCHWARTZ und HAWKINSON; PRUNTY; C. H. GRAY). Nach GRINSTEIN, SCHWARTZ und WATSON sowie NICHOLAS besteht das Waldenström-Porphyrin vorwiegend aus Uroporphyrin I und enthält gewöhnlich 15—30% eines Porphyrins vom Typ III, das nur sieben Carboxylgruppen besitzt. Dieses Typ III-Heptacarboxylporphyrin hat Lösungseigenschaften, die denen des acht Carboxylgruppen enthaltenden Uroporphyrins sehr ähnlich sind (ALDRICH u. Mitarb. 1955). Es ist daher bei quantitativen Bestimmungen oft als Uroporphyrin III bezeichnet worden. Das Vorkommen von Uroporphyrin vom Typ III ist nach NICHOLAS nicht bewiesen. Andere Untersucher nehmen jedoch auf Grund ihrer Analysen an, daß Uroporphyrin vom Typ III bei der intermittierend-akuten Porphyrie im Urin vorkommt (SCHMID, SCHWARTZ und WATSON). Die unterschiedlichen Ergebnisse können teilweise daraus erklärt werden, daß sich die meisten Porphyrine oft erst beim Stehen des Urins oder während der Extrahierung aus ihren Vorstufen δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen bilden und daher weitgehend Kunstprodukte darstellen (SCHMID).

Die Mengen von Koproporphyrin, die im Urin gefunden werden, sind ebenfalls recht unterschiedlich. Unter ihnen prädominiert in manchen Fällen Koproporphyrin III und in anderen Koproporphyrin I (C. H. GRAY). Außerdem haben chromatographische Untersuchungen ergeben, daß bei der intermittierend-akuten Porphyrie außer den schon erwähnten Porphyrinen mit vier, sieben und acht Carboxylgruppen auch solche mit zwei, drei, fünf und sechs Carboxylgruppen vorhanden sein können (NICHOLAS und RIMINGTON 1951).

Im Stuhl finden sich oft, aber nicht immer, kleine Mengen von Uroporphyrin und vermehrte Mengen von Koproporphyrin. Die Vermehrung betrifft hauptsächlich Koproporphyrin III (WATSON 1954). Porphobilinogen wird niemals im Stuhl ausgeschieden.

Das Blutserum enthält in solchen Fällen, die viel Uroporphyrin im Urin ausscheiden, oft beträchtliche Mengen von Uroporphyrin, so daß Fluorescenz vorhanden ist (SCHMID, SCHWARTZ und WATSON 1954). Gewöhnlich jedoch ist die Menge von Porphyrin im Serum nicht groß. Die Erythrocyten im peripheren Blut fluorescieren nicht.

Leberfunktionsprüfungen ergeben trotz der enzymatischen Störung in der Leber eine normale Funktion (KARK).

Pathologische Anatomie. Im Gegensatz zur erythropoetischen Porphyrie wird bei der Sektion gewöhnlich nur sehr wenig Porphyrin im Gewebe festgestellt, da Porphobilinogen das Hauptprodukt ist, das erst nachträglich im Urin zu Porphyrin transformiert wird (RIMINGTON). Oft ist genug Porphobilinogen in verschiedenen Organen vorhanden, so daß sie nach Kochen in verdünnter Salzsäure rot fluorescieren (Umwandlung des Porphobilinogen in Porphyrin!). Die größten Mengen von Porphobilinogen finden sich in der Leber, in der es gebildet wird. Histologische Untersuchung der Leber ergibt eine normale Struktur.

Die Veränderungen in den Nerven und im Gehirn bei Patienten, die an nervalen Symptomen starben, sind unspezifisch. Sie bestehen aus herdförmigen Stellen von Degeneration in den Myelinscheiden der peripheren Nerven sowie

Chromatolyse der vorderen Hornzellen des Rückenmarks. Ferner finden sich in unterschiedlichen Graden degenerative Veränderungen in Nerven und im Gehirn (MARKOVITZ). Es ist möglich, daß die Veränderungen im Gehirn durch Gefäßspasmen hervorgerufen sind (WALDENSTRÖM 1937; RIMINGTON).

Behandlung. Es ist außerordentlich wichtig, daß Patienten mit intermittierend akuter Porphyrie zur Behandlung ihrer Beschwerden keine Barbitursäurepräparate erhalten, da diese oft schwere Anfälle auslösen. Opiate (WALDENSTRÖM 1957) und Demerol (SCHMID, SCHWARTZ und WATSON 1954) sind dagegen gestattet. Im Fall von Oligurie oder Erbrechen muß Flüssigkeit parenteral verabreicht werden, zusammen mit Elektrolyten im Fall von Erbrechen (WALDENSTRÖM 1957).

Unter den Medikamenten sind wohl mit Chlorpromazin (Megaphen) die besten Erfolge erzielt worden. Der erste Bericht darüber stammt von COULONJOU u. Mitarb. im Jahre 1953. MELBY u. Mitarb. sowie MONACO u. Mitarb. beobachteten bei insgesamt 14 Patienten rasches Verschwinden von Schmerz und Nervosität. Allerdings wurden bestehende Paralysen nicht gebessert. Auch fand keine Verminderung in der Ausscheidung von Porphobilinogen oder von Porphyrinen im Urin statt. Nach einer Anfangsdosis von 100 mg lag die tägliche Dosierung gewöhnlich zwischen 75 und 100 mg in geteilten Dosen peroral oder intramuskulär. In etwas niedrigerer Dosierung war es auch als Erhaltungstherapie von Wert. WALDENSTRÖM (1957) und STICH stellten ebenfalls fest, daß sie in mehreren Fällen gute Resultate ohne nachteilige Seitenreaktionen beobachtet hätten.

Günstige Behandlungserfolge mit Chelatbildnern, wie BAL (Dithioglycerin) und Dinatrium-Calcium-Versenat, wurden von PETERS u. Mitarb. bei 13 unter 20 Patienten mit intermittierend-akuter Porphyrie festgestellt. BAL wurde gewöhnlich in Dosen von 50—150 mg dreimal täglich injiziert, aber gelegentlich in höheren Dosen, bis zu 1200 mg täglich. Die Behandlung wurde 4—40 Tage lang gegeben. Dinatrium-Calcium-Versenat wurde zuerst für 2—5 Tage in einer Dosierung von 1—10 g als intravenöse Infusion gegeben (2,5—5 g per 1000 cm³ 5%iger Dextroselösung), und danach peroral als Tabletten von je 0,5 g. PETERS u. Mitarb. glauben, daß der Erfolg von BAL und Dinatrium-Versenat darauf beruht, daß sie die Zinkausscheidung im Urin erhöhen. Ihrer Meinung nach liegt der intermittierend-akuten Porphyrie eine Zinkvergiftung als genetischer Stoffwechselfehler zugrunde (s. Pathogenese).

WEHRMACHER sowie WATSON (1954) sahen in einigen Fällen rasches Abklingen von abdominellen Koliken mittels Tetraäthyl-Ammonium (Etamon), einem ganglionblockierenden Medikament. Wegen der wiederholt guten Erfolge bei einem Patienten ließ WATSON bei diesem Patienten eine Splanchnicus-Exstirpation ausführen, in deren Folge der Patient keine weiteren Anfälle hatte. WATSON (1954) schlägt die Operation vor für solche Patienten, die auf Etamon gut ansprechen.

Von großer Bedeutung ist die Untersuchung aller Blutsverwandten von Patienten mit intermittierend-akuter Porphyrie, da diese ja eine dominant vererbliche Krankheit ist. Bei dieser Untersuchung ist der von WATSON und SCHWARTZ angegebene Test für Porphobilinogen von großem Wert. Beim Auffinden einer Porphyrie sollen solche Personen eindringlichst gewarnt werden, Barbitursäurepräparate, Sulfonamide usw. einzunehmen.

Melanodermie-Porphyrie. Vor kurzem hat BRUGSCH eine neue Form von Porphyrie beschrieben, deren Einordnung in das Schema der Porphyrie-Erkrankungen Schwierigkeiten bereitet, die aber wohl der intermittierend-akuten Porphyrie am nächsten steht. BRUGSCH prägte die Bezeichnung Melanodermie-Porphyrie für diese Form, da in den vier von ihm beobachteten Fällen ausgesprochene Pigmentierung der Haut bestand. Eine Lichtsensibilisierung bestand nicht. Die Symptome der intermittierend-akuten Porphyrie fehlten oder waren sehr leicht. Porphobilinogen fand sich im Urin nur in kleinen Mengen, aber Uroporphyrin I und III waren reichlich vorhanden. Uroporphyrin konnte in allen Fällen aus

der Leber isoliert werden. Die Leber zeigte eine beträchtliche Siderose. Auch bestanden in verschieden starker Ausprägung Fettinfiltration und Cirrhose der Leber. Alle vier Patienten waren Alkoholiker.

BRUGSCH nimmt an, daß vielleicht primär eine Störung der Hämosynthese vorliegt und daß die Porphyrie und die Störung des Eisenstoffwechsels Sekundärercheinungen sind.

2. Porphyria cutanea tarda

Die Porphyria cutanea tarda, von KARK cutano-hepatische Porphyrie und von SUNDERMAN und SUNDERMAN photosensitive hepatische Porphyrie genannt, findet sich hauptsächlich bei Männern über 40 Jahre alt. Sie wird oft durch einen alkoholischen Leberschaden provoziert und ist gekennzeichnet durch Blasenbildung an den dem Licht ausgesetzten Hautstellen. Ferner bestehen häufig Pigmentierung der exponierten Haut und Hypertrichose. Abdominelle, nervale und psychische Symptome fehlen.

Vererbung. Die Porphyria cutanea tarda ist anscheinend nur sehr selten erblich. Einige Male ist jedoch in der Literatur ein Vorkommen bei Geschwistern beschrieben worden (SCHREUS und CARRIÉ; ROBERT; RIMINGTON). Es ist von Interesse, daß in den familiären Fällen die Krankheit schon früh im Leben begann, während gewöhnlich die Porphyria cutanea tarda erst später im Leben auftritt. Es ist möglich, daß es sich bei diesen Fällen um die kombinierte Form der Porphyrie handelte (die ja oft familiär auftritt), bei der die internen Symptome sich noch nicht entwickelt hatten.

Klinisches Bild. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten ist männlichen Geschlechts. Unter den 91 Patienten, die von SZODORAY und SUMEGI, TAPPEINER und TIRSCHKE, BRUNSTING (1954), WATSON (1954), und BOLGERT und CANIVET beschrieben wurden, waren 76 männlichen und 15 weiblichen Geschlechts. Nur wenige Patienten waren beim Beginn der Krankheit unter 40 Jahre. Doch war einer von BRUNSTINGs Patienten 28 Jahre alt, einer von SZODORAY und SUMEGIs Patienten 26 Jahre alt und WATSON (1954) beobachtete sogar einen Fall bei einem 5jährigen Knaben. Häufig findet sich eine Vorgeschichte von starkem Alkoholkonsum, von dem angenommen wird, daß er durch Schädigung der Leber die latente Porphyrie aktiviert. Aber nicht nur Alkohol, sondern auch andere Schädigung der Leber können die Krankheit auslösen, z.B. eine Virushepatitis (TULLOCH und WARIN) oder chronischer Arsenschaden (KIMMIG).

Die Blasenbildung erfolgt ausschließlich an den exponierten Hautteilen, gewöhnlich nur im Frühjahr und Sommer. Bei manchen Patienten bilden sich jedoch einige Blasen auch im Herbst und Winter (TAPPEINER und TIRSCHKE; BOLGERT und CANIVET). Wie bei der Porphyria erythropoetica spielt Trauma eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der Blasen und die Sonnenbestrahlung stellt lediglich den Faktor dar, der die Haut gegen Trauma überempfindlich macht. GOTTRON und ELLINGER (1933) weisen ausdrücklich darauf hin, daß traumatische Blasenbildung nach Art der Epidermolysis bullosa, wenn sie erstmalig im Erwachsenenalter auftritt, den Verdacht auf Porphyrie lenken soll. In der Tat sind ja in der Vergangenheit recht viele Fälle von Porphyria cutanea tarda als erworbene Epidermolysis bullosa diagnostiziert worden (TURNER und OBERMAYER). (Siehe auch unter Epidermolysis bullosa, Differentialdiagnose, in Bd. II.)

Die Blasen der Porphyria cutanea tarda sind wegen des Traumafaktors gewöhnlich zahlreicher an den Händen als am Gesicht, am Nacken und an den Armen. Gewöhnlich erscheinen sie auch zuerst an den Händen, besonders an den Fingern (Abb. 99) (BOLGERT und CANIVET). Sie zeigen eine bessere Heilungstendenz als die Blasen der Porphyria erythropoetica, so daß viel weniger ausgedehnte Narbenbildung erfolgt und keine Verstümmelungen eintreten. Es finden

sich jedoch atrophische, oft ausgestanzte Narben sowie Milia (TAPPEINER und TIRSCHKE; BOLGERT und CANIVET). Auch sklerodermieartige Verhärtung einzelner Hautbezirke wird oft beobachtet, besonders an den Wangen und am Nacken (Abb. 100) (ZELIGMAN 1948; BRUNSTING 1954; BOLGERT u. Mitarb. 1956). Bei dem von GOTTRON und ELLINGER (1933) beobachteten Kranken befanden sich auf der Brust- und oberen Bauchhaut multiple miliare sowie streifen- und netzförmig angeordnete Keloide, die sich nach einem Sonnenbrand entwickelt hatten.



Abb. 99. *Porphyria hepatica: Porphyria cutanea tarda*. Die Handrücken zeigen Blasen, Erosionen und atrophische Herde. [PAUL, K. G., u. N. THYRESSON: Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 34, 403 (1954), Abb. 1]

Auffallende Bräunung der exponierten Haut ist häufig. Auch kann das Kopfhaar beträchtlich dunkeln (TURNER und OBERMAYER; BRUNSTING 1954). Gelegentlich findet sich eine livid-cyanotische Verfärbung und ödematöse Schwellung des Gesichtes zusammen mit geröteten Conjunctiven, so daß der Patient das Aussehen eines schweren Trinkers hat, selbst wenn seine Alkoholeinnahme nie übermäßig gewesen ist (BRUNSTING u. Mitarb. 1951; TAPPEINER und TIRSCHKE). Auch Hypertrichose kann auftreten, besonders am Gesicht, worüber vor allem Frauen klagen. Männer geben an, daß das Barthaar stärker ist, so daß das Rasieren schwierig ist (BRUNSTING 1954).

Das Allgemeinbefinden der Patienten ist meistens nicht ernstlich gestört. Nach TAPPEINER und TIRSCHKE geben viele Patienten an, seit Beginn der Hauterscheinungen an Gewicht verloren zu haben. Die Mehrzahl der Patienten zeigt bei Leberfunktionsprüfungen einen Leberschaden. So fanden SZODORAY und SÜMEGI eine Störung der Leberfunktion bei allen ihren zwölf Patienten, TAPPEINER und TIRSCHKE bei zehn ihrer zwölf Patienten und BRUNSTING (1954) bei 25 seiner 34 Patienten. (Unter diesen 34 Patienten befanden sich sieben mit kombinierter Porphyrie.) Gewöhnlich ist der Leberschaden leicht und nicht mit einer Erhöhung des Serum-Bilirubins verbunden. Bei einigen Patienten besteht jedoch eine klinisch in Erscheinung tretende Lebercirrhose, mit oder ohne Gelbsucht oder Ascites (PAUL u. Mitarb. 1953; WATSON 1954; BRUNSTING 1954; KARK).

Daß bei der *Porphyria cutanea tarda*, ähnlich wie bei der intermittierend-akuten Porphyrie, eine latente Form besteht, wurde von BERMAN und BIELICKÝ mittels Reihenuntersuchungen festgestellt. Sie stellten bei acht Patienten, die eine Hepatomegalie und zum Teil auch eine Splenomegalie hatten, aber keine Hautveränderungen zeigten, eine erhöhte Ausscheidung von Uroporphyrinen fest. Bei einem dieser Patienten, bei dem sie eine Ausscheidung von Uroporphyrin im Urin festgestellt hatten, traten 21 Monate später erstmalig Hauterscheinungen auf.

Verlauf. Da die Hauterscheinungen zwar störend, aber sonst harmlos sind, hängt die Prognose vom Zustand der Leber ab. Da der Leberschaden bei den

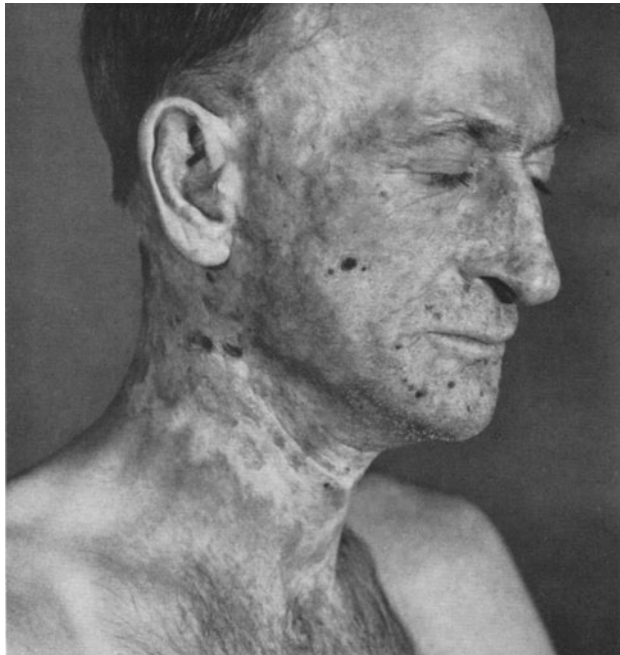


Abb. 100. *Porphyria hepatica: Porphyria cutanea tarda*. Atrophie und sklerodermieartige Verhärtung der Haut an Gesicht und Hals. Vereinzelt Erosionen. [BRUNSTING, L. A.: Arch. Derm. Syph. (Chicago) Syph. **70**, 551 (1954), Abb. 3]

meisten Patienten leicht ist, ist die Prognose fast stets günstig. Es muß jedoch die Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, besonders bei jungen Patienten, daß die Hauterscheinungen lediglich das erste Symptom einer kombinierten Porphyrie sind, in welchem Falle die akuten Anfälle später auftreten (s. S. 217).

Pathogenese. Wie bei der intermittierend-akuten Porphyrie besteht eine genetisch bedingte enzymatische Störung der Porphyrin-Biosynthese in der Leber. Eine gesteigerte Bildung von Porphyrinen besteht wohl schon von Geburt an, braucht aber (ähnlich der Hämochromatose) viele Jahre, um klinisch manifest zu werden (IPPEN). Ein Leberschaden ist dabei oft der auslösende Faktor. Im Gegensatz zur intermittierend-akuten Porphyrie besteht in der Leber und im Urin keine Vermehrung der Porphyrinvorstufen (δ -Aminolävulinsäure, Porphobilinogen), sondern nur der Porphyrine selbst. Ein großer Teil der Porphyrine wird, wie bei der intermittierend-akuten Porphyrie, als Zinkkomplex („Waldenström-Porphyrin“) im Urin ausgeschieden. Während bei der intermittierend-akuten Porphyrie das Lebergewebe erst dann fluoresciert, wenn das Porphobilinogen durch Ansäuerung und Erhitzen zu Uroporphyrin umgewandelt worden

ist, findet man bei der Porphyria cutanea tarda primär recht intensive Fluoreszenz der Leberzellen (SCHMID, SCHWARTZ und WATSON 1954). Nach Ansäuerung und Erhitzen erhöht sich der Gehalt der Leber an Uroporphyrin nicht, wie dies bei der intermittierend-akuten Porphyrie der Fall ist.

Laboratoriumsuntersuchungen. Im Urin findet sich keine Erhöhung der Porphyrinvorstufen δ -Aminolävulinsäure und Porphobilinogen, sondern nur der Porphyrine. Demzufolge ist, im Gegensatz zur intermittierend-akuten Porphyrie, der Schwartz-Watson-Test für Porphobilinogen negativ. Bei allen Patienten ist, jedenfalls zeitweise, die Menge von Porphyrinen im Urin hoch genug, um rötliche Verfärbung hervorzurufen. BOLGERT und CANIVET betonen, daß die Rotfärbung stark in ihrer Intensität variieren kann, selbst im Laufe eines Tages. Rotfluoreszenz im Woodschen Licht findet sich stets im Urin, jedoch verschieden intensiv (TAPPEINER und TIRSCHKE). Die Porphyrine zeigen ungefähr dieselbe Verteilung wie bei der intermittierend-akuten Porphyrie (ALDRICH u. Mitarb. 1955). Sie sind hauptsächlich als das sog. Waldenström-Porphyrin vorhanden (ein Zinkkomplex von Uroporphyrin I und einem Porphyrin vom Typ III mit nur sieben Carboxylgruppen) und als Koproporphyrin I und III. Daneben kann man aber mittels Papierchromatographie auch ein Porphyrin mit fünf Carboxylgruppen nachweisen (DANNENBERG und REINWEIN). Von mehreren Untersuchern wird das Vorkommen von großen Mengen von Uroporphyrin III angegeben (TAPPEINER und TIRSCHKE; BOLGERT und CANIVET; LEONHARDI und BAIER). Da das Porphyrin Typ III mit sieben Carboxylgruppen und Uroporphyrin, das acht Carboxylgruppen besitzt, sehr ähnliche Lösungseigenschaften haben, ist es zur Zeit nicht möglich zu entscheiden, wieviel von diesem Typ III-Porphyrin wirklich Uroporphyrin ist. Nach NICHOLAS ist das Vorkommen eines Uroporphyrin III nicht bewiesen.

Im Stuhl finden sich, wie bei der intermittierend-akuten Porphyrie, gewöhnlich kleine Mengen von Uroporphyrin I und größere Mengen von Koproporphyrin, vor allem von Koproporphyrin III. Gelegentlich besteht auch eine Vermehrung des Protoporphyrins (BRUNSTING 1954). Uroporphyrin kann im Stuhl fehlen (BRUNSTING 1954).

Im Serum ist die Porphyrinämie nur selten so ausgesprochen, um Fluoreszenz hervorzurufen. So fanden SZODORAY und SÜMEGI nur bei einem ihrer zwölf Patienten Fluoreszenz des Serums und der Blasenflüssigkeit und TAPPEINER und TIRSCHKE bei keinem ihrer zwölf Patienten. LANGHOF und MILDSCHLAG beobachteten nur eine angedeutete Rotfluoreszenz des Hautblaseninhaltes.

Ebenso wie bei der intermittierend-akuten Porphyrie fanden SCHMID, SCHWARTZ und WATSON (1953) auch bei der Porphyria cutanea tarda in den Erythrocyten und Knochenmarkspunktaten kein Uroporphyrin und normale Koproporphyrinwerte.

Pathologische Anatomie. Wie bereits festgestellt, fluoresciert die Leber in Fällen von Porphyria cutanea tarda. SCHMID, SCHWARTZ und WATSON (1954) fanden mittels fluoreszenzmikroskopischer Untersuchung, daß die Fluoreszenz vor allem in den polygonalen Leberzellen vorhanden war, weniger in den Kupfferschen Zellen und am wenigsten im portalen Bindegewebe. Bei der histologischen Untersuchung von Leberprobeexcisaten fanden SCHMID, SCHWARTZ und WATSON (1953) bei der Hälfte von zwölf Patienten pathologische Veränderungen im Lebergewebe im Sinne von Degeneration und Regeneration von Leberzellen.

Von Interesse ist der Bericht von PAUL, ENGSTRÖM und ENGFELDT betreffs Fluoreszenz der Knochen bei einem Fall von Porphyria cutanea tarda. Zwar bestand keine Rotfärbung der Knochen bei Betrachtung in gewöhnlichem Licht,

wie man es bei der *Porphyria erythropoetica* findet. Bei Betrachtung von Knochenschnitten in fluoreszierendem Licht fand sich jedoch Fluoreszenz in der Nähe der Haversschen Kanäle. Die Autoren isolierten Uroporphyrin von Knochen, das sie als einen Typus III-Isomer ansahen.

Histopathologische Untersuchungen der Haut haben ergeben, daß die Blasen im allgemeinen subepidermal entstehen. Die gelegentlich beobachtete intraepidermale Lage mag durch Regeneration der Epidermis am Blasenboden hervorgerufen sein. Von mehreren Untersuchern, zuerst von ROBERT und dann von BOLGERT und CANIVET, von FELDAKER u. Mitarb. sowie von LONDON, wurde festgestellt, daß die Papillen oft ödematös geschwollen sind und zottenartig von dem Blasenboden in die Blasenhöhlung hinaufragen (Abb. 101). Während BOLGERT

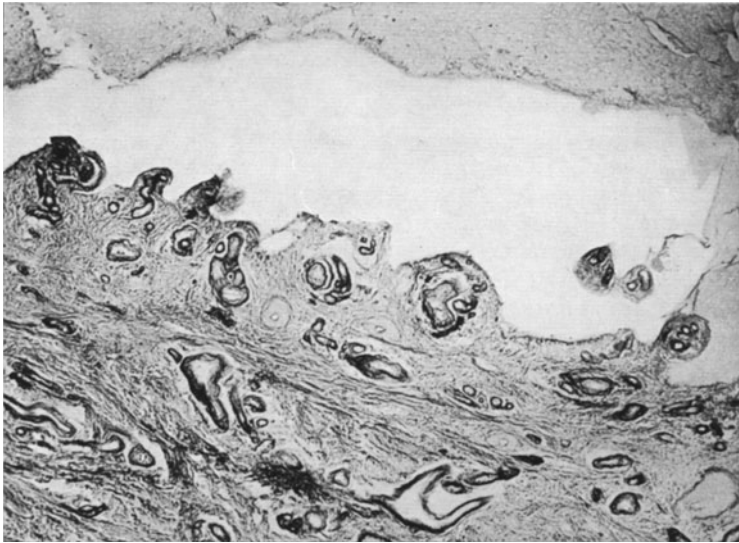


Abb. 101. *Porphyria hepatica: Porphyria cutanea tarda*. Subepidermale Blase. Die Papillen des Coriums ragen zottenartig in die Blasenhöhlung hinauf. (Vergr. 70mal.) [BRUNSTING, L. A.: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 70, 551 (1954), Abb. 5a]

und CANIVET diese Zottenbildung als recht charakteristisch für die Porphyrie ansehen, glauben FELDAKER u. Mitarb. nicht, daß dieses ein pathognomonisches Merkmal darstelle, obwohl sie die Zottenbildung in allen vier ihrer Fälle mit subepidermal gelegenen Bullae fanden. Es ist jedoch bemerkenswert, daß in dem Fall von LONDON die Diagnose Porphyrie zuerst auf Grund dieses Befundes erwogen wurde.

Im oberen Corium sind oft recht schwere Degenerationserscheinungen erkennbar, die denen der senilen Degeneration entsprechen. Es findet sich basophile Degeneration des Kollagens mit Vermehrung von orceinpositivem Material („senile Elastose“). In diesen degenerierten Gebieten ist die PAS-Färbung oft positiv, auch nach Diastase-Einwirkung. Dieses spricht für eine Depolymerisierung des Kollagens mit Ablagerung von Polysacchariden. Gelegentlich sind auch Färbungen für Mucin in den degenerierten Gebieten positiv (FELDAKER u. Mitarb.).

Photobiologische Untersuchungen. Bestrahlung der Haut mit Sonnenlicht oder künstlichen Lichtquellen ruft keine ungewöhnliche Reaktion hervor. Für eine Besprechung dieses Problems siehe *Porphyria erythropoetica*.

Behandlung. Zwecks Schonung der Leber soll der Patient Alkohol vermeiden. Dieses führt zwar oft eine Besserung der Leberfunktion herbei (BRUNSTING 1954), die Hautempfindlichkeit dagegen bessert sich gewöhnlich davon nicht (TAPPEINER und TIRSCHKE).

BAL, das auch bei der intermittierend-akuten Porphyrie Anwendung gefunden hat (s. dort), wurde von SCHRUMPF, von PAUL und THYRESSON sowie von LANGHOF und MILDSCHLAG bei je einem Fall von Porphyria cutanea tarda angewandt. Bei allen drei Fällen unterdrückte BAL die Blasenbildung. Bei zwei Patienten (SCHRUMPF; LANGHOF und MILDSCHLAG) trat auch eine Verringerung in der Porphyrinausscheidung im Urin ein. Die Dosierung betrug bei SCHRUMPF 1080 mg intramuskular täglich für 2 Tage, mit allmählicher Verringerung der Dosis über die nächsten 11 Tage. 18 Tage später wurde BAL nochmals für eine Woche verabreicht. PAUL und THYRESSON gaben 300 mg am ersten Tag, 200 mg am 2. und 3. Tag und 100 mg vom 4. zum 6. Tag. LANGHOF und MILDSCHLAG verabreichten 400 mg pro Tag für 6 Tage.

Wiederholte Aderlässe sind von IPPEN angewandt worden. Er empfiehlt eine Entnahme von 3—5 Liter Blut binnen 3—5 Monaten und weitere Aderlässe von $\frac{1}{2}$ Liter alle 4 Wochen. Er beobachtete dabei ein Absinken der Porphyrinkonzentration im Urin auf unter 20% der pathologischen Ausgangswerte und Verschwinden der klinischen Symptome. Er glaubt, daß Blutentzug eine weitgehende Benutzung der Porphyrinorstufen für die Blutregeneration zur Folge hat und so weniger Porphyrine in der Leber gespeichert und im Urin ausgeschieden werden.

Anhang. Letzthin hat WALDENSTRÖM (1957) die Auffassung vertreten, daß die nicht-erbliche Porphyria cutanea tarda statt einer genetisch bedingten eine auf Grund eines alkoholischen Leberschadens erworbene Krankheit darstelle. Anlaß zu dieser Auffassung gaben drei Fälle, beobachtet von WALDENSTRÖM (1957), von HAMMINGA und von TIO u. Mitarb. (1957). In diesen drei Fällen entstand infolge eines Lebertumors eine typische Porphyria cutanea tarda, mit Blasenbildung und Ausscheidung von Uro- und Koproporphyrin im Urin. In dem von TIO u. Mitarb. (1957) beschriebenen Falle verschwand die Porphyrie nach der operativen Entfernung des Lebertumors. Der Tumor war ein Leberzelladenom, das bei Untersuchung mit dem Fluoreszenzmikroskop große Mengen von Porphyrinen enthielt. WALDENSTRÖM (1957) faßt alle Fälle von Porphyria cutanea tarda mit diesen drei Fällen zusammen unter dem Namen Porphyria cutanea tarda symptomatica. Schon vor WALDENSTRÖM traten BERMAN und BRELICKÝ dafür ein, daß bei der Entstehung der Porphyria cutanea tarda äußeren Einflüssen, besonders solchen, die zu Leberschädigung führen, größere Bedeutung zukäme als erblichen Einflüssen.

3. Kombinierte Porphyrie (Protokoproporphyrurie)

Die kombinierte Porphyrie oder Protokoproporphyrurie zeigt nicht nur Blasenbildung an exponierten Hautteilen (wie die Porphyria cutanea tarda), sondern auch interne Symptome (wie die intermittierend-akute Porphyrie). Gelegentlich bestehen akute Photosensibilisierungserscheinungen mit starkem Erythem und Ödem, wie sie bei der Porphyria cutanea tarda nicht vorkommen. Die Krankheit ist gelegentlich familiär, kann schon im frühen Erwachsenenalter beginnen und kommt bei beiden Geschlechtern gleich häufig vor. Nicht selten tritt der Tod auf Grund der internen Symptome ein.

Vererbung. In den meisten Veröffentlichungen wird Erbllichkeit der Krankheit nicht erwähnt. Jedoch beschrieben WELLS und RIMINGTON das Vorkommen der Krankheit bei zwei Geschwistern und WOODS u. Mitarb. bei Mutter und Sohn. Ferner fand BRUNSTING (1954) unter sieben Fällen dreimal ein familiäres Vorkommen: In je einem Falle waren die Mutter, ein Bruder bzw. eine Schwester ebenfalls befallen. Außerdem wurde diese Krankheit in ausgesprochen dominanter Form bei mehreren Familien angetroffen. So berichteten CALVY u. Mitarb. (1951) über das Vorkommen bei acht Familienmitgliedern, sowie TIO und LEIJNSE (1958)

bei neun Familienmitgliedern. Außerdem berichteten DEAN und BARNES (1955) über 236 Mitglieder in 13 wohl miteinander verwandten Familien in Südafrika,



Abb. 102a u. b. *Porphyria hepatica: kombinierte Porphyrie.* a Der Patient, der auch Abdominalkoliken hatte, zeigt hier nur einige krustenbedeckte Erosionen. b Einige Tage später war das Gesicht geschwollen und zeigte frische Blasen, infolge Lichtsensibilisierung. [BRUNSTING, L. A., u. H. L. MASON: Arch. Derm. Syph. (Chicago) 60, 66 (1949), Abb. 1a u. b]

die anscheinend teilweise intermittierend-akute Porphyrie und teilweise kombinierte Porphyrie hatten, möglicherweise aber alle die kombinierte Form hatten.

Abgesehen von den drei Familien mit zahlreichen Krankheitsfällen, ist die kombinierte Porphyrie anscheinend recht selten. Im Jahre 1953 fanden DISCOMBE und TREIP nur 17 Fälle in der Literatur verzeichnet (abzüglich der familiären Fälle, die von CALVY und von DEAN und BARNES berichtet worden waren).

Klinisches Bild. Die Hauterscheinungen sind oft dieselben wie bei der Porphyria cutanea tarda. Jedoch ist die Blasenreaktion oft explosiv und tritt in Zusammenhang mit Sonnenbestrahlung auf. Außer Blasen kann aber in einigen Fällen Sonnenbestrahlung starkes Erythem und Ödem des Gesichts (Abb. 102 a u. b) und der Hände (Abb. 103) hervorrufen, die mit Fieber und gestörtem Allgemeinbefinden einhergehen. Solch ein Fall wurde erstmalig von GOTTRON und ELLINGER (1931) mitgeteilt. Hier waren die periodischen Anschwellungen des Gesichts lange für Erysipel angesehen worden. Weitere solche Fälle sind von KUSKE, von BRUNSTING und MASON (1949), von CALVY u. Mitarb. (1951) sowie von WELLS und RIMINGTON mitgeteilt worden. KUSKE weist darauf hin, daß diese akuten Photosensibilisierungsercheinungen weitgehend mit dem Bilde der experimentellen Hämatoporphyrinsensibilisierung übereinstimmen, wie es von dem Eigenversuch von MEYER-BETZ her bekannt ist.

Die internen Symptome können zwar gelegentlich vorden Hauterscheinungen auftreten (KUSKE). Viel häufiger aber sind die Hautsymptome bereits seit langer Zeit, oft seit mehreren Jahren vorhanden, bevor die internen Symptome in Erscheinung treten (CALVERT und RIMINGTON; DISCOMBE und TREIP; MACGREGOR u. Mitarb.; WELLS und RIMINGTON; WOODS u. Mitarb.). Solange nur Hauterscheinungen vorliegen, kann eine Unterscheidung von der Porphyria cutanea tarda auf Grund der klinischen und selbst der Laboratoriumsbefunde schwierig sein.

Von den internen Symptomen sind Koliken das häufigste. Vom Standpunkt der Pathogenese her ist es bedeutungsvoll, daß die Koliken nicht selten von Gelbsucht begleitet sind (NESBITT und WATKINS; GRAY, RIMINGTON und THOMSON; CALVY u. Mitarb. 1951; MACGREGOR u. Mitarb.; DISCOMBE und TREIP; PERRY und BRUNSTING). Aber auch nervale Symptome (THIELE; GARCIN und LAPRESLE; CALVERT und RIMINGTON; DISCOMBE und TREIP) und psychische Symptome (CALVY u. Mitarb. 1951; NESBITT und WATKINS; KUSKE; MACGREGOR u. Mitarb.) können auftreten, die denen, die bei der intermittierend-akuten Porphyrie auftreten, völlig gleichen (s. dort).

Verlauf. Die Prognose ist im allgemeinen besser bei der kombinierten, als bei der intermittierend-akuten Porphyrie, da die internen Symptome gewöhnlich leichter sind. Jedoch sind Todesfälle berichtet worden: z. B. durch bulbäre Atemlähmung (MACGREGOR u. Mitarb.), Lähmung der intercostalen



Abb. 103. *Porphyria hepatica: kombinierte Porphyrie.* Der Handrücken zeigt 2 Tage nach einer Sonnenbestrahlung Ödem mit Dellenbildung. [WELLS, G. C., u. C. RIMINGTON: Brit. J. Derm. **65**, 337 (1953), Abb. 2]

Muskulatur (DISCOMBE und TREIP) und Koma mit nachfolgender Bronchopneumonie (MERKELBACH),

Pathogenese. Die Mehrzahl der Autoren, z. B. WATSON (1954), SCHMID u. Mitarb. (1954), BRUNSTING (1954) und WOODS u. Mitarb., betrachten die kombinierte Porphyrie als eine Mischung der zwei Formen von hepatischer Porphyrie, der intermittierend-akuten Porphyrie und der Porphyria cutanea tarda. Der Hauptgrund für diesen Standpunkt ist das Vorkommen von Familien mit Porphyrie, bei denen ein Mitglied die photosensitive Form hat und ein anderes abdominelle oder nervale Symptome, wie z. B. bei den von CALVY u. Mitarb. (1951) und DEAN und BARNES beschriebenen Familien. Ferner führen SCHMID, SCHWARTZ und WATSON (1954) einen Fall an, bei dem während einer Periode von Lichtempfindlichkeit ziemlich große Mengen von Porphyrin in einer Leberbiopsie gefunden wurden, während später, als Koliken ohne Lichtempfindlichkeit bestanden, die Leber sehr wenig Porphyrin, wohl aber beträchtliche Mengen von Porphobilinogen enthielt. Es ist jedoch möglich, daß es sich bei den von CALVY u. Mitarb. (1951) und von DEAN und BARNES beschriebenen Familien und bei dem von SCHMID, SCHWARTZ und WATSON (1954) zitierten Fall um kombinierte Porphyrie handelte.

Letzthin haben RIMINGTON (1952) sowie WALDENSTRÖM (1957) recht überzeugende Argumente dafür erbracht, daß die kombinierte Porphyrie eine biochemisch und genetisch selbständige Form der Porphyrie darstellt. WALDENSTRÖM (1957) hat den Namen Protokoproporphyrin vorgeschlagen. Wie RIMINGTON zuerst feststellte, besteht bei dieser Erkrankung ein reziprokes Verhältnis zwischen der Ausscheidung der Porphyrine im Stuhl und im Urin. Während Remissionen besteht eine hohe Ausscheidung von Protoporphyrin und Koproporphyrin im Stuhl bei geringer oder fehlender Vermehrung der Porphyrinausscheidung im Urin. Während aktiver Phasen der Krankheit dagegen besteht eine starke Ausscheidung von Porphyrinen durch den Urin mit verringerter Ausscheidung durch den Stuhl. RIMINGTON erblickt in einer stark vermehrten Bildung von Protoporphyrin und Koproporphyrin in der Leber den eigentlichen Grund der Krankheit. Solange die Leber die übermäßig gebildeten Porphyrine verarbeiten und durch die Galle in den Darm ausscheiden kann, zeigt der Patient keine Krankheitserscheinungen, und oft ermöglicht nur die chemische Untersuchung des Stuhls für Porphyrine die Diagnose. Wenn dann ein bisher unbekannter Faktor eine temporäre Leberinsuffizienz verursacht, oder die Porphyrinbildung überhandnimmt, so daß die Leber die übermäßig vorhandenen Porphyrine nicht verarbeiten und in die Galle ausscheiden kann, steigt deren Menge im Blutserum an und Lichtempfindlichkeit kann eintreten. Die Ausscheidung der Porphyrine vom Blutserum findet durch den Urin statt, so daß dieser stark erhöhte Mengen von Uroporphyrin und Koproporphyrin enthält. Bei schwerer Störung der Leber tritt Gelbsucht mit Bilirubinämie ein. Bei solch schwerer Störung stellt die Leber gewöhnlich statt Porphyrinen hauptsächlich Porphobilinogen her, und es kommt zu abdominellen, nervalen oder psychischen Störungen.

Die Tatsache, daß beim Bestehen einer Porphyrie die Menge der Porphyrine im Urin normal sein kann, legt die Wichtigkeit der Stuhluntersuchung klar. WELLS und RIMINGTON ziehen sogar die Möglichkeit in Betracht, daß ein größerer Teil von Lichtempfindlichkeitsfällen, als allgemein angenommen wird, durch eine Störung des Pyrrolstoffwechsels hervorgerufen wird. Sie raten eine Untersuchung des Stuhls für Porphyrine an in allen Fällen von ungeklärter Lichtempfindlichkeit und traumatischer Blasenbildung, bei denen die Urinuntersuchung negativ ausfällt. (Auf die Tatsache, daß bei negativem Urinbefund Prüfung der Erythrocyten für Fluoreszenz möglicherweise wichtig sein kann, wurde bereits auf S. 205 hingewiesen.)

Laboratoriumsuntersuchungen. Im Urin mancher Patienten mit kombinierter Porphyrie sind beträchtliche Mengen von Porphyrinen zu allen Zeiten vorhanden. Gewöhnlich haben solche Patienten beträchtliche Hauterscheinungen (CALVERT und RIMINGTON). Bei anderen ist während der Remissionen die Menge der Porphyrine im Urin nur leicht erhöht oder normal, wie in den Fällen von VAN DEN BERGH und GROTEPASS, von WELLS und RIMINGTON und von TIO und LEIJNSE. Während der aktiven Phase findet man im Urin nicht nur bedeutende Mengen von Uroporphyrin (hauptsächlich als „Waldenström-Porphyrin“; s. S. 208), sondern auch Koproporphyrin I und III und kleinere Mengen von Protoporphyrin und von Porphyrinen mit fünf und drei Carboxylgruppen (MACGREGOR u. Mitarb.; RIMINGTON). Die Porphyrine sind also denen ähnlich, die man bei der Porphyria cutanea tarda im Urin antrifft (s. dort). Rotfärbung des Urins und Fluoreszenz sind dann gewöhnlich vorhanden. Nicht selten findet man bei Patienten mit Koliken einen Teil der Porphyrine in ihren Vorstufen: als Porphobilinogen und δ -Aminolävulinsäure (MACGREGOR u. Mitarb.; CALVERT und RIMINGTON; DISCOMBE und TREIB; BRUNSTING 1954; WOODS u. Mitarb.). Die Verhältnisse sind dann dieselben wie bei der intermittierend-akuten Porphyrie.

Die Mengen von Porphyrin im Stuhl sind am größten während der Remissionen, so daß dann sogar der Stuhl Fluoreszenz zeigen kann (VAN DEN BERGH und GROTEPASS; GRAY, RIMINGTON und THOMSON; BRUNSTING und MASON; MACGREGOR u. Mitarb.). Dieses Phänomen findet sich anscheinend bei keiner der anderen Formen von hepatischer Porphyrie. Die Porphyrine bestehen zum weitaus größten Teil aus Protoporphyrin und Koproporphyrin. Uroporphyrin fehlt anscheinend; aber mittels Papierchromatographie kann man auch kleine Mengen von Porphyrinen mit drei Carboxylgruppen feststellen (RIMINGTON).

Im Serum finden sich, besonders während der aktiven Phase, neben Uroporphyrin und Koproporphyrin, oft auch große Mengen von Protoporphyrin, so daß das Serum nicht selten Fluoreszenz zeigt (VAN DEN BERGH; NESBITT und WATKINS; MACGREGOR u. Mitarb.; DISCOMBE und TREIB; WELLS und RIMINGTON; PERRY und BRUNSTING). Fluoreszenz des Serums findet sich demnach viel häufiger bei der kombinierten Porphyrie als bei der Porphyria cutanea tarda, und zwar auf Grund der beträchtlichen Mengen von Protoporphyrin (WELLS und RIMINGTON). In einigen Fällen bestand Fluoreszenz des Serums selbst zu Zeiten, zu denen der Urin keine abnorme Mengen von Porphyrinen enthielt (VAN DEN BERGH und GROTEPASS; WELLS und RIMINGTON).

Mehrere Male wurde auch Fluoreszenz der Blasenflüssigkeit festgestellt (GRAY, RIMINGTON und THOMSON; MACGREGOR u. Mitarb.; PERRY und BRUNSTING). Ferner kann Fluoreszenz der Erosionen bestehen (TAYLOR u. Mitarb.; MACGREGOR u. Mitarb.; BRUNSTING und MASON). Im Fall, den MACGREGOR u. Mitarb. beschrieben, bestand sogar Fluoreszenz der gesamten Haut wie auch der Schleimhäute.

Pathologische Anatomie. Bei der Sektion wurde in manchen Fällen keine Fluoreszenz der inneren Organe festgestellt (MERKELBACH). Andererseits fanden MACGREGOR u. Mitarb. nicht nur Fluoreszenz allen Bindegewebes sowie der Leber, Niere, Pankreas und Lungen, sondern auch bei Betrachtung in Tageslicht eine Rotfärbung des gesamten Bindegewebes, einschließlich des Periosts. Nach Entfernung des Periosts bestand weder Rotfärbung noch Fluoreszenz der Knochen. Wie schon erwähnt, fanden SCHMID, SCHWARZ und WATSON (1954) bei einem Patienten mittels Leberbiopsie Fluoreszenz des Lebergewebes, während Hauterscheinungen bestanden, aber keine Fluoreszenz und viel Porphobilinogen ein Jahr später, als der Patient an Koliken litt.

Histologische Untersuchungen der Hautblasen hat dieselben Befunde ergeben wie bei der Porphyria cutanea tarda (WELLS und RIMINGTON).

Photobiologische Untersuchungen. Während bei allen anderen Formen der Porphyrie Bestrahlung der Haut keine übermäßige Reaktion hervorgebracht hat, ist eine solche bei mehreren Fällen von kombinierter Porphyrie einwandfrei festgestellt worden (NESBITT und WATKINS; KUSKE; DISCOMBE und TREIP; WELLS und RIMINGTON). Daß ein positives Resultat nur einige Male erhalten wurde und negative Resultate in den meisten Fällen (GOTTRON und ELLINGER 1931; MACGREGOR u. Mitarb.; WOODS u. Mitarb.), rührt wohl daher, daß nur manche Patienten mit kombinierter Porphyrie diese Art von Lichtempfindlichkeit haben und diese dann nur für kurze Zeitspannen.

NESBITT und WATKINS beobachteten, daß bei ihrem Patienten Bestrahlung mit ultraviolettem Licht, besonders aber Bestrahlung mit dem roten Anteil des Lichtspektrums, eine urticarielle Reaktion mit Jucken hervorrief. KUSKES Patientin, die zeitweilig auf Sonnenbestrahlung hin mit hochgradiger ödematöser Schwellung des Gesichtes reagierte, zeigte Überempfindlichkeit für gefilterte, langwellige ultraviolette Strahlen. Die von DISCOMBE und TREIP untersuchte Patientin war überempfindlich gegen Lichtstrahlen mit Wellenlängen von 1850—3150 Å, hauptsächlich aber von 2967 Å. Bei dem Patienten von WELLS und RIMINGTON konnte zeitweilig am Handrücken starkes Erythem und Ödem hervorgerufen werden mittels direktem Sonnenlicht, wie auch mittels Sonnenlicht, das durch Fensterglas gefiltert war, und mittels einer Kohlenbogenlampe, deren Wellenlänge hauptsächlich zwischen 3500 und 4100 Å lag (d. h. im blauen, violetten und lichtnahen ultravioletten Bereich).

Behandlung. WOODS u. Mitarb. fanden bei ihrem Patienten, daß die Anwendung von Dinatrium-Calcium-Versenat die Zahl der Blasen verringerte und das Allgemeinbefinden des Patienten besserte, obwohl die Ausscheidung von Porphyrinen und deren Vorstufen, Porphobilinogen und δ -Aminolävulinsäure, nicht abnahm. Die Dosierung war 3 g in 5%iger Dextroselösung als intravenöse Infusion täglich für 5 Tage und dann 1 g per os täglich. PETERS u. Mitarb. wandten BAL in einem Fall mit Erfolg an. (Für die Behandlung mit den Chelatbildnern BAL und Dinatrium-Calcium-Versenat siehe auch unter intermittierend-akuter Porphyrie und Porphyria cutanea tarda.)

Symptomatische Koproporphyrinurie

Bei der symptomatischen Koproporphyrinurie, die keine Krankheitserscheinungen hervorruft, besteht eine vermehrte Ausscheidung von Koproporphyrin im Urin sekundär zu einer anderen Krankheit. Eine symptomatische Koproporphyrinurie findet man hauptsächlich 1. bei fieberhaften Erkrankungen, 2. Lebererkrankungen, 3. Anämien und 4. Vergiftungen mit Blei, Gold, Arsenik, Benzol oder Alkohol (ZELIGMAN 1956). Rotfärbung des Urins und Fluorescenz kommen nicht vor, da Koproporphyrin nicht in genügend hohen Konzentrationen ausgeschieden wird.

Bei fieberhaften Erkrankungen, wie z. B. Pneumonie und akuter Polyarthrit, überwiegt manchmal der Typ I-Isomer und manchmal der Typ III-Isomer (WATSON und LARSON; ALDRICH u. Mitarb. 1955; MARTIN und HECK).

Ausscheidung von Koproporphyrin I ist vermehrt unter anderem bei der Virushepatitis und beim Verschlufikterus (WATSON, HAWKINS, CAPPS und RAPPAPORT), wahrscheinlich wegen des durch diese Krankheiten hervorgerufenen Leberschadens. Infolge des Leberschadens werden Koproporphyrine, unter denen Koproporphyrin I überwiegt, statt durch die Galle in den Stuhl zu gelangen, in den Blutstrom und somit in den Urin abgeleitet (KARK). Ferner findet sich eine vermehrte Koproporphyrin I-Ausscheidung bei Anämien, die mit erhöhter Erythropoese einhergehen, wie die perniziöse Anämie und hämolytische Anämie (MARTIN und HECK). Wahrscheinlich wird bei diesen Anämien, als ein Nebenprodukt der erhöhten Hämoglobinsynthese, mehr Koproporphyrin I im Knochenmark hergestellt (ALDRICH u. Mitarb. 1955).

Ausscheidung von Koproporphyrin III ist vermehrt unter anderem bei alkoholischer Lebercirrhose, aplastischer Anämie, Poliomyelitis und Bleivergiftung (MARTIN und HECK). Die Erhöhung bei Poliomyelitis ist wahrscheinlich durch eine Schädigung von Nervensubstanz hervorgerufen (WATSON und LARSON). Bei Bleivergiftung besteht eine Hemmung des Eiseneinbaus in Porphyrin innerhalb der Erythroblasten, so daß erhöhte Mengen von Typ III-

Porphyrinen als Koproporphyrin III im Urin ausgeschieden werden (VANNOTTI). Dies ist eine frühe Erscheinung bei Bleivergiftung, so daß Reihenuntersuchungen des Urins für eine Koproporphyrinvermehrung in der Industrie für die Aufdeckung von Fällen chronischer Bleivergiftung angewandt worden sind (WATSON und LARSON).

Symptomatische Koproporphyrinurie bei Hauterkrankungen. Eine Erhöhung der Koproporphyrinausscheidung im Urin findet sich gewöhnlich bei ausgedehnten Hauterscheinungen (McFARLAND und STRAIN; BRUNSTING u. Mitarb. 1939; ZELIGMAN 1946). So fanden BRUNSTING u. Mitarb. (1939) eine erhöhte Ausscheidung bei Patienten mit ausgedehnten Ulcerationen der Haut, ausgedehnten Verbrennungen und universeller Erythrodermie. Auch bestanden hohe Werte bei je einem Fall von schwerem Erythema exsudativum multiforme und Pemphigus vulgaris, aber nicht bei einem Fall von Pemphigus foliaceus.

Bei akutem (disseminierten) Lupus erythematoses besteht häufig, aber nicht immer, eine erhöhte Ausscheidung. McFARLAND und STRAIN fanden eine Erhöhung in einem Fall und ZELIGMAN (1946) in allen vier der von ihm untersuchten Fälle. BRUNSTING u. Mitarb. (1939) fanden dagegen eine normale Ausscheidung in zwei Fällen.

G. Ablagerung von Hämosiderin (Hämochromatose)

Das klinische Bild der idiopathischen Hämochromatose ist bereits von KAUFMANN im Jadassohnschen Handbuch recht genau beschrieben worden. Jedoch war damals sehr wenig über den Eisenstoffwechsel bekannt, so daß KAUFMANN annahm, daß das bei dieser Krankheit im Körper abgelagerte Hämosiderin aus dem Fe-haltigen Farbstoffkern des Hämoglobins stammte. Erst durch Untersuchungen der letzten Jahre, besonders mittels radioaktiven Eisens, sind viele Fragen über den Eisenstoffwechsel und über seine Störung bei der idiopathischen Hämochromatose gelöst worden. Von besonderer Bedeutung sind ferner die ermutigenden Resultate, die bei der Behandlung der idiopathischen Hämochromatose mittels zahlreicher Aderlässe erzielt worden sind. Als ein neues Krankheitsbild ist in den letzten Jahren die sekundäre Hämochromatose beschrieben worden, die bei Patienten mit schweren, lang anhaltenden Anämien auftritt, besonders wenn diese zahlreiche Transfusionen erhalten haben.

Eisenstoffwechsel

Vorkommen von Eisen im Körper. Die Gesamtmenge von Eisen im Körper beträgt bei normalen Erwachsenen 3—5 g (GRANICK 1954). Es kommt in vier Formen vor: als Erythrocyteneisen (1500—3000 mg), Ablagerungseisen (1200 bis 1500 mg), Gewebseisenkomplex (100—300 mg) und Serumeisen (3—4 mg) (FINCH und FINCH).

Das *Erythrocyteneisen* ist in das Hämoglobinmolekül eingebaut. Das *Ablagerungseisen* ist über viele Gewebe verteilt, zu 25% aber in der Leber vorhanden. Es ist als Eisensalz in eine Eiweißmatrix eingebettet. Es kommt in einer löslichen Form vor, Ferritin, und in einer unlöslichen Form, Hämosiderin. Ferritin, das zu 23% seines Trockengewichtes aus Eisen besteht, ist mikroskopisch nicht sichtbar, während Hämosiderin, das bis zu 35% Eisen enthält, mikroskopisch sichtbar und färbbar ist (GRANICK 1954). Beide Formen von Ablagerungseisen sind für die Hämoglobinbildung verwendbar (HASKINS u. Mitarb.). *Gewebseisenkomplexe* sind Eisen-Pyrrol-Eiweißverbindungen, die als Myoglobin, Cytochrome und Katalase vorkommen (DRABKIN). Das *Serumeisen* oder Transporteisen ist an das eisenbindende oder metallbindende Globulin, auch Siderophilin genannt, gebunden. Dieses ist ein Beta-1-Globulin mit einem Molekulargewicht von 90000 (SURGENOR u. Mitarb.). Wenn voll gesättigt, trägt jedes Molekül Siderophilin zwei Atome Eisen. Im Normalzustand ist aber das Siderophilin nur zu 30% (20—50%) mit Eisen gesättigt. Der normale Eisenspiegel im Serum beträgt nach RATH und FINCH beim Mann 106 μg (87—147 μg) und bei der Frau 94 μg (72—130 μg) für 100 cm^3 .

Eisenstoffwechsel. Untersuchungen mittels intravenöser Injektionen von Eisensalzen (McCANCE und WIDDOWSON) und von radioaktivem Eisen (COFF und GREENBERG) haben ergeben, daß der menschliche Körper, abgesehen von Blutungen, nur äußerst geringe Mengen von Eisen ausscheiden kann. Weniger als 1 mg pro Tag werden durch Ausscheidung in der Galle (HAHN u. Mitarb.) und im apokrinen Schweiß (SHELLEY und HURLEY) sowie durch Abschilferung von Darmzellen und Epidermiszellen (ADAMS u. Mitarb.) abgegeben. Die Menge von Eisen, die mit der Nahrung in den Darm gelangt, beträgt bei normaler Kost 10—15 mg pro Tag, wovon normalerweise weniger als 1 mg absorbiert wird (AUFDERHEIDE u. Mitarb.). Die Absorption findet im Magen, vor allem aber im Zwölffingerdarm und oberen Dünndarm statt.

Die Menge von Eisen, die vom Darm her absorbiert wird, ist nur wenig vermehrt durch ein erhöhtes Eisenangebot. Sie ist jedoch vermehrt bei Anämien jeder Ursache (DUBACH u. Mitarb.; ALTHAUSEN u. Mitarb.; WENDEROTH). Im Falle der Eisenmangelanämie wird das Eisen zur Hämoglobinbildung verwendet, bei Anämien anderer Genese wird es im reticulo-endothelialen System gespeichert. Auf diese Weise kommt es zu einer Häm siderose bei der Perniciosa, bei aplastischen, hypoplastischen und hämolytischen Anämien und bei der Cooleyschen Anämie. Auch bei chronischer Hepatitis und Lebereirrhose besteht eine vermehrte Absorption von Eisen. Vor allem aber findet sich eine solche bei der idiopathischen Hämochromatose (s. u.).

Die Regulierung der Eisenabsorption erfolgt durch die Zellen der Darmmucosa mittels eines Mechanismus, der noch nicht ganz erforscht ist. HAHN u. Mitarb. stellten im Jahre 1943 erstmalig fest, daß, wenn 1—6 Std vor der oralen Verabreichung von radioaktivem Eisen gewöhnliches Eisen oral verabreicht wurde, weniger radioaktives Eisen als erwartet absorbiert wurde. Er sprach daher von einem „Mucosa-Block“. Nach GRANICK (1946, 1949) enthält die Darmmucosa ein Protein, Apoferritin, welches sich mit Eisen zu Ferritin vereint. Eisen wird als zweiwertiges Eisen vom Darm absorbiert, befindet sich aber im Ferritin als dreiwertiges Eisen. Eisen wird von den Mucosazellen so lange aufgenommen, bis alles Apoferritin zu Ferritin umgewandelt ist. Sodann wird kein weiteres Eisen absorbiert, bis nicht einiges Eisen vom Ferritin an das Plasma abgegeben worden ist. Da das Eisen in dreiwertigem Zustand in Ferritin vorhanden ist, aber in zweiwertigem Zustand in das Blut eintritt, besteht wohl ein reduzierender Mechanismus innerhalb der Mucosazellen, der das Abwandern von Eisen vom Ferritin in das Blut reguliert und als „Mucosa-Block“ funktioniert. GRANICK (1949) erklärt die größere Absorbierung von Eisen bei der Hämochromatose damit, daß in den Mucosazellen eine etwas erhöhte Reduzierungstendenz für Eisen besteht, wodurch etwas größere Mengen von Eisen vom Ferritin freigesetzt werden und in den Blutstrom eintreten.

1. Idiopathische Hämochromatose

Pathogenese

Fast alle Autoren, mit wenigen Ausnahmen (HEDINGER, s. u.), vertreten die Ansicht, daß die idiopathische Hämochromatose eine angeborene Stoffwechselstörung sei, die aus einer vermehrten Absorption von Eisen vom Darm her bestehe (GRANICK 1949; ALTHAUSEN u. Mitarb.; HEILMEYER; FINCH und FINCH). Von der Tatsache ausgehend, daß bei Patienten mit schwerer Hämochromatose, statt der normalen 3—5 g Eisen, 25—40 g Eisen im Körper gespeichert sind, errechnete GRANICK (1949), daß, um 25 g Eisen in 20 Jahren anzusammeln, es einer positiven Bilanz von lediglich 3,5 mg Eisen pro Tag bedarf. Das bedeute, bei einer täg-

lichen durchschnittlichen Nahrungseinnahme von 12 mg Eisen (und einer täglichen Ausscheidung von 1 mg absorbierten Eisens), daß die Absorption von Eisen im Darm, statt 10% effektiv zu sein, wie sie normalerweise ist, 30% effektiv sein müsse.

Eine vermehrte Absorption von Eisen ist von mehreren Untersuchern mit Hilfe von radioaktivem Eisen (Fe^{59}) nachgewiesen worden. Orale Verabreichung von zweiwertigem radioaktivem Eisen und Bestimmung der Menge, die mit dem Stuhl ausgeschieden wurde, ergab in einem von DUBACH u. Mitarb. untersuchten Fall eine fünffach größere Absorption als bei Normalpersonen. ALPER fand ebenfalls bei einem Patienten mit Hämochromatose eine fünffach größere Absorption, nämlich 60% statt 12%. HEILMEYER stellte bei drei Patienten statt einer normalen Absorption von 10% eine Absorption von 30% fest. PETERSON und ETTINGER, die statt zweiwertigem Eisen das weniger absorbierte dreiwertige Eisen verwendeten, beobachteten bei zwei Patienten statt einer normalen Absorption von 1—4% eine Absorption von 20—45%. Nur CHODOS und ROSS stellten in einer kurzen Mitteilung fest, daß sie bei Patienten mit Hämochromatose eine geringere Absorbierung von Eisen fanden als bei normalen Personen.

Es ist bisher ungeklärt, ob die Eisenablagerungen in der Leber und dem Pankreas allein dazu hinreichen, um eine Parenchymschädigung und so eine Cirrhose bzw. Fibrose in diesen Organen hervorzurufen. In Tierversuchen ist es nämlich nie gelungen, einen solchen Gewebsschaden durch Eisenzufuhr allein zu verursachen. FINCH und FINCH weisen allerdings darauf hin, daß die Tierversuche niemals über längere Zeiten als 1—2 Jahre durchgeführt wurden, während die idiopathische Hämochromatose Jahrzehnte für ihre Entwicklung bedarf. DAVIS und ARROWSMITH (1953) sowie HEILMEYER (1954, II) führen die klinischen Besserungen nach wiederholten Aderlässen als Beweis dafür an, daß das Eisen als solches bei Hämochromatose schädigend auf Leber und Pankreas wirkt. HEILMEYER (1954, II) nimmt an, daß die Eiweißmengen der Zellen nicht ausreichen, um das gesamte gestapelte Eisen in eiweißreicher Verbindung zu speichern. Dadurch, daß nicht genügend Schutzeiweiß für die Speicherung zur Verfügung steht, schädigt das Eisen das Parenchym.

HEDINGER teilt die Ansicht der Parenchymschädigung durch Eisen nicht und glaubt daher, im Gegensatz zu allen anderen Autoren der letzten Zeit, daß bei der idiopathischen Hämochromatose eine Lebercirrhose als primärer Schaden bestehe, die in einem bestimmten Entwicklungsstadium zu einer besonderen Beeinflussung des Eisenstoffwechsels mit abnorm großer Eisenaufnahme führe.

Vorkommen

Wie schon KAUFMANN feststellte, ist die Hämochromatose viel häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht. Eine Übersicht von HOUSTON aus dem Jahre 1953 ergab in der gesamten Weltliteratur 479 Fälle bei Männern gegenüber nur 33 Fällen bei Frauen. Der Grund dafür besteht darin, daß Frauen durch Menstruation und Geburten eine eventuell bestehende übermäßige Eisenabsorbierung meistens kompensieren können. HOUSTON berechnete, daß die Frau während 30 Jahren auf Grund von Menstruation und Geburten im Durchschnitt 10—15 g Eisen verliert. So entsteht die Hämochromatose bei Frauen fast immer erst im Klimakterium, später also im großen und ganzen als bei Männern (s. Tabelle 5).

Tabelle 5. *Beginn der idiopathischen Hämochromatose nach Alter und Geschlecht.*
[HOUSTON: Lancet 264, 766 (1953)]

Alter (Jahre)	11—20	21—25	26—30	31—35	36—40	41—45	46—50	51—55	56—60	61—65	66—70	71—75
♂	1	3	11	18	61	79	96	97	68	24	12	9
♀			1	1		1	6	8	7	5	1	3

HOUSTON stellte nur bei zwei unter den 33 Frauen einen Beginn der Hämochromatose vor dem Alter von 45 Jahren fest. Eine von diesen hatte eine Amenorrhoe für 13 Jahre, bevor sie im Alter von 34 Jahren an Hämochromatose starb.

Während KAUFMANN eine Erblichkeit der Hämochromatose als nicht erwiesen sah, steht eine solche heute einwandfrei fest. SHELDON stellte in seiner Monographie aus dem Jahre 1935 fünf verlässliche Fälle von familiärem Vorkommen zusammen. LÖHR und REINWEIN fanden zwischen 1935 und 1952 sieben weitere Mitteilungen von familiärem Vorkommen in der Literatur, darunter zweimal bei eineiigen Zwillingen (LAWRENCE; LÖHR und REINWEIN). Alle zwölf Mitteilungen betreffen Geschwister. Ein sicheres Vorkommen von Hämochromatose bei aufeinanderfolgenden Generationen ist nie beschrieben worden. Trotzdem haben sowohl DEBRÉ u. Mitarb. als auch FINCH und FINCH bei der Untersuchung von Abkömmlingen Hämochromatosekranker Störungen des Eisenstoffwechsels festgestellt.

DEBRÉ u. Mitarb. untersuchten 28 Abkömmlinge von 13 Hämochromatose-Patienten. Bei fünf dieser Abkömmlinge bestand entweder eine Erhöhung des Serumeisens oder eine erhöhte Sättigung des Serums mit Eisen (über 50%) und bei vier weiteren Abkömmlingen bestanden beide Störungen. FINCH und FINCH untersuchten 15 Abkömmlinge von sechs Hämochromatose-Patienten und stellten bei vier von ihnen eine Erhöhung des Serumeisens fest.

Klinisches Bild

Der Beginn des Leidens ist, der Chronizität entsprechend, oft sehr unbestimmt. Unter den Initialbeschwerden sind Diabetes sowie Allgemeinschwäche und Gewichtsverlust am häufigsten. Die Allgemeinschwäche und Gewichtsverlust können durch den Diabetes hervorgerufen sein, können aber auch ohne Diabetes auftreten (FINCH und FINCH). Andere Initialbeschwerden sind, in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit, Zunahme der Hautpigmentierung, Abdominalschmerzen, Dyspnoe, Ödem der Beine, Ascites, Verlust der Libido, periphere Neuritis, Erbrechen und Diarrhoe (FINCH und FINCH). In einigen Fällen war Bluterbrechen auf Grund von Oesophagusvaricen das erste Anzeichen der Krankheit (ALTHAUSEN u. Mitarb.; STAUFFER u. Mitarb.).

Zu den drei klassischen Zeichen, die schon KAUFMANN erwähnt, Lebervergrößerung, Hautpigmentierung und Diabetes, fügt HEILMEYER zwei weitere: Herzbeteiligung und Hypogenitalismus. Außer der Lebervergrößerung ist aber keines dieser fünf Zeichen konstant. Aus diesem Grunde solle eine Hämochromatose bei jedem Patienten vermutet werden, der eine unerklärliche Lebervergrößerung hat (STAUFFER u. Mitarb.).

Hauterscheinungen. Eine Pigmentierung der Haut besteht häufig, aber nicht immer. Sie war ein Initialsymptom bei 26% der 311 von SHELDON in seiner Monographie zusammengefaßten Fälle, bei 32% der 80 eigenen Fälle von FINCH und FINCH und bei 40% der 30 eigenen Fälle von BUTT und WILDER. Bei voll entwickeltem Krankheitsbild fand SHELDON Pigmentierung der Haut bei 84% der von ihm zusammengefaßten Fälle, FINCH und FINCH bei 90% ihrer 80 Fälle, HEDINGER bei 87% seiner 34 Fälle und BUTT und WILDER bei 97% ihrer 30 Fälle.

Wie schon KAUFMANN, beschreiben die meisten Autoren zwei Schattierungen in der Pigmentierung: einen bräunlichen und einen bläulichen Ton. Nach SHELDON entwickelt sich die bläuliche Farbe später als die bräunliche. Er fand die bläuliche Farbe am ausgesprochensten am Gesicht. HELLIER fand sie vor allem am Gesicht, am Hals, an den Streckseiten der Extremitäten und an den Genitalien. ALTHAUSEN u. Mitarb. fanden die bläuliche Pigmentierung am reinsten an den Beugeflächen der Unterarme. Manche Autoren halten noch an der Ansicht fest, die schon KAUFMANN vertrat, daß der bläuliche Farbton durch Eisenablagerungen in der Haut hervorgerufen sei, im Gegensatz zum bräunlichen Ton, der

auf Melaninablagerungen beruhe (SHELDON; HELLIER; JEGHERS; FINCH und FINCH). Letzthin haben jedoch die meisten Autoren die Meinung vertreten, daß beide Farbtöne durch Melaninablagerungen hervorgerufen seien (BORK; ALTHAUSEN u. Mitarb.; HALL; HEDINGER; HEILMEYER). ALTHAUSEN u. Mitarb. sind der Ansicht, daß der bläuliche Farbton dadurch verursacht sei, daß Melanin durch eine infolge des Hypogonitalismus verdünnte Epidermis gesehen werde. HALL kam auf Grund von spektrophotometrischen Untersuchungen der lebenden Haut zu der Ansicht, daß der bläuliche Farbton durch eine verminderte Sauerstoffsaturierung des Blutes in der Haut hervorgerufen sei. Er glaubt, daß infolge des Hypogonitalismus die Blutzirkulation in der Haut vermindert sei.

Der Grund für die Vermehrung von Melanin in der Haut liegt, wie schon KAUFMANN feststellte, nicht in einer Unterfunktion der Nebennieren; denn trotz der häufig in der Nebennierenrinde vorhandenen Hämosiderinablagerungen besteht eine Unterfunktion der Nebennieren nur in sehr seltenen Fällen (ROGERS; FINCH und FINCH). Es ist sehr wahrscheinlich, daß das in die Haut eingelagerte Eisen die Melaninbildung katalytisch begünstigt (HEDINGER; HEILMEYER). In diesem Sinne sprechen jedenfalls die von ROBERT und ZÜRCHER durchgeführten Versuche, in welchen sie nachwiesen, daß Lösungen von Silber, Kobalt, Mangan, Gold, dreiwertigem Eisen und Kupfer die Dopamelaninbildung *in vitro* wesentlich vermehren. Ferner riefen bei Kaninchen intracutane Injektionen der Lösungen von Eisen-, Kupfer-, Kobalt-, Nickel- und Arsenalsalzen lokale Pigmentierung hervor, wahrscheinlich auf Grund einer Erhöhung bzw. Beschleunigung der lokalen Oxydationsvorgänge.

Als weitere Hautzeichen findet man oft eine feine, weiche und atrophische Haut, sowie eine spärliche Körperbehaarung. Bei Männern ist der Bartwuchs oft reduziert, und die Behaarung der Pubes zeigt eine horizontale, feminine Begrenzung (ALTHAUSEN u. Mitarb.; FINCH und FINCH). Sternförmige Angiome am Oberkörper kommen nach FINCH und FINCH bei 60% der Fälle vor. Es ist wahrscheinlich, daß alle diese Hautzeichen auf einer Leberfunktionsstörung beruhen. Dieselben Anzeichen finden sich ja auch bei der Laenneeschen Cirrhose, und sie sind wohl bei beiden Krankheiten hervorgerufen durch die Unfähigkeit der Leber, Oestrogen in normalen Mengen abzubauen (ALTHAUSEN u. Mitarb.). Auf derselben Grundlage bestehen wohl auch der Verlust der Libido und die Hodenatrophie, die bei ungefähr 20% der Patienten vorliegen (FINCH und FINCH; HEILMEYER). Allerdings wird von manchen Autoren in Erwägung gezogen, daß die Anzeichen der Feminisierung sowie die Körperhaarverminderung auch durch Eisenablagerung in den Hypophysenvorderlappen und die Hoden hervorgebracht sein könnten (BUTT und WILDER; EISENMENGER).

Schleimhauterscheinungen. Das Vorkommen von Pigmentierungen an der Mundschleimhaut und den Conjunctiven ist bereits von KAUFMANN erwähnt worden. Die Pigmentierungen sind gewöhnlich fleckförmig, selten diffus. Nach SHELDON finden sich Schleimhautpigmentierungen bei 16,7% der Fälle.

Verlauf

Die idiopathische Hämochromatose ist eine progressive, tödlich verlaufende Krankheit. Die Lebensdauer nach dem Auftreten der ersten Anzeichen beträgt nach FINCH und FINCH im Durchschnitt 4,4 Jahre. Jedoch bleiben manche Patienten 10—20 Jahre nach dem Beginn der Krankheit am Leben (BUTT und WILDER). Es besteht die Hoffnung, daß die erst kürzlich eingeführte Behandlung mit Aderlässen (s. u.), die Lebensdauer verlängern wird, besonders wenn diese durchgeführt wird, bevor ein irreparabler Schaden an Leber und Pankreas eingetreten ist.

Die häufigste Todesursache ist allgemeine Kachexie mit Herzinsuffizienz (HEDINGER; FINCH und FINCH). Andere mögliche Todesursachen sind Leberkoma, Bluterbrechen auf Grund von Oesophagusvaricen und primäres Lebercarcinom. FINCH und FINCH weisen darauf hin, daß Erkrankung des Herzens auf

Grund von Hämochromatose bei jungen Patienten besonders häufig ist und bei diesen oft rasch zum Tode führt, während bei älteren Patienten die Herzkrankung mehr chronisch verläuft. Bei älteren Patienten ist die Entwicklung eines primären Lebercarcinoms recht häufig. Zweifellos kommt ein primäres Lebercarcinom bei der idiopathischen Hämochromatose viel häufiger vor als bei der Laennecschen Cirrhose. Nach statistischen Untersuchungen von WARREN und DRAKE entwickelt es sich bei Hämochromatose in 18,9% der Fälle, bei der Laennecschen Cirrhose aber nur in 4,4% der Fälle.

Laboratoriumsuntersuchungen

Die einzige Methode für eine definitive Diagnose der idiopathischen Hämochromatose ist die histologische Untersuchung des Leberpunktates (STAUFFER u. Mitarb.; FINCH und FINCH). Da jedoch diese Prozedur nicht ganz ohne Gefahren ist, ist es ratsam, bei Fällen mit nur leichtem Verdacht erst einmal das Sternalknochenmark auf Hämosiderinspeicherung hin zu untersuchen und den Eisengehalt und die Eisenbindungsfähigkeit des Serums zu bestimmen. Andere Untersuchungsmöglichkeiten, wie der Nachweis von Eisen im Magenschleimhautepithel und in der Haut, sind von untergeordneter Bedeutung. Leberfunktionsprüfungen ergeben oft für lange Zeit hin normale Werte trotz Lebervergrößerung und Vorliegen von Fibrose (STAUFFER u. Mitarb.; FINCH und FINCH).

Leberpunktion. Um die Mortalität der Leberpunktion, die ungefähr 0,2% beträgt (STAUFFER u. Mitarb.), auf ein Minimum zu beschränken, ist es wichtig festzustellen, daß die Prothrombinzeit normal ist. Es ist sogar ratsam, zwei Tage vor Durchführung der Punktion Vitamin K prophylaktisch zu verabreichen (Case Record, Case 38512). Die histologische Untersuchung des Punktates zeigt beim Vorliegen einer idiopathischen Hämochromatose eine Lebercirrhose vom portalen Typ und Hämosiderinablagerungen, die sich vor allem in den Leberzellen, aber auch in den Kupfferschen Sternzellen und im periportal Bindegewebe befinden (HEDINGER).

Sternalknochenmarkpunktion. Nach FINCH und FINCH stellt die Knochenmarkpunktion eine einfache, ungefährliche und dabei sehr verlässliche Methode dar für die Diagnose von Eisenablagerungskrankheiten. Das Hämosiderin liegt in grobkörnigen Ansammlungen in den reticulo-endothelialen Zellen und ist schon in ungefärbten Abstrichen erkenntlich. Am besten ist es aber, in Paraffin eingebettete Knochenmarksaspirate histologisch zu verarbeiten (WENDEROTH). FINCH und FINCH fanden eine vermehrte Ablagerung von Hämosiderin bei allen 22 Fällen von idiopathischer Hämochromatose, die sie auf diese Weise untersuchten. STAUFFER u. Mitarb. fanden dagegen eine eindeutige Vermehrung nur bei zwei von fünf Fällen. Man muß auch bedenken, daß bei gewissen Anämien, besonders den hämolytischen und aplastischen Anämien, und nach wiederholten Transfusionen Eisenablagerungen im Knochenmark vorhanden sind, so daß klinische Data in Erwägung gezogen werden müssen.

Eisengehalt und Eisenbindung des Serums. Der Serumeisenspiegel des normalen Menschen liegt zwischen 70 und 150 μg per 100 cm^3 Serum (s. S. 221). Der Eisenbindungsindex, d. h. der Grad der Sättigung des Serums, oder genauer, des im Serum enthaltenen metallbindenden Globulins Siderophilin, mit Eisen beträgt 20—50%, im Durchschnitt 30%. Bei der idiopathischen Hämochromatose besteht eine Hypersiderämie in einem sehr hohen Prozentsatz, nach FINCH und FINCH in 89% der in der Literatur verzeichneten Fälle. FINCH und FINCH, HELMEYER, sowie HOUSTON und THOMPSON u. a. betonen, daß das Fehlen einer Hypersiderämie bei idiopathischer Hämochromatose fast nur bei Vorliegen einer

Infektion oder eines Lebercarcinoms vorkommt. In Verbindung mit der Hypersiderämie findet sich eine erhöhte Sättigung des Serums mit Eisen. Der Grad der Sättigung, der sog. Eisenbindungsindex, ist bei der Hämochromatose gewöhnlich 80—100% (FINCH und FINCH; HEILMEYER). Die Hypersiderämie bei der Hämochromatose ist übrigens nicht eine Folge des erhöhten Eisentransportes. Die Erhöhung des Eisentransportes ist zu gering, um eine meßbare Erhöhung des Serumeisenspiegels hervorzurufen. Vielmehr ist der hohe Eisengehalt des Serums eine Folge des Massenwirkungsgesetzes: Den vergrößerten Eisendepots entspricht eine höhere Abgabe von Eisenionen an die Körpersäfte; denn das deponierte Eisen liegt keineswegs fest, sondern wandert zwischen den Speicherorganen (WENDEROTH).

Das Vorliegen einer Hypersiderämie und einer erhöhten Eisensättigung des Serums sind von großer Bedeutung für die Diagnose der idiopathischen Hämochromatose. Zwar geben gewisse Anämien, wie die Perniciosa im Rückfall sowie aplastische und hypoplastische Anämien, auch hohe Serumeisenspiegel, aber der Eisenbindungsindex ist geringer als bei der Hämochromatose (RATH und FINCH). Die Transfusions-Häm siderose hat zwar auch hohe Serumeisenwerte und fast völlige Eisensättigung; aber hier ermöglicht ja die Krankengeschichte die Unterscheidung.

Magenschleimhautuntersuchung. Vor kurzem haben ALTHAUSEN u. Mitarb. Biopsien der Magenschleimhaut mittels eines kleinen Saugnapfes durchgeführt, der im Innern ein bewegliches Messerchen trägt und an eine Gummisonde montiert wird. Sie fanden bei Hämochromatose in allen Fällen eine starke Beladung der Hauptzellen mit Eisen. FINCH und FINCH weisen allerdings mit Recht darauf hin, daß diese Methode nicht nur umständlich ist, sondern auch nicht ohne Gefahren ist, da hierbei unvermutete Oesophagusvaricen verletzt werden könnten.

Hautprobeexcision. Bevor Serumeisenbestimmungen, Sternalpunktion, und Leberpunktion allgemein angewandte Prozeduren waren, stellte die Hautprobeexcision das wichtigste diagnostische Hilfsmittel dar (MONTGOMERY und O'LEARY; KAUFMANN; HELLIER). Heutzutage stellt sie nur eine Ergänzung zu den anderen Untersuchungen dar (SOLTERMANN). Wichtig ist auch, daran zu denken, daß nicht jeder Fall von Hämochromatose mikroskopisch darstellbares Eisen in der Haut enthält. Zwar fanden MONTGOMERY und O'LEARY bei all ihren 16 Fällen, und BUTT und WILDER bei all ihren 30 Fällen Eisen in der Haut vor. Aber schon vor diesen Berichten hatte HELLIER festgestellt, daß bei fünf unter den 57 in der Literatur beschriebenen Fällen kein Eisen nachweisbar war. ALTHAUSEN u. Mitarb. fanden kein Eisen bei sieben ihrer 13 Patienten und STAUFFER u. Mitarb. bei sieben ihrer 27 Patienten. HEDINGER fand ausgeprägte Hämosiderinablagerungen in der Haut nur bei sechs seiner 20 Fälle, während bei neun Patienten diese Ablagerungen geringe Intensität hatten, in vier weiteren Fällen kaum erkennbar waren und bei einem Patienten vollkommen fehlten. In seinen fünf Fällen fand SOLTERMANN zweimal reichlich, zweimal spärlich und einmal kein Hämosiderin. JOHN berichtete über einen Fall von Hämochromatose, in dem die korrekte Diagnose fallen gelassen wurde, weil in dem Hautexzizat kein Eisen nachweisbar war.

Andererseits kann ein Vorhandensein von Eisen in der Haut nicht als Beweis für das Bestehen einer Hämochromatose angesehen werden. So berichten STAUFFER u. Mitarb. über zwei Fälle, in denen die Diagnose Hämochromatose irrtümlicherweise gestellt wurde, weil Eisenablagerungen in der Haut vorhanden waren. SOLTERMANN untersuchte normale Haut systematisch auf das Vorkommen von Eisen hin. Abgesehen von dem regelmäßigen Vorkommen von Eisen in den Epithelien der apokrinen Drüsen und einem gelegentlichen Vorkommen von Eisen

in den Epithelien der ekkrinen Drüsen, fand er bei 13 von 33 Personen Eisengranula diffus in der Cutis und einmal selbst in der Basalschicht der Epidermis. Er benutzte allerdings nicht die übliche Methode des Eisennachweises nach PERLS (Berliner Blau-Reaktion), sondern die viel empfindlichere Turnbull-Blau-Methode. Da jedoch die Turnbull-Blau-Methode alles vorhandene Eisen aufdeckt, schlägt er vor, daß diese Methode allgemein für den Eisennachweis in der Haut angewendet werde.

Die Wahl der Stelle für die Probeexcision ist von Bedeutung. Man soll möglichst nicht die Haut der Beine wählen, da dort oft Hämosiderinablagerungen auf Grund von Venenstauung vorkommen (MONTGOMERY und O'LEARY). SOLTERMANN rät ausdrücklich davon ab, die Axillarhaut zur Probeexcision zu wählen, da gerade dort physiologischerweise immer Eisen gefunden wird. Es ist nach HEDINGER nicht nötig, in besonders pigmentierten Abschnitten die Probeexcision vorzunehmen; denn bei der Hämochromatose wird Eisen, wenn es überhaupt vorhanden ist, überall gleichmäßig verteilt in der Haut gefunden.

Das Hämosiderin liegt bei der Hämochromatose, wenn vorhanden, in dem die großen Gefäße und vor allem die Schweißdrüsen umgebenden Bindegewebe. Gelegentlich ist es auch in der Nachbarschaft der Talgdrüsen zu finden (HEDINGER). In der Basalschicht der Epidermis wurde Hämosiderin von MONTGOMERY und O'LEARY in sechs unter 16 Fällen und von HEDINGER in acht unter 20 Fällen festgestellt.

Quantitative Bestimmungen der Mengen von Eisen in der Haut sind von MAGNUSON und RAULSTON mittels spektrographischer Analysen durchgeführt worden. Während der Eisengehalt der normalen Haut im Durchschnitt 1,05 mg pro 100 g beträgt, fanden sie bei drei Fällen von Hämochromatose 9,8, 9,8 bzw. 9,9 mg Eisen, also fast zehnfach mehr als in normaler Haut. Dies ist jedoch eine viel geringere Vermehrung als in der Leber und dem Pankreas, in denen die Menge von Eisen gewöhnlich 50—100mal größer als normal ist (FINCH und FINCH).

Hämofuscin, ein eisenfreies, braungelbes bis gelbgrünes Pigment von ungewisser Zusammensetzung, das möglicherweise mit Lipofuscin, dem sog. braunen Abnutzungspigment, identisch ist, hat anscheinend keine praktische Bedeutung, obwohl es oft im Bindegewebe von Patienten mit Hämochromatose vorkommt, besonders in der Milz, dem Herzmuskel, sowie in der glatten Muskulatur der Blutgefäße und des Genital- und Darmtraktes (SCHWARTZ und BLUMENTHAL). In der Haut kommt es bei der Hämochromatose nicht regelmäßig vor, und viele Autoren erwähnen sein Vorkommen nicht einmal. HEDINGER, der dem Hämofuscin besondere Beachtung schenkte, fand es in der Haut nur in knapp der Hälfte von 20 Patienten und dazu meist nur in geringen Mengen. Es lag, wie das Hämosiderin, mit Vorliebe in dem den größeren Blutgefäßen und Schweißdrüsen anliegenden Bindegewebe. Vereinzelt war es auch in den Wandungen der größeren Blutgefäße gelegen.

Behandlung

Die Wirksamkeit zahlreicher Aderlässe als ein Mittel für die Mobilisierung und Entfernung der exzessiven Eisenablagerungen bei der idiopathischen Hämochromatose wurde zuerst von FINCH (1949, 1950) und von DAVIS und ARROWSMITH (1950) dargelegt. Im Jahre 1953 besprachen dann DAVIS und ARROWSMITH das Ergebnis dieser Behandlungsmethode an Hand von sechs eigenen Patienten und neun Patienten aus der Literatur. Von diesen 15 Patienten zeigten zwölf ein gutes Ansprechen auf die Behandlung. Bei einem Patienten waren jedoch Ascites und Ödem während dieser Behandlung aufgetreten. FINCH und FINCH stellten im Jahre 1955 fest, daß sie nur bei einem Patienten die Aderlässe wegen Entwicklung einer Anämie hatten aufgeben müssen. Es stellte sich dann heraus, daß dieser Patient ein primäres Lebercarcinom hatte, das die Anämie hervorrief. Recht große Mengen von Eisen können im Laufe von Monaten und Jahren durch Aderlässe entfernt werden, da jeder Liter Blut ungefähr 0,5 g Eisen enthält.

So entnahmen z. B. PETERSON und ETINGER etwa 18 g Eisen in 37 Liter Blut innerhalb von 15 Monaten, FINCH und FINCH etwa 26 g Eisen in 52 Liter Blut innerhalb von 2 $\frac{1}{2}$ Jahren, und HOWARD u. Mitarb. etwa 48 g Eisen in 96 Liter Blut innerhalb von 4 Jahren. Da der Durchschnittsexzeß von Eisen, der im Körper eines Patienten mit Hämochromatose abgelagert ist, 25 g beträgt, bedarf es also über 2 Jahre hin eines wöchentlichen Aderlasses von 500 cm³, um dieses Eisen zu entfernen. Wegen der großen Eisendepots können Patienten mit Hämochromatose, im Gegensatz zu Normalpersonen, häufige Aderlässe gut vertragen, und eine stärkere Anämie entwickelt sich nicht (FINCH und FINCH).

Daß in der Tat Ablagerungseisen von Patienten mit Hämochromatose in reichlichen Mengen für den Aufbau von Hämoglobin verwendet werden kann, konnten BEYERS und GITLOW mittels Bilanzstudien beweisen. Sie gaben einem Patienten eine eisenarme Diät, die nur 2,5 mg Eisen pro Tag enthielt, nahmen viele Aderlässe vor und stellten die zirkulierende Menge von Hämoglobin mittels Bestimmung des Plasmavolumens fest. Sie fanden, daß der Patient innerhalb von 86 Tagen mindestens 703 g Hämoglobin gebildet hatte. Sie errechneten, daß das mit der Nahrung zugeführte Eisen 64 g Hämoglobin bilden konnte. Ferner errechneten sie, daß normalerweise in einer Person mit dem Gewichte dieses Patienten (60 kg) etwa 2700 mg Ablagerungseisen vorhanden seien und davon 20% für die Bildung von Hämoglobin verwendbar sei, so daß 161 g Hämoglobin von dem normalen Ablagerungseisen herstamme. Demnach seien 478 g Hämoglobin von Exzeß-Ablagerungseisen gebildet worden. Dies entsprach einer Verwendung von 16 g Exzeß-Ablagerungseisen für die Hämoglobinbildung.

Technik der Behandlung. Vor dem Beginn eines Programms therapeutischer Aderlässe, ist es ratsam, eine Leberpunktion durchzuführen, um sich über den Zustand der Leber und die dortigen Eisenablagerungen zu vergewissern (FINCH und FINCH). Vor jedem Aderlaß soll eine Hämatokrit- und Hämoglobinbestimmung durchgeführt werden, meistens auch eine Serumproteinbestimmung und gelegentlich eine Serumeisenbestimmung. Aderlässe von 500 cm³ werden zuerst täglich durchgeführt, bis der Hämatokrit auf 35% gefallen ist und der Hämoglobinspiegel zwischen 10,5 und 11,5 g/100 cm³ Blut liegt. Danach wird ein Aderlaß alle 4–8 Tage durchgeführt, um den Hämoglobinspiegel zwischen 10,5 und 11,5/100 cm³ Blut zu halten. Der Patient soll dabei eine eiweißreiche Diät mit Vitaminzulage erhalten. Oft ist es dann nicht nötig, Plasma zurückzufundieren. Wenn jedoch der Serumproteinspiegel niedrig ist, kann das Plasma des vorausgegangenen Aderlasses beim nächsten Aderlaß zurückinfundiert werden (FINCH und FINCH; DAVIS und ARROWSMITH 1953). Ein Anzeichen, daß die Eisenablagerungen ihrem Ende zugehen, ist ein Abfall des Serumeisenspiegels. Gewöhnlich findet dieses statt, bevor sich eine stärkere Anämie entwickelt. Da ohne weitere Behandlung das Serumeisen allmählich wieder ansteigen würde, ist es notwendig, Aderlässe weiterhin alle 3 Wochen bis alle 3 Monate durchzuführen.

Unter der Behandlung mit Aderlässen bessert sich das Allgemeinbefinden des Patienten. Die Leber nimmt oft an Größe ab (DAVIS und ARROWSMITH 1953; WARTHIN u. Mitarb.; HOWARD u. Mitarb.). Leberfunktionsprüfungen zeigen Besserung (WARTHIN u. Mitarb.) und die Haut kann sich aufhellen (DAVIS und ARROWSMITH 1953; WARTHIN u. Mitarb.; HOWARD). DAVIS und ARROWSMITH (1953) konnten mittels Leberpunktion regelmäßig eine Abnahme des Eisens in der Leber und in einem Falle sogar ein völliges Verschwinden des Eisens feststellen.

Von einigen Autoren ist eine eisenarme Ernährung (HELMMEYER) angeraten worden, und von anderen die zusätzliche Verabreichung von Phosphatsalzen, da diese die Absorption von Eisen im Darm hemmen (PETERSON und ETINGER). FINCH und FINCH halten jedoch beide Maßnahmen für unnötig und die Eisenbeschränkung sogar für unratsam, da eine eisenarme Ernährung wenig Eiweiß enthält. Die tägliche Exzeßabsorbierung von Eisen betrage ohnehin nur 3–4 mg pro Tag, also 1,0–1,5 g pro Jahr. Sie bevorzugen es daher, eine kräftige Diät zu verordnen und dann einige weitere Aderlässe durchzuführen. Der Diabetes wird in der gewöhnlichen Weise behandelt. In manchen Fällen kann der Hypogonitismus durch Testosteron gebessert werden (PIRART und FRANKEN).

2. Sekundäre Hämochromatose

Eine sekundäre Hämochromatose kann sich infolge einer schweren, chronischen Anämie entwickeln. Gewöhnlich tritt die Hämochromatose erst nach zahlreichen Transfusionen auf, gelegentlich aber auch unabhängig von solchen.

Pathogenese

Rolle der Anämie. Bei der sekundären Hämochromatose stellt die Anämie den grundlegenden Faktor dar (AUFDERHEIDE u. Mitarb.; MUIRHEAD u. Mitarb.). Jedoch für sich allein ruft eine schwere, chronische Anämie zwar häufig eine Hämosiderose hervor, aber nur selten eine Hämochromatose. Dazu sind gewöhnlich weitere Eisenmengen nötig. In den meisten Fällen wurden diese Eisenmengen als Bluttransfusionen zugeführt, bei einigen Patienten aber auch peroral (Case Record 38512; WALLERSTEIN und ROBBINS). Möglicherweise spielt außerdem ein das Leberparenchym schädigender Faktor eine Rolle, um aus einer Hämosiderose eine Hämochromatose entstehen zu lassen (s. u.).

Gegen die primäre Rolle der Bluttransfusionen sprechen erstens, daß bei zahlreichen Patienten mit sekundärer Hämochromatose mehr Eisen allein in der Leber vorgefunden wurde als mittels Transfusionen verabreicht worden war (MUIRHEAD u. Mitarb.; WYATT u. Mitarb.; ELLIS u. Mitarb.; STAUFFER u. Mitarb.), und zweitens, daß bei einigen Patienten nur wenige Transfusionen, z. B. zwei, fünf oder sieben Transfusionen gegeben worden waren (s. u.).

Die wichtige Rolle der Anämie bei der Entstehung der sekundären Hämochromatose besteht darin, daß Anämien jeder Ursache die Eisenabsorption vom Darm her erhöhen (DUBACH u. Mitarb.; HEILMEYER). Im Falle der Eisenmangelanämie wird das Eisen zur Hämoglobinbildung verwendet, während bei Anämien anderer Genese (hypoplastische Anämie, Perniciosa, Cooley-Anämie, hämolytische Anämie) das Eisen im Körper gespeichert wird, da keine Verwendung für das Eisen besteht.

Entwicklung von Hämosiderose zu Hämochromatose. Sowohl bei den eben erwähnten Formen von Anämien als auch nach Transfusionen wird Eisen im Körper abgelagert; denn, wie bereits dargelegt wurde (s. S. 222), hat der Körper nur sehr geringe Fähigkeiten, einmal in sich aufgenommenes Eisen auszuschcheiden (weniger als 1 mg Eisen pro Tag). So kommt es zu einer Hämosiderose. Eine Hämosiderose ist klinisch asymptomatisch, abgesehen davon, daß gelegentlich Hautdunkelung vorkommt (STAUFFER u. Mitarb.). Die Diagnose einer Hämochromatose dagegen setzt das Bestehen einer Lebercirrhose voraus. Genauso wie bei der idiopathischen Hämochromatose ist bei der sekundären Hämochromatose die Entstehungsweise der Lebercirrhose nicht bekannt. Manche Autoren halten die Menge von Eisen im Körper allein nicht für ausschlaggebend. Sie glauben, daß eine sekundäre Hämochromatose sich erst dann entwickelt, nachdem ein Leberparenchymschaden eingetreten ist, entweder auf Grund von Anoxie der Leberzellen infolge der schweren Anämie (SCHWARTZ und BLUMENTHAL), oder auf Grund einer Transfusions-Virushepatitis (MUIRHEAD u. Mitarb.) oder auf Grund einer Transfusionsreaktion (SCHWARTZ und BLUMENTHAL). Andere Autoren nehmen an, daß sich die Hämosiderose und die Hämochromatose nur quantitativ voneinander unterscheiden und ineinander übergehen (WALLERSTEIN und ROBBINS). Für diese Ansicht sprechen pathologisch-anatomische Untersuchungen; denn Unterschiede in der Eisenverteilung bestehen nur im Beginn: Bei der idiopathischen Hämochromatose sind die Parenchymzellen von Leber und Pankreas von Anfang an die Hauptablagerungsstellen, während bei Hämosiderose zuerst die reticulo-endothelialen Zellen, einschließlich derer der Milz und die Kupfferschen Sternzellen, befallen sind. Beim Fortschreiten der Hämosiderose verschwindet aber dieser Unterschied zur Hämochromatose allmählich (DAVIS und ARROWSMITH 1953; WYATT u. Mitarb.).

Klinisches Bild

Das klinische Bild der sekundären Hämochromatose wird gewöhnlich von der schweren Anämie beherrscht. In den meisten Fällen ist der Patient nur auf Grund

zahlreicher Transfusionen noch am Leben; aber trotzdem läßt sich der Tod gewöhnlich nicht verhindern.

Das Vorliegen einer Lebercirrhose ist das prinzipielle Merkmal der Krankheit und unterscheidet die sekundäre Hämochromatose von der Häm siderose. Diabetes und Hautpigmentierung kommen seltener bei der sekundären als bei der idiopathischen Hämochromatose vor. In einer Übersicht über 13 Fälle von sekundärer Hämochromatose im Jahre 1948 fanden SCHWARTZ und BLUMENTHAL Diabetes bei nur zwei Patienten und Pigmentierung der Haut bei fünf. Fälle von Hautpigmentierung mit histologischem Nachweis von Eisenablagerungen sind z. B. von BOMFORD und RHOADS sowie von NORRIS und McEWEN berichtet worden.

Geschlecht und Alter. Im Gegensatz zur idiopathischen Hämochromatose besteht bei der sekundären Hämochromatose kein Unterschied in der Geschlechtsverteilung. Auch kommen recht viele Fälle schon früh im Leben vor, da sich manche Anämien schon in der Kindheit des Patienten entwickeln. So waren z. B. unter den fünf von SCHWARTZ und BLUMENTHAL beschriebenen Patienten drei Patienten zwischen 14 und 21 Jahren alt.

Art der Anämien. Jede Art von Anämien kann zu einer sekundären Hämochromatose führen, vorausgesetzt, daß sie eisenresistent, schwer genug und von genügend langer Dauer ist. Die meisten Fälle von sekundärer Hämochromatose sind bei hypoplastischer Anämie, auch refraktäre oder pseudo-aplastische Anämie genannt, beschrieben worden (BOMFORD und RHOADS; ZELTMACHER und BEVANS; SCHWARTZ und BLUMENTHAL; GOLDISH und AUFDERHEIDE). Aber auch die Cooley-Anämie oder Mittelmeeranämie (HOWELL und WYATT; CURRIN; ELLIS u. Mitarb.), die perniziöse Anämie (MUIRHEAD u. Mitarb.) und die hämolytische Anämie (MUIRHEAD u. Mitarb.) können eine Hämochromatose herbeiführen.

Zahl der Transfusionen. Da die Eisenzufuhr mittels Transfusionen nur ein sekundärer Faktor ist, schwankt die Zahl der Transfusionen bei den in der Literatur berichteten Fällen beträchtlich. Es ist bereits erwähnt worden, daß in manchen Fällen nur wenige Transfusionen gegeben worden waren, z. B. zwei Transfusionen (ELLIS u. Mitarb.), fünf Transfusionen (STAUFFER u. Mitarb.) und sieben Transfusionen (GOLDISH und AUFDERHEIDE). In anderen Fällen liegt allerdings die Zahl der Transfusionen weit über 100 (216 Transfusionen im Fall von HOWELL und WYATT; 160 bzw. 191 Transfusionen in zwei Fällen von AUFDERHEIDE u. Mitarb.). Es soll jedoch betont werden, daß selbst mit mehr als 200 Transfusionen eine Hämochromatose nicht regelmäßig auftritt.

So berichten z. B. STAUFFER u. Mitarb. über eine Patientin mit hypoplastischer Anämie, die über 10 Jahre hin mehr als 200 Transfusionen von je 500 cm³ erhalten hatte. Die Haut, zeigte diffuse bläulich-schwarze Pigmentierung und bei der histologischen Untersuchung der Haut ergaben sich Eisenablagerungen. Die Patientin hatte Diabetes und ihre Leber war vergrößert. Eine Leberpunktion ergab allerdings lediglich eine Häm siderose und keine Hämochromatose; denn es bestand keine Cirrhose. Große Mengen von Eisen waren in der Leber vorhanden, welche sich besonders innerhalb von Histiocyten und in dem Bindegewebe der Portalräume befanden und nur zu einem kleinen Teil in den Leberzellen und Gallengängen.

In den zwei Fällen von Anämie, in denen orale Eisengaben zur Hämochromatose beitrugen, waren die Mengen von Eisen beträchtlich. Im Falle von WALLERSTEIN und ROBBINS hatte der Patient 1600 g Eisen über 12 Jahre hin eingenommen. Die Patientin des Case Record des Massachusetts General Hospital 38512 hatte während 50 Jahren fast ohne Unterbrechung Eisentabletten eingenommen.

Laboratoriumsuntersuchungen

Im Gegensatz zur idiopathischen Hämochromatose besteht bei der sekundären Hämochromatose eine Anämie. Beiden Formen von Hämochromatose gemeinsam sind jedoch hohe Serumeisenwerte und ein hoher Eisensättigungsindex des Serums.

Behandlung

Eine wirksame Behandlung besteht für die sekundäre Hämochromatose nicht. Eine Entfernung der Eisenablagerungen mittels Aderlässen ist wegen des Bestehens der Anämie nicht möglich. Vielmehr sind gewöhnlich zur Lebenserhaltung weitere Transfusionen erforderlich.

H. Carotinosi (Carotinämie, Aurantiasis cutis, Xanthosis)

Die chemische Zusammensetzung der Carotinoide, ihr Vorkommen im Pflanzenreich, die Rolle der Carotine als Vorstufe des Vitamins A und die charakteristische Hautverfärbung der Carotinosi sind bereits von KAUFMANN im Jadassohnschen Handbuch besprochen worden. Als einzige Krankheit, bei der die Carotinosi vermehrt vorkommt, erwähnt KAUFMANN den Diabetes. Dabei weist KAUFMANN kurz auf die Untersuchungen von RABINOWITCH (1930) hin, der bei 500 Diabetikern eine direkte Beziehung zwischen der Höhe des Serumcholesterin- und der Höhe des Serumcarotinspiegels feststellte und auf Grund dessen die Hypercholesterinämie als einen wichtigen Faktor für das Entstehen der Carotinosi beim Diabetes ansah.

Seit KAUFMANNs Abhandlung ist der Stoffwechsel des Carotins eingehend untersucht worden, und die Entstehungsweise der Carotinosi ist besser erkannt worden. Ferner hat sich ergeben, daß die Carotinosi nicht nur beim Diabetes häufig vorkommt, sondern auch beim Myxödem, bei der Nephrose und bei der hypercholesterinämischen Xanthomatose.

I. Carotinstoffwechsel

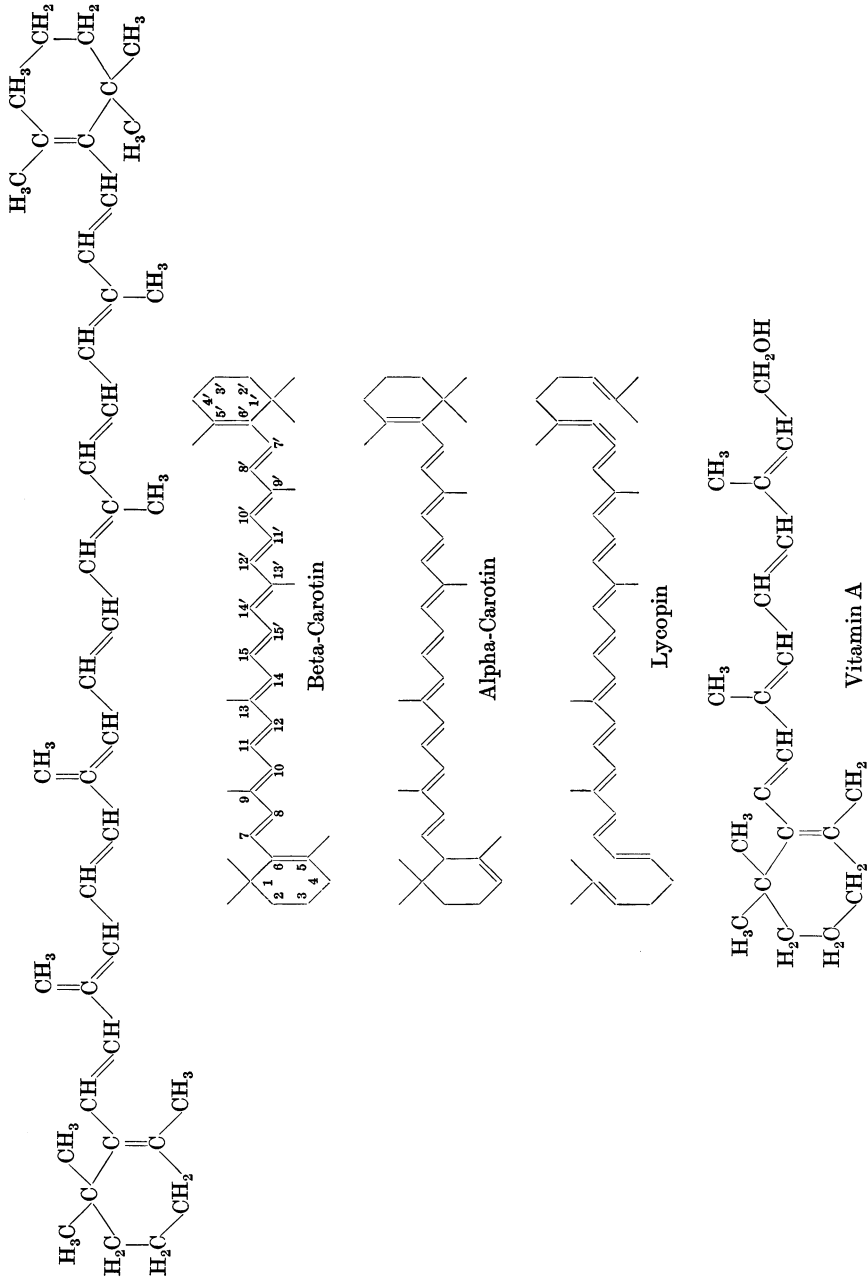
Chemie. Wie schon KAUFMANN feststellte, können die Carotinoide, die alle pflanzlichen Ursprungs sind, in die Carotine und die Xanthophylle eingeteilt werden. Die Carotine sind stark ungesättigte Kohlenwasserstoffe mit der Formel $C_{40}H_{56}$, und die Xanthophylle Hydroxylderivate solcher Kohlenwasserstoffe. Es gibt drei Carotine: Alpha-, Beta- und Gamma-Carotin. Diese können mittels Filtrierung durch eine Tswett-Säule von Calciumhydroxyd getrennt werden, da jedes der drei Carotine in einer verschiedenen Schicht absorbiert wird (ALMOND und LOGAN). Alle drei Carotine, aber nur ein Xanthophyll, Cryptoxanthin, sind Vorläufer des Vitamins A. Vitamin A bildet sich aus den Carotinen und dem Cryptoxanthin durch Spaltung einer Doppelbindung und durch Hydrolyse (Tabelle 6). Beta-Carotin kann zwei Moleküle Vitamin A bilden, da es zwei Beta-Ionon-Ringe besitzt. Dagegen können die beiden anderen Carotine und das Cryptoxanthin, die nur je einen Beta-Ionon-Ring besitzen, nur je ein Molekül Vitamin A bilden (PALMER). In allen carotinreichen Nahrungsmitteln, wie Mohrrüben, Apfelsinen und grünen Gemüsen, ist Beta-Carotin in viel größerer Menge vorhanden als die anderen Carotine. Lycopin, der Farbstoff in Tomaten und in vielen dunklen Beeren, obwohl ein Isomer des Beta-Carotins, bildet kein Vitamin A, da die beiden potentiellen Beta-Ionon-Ringe offen sind.

Xanthophylle kommen in denselben Nahrungsmitteln vor wie die Carotine, und außerdem reichlich in Butter und Eigelb, in denen Carotine nur in Spuren vorhanden sind. Mais verdankt übrigens seine gelbe Farbe dem Xanthophyll Zeaxanthin.

Absorption. Die Carotinoide sind lipoidlöslich. Sie werden daher vom Darm nur in der Anwesenheit von Nahrungsfett und Gallensalzen resorbiert. Im Blutserum sind die Carotinoide an die beiden im Serum vorhandenen Lipoproteine

gebunden, und zwar zum größten Teil an das Beta-Lipoprotein, welches infolgedessen in isolierter Form eine gelbliche Farbe besitzt (EDSALL). Ein viel kleinerer Teil der Carotinoide ist an das Alpha-Lipoprotein gebunden.

Tabelle 6. Strukturformeln für Beta-Carotin, Alpha-Carotin, Lycopin und Vitamin A. [MORTON u. GOODWIN: Brit. Med. Bull. 12, 37 (1956)]



Normalwerte für Carotin im Serum und Faktoren, die den Carotinspiegel beeinflussen. Carotine sind stets zusammen mit Xanthophyllen im Blutserum vorhanden, gewöhnlich in einem Verhältnis von 1:2. Die Werte für Carotin im

Serum normaler Personen hängen hauptsächlich von dem Gehalt der Nahrung an Carotin ab. BRANDALEONE und RALLI fanden bei normalen Personen, die keine besondere Kost einnahmen, die Werte für Carotin zwischen 0,054 und 0,176 mg per 100 cm³ Serum (Methode von WHITE und GORDON). Der Durchschnittswert war 0,109 mg und die Standardabweichung 0,104. RALLI u. Mitarb. (1936) fanden, daß bei Werten über 0,500 mg per 100 cm³ Serum die Carotinosis gewöhnlich klinisch in Erscheinung trat.

JOSEPHS (1943) wies nach, daß nicht nur beim Diabetes, wie es RABINOWITCH (1930) gezeigt hatte, sondern ganz allgemein der Carotinspiegel im Serum außer von der Carotinneinahme auch vom Serumlipoidspiegel abhing. Er fand, daß das Absinken des Serumlipoidspiegels während der Pneumonie und dessen Anstieg nach der Pneumonie auch beim Carotinspiegel beobachtet werden konnte. Ferner beobachtete er, daß wenn Carotin oral verabreicht wurde, der Carotinspiegel um so höher anstieg, je höher der Serumlipoidspiegel war.

Nach JOSEPHS (1952) besteht kein aktiver Mechanismus, der den Carotinspiegel reguliert. Vielmehr ist die Höhe des Carotinspiegels das Ergebnis dreier Faktoren: Carotineinnahme, Resorption vom Darm und Löslichkeit des Carotins im Serum. Die Löslichkeit des Carotins im Serum ist dem Lipoidgehalt des Serums proportional. Die Ablagerungen von Carotin in den Fettdepots des Körpers sind für die Regulierung des Carotinspiegels kaum von Bedeutung, da das Carotin dort fest gebunden ist (JOSEPHS 1952).

Es ist nicht wahrscheinlich, daß, wie verschiedentlich vorgeschlagen wurde, die Leber und das Schilddrüsenhormon einen direkten Einfluß auf den Carotin-stoffwechsel und so auf den Carotinspiegel im Serum ausüben. (Dieses Problem wird in Zusammenhang mit der Hypercarotinämie bei Diabetes und bei Myxödem erörtert werden.)

Nachweis von Carotin im Serum. Die gelbliche Farbe normalen Serums ist durch zwei Substanzen verursacht: Bilirubin und die Carotinoide. Normalerweise sind die Carotinoide für 10—50% der Farbintensität des Ikterus-Index verantwortlich, im Durchschnitt für 38% (BOECK und YATER). Beim Vorliegen einer Hypercarotinämie weist nicht nur die Haut, sondern auch das Serum eine verstärkt gelbliche Farbe auf, so daß der Ikterusindex erhöht ist. Es besteht jedoch eine einfache Probe, von GREENE und BLACKFORD beschrieben, mit deren Hilfe man die Hypercarotinämie von der Hyperbilirubinämie unterscheiden kann.

Man gießt in ein Reagensglas 2 cm³ von dem zu untersuchenden Serum und je 2 cm³ Äthylalkohol und Petroläther, schüttelt gründlich und läßt die Mischung stehen. Drei Schichten bilden sich, eine obere Schicht von Petroläther, eine mittlere Schicht von Alkohol und eine untere Schicht der gefällten Serumproteine. Da sich die Carotinoide ausschließlich im Petroläther lösen und das Bilirubin im Alkohol, bedeutet eine mehr als sehr leichte Gelbfärbung im Petroläther das Vorliegen einer Hypercarotinämie.

Ausscheidung und Umwandlung zu Vitamin A. Carotinoide werden nicht im Urin ausgeschieden (COHEN). Spektroskopische Untersuchungen durch EDWARDS und DUNTLEY ergaben ebenfalls keine Ausscheidung von Carotinoiden im Schweiß und eine nur sehr geringe Ausscheidung von Carotinoiden im Talg. Ein Teil der Carotinoide wird zu Vitamin A umgewandelt. Solche, die nicht umgewandelt werden oder nicht umgewandelt werden können, werden entweder abgelagert oder oxydiert. Jedenfalls kann die Einnahme von Carotin keine wesentliche Hypervitaminose A hervorrufen, da die Menge von Vitamin A, die der menschliche Körper aus Carotin herstellen kann, beschränkt ist (JOSEPHS 1944).

Für eine lange Zeit galt es als feststehend, daß die Umwandlung von Carotin in Vitamin A in der Leber vor sich gehe (WENDT; RALLI u. Mitarb. 1935; ESCAMILLA; ALMOND und LOGAN; JEGHERS). Eingehende Tierversuche haben jedoch ergeben, daß diese Umwandlung hauptsächlich, wenn auch nicht ausschließlich, in der Darmschleimhaut vor sich geht (ROSENBERG und SOBEL; MORTON und

GOODWIN; COHEN). Die Leber ist lediglich ein wichtiger Ablagerungsort für Vitamin A. Gegen die Annahme, daß die Leber der Ort der Umwandlung von Carotin in Vitamin A sei, sprechen nicht nur die tierexperimentellen Ergebnisse, sondern auch die Beobachtung, daß eine gestörte Leberfunktion, selbst eine akute Hepatitis, keine Änderungen in der Konzentration von Carotin und Vitamin A im Serum mit sich bringt (STAPP und WENDT; MANDELBAUM u. Mitarb.). Nur wenn sich keine Gallensalze im Darm befinden, wie beim Verschlukterus, ist die Absorption von Carotinoiden wie auch von Vitamin A aus dem Darm behindert und deren Konzentration im Serum demzufolge vermindert.

Normales Vorkommen in der Haut. Carotinoide kommen normalerweise in der Hornschicht der Haut vor und stellen nach EDWARDS und DUNTLEY eines der fünf Pigmente dar, die, wie sie mittels spektrophotometrischer Messungen darlegen konnten, zur normalen Hautfarbe beitragen. Die anderen 4 Pigmente sind Melanin, Melanoid, reduziertes Hämoglobin und Oxyhämoglobin.

Es ist wahrscheinlich, daß die Carotinoide mittels der Interzellularflüssigkeit zur Hornschicht gelangen. Da das Stratum Malpighii wenig Lipide enthält, lagern sich die Carotinoide dort nicht ab. Dagegen zeigen sie eine besondere Affinität zu der Hornschicht wegen deren Lipoidreichtum (EDWARDS und DUNTLEY).

II. Klinisches Bild

Eine Carotinosis setzt immer eine hinreichende Aufnahme von Carotinoiden mit der Nahrung voraus. Bei genügend hoher Einnahme entwickelt jeder Mensch eine Carotinosis. Ein erhöhter Gehalt an Beta-Lipoprotein erhöht jedoch die Bindungsfähigkeit des Blutserums für Carotinoide. Daher findet man, bei Einnahme gleicher Mengen von Carotinoiden, in Krankheitszuständen, die entweder mit Hypercholesterinämie oder Hyperlipämie einhergehen, einen höheren Carotinspiegel im Serum als bei normalen Personen; und eine klinisch sichtbare Carotinosis tritt bei geringerer Carotineinnahme auf als bei normalen Personen.

Haut- und Schleimhauterscheinungen. Am ausgesprochensten tritt bei der Carotinosis, wie schon KAUFMANN feststellte, die Gelbfärbung an den Handtellern, Fußsohlen und Nasolabialfalten auf. In ausgesprochenen Fällen kann die Gelbfärbung der Haut allgemein sein. Nur in sehr seltenen Fällen zeigt die Mundschleimhaut einen gelblichen Ton (AUCKLAND). In Gegensatz zum Ikterus sind die Skleren stets unverfärbt.

1. Carotinosis infolge exzessiver Einnahmen von Carotinoiden

Verhältnismäßig zahlreiche Fälle von Carotinosis traten bei sonst vollständig gesunden Personen während des zweiten Weltkrieges in England auf wegen der Nahrungsmittelknappheit, verbunden mit reichlichem Vorhandensein von Mohrrüben. ALMOND und LOGAN errechneten, daß mindestens 4 Pfund Mohrrüben pro Woche für 7 Monate gegessen werden mußten, ehe eine klinisch sichtbare Carotinosis eintrat. Beim Weglassen der Mohrrüben nahm die Intensität der Gelbfärbung nach 2 Wochen ab, und nach 8 Wochen erschien die Haut normal. In einem Fall fand AUCKLAND, daß das Verzehren von etwa einem Pfund Mohrrüben pro Tag binnen 4 Monaten eine Carotinosis hervorrief. Bei einem Säugling verursachte die Brustmilch der Mutter, die Carotinosis hatte, das Auftreten einer Carotinosis binnen zweier Monate (ALMOND und LOGAN).

Bei der alimentären Carotinosis besteht außer einer Hypercarotinämie auch eine mäßige Erhöhung des Vitamin A-Spiegels im Serum, hervorgerufen durch das erhöhte Angebot von Provitamin A (COHEN).

Übermäßige Einnahme von Tomaten, deren Farbstoff Lycopin ist, kann auf Grund einer Lycopinämie zu einer Hautverfärbung führen, die der der Carotinosi recht ähnlich ist. REICH u. Mitarb. berichten über eine Patientin, die ungefähr 2 Liter Tomatensaft täglich über mehrere Jahre hin eingenommen hatte. Die Hautverfärbung war etwas dunkler als bei der Carotinosi, nämlich mehr orangefarben als gelb, da ja Lycopin eine rot-orange Eigenfarbe besitzt. Das Serum wies einen sehr hohen Gehalt an Lycopin auf. Im Gegensatz zum Carotin, das nicht in der Leber gespeichert wird, zeigte die Leber dieser Patientin, wie gelegentlich einer Laparotomie festgestellt wurde, eine orange-gelbe Farbe und enthielt bei der histologischen Untersuchung in den Leberzellen zahlreiche gelbliche Granula, die in ultraviolettem Licht eine gelb-grüne Fluoreszenz zeigten. Leberfunktionsprüfungen ergaben keinen Anhalt für eine Leberschädigung.

2. Carotinosi infolge erhöhter Serum-Lipoidwerte

Bei vier Krankheiten mit erhöhten Serum-Lipoidwerten ist eine Carotinosi selbst bei nicht übermäßiger Einnahme von Carotinoiden beschrieben worden: Diabetes, Myxödem, Nephrose und primäre hypercholesterinämische Xanthomatose.

a) Diabetes

Eine Carotinosi wird anscheinend nicht selten bei Patienten mit Diabetes vorgefunden, wenn besonders darauf geachtet wird; denn RABINOWITZ (1928) sah unter 1014 Diabetikern 59 Fälle von Carotinosi, und BOECK und YATER sahen unter 100 Diabetikern neun. Der Serumcarotinspiegel liegt bei Patienten mit Diabetes im Durchschnitt beträchtlich höher als bei normalen Personen. So fanden BRANDALEONE und RALLI 0,109 mg-% als Durchschnittswert für Serum-Carotin bei neun normalen Personen, während bei 19 Diabetikern der Durchschnittswert 0,262 mg-% war. STUECK u. Mitarb. fanden bei 13 Diabetikern noch höhere Durchschnittswerte als BRANDALEONE und RALLI, nämlich 0,392 mg-%; aber STUECK u. Mitarb. wiesen darauf hin, daß ihre Patienten viel Gemüse, einschließlich Mohrrüben, gegessen hatten. RABINOWITZ (1930) und JOSEPHS (1939) fanden bei Diabetikern eine direkte Beziehung zwischen der Höhe der Serumlipoidwerte und der Höhe der Serumcarotinwerte. Andererseits konnten RALLI u. Mitarb. (1935) sowie PARIENTE u. Mitarb. einen direkten Zusammenhang nicht feststellen, möglicherweise weil ihre Patienten eine recht unterschiedliche Nahrungsaufnahme von Carotin hatten.

Obwohl jetzt die Meinung vorherrscht, daß hohe Serumlipoidwerte verbunden mit einer gemüserreichen Diät das Vorkommen der Carotinosi beim Diabetes hinreichend erklären (JOSEPHS 1939, 1952; COHEN), haben doch mehrere Autoren den Standpunkt vertreten, daß die hohen Carotinspiegel im Serum beim Diabetes dadurch hervorgerufen seien, daß die Umwandlung von Carotin zu Vitamin A in der Leber behindert sei (RALLI u. Mitarb. 1935; PARIENTE u. Mitarb.). Gegen diese Theorie spricht nicht nur die seither festgestellte Tatsache, daß die Umwandlung von Carotin zu Vitamin A vor allem in der Darmschleimhaut vonstatten geht (ROSENBERG und SOBEL; MORTON und GOODWIN), sondern auch, daß beim Diabetes der Gehalt der Leber nicht nur an Carotin (RALLI u. Mitarb. 1935; PARIENTE u. Mitarb.), sondern auch an Vitamin A (MOORE; WOLFF) vermehrt ist. (Vermutlich ist der Grund dazu der vermehrte Fettgehalt der Leber beim Diabetes, denn im Gegensatz zum Lycopin findet eine aktive Speicherung von Carotin und Vitamin A in der Leber nicht statt.) Ferner sind die Werte für Vitamin A im Blutserum beim Diabetes gewöhnlich nicht erniedrigt (CLAUSEN und McCOORD).

b) Myxödem

Die ersten Fälle von Carotinosi bei Myxödem wurden von STANNUS (1929) und von ESCAMILLA u. Mitarb. (1935) beobachtet. WENDT berichtete in demselben Jahr über niedrige Werte für Vitamin A im Serum von elf Kretins, die bei zwei dieser Patienten mit hohen Werten für Carotin verbunden waren. BOMFORD berichtete 1938 über zwei Fälle von Myxödem mit Carotinosi, in denen die erhöhten Carotinwerte des Serums nach Behandlung mit Schilddrüsenextrakt auf normale

Werte abfielen. Im Jahre 1942 berichtete dann ESCAMILLA über sieben Patienten mit Myxödem und Hypercarotinämie und erklärte die typische blasse Farbe von Patienten mit Myxödem mit dem Bestehen einer Carotinosi. Das Vorliegen einer Hypercarotinämie ist seitdem bei der Mehrzahl der Patienten mit Myxödem festgestellt worden (CLAUSEN und McCOORD; COHEN; JOSEPHS 1952). COHEN wies zwar auf die große Streuung der Carotinwerte bei Gesunden wie auch bei Patienten mit Myxödem hin, fand aber doch die Werte für Carotin im Durchschnitt mehr als verdoppelt bei Patienten mit Myxödem. Dagegen waren die Werte für Vitamin A im Serum normal. JOSEPHS (1952) beobachtete den Einfluß der Behandlung mit Schilddrüsenextrakt auf die erhöhten Carotin- und Gesamtlipoidwerte im Serum von Patienten mit Myxödem. Beim Einsetzen der Behandlung fanden sie ein langsames Absinken des Carotins als des Gesamtlipoides. Wenn dann die Behandlung ausgesetzt wurde, stiegen die Lipoidwerte oft schneller an als die Carotinwerte. JOSEPHS (1952) glaubte, daß ein enger Zusammenhang zwischen dem Carotin- und Lipoidspiegel bestände, selbst wenn die Änderungen im Carotinspiegel stets etwas „hinter her hinkten“.

Obwohl die erhöhten Cholesterinwerte im Serum von Patienten mit Myxödem einen hinreichenden Grund für die Hypercarotinämie darstellen, haben doch zahlreiche Autoren als Grund der Hypercarotinämie angenommen, daß in der Abwesenheit von genügend Mengen von Schilddrüsenhormon Carotin in der Leber nicht in Vitamin A umgewandelt werden könne und sich Carotin auf diese Weise im Blute anstae (FASOLD und HEIDEMANN; WENDT; STEFF und WENDT; ESCAMILLA; MANDELBAUM u. Mitarb.). Jedoch haben tierexperimentelle Untersuchungen von ARNRICH dargelegt, daß bei Hunden die Absorption und Utilisierung von Carotin durch Hypothyreose nicht beeinträchtigt ist. Bei den normalen sowie bei den hypothyreotischen Hunden fand sich nach Verabreichung von Carotin eine Vermehrung von Vitamin A in der Leber; doch nur die hypothyreotischen Hunde zeigten eine Vermehrung des Cholesterins, des Carotins und des Vitamin A im Serum.

c) Nephrose

Bei chronischer Glomerulonephritis, mit oder ohne Ödem, besonders aber bei der Lipoidnephrose, die oft mit starker Hyperlipämie verbunden ist, können die Serumspiegel für Carotin und Vitamin A bedeutend erhöht sein (BOECK und YATER; CLAUSEN und McCOORD; JOSEPHS 1939; COHEN). Für ungeklärte Gründe tritt jedoch eine Gelbfärbung der Haut, eine Carotinosi, nur selten auf.

Bei zwei Fällen von chronischer Glomerulonephritis, die CLAUSEN und McCOORD beobachteten, waren bei der Sektion die Werte für Vitamin A in der Leber sehr niedrig, obwohl sie im Serum hoch waren. CLAUSEN und McCOORD glaubten, daß in diesen Fällen die Leber nicht die Fähigkeit besaß, Vitamin A abzulagern. Es ist aber möglich, daß die großen Lipoidmengen im Serum das Vitamin A so fest an sich gebunden hielten, daß es nicht in der Leber abgegeben wurde (JOSEPHS 1939).

d) Primäre hypercholesterinämische Xanthomatose

Hohe Werte für Carotin und Vitamin A im Serum von Patienten mit primärer hypercholesterinämischer Xanthomatose wurden erstmalig von MARCHIONINI und PATEL im Jahre 1937 berichtet. Diese Beobachtung ist seither von JOSEPHS (1939) und von COHEN bestätigt worden. THOMSON hat der Meinung Ausdruck gegeben, daß die gelbe Farbe der Xanthomknoten von Carotinoiden herrührt, die in den Schaumzellen der Xanthomknoten abgelagert sind. Quantitative Untersuchungen von Xanthomknoten für Carotin sind aber bisher anscheinend nie durchgeführt worden.

Untersuchungen über die Carotine im Serum von Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie liegen nicht vor. In Hinsicht darauf, daß die Werte bei sekundärer Hyperlipämie (Diabetes, Nephrose) hoch sind, kann man auch für die idiopathische Hyperlipämie hohe Werte annehmen.

Literatur

A. I. Ablagerung von Amyloid (S. 43)

AFITZ, K.: Die Paraproteinosen. (Über die Störung des Eiweißstoffwechsels bei Plasmoctom.) Virchows Arch. path. Anat. **306**, 631 (1940). — ATKINSON, F. R. B.: Multiple Myeloma. Med. Press **195**, 312, 332 (1937).

BANNICK, E. J., J. M. BERKMAN and D. C. BEAVER: Diffuse amyloidosis; three unusual cases. Arch. intern. Med. **51**, 978 (1933). — BAYRD, E. D., and W. A. BENNETT: Amyloidosis complicating myeloma. Med. Clin. N. Amer. **34**, 1151 (1950). — BECKER, W.: Paramyloidose im Gesichts- und Kehlkopfbereich. Z. Laryng. Rhinol. **33**, 71 (1954). — BINKLEY, G. W.: Primary systemic amyloidosis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **37**, 330 (1938). — BIZZOZERO, E., et A. MIDANA: Sur l'amyloïdose cutanée. Ann. Derm. Syph. (Paris) **10**, 18 (1950). — BLOOM, D.: Amyloidosis cutis, extensive. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **66**, 130 (1952). — BLUEFARB, S., A. WALLK and M. L. GECHT: Primary systematized amyloidosis associated with multiple myeloma. A.M.A. Arch. Derm. **75**, 889 (1957). — BRUNSTING, L. A., and I. D. MACDONALD: Primary systematized amyloidosis with macroglossia: a syndrome related to Bence-Jones proteinuria and myeloma. J. invest. Derm. **8**, 145 (1947). — BÜRÜMCEKCI, K.: Mitteilung eines Falles von atypischer Amyloidose (Paramyloidose). Virchows Arch. path. Anat. **302**, 607 (1938).

CHESTER, W.: Multiples Myelom und Hypoproteinämie. Z. klin. Med. **124**, 466 (1933).

DAHLIN, D. C.: Primary amyloidosis, with report of six cases. Amer. J. Path. **25**, 105 (1949). — DAHLIN, D. C., and M. B. DOCKERTY: Amyloid and myeloma. Amer. J. Path. **26**, 581 (1950). — DEGOS, R.: Amyloïdose systématisée (Association à un myelome multiple des os). Ann. Derm. Syph. (Paris) **83**, 361 (1956). — DICK, G. F., and L. LEITER: Experimental amyloidosis and hyperglobulinemia. Trans. Ass. Amer. Physicians **52**, 246 (1937). — DILLON, J. A., and L. R. EVANS: Primary amyloidosis. Report of three cases. Ann. intern. Med. **17**, 722 (1942).

EHRSTRÖM, M. D.: Chondroitinschwefelsäuren, Heparin, Albuminurie, Amyloid und Serumproteine. Acta med. scand. **101**, 551 (1939). — EISEN, H. N.: Primary systemic amyloidosis. Amer. J. Med. **1**, 144 (1946). — ELLES, N. B.: Amyloid disease of the conjunctiva. Amer. J. Ophthal. **28**, 486 (1945). — ENGEL, R.: Purpura bei Paramyloidose. Klin. Wschr. **24/25**, 368 (1947). — EPPINGER, H.: Zur Chemie der amyloiden Entartung. Biochem. Z. **127**, 107 (1922).

FABER, M.: The serum glucosamine with particular regard to its significance in connection with the origin of amyloid deposits. Acta med. scand. Suppl. **206**, 351 (1948). — FAGRAEUS, A.: Antibody production in relation to the development of plasma cells. Acta med. scand. Suppl. **204** (1948). — FERRIS, H. H.: Amyloidosis of lungs and heart. Amer. J. Path. **12**, 701 (1936). FINDLEY jr., J. W., and A. ADAMS: Primary systemic amyloidosis simulating constrictive pericarditis with steatorrhea and hyperesthesias. Arch. intern. Med. **81**, 342 (1948). — FISHER, H., and F. S. PREUSS: Primary systemic amyloidosis with involvement of the nervous system. Amer. J. clin. Path. **21**, 758 (1951). — FREEMAN, I., and L. A. M. KRAUSE: Multiple myeloma with localized amyloid deposits. Bull. School Med. Univ. Maryland **26**, 17 (1941).

GABRIEL, H., u. W. LINDEMAYR: Amyloidosis cutis nodularis atrophicans. Dermatologica (Basel) **115**, 508 (1957). — GERBER, J. E.: Amyloidosis of the bone marrow. Arch. Path. (Chicago) **17**, 620 (1934). — GERSTEL, G.: Über atypische Lokalisation des Amyloids, insbesondere über die Makroglossia amyloides diffusa. Virchows Arch. path. Anat. **283**, 466 (1932). — GILES, R. B., and E. CALKINS: Studies of the composition of secondary amyloid. J. clin. Invest. **34**, 1476 (1955). — GÖTZE, W., u. W. KRÜCKE: Über Paramyloidose mit besonderer Beteiligung der peripheren Nerven und granulärer Atrophie des Gehirns. Arch. Psychiat. Nervenkr. **114**, 183 (1941/42). — GOLDEN, A.: Primary systemic amyloidosis of the gastrointestinal tract. Arch. intern. Med. **75**, 423 (1945). — GOLDMAN, M. J., and G. GERSTEL: Primary systemic amyloidosis. Calif. Med. **71**, 36 (1949). — GOLTZ, R. W.: Systematized amyloidosis. A review of the skin and mucous membrane lesions and a report of two cases. Medicine (Baltimore) **31**, 381 (1952). — GOTTRON, H. A.: Systematisierte Haut-Muskel-Amyloidose unter dem Bilde eines Skleroderma amyloidosum. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **166**, 584 (1932). — Amyloidosis cutis nodularis atrophicans diabetica. Dtsch. med. Wschr. **75**, 19 (1950). — GOTTRON, H. A., u. G. W. KORTING: Über Ablagerung körpereigener Stoffe (Amyloidosis, Calcinosis) bei Morbus Osler. Arch. klin. exp. Derm. **207**, 177 (1958). — GRAYZEL, H. G., M. JACOBI, H. B. WARSHALL, M. BOGIN and H. BOLKER: Amyloidosis: experimental studies. Arch. Path. (Chicago) **17**, 50 (1934). — GREENBAUM, S. S., and J. T. BAUER:

Primary lichen amyloidosis. Report of necropsy. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **55**, 251 (1947). — GROENEWEGEN, J. TH.: Amyloidosis cutis papulosa und multiple Myelome. Dermatologica (Basel) **109**, 228 (1954).

HASS, G.: Studies of amyloid. II. The isolation of a polysaccharide from amyloid-bearing tissue. Arch. Path. (Chicago) **34**, 92 (1942). — HAYMAN jr., J. M., H. E. MACMAHON and J. F. PATTERSON: Primary amyloidosis. Bull. New Engl. med. Cent. **15**, 115 (1953). — HEILMEYER, L., u. H. BEGEMANN: Hautkrankheiten bei Dysproteinämien. Hautarzt **1**, 59 (1950). — HIGGINS, W. H., and W. H. HIGGINS jr.: Primary amyloidosis. Clinical and pathological study. Amer. J. med. Sci. **220**, 610 (1950). — HOLTZMAN, I. N., and J. SKEER: Amyloid "tumor formation" of skin. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **67**, 187 (1953).

IVERSON, L., and A. B. MORRISON: Primary systemic amyloidosis. Arch. Path. (Chicago) **45**, 1 (1948).

JONES, S. R., and D. B. FRAZIER: Primary cardiovascular amyloidosis. Clinical manifestations, pathology and histogenesis. Arch. Path. (Chicago) **50**, 366 (1950). — JOSSELSOHN, A. J., R. D. PRUITT and J. E. EDWARDS: Amyloid localized to the heart. A.M.A. Arch. Path. **54**, 359 (1952). — JOULIA, P., P. LECOULANT, L. TEXIER et J. DAVID-CHAUSSÉ: Un cas d'amyloidose primaire systématisée avec macroglossie, myélomes multiples des os et protéinurie de Bence-Jones. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. (Paris) **58**, 245 (1951).

KERNOHAN, J. W., and H. W. WOLTMAN: Amyloid neuritis. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **47**, 132 (1942). — KERWIN, A. J.: Idiopathic amyloid disease of the heart. J. Lab. clin. Med. **22**, 255 (1936). — KING, F. H., and G. D. OPPENHEIMER: Rupture of amyloid spleen. Ann. intern. Med. **29**, 374 (1948). — KÖNIGSTEIN, H.: Amyloid der Haut. In Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. 4, Teil 3, S. 254. Berlin: Springer 1932. — KOLETSKY, S., and R. M. STECHER: Primary systemic amyloidosis. Involvement of cardiac valves, joints and bones, with pathologic fracture of the femur. Arch. Path. (Chicago) **27**, 267 (1939). — KRAMER, R., and M. L. SOM: Local tumor-like deposits of amyloid in the larynx. Arch. Otolaryng. (Chicago) **21**, 324 (1935).

LARSEN, R. M.: A pathologic study of primary myocardial amyloidosis. Amer. J. Path. **6**, 147 (1930). — LETTERER, E.: Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids. Virchows Arch. path. Anat. **293**, 34 (1934). — Die Amyloidose im Lichte neuer Forschungsmethoden. Dtsch. med. Wschr. **75**, 15 (1950). — LINDSAY, E.: The heart in primary systemic amyloidosis. Amer. Heart J. **32**, 419 (1946). — LINDSAY, S., and W. F. KNORP: Primary systemic amyloidosis. Arch. Path. (Chicago) **39**, 315 (1945). — LUBARSCH, O.: Zur Kenntnis ungewöhnlicher Amyloidablagerungen. Virchows Arch. path. Anat. **271**, 367 (1929).

MAGNUS-LEVY, Å.: Amyloidosis in multiple myeloma. J. Mt. Sinai Hosp. **14**, 8 (1952). — MARCHIONINI, A.: Nichterbliche Epidermolysis bullosa bei Hautamyloidose. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **178**, 65 (1938/39). — MARCHIONINI, A., u. F. JOHN: Über lichenoiden und poikilodermieartige Hautamyloidose. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **173**, 545 (1935/36). — Mass. Gen. Hospital, Weekly clinicopathological exercises. New Engl. J. Med. **245**, 736 (1951). — MICHELSON, H. E., and F. W. LYNCH: Systematized amyloidosis of the skin and muscles. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **29**, 805 (1934); **32**, 363 (1935). — MIESCHER, G.: Beitrag zur Klinik der Paramyloidose (Pseudomyxoedema paramyloidosum). Dermatologica (Basel) **91**, 177 (1945).

NAVASQUEZ, S. DE, and H. A. TREBLE: A case of primary generalized amyloid disease with involvement of the nerves. Brain **61**, 116 (1938). — NÖDL, F.: Systematisierte Haut-Muskel-Amyloidose. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **198**, 319 (1954). — NOMLAND, R.: Localized (Lichen) amyloidosis of the skin. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **33**, 85 (1936). — NOMLAND, R., and F. V. PLUMMER: Amyloidosis (localized, lichen) of the skin. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **29**, 470 (1934).

OBIDITSCH-MAYER, I.: Über einen Fall von Paramyloidose und das Ergebnis der chemischen Analyse desselben. Frankfurt. Z. Path. **57**, 492 (1943). — O'DONNELL, W. M.: Changing pathogenesis of Addison's disease with specific reference to amyloidosis. Arch. intern. Med. **86**, 266 (1950).

PALITZ, L. L., and S. PECK: Amyloidosis cutis: a macular variant. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **65**, 451 (1952). — PEARSON, B., M. M. RICE and K. L. DICKENS: Primary systemic Amyloidosis. Arch. Path. (Chicago) **32**, 1 (1941). — POCOCK, D. S., and J. DICKENS: Paramyloidosis with diabetes mellitus and gastrointestinal hemorrhage. New Engl. J. Med. **248**, 359 (1953). — PORTER, A. D., and L. A. MUSSO: Localized amyloidosis. The Tenth Internat. Congr. of Dermat., Proceedings. London, 1953, p. 427. — PROPP, S., W. B. SCHARFMAN, R. T. BEEBE and A. W. WRIGHT: Atypical amyloidosis associated with nonthrombocytopenic purpura and plasmocytic hyperplasia of the bone marrow. Blood **9**, 397 (1954).

RANDALL, O. S.: Multiple myeloma complicated by intestinal obstruction due to amyloid infiltration of the small intestine. Amer. J. Cancer **19**, 838 (1933). — RANDEATH, E.: Über die Morphologie der Paraproteinozen. Verh. dtsh. Ges. Path. **32**, 27 (1950). — REIMANN, H. A., P. F. SAHYOUN and H. T. CHAGLIASSIAN: Primary amyloidosis. Arch. intern. Med. **93**,

673 (1954). — REIMANN, H. R., and C. M. EKLUND: The etiology of amyloid disease with a note on experimental renal amyloidosis. *Arch. Path. (Chicago)* **21**, 1 (1936). — RIGDON, R. H., and F. E. NOBLIN: Macroglossia accompanying primary systemic amyloidosis. *Ann. Otol. (St. Louis)* **50**, 470 (1949). — RUKAVINA, J. G., W. D. BLOCK and A. C. CURTIS: Familial primary systemic amyloidosis: an experimental, genetic and clinical study. *J. invest. Derm.* **27**, 111 (1956). — RUKAVINA, J. G., W. D. BLOCK, C. E. JACKSON, H. F. FALLS, J. H. CAREY and A. C. CURTIS: Primary systemic amyloidosis: A review and an experimental, genetic, and clinical study of 29 cases with particular emphasis on the familial form. *Medicine (Baltimore)* **35**, 239 (1956).

SCHILDER, P.: Über die amyloide Entartung der Haut. *Frankfurt. Z. Path.* **3**, 782 (1909). SIEGEL, J. M.: Localized cutaneous amyloidosis. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **73**, 564 (1956). SOISALO, P., and V. RITAMA: Atypical amyloidosis with special consideration of the heart. *Acta med. scand.* **116**, 260 (1944). — STORCK, H.: Lichen amyloidosus. *Dermatologica (Basel)* **108**, 409 (1954). — STRAUSS, A.: Über Paramyloidose. *Virchows Arch. path. Anat.* **291**, 219 (1933). — STRICH, S. J., and G. WADE: Primary amyloidosis presenting with peripheral neuritis and intractable heart failure. *Lancet* **265**, 70 (1953).

TARR, L., and H. W. FERRIS: Multiple myeloma associated with nodular deposits of amyloid in muscles and joints. *Arch. intern. Med.* **64**, 820 (1939). — THINGSTAD, R.: Primary amyloidosis. *Acta med. scand.* **140**, 1 (1951). — TOLONE, S., e H. PANSINI: Nuovo metodo di produzione dell' amiloidosi speriomutule. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **25**, 1008 (1949).

WARREN, S.: Generalized amyloidosis of the muscular system. *Amer. J. Path.* **6**, 161 (1930). — WELLS, G. C.: Primary systematised amyloidosis with macroglossia. *Brit. J. Derm.* **64**, 169 (1952). — WESSLER, S., and A. S. FREEDBERG: Cardiac amyloidosis: electrocardiographic and pathologic observations. *Arch. intern. Med.* **82**, 63 (1948). — WILEY, A. T., R. R. TEETER and T. G. SCHNABEL: Rupture of spleen in primary amyloidosis; a case. *Med. Clin. N. Amer.* **35**, 1841 (1951). — WOOLF, C. R.: Primary systemic amyloidosis with gross cardiac involvement. *S. Afr. med. J.* **24**, 146 (1950).

A, II. Ablagerung von Hyalin (S. 58)

BAZEX, A.: Un cas de lipoido-protéinose (Maladie de Urbach-Wiethe). *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **46**, 136 (1939). — BRAUN, W., u. H. WEYHBRECHT: Beitrag zur Klinik und Pathogenese der Hyalinosis cutis et mucosae (Lipoid-Proteinose [Wiethe-Urbach]). *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **194**, 538 (1952).

CRAWFORD, G. M.: Lipid proteinosis, generalized. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **53**, 178 (1946).

FRANK, A.: Gastroskopie seltener Magenerkrankungen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **194**, 345 (1949). — FRITZE, E., F. v. ZEJSCHWITZ u. G. SCHULZE: Eiweiß-Lipoid-Stoffwechselstörungen bei Hyalinosis cutis et mucosae. *Klin. Wschr.* **28**, 435 (1950).

GERTH, H., and H. FLEGEL: Hyalinosis cutis et mucosae. *Derm. Wschr.* **133**, 10 (1956). — GOTTRON, H.: Systematisierte Haut-Muskel-Amyloidose unter dem Bilde eines Skleroderma amyloidosum. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **166**, 584 (1932). — Hautveränderungen als Symptome von Stoffwechselkrankheiten. *Schriftenreihe der Akademie für ärztliche Fortbildung, Dresden. Herausgeg. von GROTE, Bd. 2, S. 217. Dresden: Theodor Steinkopff 1940.*

HÄNIG, E., u. H. KREMER: Bericht über zwei Fälle von familiärer Hyalinosis cutis et mucosae. *Hautarzt* **6**, 491 (1955). — HANSEN, P.: Ein Fall von Lipoidproteinose. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **175**, 618 (1937). — HOFFMANN, E.: Lipoidosis bzw. Xanthodystrophia cutis et mucosae. *Derm. Z.* **62**, 296 (1931). — HOLTZ, K. H., u. W. SCHULZE: Beitrag zur Klinik und Pathogenese der Hyalinosis cutis et mucosae (Lipoid-Proteinose Urbach-Wiethe). *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **192**, 206 (1950).

IZAKI, M., T. HORIUCHI and H. HOZAKI: Lipoidosis cutis et mucosae (Lipoidproteinose Urbach-Wiethe): Report of a case. *Keiō J. Med.* **3**, 163 (1954).

KATZENELLENBOGEN, I., and H. UNGAR: Lipoid proteinosis (Reinvestigation of a case previously reported by Urbach and Wiethe in 1929). *Dermatologica (Basel)* **115**, 23, (1957).

LAYMON, C. W., and E. M. HILL: An appraisal of hyalinosis cutis et mucosae. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **75**, 55 (1957). — LEVER, W. F., E. L. SCHULTZ and N. A. HURLEY: Plasma proteins in various diseases of the skin. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **63**, 702 (1951). — LUNDT, V.: Beitrag zur Kenntnis der Hyalinosis cutis et mucosae. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **188**, 128 (1949).

MIEDZINSKI, F., u. J. KOZAKIEWICZ: Zur Kenntnis der Hyalinosis cutis et mucosae. *Dermatologica (Basel)* **114**, 106 (1957). — MONTGOMERY, H.: Lipid proteinosis. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **58**, 625 (1948). — MONTGOMERY, H., and F. Z. HAVENS: Xanthomatosis. IV. Lipoid proteinosis (phosphatide lipoidosis). *Arch. Otolaryng. (Chicago)* **29**, 650 (1939).

PRICE, H., W. V. LA ROSA and E. B. SETTLE: Lipoidosis cutis et mucosae. Report of a case. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **55**, 42 (1947).

RAMOS E SILVA, J.: Lipid proteinosis (Urbach-Wiethe). Arch. Derm. Syph. (Chicago) **47**, 301 (1943). — ROTHMAN, S.: In der Diskussion zu MONTGOMERY, H.: Lipid proteinosis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **58**, 625 (1948).

SCHWAB, W., u. W. BRAUN: Zur Klinik und Pathogenese der Hyalinosis cutis et mucosae. Arch. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk. **162**, 141 (1952). — SULZBERGER, M. B.: A case of lipoidosis cutis et mucosae: so-called "lipoid proteinosis", Urbach-Wiethe. Laryngoscope (St. Louis) **52**, 286 (1942). — SZODORAY, L.: Über die Lipoidproteinose (lipoidosis cutis et mucosae) Urbach-Wiethe. Dermatologica (Basel) **83**, 375 (1941).

THEISSING, G., u. W. SCHMIDT: Hyalinosis cutis et mucosae. Z. Laryng. **33**, 66 (1954). TRIPP, R. N.: Lipoidosis cutis et mucosae. N.Y. St. J. Med. **36**, 619 (1936).

UNGAR, H., and I. KATZENELLENBOGEN: Hyalinosis of skin and mucous membranes (Urbach-Wiethe's lipoid proteinosis). Arch. Path. (Chicago) **63**, 65 (1957). — URBACH, E.: Lipoidproteinose (Lipoidosis cutis et mucosae). In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. 12, Teil 2, S. 335. Berlin: Springer 1932. — URBACH, F., and M. GRAY: Lipoid proteinosis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **70**, 687 (1954).

WEYHBRECHT, H., u. G. W. KORTING: Zur Pathogenese der Hyalinosis cutis et mucosae. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **197**, 459 (1954). — WIETHE, C.: Über lokale Hyalinablagerungen in den oberen Luftwegen. Acta oto-laryng. (Stockh.) **10**, 237 (1926). — WILE, U. J., and J. S. SNOW: Lipoid proteinosis. Report of a case. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **43**, 134 (1941). — WISE, F., and C. R. REIN: Lipoidosis cutis et mucosae (Lipoid-proteinosis of Urbach). Arch. Derm. Syph. (Chicago) **37**, 201 (1938).

A, III. Ablagerung von Mucin (S. 68)

AMERSBACH, J. C., and B. KANEE: Localized myxedema in association with hyperthyroidism. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **49**, 415 (1944). — ANDERSON, H., G. ASBOE-HANSEN, F. QUADE and R. WICHMANN: Skin biopsy and thyrotrophin assay in children with endocrine disorders, especially hypothyroidism. Acta endocr. (Kbh.) **18**, 557 (1955). — ARZT, L.: Zur Frage des lokalen Myxödems bei Basedow. Med. Klin. **30**, 49 (1934). — ASBOE-HANSEN, G.: Hyaluronidase action on the permeability of human skin. Acta derm.-venereol. (Stockh.) **30**, 27 (1950) (I). — The variability in the hyaluronic acid content of the dermal connective tissue under the influence of thyroid hormone. Acta derm.-venereol. (Stockh.) **30**, 221 (1950) (II). — The intercellular substance of the connective tissue in myxedema. J. Invest. Dermat. **15**, 25 (1950) (III). — ASBOE-HANSEN, G., K. IVERSEN and R. WICHMANN: Malignant exophthalmos. Muscular changes and thyrotrophin content in serum. Acta endocr. (Kbh.) **11**, 376 (1952).

BAHNER, F., u. A. WEYGAND: Das Verhalten des thyreotropen Hormons beim spontanen Myxödem. Dtsch. Arch. klin. Med. **193**, 288 (1947/48). — BERNHARDT, R.: Myxoedema papulatum et tuberosum. Zur Frage des Lichen ruber monileformis Kaposi. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **164**, 689 (1932). — BISHOPRIC, G. A., N. H. GARRETT and W. N. NICHOLSON: Clinical value of the TSH in the diagnosis of thyroid disease. Amer. J. Med. **18**, 15 (1955). — BLAICH, W.: In der Diskussion zu L. HALTER: Sklerodema adultorum (Buschke). Derm. Wschr. **124**, 968 (1951). — BLOOM, D., F. J. HERRMANN and H. SHARLIT: Local injections of a preparation of hyaluronidase in the treatment of mucinous infiltration of the skin. J. invest. Derm. **12**, 339 (1949). — BLOOMER, H. A., and L. H. KYLE: Myxedema. A.M.A. Arch. intern. Med. **104**, 234 (1959). — BOLLET, A. J., N. F. BOAS and J. J. BUNIM: Synthesis of hexosamine by connective tissue (in vitro). Science **120**, 348 (1954). — BRAUN-FALCO, O.: Neuere zur Histopathologie des Sklerodema adultorum (Buschke). Derm. Wschr. **125**, 409 (1952). — Histochemische und morphologische Studien an normaler und pathologisch veränderter Haut. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **198**, 111 (1954) (I). — In der Diskussion zu LANDES, E.: 2 Fälle von Myxoedema circumscriptum tuberosum. Derm. Wschr. **130**, 1130 (1954) (II). — Zum Formenkreis der Myxodermien. Derm. Wschr. **133**, 540 (1956). — BREININ, G. M.: Scleredema adultorum (ocular manifestations). Arch. Ophthal. (Chicago) **50**, 155 (1953). — BUTLER, J., and C. W. LAYMON: Nodular diffuse scleroderma. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **35**, 919 (1937).

CAROL, W. L. L.: Über atypisches Myxödem. Acta derm.-venereol. (Stockh.) **13**, 127 (1932). — CAWLEY, E. P., C. H. LUPTON, C. E. WHEELER and J. F. A. McMANUS: Examination of normal and myxedematous skin. A.M.A. Arch. Derm. **76**, 537 (1957). — COHEN, E. L.: Myxoedema circumscriptum thyrotoxicum. Brit. J. Derm. **58**, 173 (1946). — CURTIS, A. C., E. P. CAWLEY and E. B. JOHNWICK: Association of progressive (malignant) exophthalmos and localized myxedema. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **60**, 318 (1949).

DALTON, J. E., and M. A. SEIDELL: Studies on lichen myxedematosus (papular mucinosis). Arch. Derm. Syph. (Chicago) **67**, 194 (1953). — D'ANGELO, S. A., K. E. PASCHKIS, A. E. GORDON and A. CANTAROW: Thyroid-thyrotropic hormone balance in the blood of normal and endocrinopathic individuals. J. clin. Endocr. **11**, 1237 (1951). — DE ROBERTIS, E.:

Assay of thyrotropic hormone in human blood. *J. clin. Endocr.* 8, 956 (1948). — DOBYNS, B. M.: Present concepts of the pathologic physiology of exophthalmos. *J. clin. Endocr.* 10, 1202 (1950). — DOBYNS, B. M., and S. L. STEELMAN: The thyroid stimulating hormone of the anterior pituitary as distinct from the exophthalmos producing substance. *Endocrinology* 52, 705 (1953). — DOBYNS, B. M., and L. A. WILSON: An exophthalmos-producing substance in the serum of patients suffering from progressive exophthalmos. *J. clin. Endocrin.* 14, 1343 (1954). — DÖSSEKKE, W.: Über einen Fall von atypischem tuberösem Myxödem. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 123, 76 (1916). — DUBREUILH, W.: Fibromes miliaires; sclérodémie consécutive. *Ann. Derm. Syph. (Paris)* 7, 569 (1906). — DURAN-REYNALS, F., H. BUNTING and G. VAN WAGENEN: Studies on the sex skin of *Macaca mulatta*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 52, 1006 (1950).

EBERHARTINGER, C.: Ein Fall von Myxoedema circumscriptum symmetricum crurum. *Wien. med. Wschr.* 106, 449 (1956). — EHRMANN, S., u. ST. R. BRÜNAUER: Scleroedema adultorum (Buschke). In *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. VIII/2, S. 875. Berlin: Springer 1931. — EPSTEIN, N. N.: Scleroedema adultorum (Buschke). *J. Amer. Med. Ass.* 99, 820 (1932). — In der Diskussion zu S. E. SWEITZER u. C. W. LAYMON: Scleroedema adultorum (Buschke). *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* 37, 420 (1938). — ESCAMILLA, R. F.: Why is there no elevation of the plasma cholesterol level in pituitary myxedema? *J. clin. Endocr.* 13, 746 (1953).

FISCHER, F. v.: Beitrag zur Klinik und Pathogenese des Myxoedema tuberosum. *Dermatologica (Basel)* 98, 270 (1949). — FORSEY, R. R., and A. W. ANHALT: Hydrocortisone in the treatment of localized Myxedema. *A.M.A. Arch. Derm.* 74, 352 (1956). — FRANK, L. J.: Scleroedema adultorum (Buschke). Report of case involving the tongue. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* 36, 1052 (1937). — FREUDENTHAL, W.: Myxoedema circumscriptum. *Proc. roy. Soc. Med.* 40, 253 (1947). — FREUND, H.: Über Sclerödem (Buschke), unter besonderer Berücksichtigung der Histologie. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 161, 92 (1930).

GABRILOVE, J. L., and A. W. LUDWIG: The histogenesis of myxedema. *J. clin. Endocr.* 17, 925 (1957). — GALEWSKY, E. E.: Sklerodermieartige Erkrankung bei Hyperthyreoidose. VIII. Congr. Internat. de Dermatologie et de Syphiligraphie, Copenhagen, 5—9 Août 1930. Copenhagen, Engelsen & Schroeder, 1931, p. 540, pp. 690—693, p. 1215. — GEDDA, P. O., and M. LINDGREN: The hyperophthalmopathic type of Graves' disease. *Acta med. scand.* 148, 385 (1954). — GERSH, I., and H. R. CATCHPOLE: The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth. *Amer. J. Anat.* 85, 457 (1949). — GOTTRON, H. A.: Scleroedema adultorum (Buschke). *Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr.* 65, 129 (1940). — Skleromyxödem. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 199, 71 (1954). — GOTTRON, H. A., u. G. W. KORTING: Zur Pathogenese des Myxoedema circumscriptum tuberosum. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 195, 625 (1953). — GOUGEROT, H., et A. CARTEAUD: Myxoedème lichénoïde. *Bull. Soc. franç. dermat. syph.* 40, 732 (1933). — GRAIS, M. L.: Local injections of a preparation of hyaluronidase in the treatment of localized (pretibial) myxedema. *J. invest. Derm.* 12, 345 (1949).

HAMMINGA, H., u. F. J. KEUNING: Lichen myxoedematosus (mucinosis papulosa cutis). *Dermatologica (Basel)* 109, 86 (1954). — HEKTOEN, L.: Hyperplastic persistent thymus in exophthalmic goitre. *Int. Med. Magazine* 4, 584 (1895). — HERTZ, S., and E. G. OASTLER: Assay of blood and urine for thyrotropic hormone in thyrotoxicosis and myxedema. *Endocrinology* 20, 520 (1936).

INGRAM, J. T.: Circumscribed myxoedema associated with hyperthyroidism. *Brit. J. Derm.* 45, 19 (1933). — IVERSEN, K., and G. ASBOE-HANSEN: Studies on the fat-mobilizing factor of the anterior pituitary gland. *Acta endocr. (Kbh.)* 11, 111 (1952).

JAKSCH, R. v.: Fall von Morbus Basedowii. *Prag. med. Wschr.* 17, 602 (1892). — JEFFERIES, W. M.: Studies of the relationship of the thyrotropic, exophthalmic and fat-mobilizing principles of pituitary extract. II. The effect of iodination of pituitary extract upon these three principles. *J. clin. Endocr.* 9, 927 (1949).

KAPOSÍ, M.: Lichen ruber moniliformis. *Vjschr. Derm.* 13, 571 (1886). — KEINING, E.: Das atypische Myxödem der Haut. *Derm. Wschr.* 88, 243 (1929). — KEINING, E., u. O. BRAUN-FALCO: Zur Klinik und Pathogenese des Skleromyxoedems. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* 36, 37 (1956). — KEINING, E., u. G. DORNER: Rascher Behandlungserfolg mit Penicillin bei Sklerodema adultorum. *Hautarzt* 1, 231 (1950). — KIRCHER, W.: Sklerödem (Buschke) bei einem Kleinkinde. *Arch. Kinderheilk.* 141, 148 (1951). — KONRAD, J., u. A. WINKLER: Skleromyxödem (Arndt-Gottron). *Arch. klin. exp. Derm.* 202, 254 (1956). — KREIBICH, C.: Lichen sclerosus. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 124, 589 (1917/18). — Muzinöse Bindegewebsdegeneration in der Haut (Färbung im Paraffinschnitt). *Derm. Wschr.* 71, 539 (1920). — Mucin bei Hauterkrankung. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 150, 243 (1926). — Mucin bei Hauterkrankung. II. Mitteilung. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 153, 799 (1927).

LABHART, A.: Die Schilddrüse. In LABHART, A.: *Klinik der Inneren Sekretion*, S. 147. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — LANDES, E.: 2 Fälle von Myxoedema cir-

cumscriptum tuberosum. *Derm. Wschr.* **130**, 1138 (1954). — LANGER, E., u. W. PÜRSCHEL: Myxomatosis cutis papulosa. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **13**, 235 (1952). — LEINWAND, I.: Generalized scleredema; report with autopsy findings. *Ann. intern. Med.* **34**, 226 (1951). — LEVER, W. F.: Bestimmung der Lipoproteine und Glykoproteine im Plasma von Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten. *Hautarzt* **4**, 426 (1953). — LEWTSCHENKOW, D. D. v.: Ein seltener Fall von myxomatöser Hautdegeneration. *Mh. prakt. Derm.* **50**, 239 (1910). — LUDWIG, A. W., N. F. BOAS and L. J. SOFFER: Role of mucopolysaccharides in pathogenesis of experimental exophthalmos. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **73**, 137 (1950).

MADISON, L. L.: Scleredema. *Amer. J. Med.* **9**, 707 (1950). — MANCINI, R. E., J. C. GARBARI and F. A. DE LA BALZE: Serum mucoprotein and mucoproteins of connective tissue of the skin in generalized myxedema. *J. clin. Endocr.* **12**, 931 (1952). — MARCHIONINI, A., u. D. JAHN: Elephantiasisches tuberöses Myxoedema circumscriptum bei Morbus Basedow. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **176**, 694 (1938). — MCCUITION, C. H., and E. P. SCHOCH jr.: Autopsy findings in lichen myxedematosus. *A.M.A. Arch. Derm.* **74**, 259 (1956). — MEANS, J. H.: Hyperophthalmopathic Graves' disease. *Ann. intern. Med.* **23**, 779 (1945). — MEYER, K., and E. CHAFFEE: The mucopolysaccharides of skin. *J. biol. Chem.* **138**, 491 (1941). — MILLER, T. H., and C. MOPPER: Lichen myxedematosus. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **71**, 542 (1955). — MONTGOMERY, H., and L. J. UNDERWOOD: Lichen myxedematosus (differentiation from cutaneous myxedemas or mucoid states). *J. invest. Derm.* **20**, 213 (1953). — MORROW, H.: Symmetrical areas of solid oedema occurring in Graves's disease. *Brit. J. Derm.* **11**, 286 (1899). — MUMFORD, P. B., and H. W. BARBER: Lichen ruber moniliformis (Morbus moniliformis lichenoides: Wise and Rein; Myxoedema moniliforme: Freudenthal). *Proc. roy. Soc. Med.* **36**, 286 (1943). — MUSTACCHI, P., M. L. PETERMANN and J. E. RALL: Changes in human plasma mucoproteins in hyperthyroidism and myxedema. *J. clin. Endocr.* **14**, 729 (1954).

NEUMANN, H.: Die Schleimpapell-Krankheit (Lichen myxoedematosus). *Derm. Wschr.* **101**, 1263 (1935).

O'LEARY, P. A.: Localized solid edema of the extremities in association with exophthalmic goiter. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **21**, 57 (1930). — O'LEARY, P. A., M. WAISMAN and M. W. HARRISON: Scleredema adutorum. *Amer. J. Med. Sci.* **199**, 458 (1940).

PALITZ, L. L., and M. J. BRUNNER: The mucinoses. A classification with histochemical studies on the nature of mucin. *J. invest. Derm.* **14**, 159 (1950). — PER, M. I., u. N. L. ROSIANSKY: Ein Beitrag zur Frage des atypischen tuberösen Myxödems (Jadassohn-Dössekker). *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **156**, 320 (1928). — PILLSBURY, D. M., W. B. SHELLEY and A. M. KLIGMAN: *Dermatology*, p. 905. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1956. — PILLSBURY, D. M., and J. H. STOKES: Circumscribed myxedema of the skin. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **24**, 255 (1931). — PURVES, H. D., and W. E. GRIESBACH: Thyrotropic hormone in thyrotoxicoses, malignant exophthalmos and myxoedema. *Brit. J. exp. Path.* **30**, 23 (1949).

RAWSON, R. W., G. D. STERNE and J. C. AUB: Physiological reactions of the thyroid-stimulating hormone of the pituitary. *Endocrinology* **30**, 240 (1942). — REITMANN, K.: Über eine eigenartige, der Sklerodermie nahestehende Affektion. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **92**, 417 (1908). — REUTER, M. J.: Histopathology of the skin in myxedema. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **24**, 55 (1931). — RICHTER, W.: Über lokales Myxödem der Haut, mit Beziehung zum Basedow. *Derm. Wschr.* **84**, 7, 51 (1927). — Beitrag zu dem lokalen Myxödem bei Basedow. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **164**, 100 (1931).

SAVITT, L. E.: Injection of hydrocortisone into dermatologic lesions. *A.M.A. Arch. Derm.* **76**, 780 (1957). — SCHNITZER, A.: Über zwei Fälle von Sklerodema adutorum. *Dermatologica (Basel)* **84**, 215 (1941). — SCHUERMANN, H.: Über Hauterscheinungen mit Beziehung zu Myxödem und Basedowscher Krankheit. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **176**, 544 (1938). — SCHWARTZ, H. J., and R. F. MADDEN: Circumscribed myxedema. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **43**, 375 (1941). — SMELSER, G. K., and M. S. OZANICS: Studies on the nature of the exophthalmos-producing principle in pituitary extracts. *Amer. J. Ophthal.* **38**, 107 (1954). — STRANDBERG, J.: Haut und innere Sekretion. Die Schilddrüse. In J. JADASSOHN'S Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. III, S. 178. Berlin: Springer 1929. — SWEITZER, S. E., and C. W. LAYMON: Scleredema adutorum (Buschke). *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **37**, 420 (1938).

TAPPEINER, J.: Zur Pathogenese des Lichen myxoedematosus. (Mucinosis papulosa cutis.) *Arch. klin. exp. Derm.* **201**, 160 (1955). — TROTTER, W. R., and K. C. EDEN: Localized pretibial myxoedema in association with toxic goitre. *Quart. J. Med.* **11**, 229 (1942). — TRÝB, A.: Über eine seltene Erkrankung der Haut mit Schleimanhäufungen. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **143**, 428 (1923).

VALLEE, B. L.: Scleredema: a systemic disease. *New Engl. J. Med.* **235**, 207 (1946). — VILANOVA, X., and J. M. CANADELL: Myxedema circumscriptum thyrotoxicum. *J. clin. Endocr.* **9**, 883 (1949).

WADDINGTON, E.: Prätibiales Myxödem. *Derm. Wschr.* **128**, 841 (1953). — WATSON, E. M.: Localized (pretibial) myxoedema associated with Graves' disease. *Canad. med. Ass. J.* **54**, 260 (1946). — WATSON, E. M., and R. H. PEARCE: The mucopolysaccharide content of the skin in localized (pretibial) myxoedema. *Amer. J. clin. Path.* **17**, 507 (1947) (I). — The biochemistry of the skin: a review; with particular reference to the mucopolysaccharides. *Brit. J. Derm.* **59**, 327 (1947) (II). — The mucopolysaccharide content of the skin in localized (pretibial) myxoedema. *Amer. J. clin. Path.* **19**, 442 (1949). — WATSON-WILLIAMS, P.: A case of Graves' disease. *Clin. J.* **7**, 92 (1895/96). — WIENER, R., A. IANNACONE, J. EISENBERG, S. I. GRIBOFF, A. W. LUDWIG and L. J. SOFFER: Influence of hormone therapy on body fluids, electrolyte balance and mucopolysaccharides in myxoedema. *J. Clin. Endocr.* **15**, 1131 (1955). — WILE, U. J.: Localized myxoedema. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **36**, 911 (1937). — WINER, L. H., u. E. T. WRIGHT: Muzin. Eine vergleichende Studie histopathologischer Farbreaktionen. *Derm. Wschr.* **140**, 1281 (1959). — WISE, F., and C. R. REIN: Lichen ruber moniliformis (morbus moniliformis lichenoides). *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **34**, 830 (1936). — WODNIANSKY, P.: Über die Ätiologie und Pathogenese des Myxoedema circumscriptum praetibiale symmetricum. *Arch. klin. exp. Derm.* **205**, 22 (1957).

B, I. Systemische Lipidosen mit erhöhten Serumlipidwerten (S. 87)

ABEGG, W.: Ein Fall von hochgradiger ali mentärer „hepatogener“ Fettretention im Blut bei einem 11jährigen Kinde. *Jb. Kinderheilk.* **149**, 94 (1937). — ACHOR, R. W., R. K. WINKELMANN and H. O. PERRY: Cutaneous side effects from use of triparanol (MER-29): Preliminary data on ichthyosis and loss of hair. *Proc. Mayo Clin.* **36**, 217 (1961). — ADLERSBERG, D.: Inborn errors of lipid metabolism. *Arch. Path. (Chicago)* **60**, 481 (1955). — Hormonal influences on the serum lipids. *Amer. J. Med.* **23**, 769 (1957). — AHRENS jr., E. H., J. HIRSCH, W. INSULL jr., T. T. ISALTAS, R. BLOMSTRAND and M. L. PETERSON: Dietary control of serum lipids in relation to atherosclerosis. *J. Amer. med. Ass.* **164**, 1905 (1957). — AHRENS jr., E. H., and H. G. KUNKEL: The relationship between serum lipids and skin xanthomata in eighteen patients with primary biliary cirrhosis. *J. clin. Invest.* **28**, 1565 (1949). — AHRENS jr., E. H., M. A. PAYNE, H. G. KUNKEL, W. J. EISENMENGER and S. M. BLONDHEIM: Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* **29**, 299 (1950). — ARNDT, G.: Kongenitales familiäres Xanthom (flach, tuberös, geschwulstartig). *Derm. Z.* **39**, 89 (1923).

BERNSTEIN, S. S., H. H. WILLIAMS, F. C. HUMMEL, M. D. SHEPHERD and B. N. ERICKSON: Metabolic observations on a child with essential hyperlipemia. *J. Pediat.* **14**, 570 (1939). — BEST, M. M., C. H. DUNCAN, E. J. VAN LOON and J. D. WATHEN: The effects of sitosterol on serum lipids. *Amer. J. Med.* **19**, 61 (1955). — BEUMER, H.: Cholesterinstoffwechsel bei Glykogenose. *Münch. med. Wschr.* **84**, 1007 (1937). — BEVANS, M., and W. H. BATCHELOR: Cholangitic cirrhosis with intrahepatic biliary tract obstruction and xanthomatosis. *Amer. J. Med.* **9**, 133 (1950). — BEVERIDGE, J. M. R., W. F. CONNELL, G. MAYER, J. B. FRSTBROOK and M. DE WOLFE: Effects of certain vegetable and animal fats on plasma lipids of humans. *Circulation* **10**, 593 (1954). — BLOOM, D., S. R. KAUFMAN and R. A. STEVENS: Hereditary xanthomatosis. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **45**, 1 (1942). — BLOOMFIELD, A. L., and B. SHENSON: The syndrome of idiopathic hyperlipemia with crises of violent abdominal pain. *Stanford Med. Bull.* **5**, 185 (1947). — BLOOR, W. R., K. F. PELKAN and D. M. ALLEN: Determination of fatty acids (and cholesterol) in small amounts of blood plasma. *J. biol. Chem.* **52**, 191 (1922). — BOGGS, J. D., D. Y. HSIA, R. F. MAIS and J. A. BIGLER: The genetic mechanism of idiopathic hyperlipemia. *New Engl. J. Med.* **257**, 1101 (1957). — BOZIAN, R. C., I. J. LAUFER, L. J. STUTMAN, K. HIRSCHHORN and C. F. WILKINSON jr.: Clinical studies with unsaturated fats in patients with hypercholesterolemia and hyperlipemia. *Circulation* **16**, 494 (1957). — BRAGDON, J. H., and R. S. GORDON jr.: Tissue distribution of C¹⁴ after the intravenous injection of labeled chylomicrons and unesterified fatty acids in the rat. *J. clin. Invest.* **37**, 574 (1958). — BREHMER, W., u. P. LÜBBERS: Über eine generalisierte Xanthomatose mit Knochenbefall und diffuser Plasmazellwucherung im Knochenmark bei essentieller Hyperlipämie. *Virchows Arch. path. Anat.* **318**, 394 (1950). — BRONTE-STEWART, B., A. ANTONIS, L. EALLES and J. F. BROCK: Effects of feeding different fats on serum-cholesterol level. *Lancet* **1956 I**, 521. — BRUNNER, W.: Beitrag zur pankreatogenen Lipämie. *Klin. Wschr.* **14**, 1853 (1935). — BRUTON, O. C., and A. J. KANTER: Idiopathic familial hyperlipemia. *Amer. J. Dis. Child.* **82**, 153 (1951). — BÜRGER, M., u. O. GRÜTZ: Über hepatosplenomegale Lipidose mit xanthomatösen Veränderungen in Haut und Schleimhaut. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **166**, 542 (1932). — BÜRGER, M., W. SCHRÄDE u. H. LANDERS: Die diätetische Beeinflussung des Stoffwechsels bei hepatosplenomegaler Lipidose. *Z. klin. Med.* **132**, 594 (1937).

CHANUTIN, A., and S. LUDEWIG: Blood lipid studies in a case of xanthomatosis associated with hepatic damage. *J. Lab. clin. Med.* **22**, 903 (1937). — CHAPMAN, F. D., and T. D. KINNEY: Hyperlipemia. "Idiopathic hyperlipemia". *Amer. J. Dis. Child.* **62**, 1014 (1941). — CHRISTIE, J. F., A. LYALL and T. E. ANDERSON: Case of xanthoma multiplex associated with

- hypothyroidism. *Brit. J. Derm.* **42**, 429 (1930). — COHN, E. J., F. R. N. GURD, D. M. SURGEONOR, B. A. BARNES, R. K. BROWN, G. DEROUAUX, J. M. GILLESPIE, F. W. KAHNT, W. F. LEVER, C. H. LIU, D. MITTELMAN, R. F. MOUTON, K. SCHMID and E. UROMA: A system for the separation of the components of human blood: Quantitative procedures for the separation of the protein components of human plasma. *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 465 (1950). — COLLETT, R. W., and R. L. J. KENNEDY: Chronic relapsing pancreatitis associated with hyperlipemia in an eight year old boy. *Proc. Mayo Clin.* **23**, 158 (1948). — COMBES, F. C., and H. T. BEHRMAN: Xanthoma eruptivum (xanthoma diabeticorum). *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **43**, 927 (1941). — COOK, C. D., H. L. SMITH, C. W. GIESEN and G. L. BERDEZ: Xanthoma tuberosum, aortic stenosis, coronary sclerosis and angina pectoris. Report of a case in a boy thirteen years of age. *Amer. J. Dis. Child.* **73**, 326 (1947). — CORAZZA, L. J., and R. M. MYERSON: Essential hyperlipemia. Report of four cases, with special reference to abdominal crises. *Amer. J. Med.* **22**, 258 (1957). — CORDAY, E., H. JAFFE and D. W. IRVING: Hypercholesteremic effect of tetraiodothyroformic acid on brittle coronary patients. *Arch. intern. Med.* **106**, 809 (1960). — CORNBLET, T.: Local action of heparin on xanthomas. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **71**, 172 (1955). — CRAIG, L. S., M. LISSER and M. H. SOLEY: Report of two cases of myxedema with extreme hypercholesteremia; one complicated by xanthoma tuberosum. *J. clin. Endocr.* **4**, 12 (1944). — CROCKER, A. C.: Skin xanthomas in childhood. *Pediatrics* **8**, 573 (1951). — CROFFORD, O. B., J. G. CONGLIO, H. C. MENG and E. V. NEWMAN: Demonstration of the specific metabolic defect in primary essential hyperlipemia with secondary diabetes. *J. clin. Invest.* **37**, 886 (1958). — CURTIS, A. C., and H. C. BLAYLOCK: Secondary eruptive xanthomatosis due to myxedema. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **66**, 460 (1952).
- EDELSTEIN, A. J., C. A. BEERMAN and R. C. GREENE: Secondary eruptive xanthoma and nevus unius lateris with lipid nephrosis. *A.M.A. Arch. Derm.* **72**, 275 (1955).
- FARQUHAR, J. W., and M. SOKOLOW: A comparison of the effects of β -Sitosterol and safflower oil, alone and in combination, on serum lipids of humans: a long-term study. *Circulation* **16**, 494 (1957). — FEKETE, L. L., W. F. LEVER and E. KLEIN: Inhibition of lipemia clearing activity by human white blood cells and platelet components. *J. Lab. clin. Med.* **52**, 680 (1958). — FRANK, L., and L. M. LEVITT: Idiopathic hyperlipemia with secondary xanthomatosis. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **64**, 434 (1951).
- GEYER, R. P., G. V. MANN and F. J. STARE: The turbimetric determination of infused fat in blood after the intravenous administration of fat emulsions. *J. Lab. clin. Med.* **33**, 175 (1948). — GIERKE, E. v.: Hepato-nephromegalia glycogenica (Glykogenspeicherkrankheit der Leber und der Nieren). *Beitr. path. Anat.* **82**, 497 (1929). — GITLIN, D., and D. CORNWELL: Plasma lipoprotein metabolism in normal individuals and in children with the nephrotic syndrome. *J. clin. Invest.* **35**, 706 (1956). — GOFMAN, J. W., L. RUBIN, J. P. MCGINLEY and H. B. JONES: Hyperlipoproteinemia. *Amer. J. Med.* **17**, 514 (1954). — GORDON, R. S., E. BOYLE, R. K. BROWN, A. CHERKES and C. B. ANFINSEN: Role of serum albumin in lipemia clearing reaction. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **84**, 168 (1953). — GOTTRON, H. A.: Disseminierte Xanthelasma (Xanthome) bei Diabetes mellitus mit hochgradigster Hyperlipämie. *Derm. Z.* **66**, 176 (1933). — Hautkrankheiten unter dem Gesichtspunkt der Vererblichkeit. In: *Wer ist erbgesund und wer ist erbkrank?* Herausgeg. von W. KLEIN, S. 191. Jena: Gustav Fischer 1935. — Schüller-Christiansche Krankheit unter besonderer Berücksichtigung der Hautveränderungen. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **182**, 691 (1942). — GOULD, R. G., C. B. TAYLOR, J. E. HAGERMAN, I. WARNER and D. J. CAMPBELL: Cholesterol metabolism. I. Effect of dietary cholesterol on the synthesis of cholesterol in dog tissue in vitro. *J. biol. Chem.* **201**, 519 (1953). — GROSSMAN, M. I.: The quantitative measurement of heparin-induced lipemia clearing activity of plasma. *J. Lab. clin. Med.* **43**, 445 (1954).
- HAENSCH, R.: Der Heparin-Effekt auf das Lipoidelektrophorese-Diagramm bei idiopathischer hyperlipidämischer Xanthomatose. *Arch. klin. exp. Derm.* **205**, 413 (1957). — Heparin-Therapie und Klinik der idiopathischen hyperlipidämischen Xanthomatose. *Arch. klin. exp. Derm.* **205**, 512 (1958). — HARRIS-JONES, J. N., E. G. JONES and P. G. WELLS: Xanthomatosis and essential hypercholesterolaemia. *Lancet* **272**, 855 (1957). — HARTMANN, G.: Die sogenannte xanthomatöse biliäre Cirrhose und die chronische pseudoxanthomatöse Pericholangitis. *Frankfurt. Z. Path.* **68**, 55 (1957). — HASHIM, S. A., and T. B. VAN ITALLIE: Use of bile acid sequestrant in treatment of pruritus associated with biliary cirrhosis. *J. invest. Derm.* **35**, 253 (1960). — HAVEL, R. J., and R. S. GORDON jr.: Idiopathic hyperlipemia: metabolic studies in an affected family. *J. clin. Invest.* **39**, 1777 (1960). — HERBST, F. S. M., and N. A. HURLEY: Effects of heparin on alimentary hyperlipemia. An electrophoretic study. *J. clin. Invest.* **33**, 907 (1954). — HERBST, F. S. M., W. F. LEVER and N. A. HURLEY: Idiopathic hyperlipemia and primary hypercholesteremic xanthomatosis. VI. Studies of the serum proteins and lipoproteins by moving boundary electrophoresis and paper electrophoresis before and after administration of heparin. *J. invest. Derm.* **24**, 507 (1955). — HEYMANN, W., and E. C. CLARK: Pathogenesis of nephrotic hyperlipemia. *Amer. J. Dis. Child.* **70**, 74 (1945). —

HICKS, J. H., and J. F. MULLINS: Pruritus of liver disease (xanthomatous biliary cirrhosis). *A. M. A. Arch. Derm. Syph.* **71**, 46 (1955). — HOLLETT, C., and H. C. MENG: Lipemia clearing factor inhibitor in normal plasma. *Fed. Proc.* **16**, 60 (1957). — HOLLISTER, L. E., and S. L. KANTER: Essential hyperlipemia treated with heparin and with chlorpromazine. *Gastroenterologia (Basel)* **29**, 1069 (1955). — HOLT, L. E., F. X. AYLWARD and H. G. TIMBRES: Idiopathic familial lipemia. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **64**, 279 (1939). — HOPGOOD, W. C.: Idiopathic hyperlipemia. *New Engl. J. Med.* **238**, 429 (1948).

JOEL, E.: Zur Klinik der Lipämie. *Z. klin. Med.* **100**, 46 (1924). — JONES, H. B., J. W. GOFMAN, F. T. LINDGREN, T. P. LYON, D. M. GRAHAM, B. STRISOWER and A. V. NICHOLS: Lipoproteins in atherosclerosis. *Amer. J. Med.* **11**, 358 (1951).

KALKOFF, K. W.: Xanthoma planum et tuberosum partim striatim bei biliärer xanthomatöser Cirrhose. *Hautarzt* **2**, 536 (1951). — KINSELL, L. W., and G. D. MICHAELS: Letter to the editor. *Amer. J. clin. Nutr.* **3**, 247 (1955). — KINSELL, L. W., G. D. MICHAELS and J. P. DAILEY: Effects of ethyl linoleate, ethyl oleate, trilinolein, triolein and of a phosphatide mixture containing tetraoic acid, upon fatty acid composition of plasma lipids in normal and abnormal subjects. *Circulation* **16**, 479 (1957). — KINSELL, L. W., J. PARTRIDGE, L. BOLLING, S. MARGEN and G. D. MICHAELS: Dietary modification of serum cholesterol and phospholipid levels. *J. clin. Endocr.* **12**, 909 (1952). — KLATSKIN, G., and M. GORDON: Relationship between relapsing pancreatitis and essential hyperlipemia. *Amer. J. Med.* **12**, 3 (1952). — KLEIN, E., and W. F. LEVER: Inhibition of lipemia clearing activity by serum of patients with hyperlipemia. *Proc. Soc. exp. biol. (N.Y.)* **95**, 565 (1957). — KLEIN, E., W. F. LEVER, and L. FEKETE: Inhibition of lipemia clearing by tissue extracts. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **98**, 658 (1958). — Defective lipemia clearing response to heparin in idiopathic hyperlipemia. *J. invest. Derm.* **33**, 91 (1959). — KORN, E. D.: Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. I. Isolation and characterization of the enzyme from normal rat heart. *J. biol. Chem.* **215**, 1 (1955). II. Substrate specificity and activation of coconut oil. *J. biol. Chem.* **215**, 15 (1955). — KORN, E. D., and T. W. QUIGLEY jr.: Studies on lipoprotein lipase of rat heart and adipose tissue. *Biochem. biophys. acta* **18**, 143 (1955). — KOSZALKA, M. F., and J. J. LEVIN: Idiopathic hyperlipemia. *Ann. intern. Med.* **33**, 473 (1950). — KUNDEL, H. G., and E. H. AHRENS jr.: The relationship between serum lipids and the electrophoretic pattern, with particular reference to patients with primary biliary cirrhosis. *J. clin. Invest.* **28**, 1575 (1949).

LEONHARDI, G.: Fettstoffwechseluntersuchungen bei Xanthomatosen. *Arch. klin. exp. Derm.* **206**, 582 (1957). — LEVER, W. F.: Bestimmung der Lipoproteine und Glykoproteine im Plasma von Patienten mit verschiedenen Hautkrankheiten. *Hautarzt* **4**, 426 (1953). — Primäre hypercholesterinämische Xanthomatose und idiopathische Hyperlipämie. *Fortschr. prakt. Derm.* **2**, 186 (1955). — LEVER, W. F., u. B. BASKYS: Effects of intravenous administration of fat emulsions and their emulsifying agents. I. Effects on clearing factor activity, electrophoretic pattern and clotting time of blood of dogs. *J. invest. Derm.* **23**, 317 (1957). — LEVER, W. F., F. R. N. GURD, E. UROMA, R. K. BROWN, B. A. BARNES, K. SCHMID and E. L. SCHULTZ: Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XL. Quantitative separation and determination of the protein components in small amounts of normal human plasma. *J. clin. Invest.* **30**, 99 (1951). — LEVER, W. F., F. S. M. HERBST and N. A. HURLEY: Idiopathic hyperlipemia and primary hypercholesteremic xanthomatosis. IV. Effect of prolonged administration of heparin on the serum lipids in idiopathic hyperlipemia. *A.M.A. Arch. Derm.* **71**, 150 (1955). — LEVER, W. F., F. S. M. HERBST and M. E. LYONS: Idiopathic hyperlipemia and primary hypercholesteremic xanthomatosis. V. Analysis of the serum lipoproteins by means of the ultracentrifuge before and after the administration of heparin. *A.M.A. Arch. Derm.* **71**, 158 (1955). — LEVER, W. F., and E. KLEIN: Untersuchungen über die Pathogenese der idiopathischen Hyperlipämie. *Dermatologica (Basel)* **115**, 579 (1957) (I). — The inhibition of lipemia-clearing by hyperlipemic serum. *J. invest. Derm.* **29**, 465 (1957) (II). — Hemmung des Klärungsfaktors und der Pankreaslipase durch das Serum von Patienten mit idiopathischer Hyperlipämie. *Hautarzt* **10**, 352 (1959). — LEVER, W. F., and J. G. MACLEAN: Primary familial xanthomatosis and biliary xanthomatosis (biliary cirrhosis with xanthomatosis). *J. invest. Derm.* **15**, 173 (1950). — LEVER, W. F., P. A. J. SMITH and N. A. HURLEY: Idiopathic hyperlipemia and primary hypercholesteremic xanthomatosis. I. Clinical data and analysis of the plasma lipids. *J. invest. Derm.* **22**, 33 (1954). — II. Analysis of the plasma proteins and lipids by means of electrophoresis and fractionation of the plasma proteins; effect of high speed centrifugation and of extraction with ether on the plasma proteins and lipids. *J. invest. Derm.* **22**, 53 (1954). — III. Effects of intravenously administered heparin on the plasma proteins and lipids. *J. invest. Derm.* **22**, 71 (1954). — LEVER, W. F., and W. R. WADDELL: Idiopathic hyperlipemia and primary hypercholesteremic xanthomatosis. VII. Effects of intravenously administered fat on the serum lipids. *J. invest. Derm.* **25**, 233 (1955). — LEVY, B. M.: Idiopathic lipemia. *J. Pediat.* **29**, 367 (1946).

MACMAHON, H. E., and S. J. THANNHAUSER: Xanthomatous biliary cirrhosis (a clinical syndrome). *Ann. intern. Med.* **30**, 41 (1949). — Biliary xanthomatosis (congenital acholangic biliary cirrhosis). *Amer. J. Path.* **27**, 750 (1951). — MAJOR, R. H.: Xanthoma diabeticorum. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **35**, 27 (1925). — MALMROS, H., B. SWAHN and E. TRUEDSSON: Essential hyperlipemia. *Acta med. scand.* **149**, 91 (1954). — MALMROS, H., and G. WIGAND: Treatment of hypercholesteremia. *Minn. Med.* **38**, 864 (1955). — MARCUS, M.: The pancreas and intermediate fat metabolism. *Folia clin. orient. (Tel-Aviv)* **1**, 127 (1937). — MARTT, J. M., and W. E. CONNOR: Idiopathic hyperlipemia associated with coronary atherosclerosis. *Arch. intern. Med.* **97**, 492 (1956). — MATRAS, A.: Hyperlipämische Xanthomatosen und ihre Behandlung mit Heparin. *Arch. klin. exp. Derm.* **203**, 503 (1956). — MCGINLEY, J., H. JONES and J. GOFMAN: Lipoproteins and xanthomatous diseases. *J. invest. Derm.* **19**, 71 (1952). — MELLINGHOFF, K.: Primäre hyperlipidämische Xanthomatose mit Diabetes. *Z. klin. Med.* **153**, 185 (1955). — MONTGOMERY, H., and A. E. OSTERBERG: Xanthomatosis: Correlation of clinical, histopathologic and chemical studies of cutaneous xanthoma. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **37**, 373 (1938). — MORRIS, B., and J. FRENCH: The uptake and metabolism of C¹⁴-labeled chylomicron fat by the isolated perfused liver of the rat. *Quart. J. exp. Physiol.* **43**, 180 (1958). — MOVITT, E. R., B. GERSTL, F. SHERWOOD and C. C. EPSTEIN: Essential hyperlipemia. *Arch. intern. Med.* **87**, 79 (1951).

PARSONS, W. B., R. W. P. ACHOR, K. G. BERGE, B. F. MCKENZIE and N. W. BARKER: Changes in concentration of blood lipids following prolonged administration of large doses of nicotinic acid to persons with hypercholesterolemia: Preliminary observations. *Proc. Mayo Clin* **31**, 377 (1956). — PETERS, J. P., and E. B. MAN: The interrelations of serum lipids in normal persons. *J. clin. Invest.* **22**, 707 (1943). — PFEFFER, E. F., u. H. WIRTZ: Hypercholesterämische Xanthomatose bei intrahepatischem Verschlussikterus nach Salvarsan. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **193**, 99 (1951). — PFLEGER, L., u. H. TIRSCHKEK: Xanthomatose bei idiopathischer Hyperlipämie und Pankreatitis. *Wien. klin. Wschr.* **68**, 435 (1956). — PIPER, J., u. L. ORRILD: Essential familial hypercholesterolemia and xanthomatosis. *Amer. J. Med.* **21**, 34 (1956). — POULSEN, H. M.: Familial lipaemia. A new form of lipoidosis showing increase in neutral fats combined with attacks of acute pancreatitis. *Acta med. scand.* **138**, 413 (1950). — PÜRSCHEL, W., u. S. RUST: Xanthomatöse Haut- und Organveränderungen bei Hypercholesterinämie. *Z. Haut- u. Geschl.-Kr.* **15**, 89 (1953).

RIGDON, R. H., and G. WILLEFORD: Sudden death during childhood with xanthoma tuberosum. *J. Amer. med. Ass.* **142**, 1268 (1950). — RILEY, F. P., and A. STEINER: Effect of sitosterol on the concentration of serum lipids in patients with coronary atherosclerosis. *Circulation* **16**, 723 (1957). — ROBINSON, D. S., D. M. HARRIS, J. C. F. POOLE and G. H. JEFFRIES: The effect of a fat meal on the concentration of free fatty acids in human plasma. *Biochem. J.* **60**, 37 (1955). — RUITER, M., and L. MEYLER: Skin changes after therapeutic administration of nicotinic acid in large doses. *Dermatologica (Basel)* **120**, 139 (1960). — RUSKIN, A.: The hypocholesterolemic effect of triparanol (MER-29) in man. *Arch. intern. Med.* **106**, 803 (1960). — RUSS, E. M., H. A. EDER and D. P. BARR: Influence of gonadal hormones on protein-lipid relationships in human plasma. *Amer. J. Med.* **19**, 4 (1955). — RUSS, E. M., J. RAYMUNT and D. P. BARR: Lipoproteins in primary biliary cirrhosis. *J. clin. Invest.* **35**, 133 (1956).

SAVITT, L. E.: Injection of hydrocortisone into dermatologic lesions. *A.M.A. Arch. Derm.* **76**, 780 (1957). — SCHADE, H., and P. SALTMAN: Influence of nicotinic acid on hepatic cholesterol synthesis in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)* **102**, 265 (1959). — SCHEITTLER, G., M. EGGSTEIN u. H. JOBST: Die essentielle Hyperlipämie. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 1 (1958). — SCHIRREN, C.: Hyperlipidämische Xanthomatosen. *Hautarzt* **8**, 119 (1957). — SCHOENHEIMER, R., and W. M. SPERRY: A micromethod for the determination of free and combined cholesterol. *J. biol. Chem.* **106**, 745 (1934). — SCHRADER, W., G. BECKER u. E. BÖHLE: Das Krankheitsbild der idiopathischen Hyperlipämie. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* **201**, 344 (1954). — SHAY, H., and C. HARRIS: Changing concepts of "xanthomatous biliary cirrhosis". *Amer. J. med. Sci.* **223**, 286 (1952). — SPELLBERG, M. A., and F. A. GATTAS: Xanthomatous biliary cirrhosis in the male. *Gastroenterology* **28**, 55 (1957). — STEINER, A., A. VARSON and D. RUDMAN: Effect of a formula diet containing various vegetable oils upon the serum lipids of human subjects. *Circulation* **16**, 495 (1957). — STOLZER, B. L., G. MILLER, W. A. WHITE and M. ZUCKERBROD: Postarsenical obstructive jaundice complicated by xanthomatosis and diabetes mellitus. *Amer. J. Med.* **9**, 124 (1950). — SWAHN, B.: A method for localization and determination of serum lipids after electrophoretic separation on filter paper. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* **4**, 98 (1952). — SWEITZER, S. E., and L. H. WINER: Xanthoma tuberosum and myxedema. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **42**, 419 (1940).

TAYLOR, W. B., and A. C. CURTIS: Hyperlipemic xanthomatosis in a patient with sub-acute glomerulonephritis (nephrotic stage). *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **70**, 518 (1954). — THANNHAUSER, S. J.: Lipidoses, 3. Aufl. New York: Grune & Stratton 1958. — THANNHAUSER, S. J., and H. MAGENDANTZ: The different clinical groups of xanthomatous diseases; a

clinical physiological study of 22 cases. *Ann. intern. Med.* **11**, 1662 (1938). — THANNHAUSER, S. J., and M. M. STANLEY: Serum fat curve following oral administration of I^{131} -labelled neutral fat to normal subjects and those with idiopathic hyperlipemia. *Trans. Ass. Amer. Physicians* **62**, 245 (1949). — TOMKINS, G. M., H. SHEPPARD and I. L. CHAIKOFF: Cholesterol synthesis by liver. III. Its regulation by ingested cholesterol. *J. biol. Chem.* **201**, 137 (1953).

URBACH, E.: Lipoidstoffwechselerkrankungen der Haut. In *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. XII/2, S. 238. Berlin: Springer 1932.

WEIDMAN, F. D., and L. N. BOSTON: Generalized xanthoma tuberosum with xanthomatous changes in fresh scars of intercurrent zoster; adenocarcinoma of ampulla of Vater at necropsy. *Arch. intern. Med.* **59**, 793 (1937). — WHEELER, E. O., and H. B. SPRAGUE: The prevalence and significance of hypercholesterolemia among children and siblings of patients with hypercholesterolemic xanthomatosis. *J. clin. Invest.* **32**, 611 (1953). — WIJNHAUSEN, O. J.: Über Xanthomatose in einem Falle von recidivierender Pankreatitis. *Berl. klin. Wschr.* **58**, 1268 (1921). WILKINSON jr., C. F., E. BOYLE, R. S. JACKSON and M. R. BENJAMIN: The effect of varying the intake of dietary fat and the ingestion of sitosterol on the lipid fractions of human serum. *Metabolism* **4**, 302 (1955). — WILKINSON, C. F., E. A. HAND and M. T. FLIEGELMAN: Essential familial hypercholesterolemia. *Ann. intern. Med.* **29**, 671 (1948). — WISE, F., and J. GARB: Xanthoma diabeticorum with unusual form of eruption. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **45**, 723 (1942).

ZAKON, S. J., A. OYAMADA and I. H. ROSENTHAL: Eruptive xanthoma and hyperlipemia in glycogen storage disease (von Gierke's disease). *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **67**, 146 (1935).

B, II, 1. Histiocytose (S. 115)

ABT, A. F., and E. J. DENENHOLZ: Letterer-Siwe's disease: Splenomegaly associated with widespread hyperplasia of non-lipid-storing macrophages; discussion of the so-called reticulo-endothelioses. *Amer. J. Dis. Child.* **51**, 499 (1936). — AUSSET, E.: Un cas de diabète insipide chez un enfant de quatre ans. Eruption xanthélasmique généralisée concomitante. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **16**, 150 (1899).

BASS, M. H., S. O. SAPIN and H. L. HODES: Use of cortisone and corticotropin (ACTH) in treatment of reticuloendotheliosis in children. *A.M.A. J. Dis. Child.* **85**, 393 (1953). — BATSON, R., J. SHAPIRO, A. CHRISTIE and H. D. RILEY jr.: Acute nonlipid disseminated reticuloendotheliosis. *Amer. J. Dis. Child.* **90**, 323 (1955). — BIERMAN, H. R., J. T. LANMAN, K. S. DOD, K. H. KELLY, E. R. MILLER and M. B. SHIMKIN: The ameliorative effect of antibiotics on nonlipid reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe disease) in identical twins. *J. Pediat.* **40**, 269 (1952). — BLAHD, W. H., M. S. LEVY and S. H. BASSETT: A case of Hand-Schüller-Christian syndrome treated with cortisone. *Ann. intern. Med.* **35**, 927 (1951). — BRAUN-FALCO, O., u. F. BRAUN-FALCO: Zum Syndrom „Diabetes insipidus und disseminierte Xanthome“. *Z. Laryng. Rhinol.* **36**, 378 (1957). — BURGSTEDT: Frühkindliche Reticulo-endotheliose. *Hautarzt* **5**, 557 (1954).

CEELEN, W.: Über die Lipoidgranulomatose (Hand-Schüller-Christiansche Krankheit). *Dtsch. med. Wschr.* **59**, 680 (1933). — CHAMBERLAIN, W. E.: In der Diskussion zu D. S. CHILDS jr. u. L. J. KENNEDY. — CHESTER, W.: Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch. path. Anat.* **279**, 561 (1930). — CHILDS, D. S., and L. J. KENNEDY: Reticulo-endotheliosis of children: Treatment with Roentgen rays. *Radiology* **57**, 653 (1951). — CHRISTIAN, H. A.: Defects in membranous bones, exophthalmos and diabetes insipidus. *Med. Clin. N. Amer.* **3**, 849 (1920). — CROCKER, A. C.: Skin xanthomas in childhood. *Pediatrics* **8**, 573 (1951). — CURRENS, J. H., and W. C. POPP: Xanthomatosis—Hand-Schüller-Christian type: Report of a case with pulmonary fibrosis. *Amer. J. Med. Sci.* **205**, 780 (1943). — CURTIS, A. C., and E. P. CAWLEY: Eosinophilic granuloma of bone with cutaneous manifestations. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **55**, 810 (1947).

DENNIS, J. W., and P. D. ROSAHN: The primary reticulo-endothelial granulomas. *Amer. J. Path.* **27**, 627 (1951).

ENGELBRETH-HOLM, J., G. TEILUM and E. CHRISTENSEN: Eosinophil granuloma of bone; Schüller-Christian's disease. *Acta med. scand.* **118**, 292 (1944). — EPSTEIN, E.: Die generalisierten Affektionen des histiozytären Zellsystems (Histiocytomatosen). *Med. Klin.* **21**, 1501, 1542 (1925). — ERBER, L. J.: Über sogenannte Retikulose mit Fettspeicherung. *Virchows Arch. path. Anat.* **282**, 621 (1931).

FARBER, L.: The nature of "solitary or eosinophilic granuloma" of bone. *Amer. J. Path.* **17**, 625 (1941). — The nature of some diseases ascribed to disorders of lipid metabolism. *Amer. J. Dis. Child.* **68**, 350 (1944). — FINZI, O.: Mieloma con prevalenza della cellule eosinofile, circoscritto all'osso frontale in un giovane die 15 anni. *Minerva med.* (Torino) **9**, 239 (1929). — FLORI, G. A., and G. C. PARENTI: Reticuloendoteliosi iperplastica infettiva ad

evoluzione granulo-xantomatose (tipo Hand-Schüller-Christian). Riv. Clin. pediat. **35**, 193 (1937). — FLOSI, A. Z., L. M. ASSIS, W. BLOISE, A. S. COELHO NETTO, A. B. ULHOA CINTRA and R. P. DE BARROS: Treatment of eosinophilic granuloma by corticotropin: report of 4 cases with disappearance of the bone lesions. J. Clin. Endocrin. **17**, 994 (1957). — FOOT, N. C., and C. T. OLCOTT: Report of a case of nonlipid histiocytosis (reticuloendotheliosis) with autopsy. Amer. J. Path. **10**, 81 (1934). — FREDND, M., and M. L. RIPPES: Hand-Schüller-Christian disease; case in which lymphadenopathy was predominant feature. Amer. J. Dis. Child. **61**, 759 (1941).

GERSTEL, G.: Über die Hand-Schüller-Christiansche Krankheit auf Grund gänzlicher Durchuntersuchung des Knochengeriüstes. Virchows Arch. path. Anat. **294**, 278 (1934). — GIGON, A.: Zur Kenntnis der Schüller-Christianschen Krankheit. Schweiz. med. Wschr. **62**, 4 (1932). — GLANZMANN, E.: Infektiöse Retikuloendotheliose (Abt-Letterer-Siwesche Krankheit) und ihre Beziehungen zum Morbus Schüller-Christian. Ann. paediat. (Basel) **155**, 1 (1940). — GOTTRON, H. A.: In der Aussprache zu H. E. ANDERS, Die Schüller-Christiansche Krankheit. Derm. Z. **62**, 287 (1931). — Schüller-Christiansche Krankheit unter besonderer Berücksichtigung der Hautveränderungen. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **182**, 691 (1942). — GROSS, P., and H. W. JACOX: Eosinophilic granuloma of bone and certain other reticuloendothelial hyperplasias of bone. Amer. J. med. Sci. **203**, 673 (1942).

HAND jr., A.: Polyuria and tuberculosis. Arch. Pediat. **10**, 673 (1893). — HELLER, J. H.: Effect of cortisone on the function, capacity and activity of the reticuloendothelial system. Fed. Proc. **12**, 65 (1953). — HENSCHEN, F.: Über Christians Syndrom und dessen Beziehungen zur allgemeinen Xanthomatose. Acta paediat. (Uppsala) **12**, Suppl. 6, 1 (1931). — HERRMANN, F., u. E. NATHAN: Zur Frage der Xanthomgenese. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **152**, 575 (1926). — HERZAU, W., u. H. PINKUS: Beitrag zur Schüller-Christianschen Krankheit. Klin. Mbl. Augenheilk. **89**, 721 (1932). — HODGSON, J. R., R. L. J. KENNEDY and J. D. CAMP: Reticulo-endotheliosis. Radiology **57**, 642 (1951).

JAFFE, H. L., and L. LICHTENSTEIN: Eosinophilic granuloma of bone. Arch. Path. (Chicago) **37**, 99 (1944). — JAUSION, H., A. ROUSSEL et A. BELLALOUNA: Curieuse évolution d'une xanthomatose éruptive, avec diabète insipide. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **61**, 469 (1954).

KAY, T. W.: Acquired hydrocephalus with atrophic bone changes, exophthalmos and polyuria. Penn. med. J. **9**, 520 (1905). — KEIZER, D. P. R., and R. R. ROCHAT: Malignant reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe disease). Amer. J. Dis. Child. **87**, 328 (1954). — KIERLAND, R. B., J. G. EPSTEIN and W. E. WEBER: Eosinophilic granuloma of skin and mucous membranes. A.M.A. Arch. Derm. **75**, 45 (1957).

LANE, C. W., and M. G. SMITH: Cutaneous manifestations of chronic (idiopathic) lipoidosis (Hand-Schüller-Christian disease). Arch. Derm. Syph. (Chicago) **39**, 617 (1939). — LANGER, I., u. G. LEONHARDI: Beitrag zur Therapie und Pathogenese der Abt-Letterer-Siwe-Erkrankung. Arch. klin. exp. Derm. **207**, 141 (1958). — LAUSECKER, H.: Abt-Letterer-Siwesche Krankheit bei Zwillingen. Wien. klin. Wschr. **68**, 433 (1956). — LAYMON, C. W., and J. J. SEVENANTS: Systemic reticuloendothelial granuloma. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **57**, 873 (1948). — LETTERER, E.: Aleukämische Retikulose. Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialapparates. Frankfurt. Z. Path. **30**, 377 (1924). — Lipoid-chemische Untersuchung einer xanthösen Lymphogranulomatose in ihrer Beziehung zur Handschen Krankheit. Klin. Wschr. **13**, 1046 (1934). — LEVER, W. F.: Xanthomas. In: Current Therapy, herausgeg. von H. F. CONN, S. 505. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1960. — LEVER, W. F., and R. W. LEEPER: Eosinophilic granuloma of the skin. Report of cases representing the two different diseases described as eosinophilic granuloma of the skin. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **62**, 85 (1950). — LEVIN, H.: The use of cortisone in the treatment of reticuloendotheliosis. J. Pediat. **46**, 531 (1955). — LEWIS, G. M.: Eosinophilic granuloma of pituitary gland, lungs, bones of the skull and skin. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **60**, 1007 (1949). — LICHTENSTEIN, L.: Histiocytosis X. Arch. Path. (Chicago) **56**, 84 (1953). — LICHTENSTEIN, L., and H. L. JAFFE: Eosinophilic granuloma of bone, with report of a case. Amer. J. Path. **16**, 595 (1940). — LIPTON, E. L.: Hemolytic and pancytopenic syndrome associated with Letterer-Siwe disease. Pediatrics **14**, 533 (1954).

MACKELVIE, A. A., and W. W. PARK: Letterer-Siwe's disease. Arch. Dis. Child. **25**, 955 (1942). — MALLORY, T. B.: Pathology: Diseases of bone. New Engl. J. Med. **227**, 955 (1942). — MAZZITELLO, W. F.: Eosinophilic granuloma of the lung. New Engl. J. Med. **250**, 804 (1954). — MCCREARY, J. H.: Eosinophilic granuloma, with simultaneous involvement of skin and bones. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **58**, 372 (1948). — McCULLOUGH, N. B.: Eosinophilic granuloma with multiple osseous and soft tissue lesions in an adult. Arch. intern. Med. **88**, 243 (1951). — MCKAY, D. G., R. B. STREET, K. BENIRSCHKE and C. J. DUNCAN: Eosinophilic granuloma of the vulva. Surg. Gynec. Obstet. **96**, 437 (1953). — MERMANN, A. C., and H. W. DARGEON: The management of certain nonlipid reticulo-endothelioses.

Cancer (Philad.) 8, 112 (1955). — MERRITT, K. K., and B. H. PAIGE: Xanthomatosis (Schüller-Christian syndrome). Amer. J. Dis. Child. 46, 1368 (1933). — MEYER, E.: Hand-Schüller-Christian disease or eosinophilic xanthomatous granuloma. Amer. J. Med. 15, 130 (1953). — MONTGOMERY, H., and A. E. OSTERBERG: Xanthomatosis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 37, 373 (1938).

OSWALD, N., and T. PARKINSON: Honeycomb lungs. Quart. J. Med. 18, 1 (1949). — OTANI, S., and J. C. EHRlich: Solitary granuloma of bone simulating primary neoplasm. Amer. J. Path. 16, 479 (1940).

PINKUS, H., L. A. COPPS, S. CUSTER and S. EPSTEIN: Reticulogranuloma. Amer. J. Dis. Child. 77, 503 (1949). — POLANO, M. K.: Über die Pathogenese der Cholesterosen der Haut. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 174, 213 (1936). — PROUTY, M.: Remission of Letterer-Siwe disease after prednisone therapy. J. Amer. med. Ass. 169, 1877 (1959). — PUSEY, W. A., and O. P. JOHNSTONE: A case of xanthoma diabeticorum and lipoma multiplex and a case of xanthoma approaching the diabetic type with diabetes insipidus. J. cutan. Dis. 26, 552 (1908).

ROWLAND, R. S.: Christian's syndrome and lipid cell hyperplasias of the reticulo-endothelial system. Ann. intern. Med. 2, 1277 (1928/29). — RUCH, D. M.: Cutaneous manifestations of Letterer-Siwe's disease. A.M.A. Arch. Derm. 75, 88 (1957).

SCHAFFER, E. L.: Nonlipid reticulo-endotheliosis: Letterer-Siwe's disease. Amer. J. Path. 25, 49 (1949). — SCHÜLLER, A.: Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter. Fortschr. Röntgenstr. 23, 12 (1915/16). — SCHUKNECHT, H. F., and H. B. PERLMAN: Hand-Schüller-Christian disease and eosinophilic granuloma of the skull. Ann. Otol. (St. Louis) 57, 643 (1948). — SCHULTZ, A., F. WERMETER u. H. PUHL: Eigentümliche granulomartige Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (Hyperplasie des reticuloendothelialen Apparates). Virchows Arch. path. Anat. 252, 519 (1924). — SIEMENS, H. W.: Zur Kenntnis der Xanthome. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 136, 159 (1921). — SIWE, S. A.: Die Reticulo-endotheliose — ein neues Krankheitsbild unter den Hepatosplenomegalien. Z. Kinderheilk. 55, 212 (1933). — The reticulo-endothelioses in children. Advanc. Pediat. 4, 117 (1949). — SMITH, T.: Skull-cap showing congenital deficiencies of bone. Trans. path. Soc. Lond. 16, 224 (1864/65). — SOSMAN, M. C.: Xanthomatosis (Schüller-Christian's disease; lipid histiocytosis). J. Amer. med. Ass. 98, 110 (1932). — STEELE, H. D.: Letterer-Siwe's disease: report of a case. Arch. Pediat. 67, 205 (1950). — STEPANTSCHITZ, G., u. B. SCHREINER: Beitrag zur Klinik und Therapie der Hand-Schüller-Christianschen Erkrankung. Wien. med. Wschr. 65, 301 (1953). — STOUGHTON, R. B., and B. STONE: Lipoid storage disease (Eosinophilic granuloma? Hand-Schüller-Christian disease?) A.M.A. Arch. Derm. 72, 78 (1955). — SWETZTER, S. E., and C. W. LAYMON: Letterer-Siwe disease. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 59, 549 (1949). — SWETZTER, S. E., L. H. WINER and H. A. CUMMING: Reticuloendotheliosis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 40, 192 (1939).

TATE, B. C.: Cutaneous xanthomata associated with intermittent diabetes insipidus; high blood-fat and normal cholesterol. Proc. roy. Soc. Med. 26, 1546 (1933). — THANHAUSER, S. J.: Lipidoses, 3. Aufl. New York: Grune & Stratton 1958. — THANHAUSER, S. J., and H. MAGENDANTZ: The different clinical groups of xanthomatous diseases; a clinical physiological study of 22 cases. Ann. intern. Med. 11, 1662 (1938).

URBACH, E.: Lipoidstoffwechselerkrankungen der Haut. In: JADASSOHN, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 12, Teil 2, S. 238. Berlin: Springer 1932.

WALLGREN, A.: Systemic reticuloendothelial granuloma. Amer. J. Dis. Child. 60, 471 (1940). — WEINSTEIN, A., H. C. FRANCIS and B. F. SPROFKIN: Eosinophilic granuloma of bone. Report of a case with multiple lesions of bone and pulmonary infiltration. Arch. intern. Med. 79, 176 (1947).

B, II, 2. *Angiokeratoma corporis diffusum* (S. 133)

ANDERSON, W.: A case of "angiokeratoma". Brit. J. Derm. 10, 113 (1898).

BECHET, P.: Multiple disseminated angioma. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 46, 165 (1942). — BROWN, A., and J. A. MILNE: Diffuse angiokeratoma: report of two cases with diffuse skin changes, one with neurological symptoms and splenomegaly. Glasg. med. J. 33, 361 (1952).

DUPEREAT, B.: L'angiokeratome diffus de Fabry (angiokeratoma corporis diffusum). Presse méd. 67, 1814 (1959).

FABRY, J.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). Arch. Derm. Syph. (Berl.) 43, 187 (1898). — FALCK, I.: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit vaso-renalem Symptomenkomplex. Samml. selt. klin. Fälle 9, 20 (1955). — FALCK, I., u. A. WEICKSEL: Samml. selt. klin. Fälle 13, 20 (1957). — FESSAS, P., M. M. WINTROBE and G. E. CARTWRIGHT: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry). Arch. intern. Med. 95, 469 (1955). — FUHS, H.: Naevus angiokeratosus. Derm. Wschr. 89, 1815 (1929).

GROOT, W. P. DE: Thesaurismosis Rüter-Pompen-Wyers-Kühnau. Dermatologica (Basel) 114, 46 (1957).

HORNBOSTEL, H., u. K. SCRIBA: Zur Diagnostik des Angiokeratoma Fabry mit kardio-vasorenalem Symptomenkomplex als Phosphatidspeicherungskrankheit durch Probeexcision der Haut. *Klin. Wschr.* **31**, 68 (1953). — HORNBOSTEL, H., W. SPIER u. H. KOCH: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry) mit kardio-vaso-renalem Symptomenkomplex als Allgemeinerkrankung. *Ärztl. Wschr.* **6**, 49 (1951). — HORNBOSTEL, H., W. SPIER, H. KOCH u. K. SCRIBA: Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit kardio-vaso-renalem Symptomenkomplex als Allgemeinerkrankung auf dem Boden einer Thesaurismose. *Hautarzt* **1**, 183 (1950).

LAPIÈRE, S.: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). *Dermatologica* (Basel) **115**, 572 (1957).

MADDEN, J. F.: Generalized angiomatosis (telangiectasia). *J. Amer. med. Ass.* **102**, 442 (1934).

PITTELKOW, R. B., R. R. KIERLAND and H. MONTGOMERY: Angiokeratoma corporis diffusum. *A.M.A. Arch. Derm.* **72**, 556 (1955). — Polariscopic and histochemical studies in angiokeratoma corporis diffusum. *A.M.A. Arch. Derm.* **76**, 59 (1957). — POMPEN, A. W. M., M. RUITER and H. J. G. WIJERS: Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports. *Acta med. scand.* **128**, 234 (1947). — PRICE, J. H.: Angiokeratoma corporis diffusum. *Brit. J. Derm.* **67**, 105 (1955).

RUITER, M.: Angiokeratoma corporis diffusum. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **68**, 21 (1953). — Histological investigation of the skin in angiokeratoma corporis diffusum in particular with regard to the associated disturbance of phosphatid metabolism. *Dermatologica* (Basel) **109**, 273 (1954). — Some further observations on angiokeratoma corporis diffusum. *Brit. J. Derm.* **69**, 137 (1957). — Das Angiokeratoma corporis diffusum-Syndrom und seine Hauterscheinungen. *Hautarzt* **9**, 15 (1958). — RUITER, M., u. A. W. M. POMPEN: Angiokeratoma corporis diffusum (universale) mit kardiovasorenalem Symptomenkomplex bei 3 Brüdern. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **179**, 165 (1939). — RUITER, M., A. W. M. POMPEN u. H. J. G. WIJERS: Über interne und pathologisch-anatomische Befunde bei Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). *Dermatologica* (Basel) **94**, 1 (1947).

SCRIBA, K.: Zur Pathogenese des Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit kardio-vasorenalem Symptomenkomplex. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **34**, 221 (1950). — SIBLEY, W. K.: Case for diagnosis. *Brit. J. Derm.* **30**, 109 (1918). — SIGUIER, F., B. DUPERRAT, U. BÉTOURNÉ et A. HANAUT: Angiératose de Fabry, expression cutanée d'une maladie générale, nouvellement individualisée. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **72**, 291 (1956). — STEINER, L., u. H. VORNER: Angiomatosis miliaris, eine idiopathische Gefäßerkrankung. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **96**, 105 (1909). — STÜMPKE, G.: Ein Fall von Angiokeratoma corporis diffusum. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **121**, 291 (1916).

VOLAVSEK: Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). *Derm. Wschr.* **111**, 800 (1940).

WALLACE, H. J.: Angiokeratoma corporis diffusum. *Brit. J. Derm.* **70**, 354 (1958). — WEICKSEL, J.: Angiomatosis bzw. Angiokeratoma universalis (eine sehr seltene Haut- und Gefäßerkrankung). *Dtsch. med. Wschr.* **51**, 898 (1925). — WERTHEIM, L.: Hämangiome. In *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, herausgeg. von J. JADASSOHN. Bd. XII/2, S. 423. Berlin: Springer 1932. — WOHLICH, H.: Zur Symptomatologie multipler Angiome. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **187**, 528 (1949).

YU, K. Y.: Angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry). *Chin. med. J.* **74**, 478 (1956).

B, II, 3. Gauchersche Krankheit (S. 141)

EAST, T., and L. H. SAVIN: A case of Gaucher's disease with biopsy of the typical pingueculae. *Brit. J. Ophthal.* **24**, 611 (1940).

KVEIM, A.: Drei Fälle von Morbus Gaucher. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* **17**, 500 (1936).

REICH, C., M. SEIFE and B. J. KESSLER: Gaucher's disease: a review, and discussion of twenty cases. *Medicine* (Baltimore) **30**, 1 (1951).

THANNHAUSER, S. J.: *Lipidoses*, 3. Aufl., S. 455. New York: Grune & Stratton 1958.

B, II, 4. Niemann-Picksche Krankheit (S. 141)

CROCKER, A. C., and S. FARBER: Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine* (Baltimore) **37**, 1 (1958).

MERKSAMER, D., and B. KRAMER: Niemann-Pick's disease. *J. Pediat.* **14**, 51 (1939).

SCHAFERSTEIN, S. J.: Die Pick-Niemann'sche Krankheit. *Acta paediat. (Uppsala)* **10**, 523 (1930/31).

THANNHAUSER, S. J.: *Lipidoses*, 3. Aufl., S. 524. New York: Grune & Stratton 1958.

VIDEBAEK, A.: Niemann-Pick's disease. *Acta paediat. (Uppsala)* **37**, 95 (1949).

B, III 1. Nekrobiosis lipoidica (S. 142)

BALBI, E.: Ricerche intorno alla patogenesi della necrobiosis lipoidica diabetorum Urbach-Oppenheim. *G. ital. Derm. Sif.* **74**, 14 (1933). — BELOTE, G. H., and D. G. WELTON: Necrobiosis without diabetes. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **40**, 887 (1939). — BERNSTEIN, J. C.: Necrobiosis lipoidica diabetorum (Urbach). *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **36**, 282 (1937). — BOLDT, A.: Zur Kenntnis der Necrobiosis lipoidica („diabeticorum“). *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **179**, 74 (1939). — BONSE, G.: Weichstrahl-Röntgenbefunde bei Necrobiosis lipoidica („diabeticorum“). *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **192**, 509 (1951). — BRUCE-JONES, D. B. S.: A case clinically resembling morphea with a tuberculous background and indeterminate histology suggestive of necrobiosis lipoidica. *Brit. J. Derm.* **49**, 238 (1937).

CAWLEY, E. P., and R. O. DINGMAN: Necrobiosis lipoidica diabetorum: Its surgical treatment. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **63**, 764 (1951).

ELLIS, F. A.: Necrobiosis lipoidica. A form of granuloma annulare? *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **43**, 822 (1941). — In der Diskussion zu C. W. LAYMON u. I. FISHER: *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **59**, 150 (1949). — ELLIS, F. A., and H. KIRBY-SMITH: Necrobiosis lipoidica and granuloma annulare. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **45**, 40 (1942).

FELDMAN, F. F.: In der Diskussion zu H. PRICE, Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **67**, 638 (1953).

GERTLER, W.: Die nosologische Stellung der Granulomatosis (tuberculoides) pseudo-sklerodermiformis symmetrica chronica (Gottron) (Granulomatosis disciformis chronica et progressiva [Miescher]). *Derm. Wschr.* **141**, 241 (1960). — GÖTZ, H.: Zur Frage der Beziehungen zwischen der Granulomatosis disciformis chronica et progressiva (Miescher) und der Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Hautarzt* **7**, 156 (1956). — GOLDSMITH, W. N.: Necrobiosis lipoidica. *Proc. roy. Soc. Med.* **28**, 363 (1935). — Granulomatosis disciformis chronica et progressiva (Miescher). *Proc. of the Xth Internat. Congr. of Derm., Brit. med. Ass., London 1953*. — GOTTRON, H. A.: Granulomatosis (tuberculoides) pseudosklerodermiformis symmetrica chronica. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **172**, 142 (1935). — Zur Kenntnis und Pathogenese der Dermatitis atrophicans lipoides diabetica bzw. Nekrobiosis lipoidica diabetica. *Med. Klin.* **34**, 145, 190 (1938). — GREENWOOD, A. M., and E. N. ROCKWOOD: Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **35**, 727 (1937). — GROSS, P., and G. F. MACHACEK: Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **32**, 491 (1935).

HARE, P. J.: Necrobiosis lipoidica. *Brit. J. Derm.* **67**, 365 (1955). — Necrobiosis lipoidica diabetorum improving under treatment with local hydrocortisone injections. *Brit. J. Derm.* **69**, 105 (1957). — HEITE, H.-J., u. H. X. SCHARWENKA: Erythema elevatum diutinum, Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica und Granulomatosis disciformis Gottron-Miescher. Eine vergleichende häufigkeitsanalytische Studie. *Arch. klin. exp. Derm.* **208**, 260 (1959). — HILDEBRAND, A. G., H. MONTGOMERY u. E. H. RYNEARSON: Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch. intern. Med.* **66**, 851 (1940). — HITCH, J. M.: Necrobiosis lipoidica diabetorum (Urbach and Oppenheim). *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **36**, 536 (1937).

KAALUND-JORGENSEN, O.: Necrobiosis lipoidica (diabeticorum). *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* **28**, 214 (1948). — KLABER, R.: Necrobiosis lipoidica diabetorum: Report of a case. *Brit. J. Derm.* **46**, 226 (1934). — KNOTH, W., u. H. FÜLLER: Zur Patho- und Histogenese der Nekrobiosis lipoidica „diabeticorum“. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **199**, 109 (1955).

LAYMON, C. W., and I. FISHER: Necrobiosis lipoidica (diabeticorum?). A histologic study and comparison with granuloma annulare. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **59**, 150 (1949). — LEFFER, W.: Necrobiosis lipoidica diabetorum in a nondiabetic person. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **44**, 717 (1941). — LEVER, W. F.: In der Diskussion zu M. E. HELMAN, Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **69**, 386 (1954).

MARTEN, R. H., u. M. DULAKE: Hydrocortisone in necrobiosis lipoidica diabetorum. *Brit. J. Derm.* **69**, 395 (1957). — MICHELSON, H. E., and C. W. LAYMON: Necrobiosis lipoidica diabetorum (Urbach). *J. Amer. med. Ass.* **103**, 163 (1934). — Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **35**, 1130 (1937). — MIESCHER, G.: Necrobiosis maculosa. *Dermatologica (Basel)* **98**, 199 (1949). — MIESCHER, G., u. M. LEDER: Granulomatosis disciformis chronica et progressiva. *Dermatologica (Basel)* **97**, 25 (1948).

NICHOLAS, L.: Necrobiosis lipoidica diabetorum with xanthoma cells. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **48**, 606 (1943). — NOMLAND, R.: In der Diskussion zu: OMENS, D., H. OMENS, u. D. MUSGRAVE: Granuloma annulare. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **64**, 94 (1951).

O'LEARY, P. A.: In der Diskussion zu H. E. MICHELSON, Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **30**, 898 (1934). — OPPENHEIM, M.: Eigentümliche disseminierte Degeneration des Bindegewebes der Haut bei einem Diabetiker. *Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr.* **32**, 179 (1929). — Über eine bisher nicht beschriebene, mit eigentümlicher lipoider Degeneration der Elastica und des Bindegewebes einhergehende chronische Dermatose bei Diabetes mellitus. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **166**, 576 (1932).

PASCHER, F., and S. C. CLYMAN: Necrobiosis lipoidica. A.M.A. Arch. Derm. Syph. **70**, 823 (1954). — PRICE, H.: Necrobiosis lipoidica diabetorum. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **67**, 638 (1953). — PRUNTY, F. C., and H. MONTGOMERY: Granuloma annulare. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **46**, 394 (1942).

ROEDERER, J., F. WORINGER et R. BURGUN: Considérations sur un cas de nécrobiose lipoidique. Dermatologica (Basel) **99**, 131 (1949). — ROLLINS, T. G., and R. K. WINKELMANN; Necrobiosis lipoidica granulomatosa, A. M. A. Arch. Derm. **82**, 537 (1960). — RUSSELL, B., and H. HABER: An unusual case of necrobiosis. Brit. J. Derm. **66**, 326 (1954).

SACHS, P.: In der Diskussion zu C. R. REIN u. N. B. KANOF, Necrobiosis lipoidica. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **61**, 130 (1950). — SAVITT, L. E.: Favorable response of necrobiosis lipoidica diabetorum to hydrocortisone suspension. A.M.A. Arch. Derm. Syph. **71**, 506 (1955). SMITH jr., J. G.: Necrobiosis lipoidica. A.M.A. Arch. Derm. **74**, 280 (1956).

URBACH, E.: Necrobiosis lipoidica diabetorum. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. XII/2, S. 352. Berlin: Springer 1932. — USHER, B., and J. M. RABINOWITZ: Necrobiosis lipoidica diabetorum. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **35**, 180 (1937).

WILE, U. J.: Necrobiosis without diabetes. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **36**, 912 (1937). — WINER, L. H.: In der Diskussion zu C. W. LAYMON u. I. FISHER: Arch. Derm. Syph. (Chicago) **59**, 150 (1949). — WOOD, M. G., and H. BEERMAN: Necrobiosis lipoidica, granuloma annulare, and rheumatoid nodule. J. invest. Derm. **34**, 139 (1960).

ZEISLER, E. P., and M. R. CARO: Necrobiosis lipoidica diabetorum (Urbach). Arch. Derm. Syph. (Chicago) **29**, 167 (1934).

B, III, 2. Extracelluläre Cholesterinose (S. 149)

DEGOS, R., L. PÉRIN, E. LORTAT-JACOB et J. HEWITT: Erythema elevatum diutinum avec infiltrations lipidiques au cours d'une affection bulleuse type Duhring. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. **62**, 226 (1952).

FROST, R., and C. R. ANDERSON: Extracellular cholesterosis of Urbach. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **39**, 1061 (1939).

HABER, H.: Erythema elevatum diutinum. Brit. J. Derm. **67**, 121 (1955). — HERZBERG, J. J.: Die extracelluläre Cholesterinose (Kerl-Urbach), eine Variante des Erythema elevatum diutinum. Arch. klin. exp. Derm. **205**, 477 (1958).

KERL, W.: Multiple Knotenbildungen, reichlich Lipoid enthaltend. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr. **37**, 36 (1931).

LAYMON, C. W.: Extracellular cholesterosis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **35**, 269 (1937).

SOBEL, N., and J. H. POLLOCK: Extracellular cholesterosis with pulmonary involvement. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **58**, 206 (1948).

URBACH, E.: Extracelluläre Cholesterinose. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. XII/2, S. 320. Berlin: Springer 1932. — URBACH, E., E. EPSTEIN u. K. LORENZ: Extracelluläre Cholesterinose. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **166**, 243 (1932).

WEIDMAN, F. D.: In der Diskussion zu E. W. NETHERTON, Chronic discoid lupus erythematosus with superimposed xanthomatous infiltration. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **51**, 100 (1945).

B, III, 3. Xanthelasma palpebrarum (S. 153)

ADLERSBERG, D., A. D. PARETS and E. P. BOAS: Genetics of atherosclerosis. J. Amer. med. Ass. **141**, 246 (1949).

CURTIS, A. C., and J. P. BERGER: Effect of feeding a lipotropic substance to patients with xanthelasma. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **52**, 252 (1945).

EPSTEIN, N. N., R. H. ROSENMAN and J. W. GOFMAN: Serum lipoproteins and cholesterol metabolism in xanthelasma. A.M.A. Arch. Derm. Syph. **65**, 70 (1952).

FOWLKES, R. W., and J. C. FORBES: Cholesterol fractionation studies of the serum of xanthelasma patients. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **62**, 681 (1950).

LEVER, W. F.: Hauterscheinungen bei Lipoidosen. Derm. Wschr. **132**, 1086 (1955).

MONTGOMERY, H.: In der Diskussion zu N. N. EPSTEIN, R. H. ROSENMAN u. J. W. GOFMAN: A.M.A. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **65**, 70 (1952).

POLANO, M. K.: Über die Pathogenese der Cholesterosen der Haut. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **174**, 213 (1936). — Die Xanthelasmatosen der Haut. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **181**, 139 (1940).

ROBINSON, R. V. C.: Comparative incidence of xanthelasmata in Jews and Gentiles. A. M. A. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **70**, 662 (1954).

B, III, 4. Naevoxanthoendotheliom (S. 154)

ARZT, L.: Beiträge zur Xanthom-(Xanthomatosis)-Frage. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **126**, 809 (1918).

BLANK, H., P. G. EGLICK and H. BEERMAN: Nevoxantho-endothelioma with ocular involvement. Pediatrics **4**, 349 (1949). — BLOQUIAUX, S.: Naevo-xantho-endothéliomes. Arch. belges Derm. **9**, 202 (1953).

CROCKER, A. C.: Skin xanthomas in childhood. Pediatrics **8**, 573 (1951).

GREITHER, A., u. H. TRITSCH: Die Geschwülste der Haut, S. 215. Stuttgart: Georg Thieme 1957.

HASSENPFUG, K.: Naevoxanthoendotheliom oder jugendliches Histiocytom. Derm. Wschr. **136**, 1347 (1957). — HELWIG, E. B., and V. C. HACKNEY: Juvenile xanthogranuloma (nevoxantho-endothelioma). Amer. J. Path. **30**, 625 (1954).

JACOBI, R., and J. L. GRUND: Endothelioma cutis: Naevo-xantho-endothelioma. New Engl. J. Med. **202**, 1247 (1930).

KÖBNER, H.: Xanthoma multiplex entwickelt aus Naevi vasculoso-pigmentosi. Vjschr. Derm. **3**, 412 (1888).

LAMB, J. H., and E. S. LAIN: Nevo-xantho-endothelioma. Its relation to juvenile xanthoma. Sth. med. J. **30**, 585 (1937). — LAYMON, C. W., and E. P. SCHOCH: Nevoxantho-endothelioma. Minn. Med. **32**, 596 (1949). — LE COULANT, AUTHIÉ, CARLES et SUSTRA: Sur un cas de naevo-xantho-endothéliome. Bull. Soc. franç. Derm. syph. **61**, 182 (1954). — LEVER, W. F.: Histiocytosis. A.M.A. Arch. Derm. **79**, 608 (1959).

MAUMENEE, A. E.: Ocular lesions of nevoxantho-endothelioma (infantile xanthoma disseminatum). Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. **56**, 401 (1956). — McDONAGH, J. E. R.: A contribution to our knowledge of the naevo-xantho-endotheliomata. Brit. J. Derm. **24**, 85 (1912). — MONTGOMERY, H., and A. E. OSTERBERG: Xanthomatosis. Correlation of clinical, histopathologic and chemical studies of cutaneous xanthoma. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **37**, 373 (1938).

NEWELL, F. W.: Nevoxanthoendothelioma with ocular involvement. A.M.A. Arch. Ophthal. (Chicago) **58**, 321 (1957). — NILSBY, I.: Juvenile xanthoma. Acta paediat. (Uppsala) **41**, 373 (1952). — NÖDL, F.: Systematisierte großknotige Naevoxanthoendotheliome. Arch. klin. exp. Derm. **208**, 601 (1959). — NOMLAND, R.: Nevoxantho-endothelioma. J. invest. Derm. **22**, 207 (1954).

POLANO, M. K.: Die Xanthelasmatosen der Haut. Arch. Derm. Syph. (Berlin) **181**, 139 (1940).

SENEAR, F. E., and M. R. CARO: Nevoxantho-endothelioma or juvenile xanthoma. Arch. Derm. Syph. **34**, 195 (1936). — SOEHRING, K.: Über Xanthelasmatose im frühen Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. **77**, 315 (1939).

THANNHAUSER, S. J.: Lipidoses, 3. Aufl., S. 362 u. 442. New York: Grune & Stratton 1958. — THELANDER, H. E.: Xanthomatosis. J. Pediat. **34**, 490 (1949).

URBACH, E.: Xanthelasma, Xantheloid und Xanthom. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. XII/2, S. 264. Berlin: Springer 1932.

WISE, F.: Multiple endothelioma of skin. Amer. J. Med. Sci. **157**, 236 (1919).

C. Gicht (S. 159)

BAUER, W., and F. KLEMPERER: Gout. In Diseases of Metabolism, herausgeg. von G. G. DUNCAN, 3. Aufl., S. 683. Philadelphia: W. B. Saunders 683. — BENEDICT, J. D., P. H. FORSHAM and D. STETTEN jr.: The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid. J. biol. Chem. **181**, 183 (1949). — BENEDICT, J. D., T. F. YÜ, E. J. BIEN and D. STETTEN jr.: A further study of the utilization of dietary glycine nitrogen for uric acid synthesis in gout. J. clin. Invest. **32**, 775 (1953). — BISHOP, C., R. RAND and J. H. TALBOTT: Rate of conversion of isotopic glycine to uric acid in the normal and gouty human and how this is affected by vitamin E and folic acid. Metabolism **4**, 174 (1955). — BRÖCHNER-MORTENSEN, K.: One hundred gouty patients. Acta med. scand. **106**, 81 (1941). — BROWN, J., and G. K. MALLORY: Renal changes in gout. New Engl. J. Med. **243**, 325 (1950). — BUNIM, J. J., and C. McEWEN: Tophus of the mitral valve in gout. Arch. Path. (Chicago) **29**, 700 (1940).

CHRISTOPHER, F., and S. E. MONROE: Tophi of the heels. J. Amer. med. Ass. **110**, 2149 (1938). — COOMBS, F. S., L. J. PECORA, E. THOROGOOD, W. V. CONSOLAZIO and J. H. TALBOTT: Renal function in patients with gout. J. clin. Invest. **19**, 525 (1940).

GALANTHA, E. DE: Technic for preservation and microscopic demonstration of nodules in gout. Amer. J. clin. Path. **5**, 165 (1935). — GOTTRON, H. A., u. G. W. KORTING: Chronische Hautgicht. Arch. klin. exp. Derm. **204**, 483 (1957). — GRÜN, E.: Zur Histologie der Gichtknoten. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **152**, 3 (1926). — GUTMAN, A. B.: Uric acid metabolism and gout. Amer. J. Med. **9**, 799 (1950). — Primary and secondary gout. Ann. intern. Med. **39**,

1062 (1953). — GUTMAN, A. B., and T. F. YÜ: Prevention and treatment of chronic gouty arthritis. *J. Amer. med. Ass.* **157**, 1096 (1955). — GUTMAN, A. B., T. F. YÜ, H. BLACK, R. S. YALOW and S. A. BERSON: Incorporation of glycine-1-C¹⁴, glycine-2-C¹⁴ and glycine-N¹⁵ into uric acid in normal and gouty subjects. *Amer. J. Med.* **25**, 917 (1958).

HENCH, P. S.: The diagnosis of gout and gouty arthritis. *Proc. Mayo Clin.* **11**, 476 (1936). — HOFFMAN, W. S.: Metabolism of uric acid and its relation to gout. *J. Amer. med. Ass.* **154**, 213 (1954).

KAISER, L.: Primäre Hautgicht. Multiple kleinste bis hirsekorngroße Hauttophi der Volarseite der Finger. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **151**, 386 (1926). — KOSKOFF, Y. D., L. E. MORRIS and L. G. LUBIS: Paraplegia as a complication of gout. *J. Amer. med. Ass.* **152**, 37 (1953).

LEVER, W. F., E. L. SCHULTZ and N. A. HURLEY: Plasma proteins in various diseases of the skin. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **63**, 702 (1951). — LEVIN, M. H., J. B. RIVO and S. H. BASSETT: Metabolic studies in gout with emphasis on the role of the pituitary-adrenal axis in acute gouty arthritis. *Ann. Rheumat. Dis.* **11**, 295 (1952). — LICHTENSTEIN, L., H. W. SCOTT and M. H. LEVIN: Pathologic changes in gout. *Amer. J. Path.* **32**, 871 (1956). — LUTZ, W.: Stoffwechsel und Haut. In *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. 3, S. 255 und 302. Berlin: Springer 1929.

MCCRACKEN, J. P., P. S. OWEN and J. H. PRATT: Gout: Still a forgotten disease. *J. Amer. med. Ass.* **131**, 367 (1946). — MULLER, A. F., and W. BAUER: Uric acid production in normal and gouty subjects, determined by N¹⁵ labeled glycine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **82**, 47 (1953).

ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. Nr 2137. Leibnitz 1948. — ROPES, M. W., G. E. PERLMANN, D. KAUFMAN and W. BAUER: The electrophoretic distribution of proteins in plasma in rheumatoid arthritis. *J. clin. Invest.* **33**, 311 (1954). — ROPES, M. W., E. ROSSMEISL u. W. BAUER: The relationship between the erythrocyte sedimentation rate and the plasma proteins. *J. clin. Invest.* **18**, 791 (1939).

SEEGMILLER, J. E., L. LASTER and L. V. LIDDLE: Failure to detect consistent overincorporation of glycine 1-C¹⁴ into uric acid in primary gout. *Metabolism* **7**, 376 (1958). — SHERMAN, M. S.: Pathologic changes in gout. *Arch. Path. (Chicago)* **42**, 557 (1946). — STECHER, R. M., A. H. HERSH and W. M. SOLOMON: The heredity of gout and its relationship to familial hyperuricemia. *Ann. intern. Med.* **31**, 595 (1949)

TALBOTT, J. H.: Serum urate in the relatives of gouty patients. *J. clin. Invest.* **19**, 645 (1940). — Gout, p. 23. New York: Grune & Stratton 1957. — THANNHAUSER, L. J.: Über die Pathogenese der Gicht. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 492 (1956). — TRAUT, E. F., A. A. KNIGHT, P. B. SZANTO and E. W. PASSERELLI: Specific vascular changes in gout. *J. Amer. med. Ass.* **156**, 591 (1954).

WYNGAARDEN, J. B.: Overproduction of uric acid as the cause of hyperuricemia in gout. *J. clin. Invest.* **36**, 1508 (1957). — Gout. In: *The metabolic base of inherited disease*, herausgeg. von J. B. STANBURY, J. B. WYNGAARDEN und D. S. FREDRICKSON, S. 679. New York: McGraw-Hill 1960.

ZÖLLNER, N.: Die Behandlung der Gicht. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 1997 (1956).

D. Ochronose (S. 166)

BLACK, R. L.: Use of cortisone in alkaptonuria. *J. Amer. med. Ass.* **155**, 968 (1954). — BLACK, R. L., J. F. LOWRY and P. M. DUFFY: Alcaptonuria and ochronosis. Report of five cases occurring in an American Family. *A.M.A. Arch. intern. Med.* **93**, 75 (1954). — BROGREN, N.: Case of exogenic ochronosis from carbolic acid compresses. *Acta dermat.-venereol. (Stockh.)* **32**, 258 (1952). — BÜRGER, M., u. W. SCHULZE: Osteoarthropathia und Osteoporosis alcaptonurica. *Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechsellkr.* **13**, 49 (1953).

COODLEY, E. L., and A. J. GRECO: Clinical aspects of ochronosis. *Amer. J. Med.* **8**, 816 (1950).

EISENBERG, H.: Alkaptonuria, ochronosis, arthritis and ruptured intervertebral disk. *Arch. intern. Med.* **86**, 79 (1950).

FISHBERG, E. H.: The instantaneous diagnosis of alkaptonuria on a single drop of urine. *J. Amer. med. Ass.* **119**, 882 (1942). — FLECK, F.: Zur Symptomatik und Entstehung der endogenen Ochronose. *Derm. Wschr.* **134**, 1317 (1956). — FRIDERICH, H., u. W. NIKOLOWSKI: Endogene Ochronose. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **192**, 273 (1951).

GALDSTON, M., J. M. STEELE and K. DOBRINER: Alcaptonuria and ochronosis. With a report of three patients and metabolic studies in two. *Amer. J. Med.* **13**, 432 (1952).

HENCH, P. S.: Rheumatism and arthritis: Review of American and English literature of recent years (9th rheumatism review). *Ann. intern. Med.* **28**, 309 (1948). — HERTZBERG, J.: On osteoarthrosis alkaptonurica (ochronotica) with description of one case. *Acta radiol. (Stockh.)* **26**, 484 (1945). — HOGBEN, L., R. L. WORALL and I. ZIEVE: The genetic basis of alkaptonuria. *Proc. roy. Soc. Edinb.* **52**, 264 (1931/32).

KAUFMANN, E.: Die pathologischen Pigmentierungen der Haut in innerer Medizin, Neurologie und Psychiatrie. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. IV, Teil 2, S. 1011. Berlin: Springer 1933. — KLEIN, O., u. K. BLOCH: Beseitigung der Alkaptonurie durch parenterale Zufuhr von Leberextrakten. *Klin. Wschr.* **15**, 1684 (1939).

LANYAR, F.: Über den Abbau der d- und l-Form des Phenylalanins und der d,l- und l-Form des Tyrosins durch den Alkaptonuriker. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **275**, 217 (1942). — LAYMON, C. W.: Ochronosis. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **67**, 553 (1953).

MARTIN, W. J., L. O. UNDERDAHL and D. R. MATHIESON: Alkaptonuria: report of three cases. *Proc. Mayo Clin.* **27**, 193 (1952).

PIETER, H.: Une famille d'alcaptonuriques. *Presse méd.* **33**, 1310 (1925). — POMERANZ, M. M., L. J. FRIEDMAN and I. S. TUNICK: Roentgen findings in alkaptonuric ochronosis. *Radiology* **37**, 295 (1941).

RAVDIN, R. G., and D. I. CRANDALL: The enzymatic conversion of homogentisic acid to 4-fumarylacetoacetic acid. *J. biol. Chem.* **189**, 137 (1951).

SKINSNES, O. K.: Generalized ochronosis. *Arch. Path.* (Chicago) **45**, 552 (1948). — SMITH, J. W.: Ochronosis of the sclera and cornea complicating alkaptonuria. *J. Amer. med. Ass.* **120**, 1282 (1942). — STEELE, J. M., K. DOBRINER and M. GALDSTON: Studies of homogentisic acid production in a case of alkaptonuria. *J. clin. Invest.* **19**, 792 (1940).

YOUNG, H. H.: Calculi of the prostate associated with ochronosis and alkaptonuria. *J. Urol.* (Baltimore) **51**, 48 (1944).

E, I. Metastatische Kalkablagerungen (S. 173)

ALBRIGHT, F., and E. C. REIFENSTEIN jr.: The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins 1948.

BASS, M. R., and J. PAKTER: Congenital polycystic kidneys with secondary bone changes (Renal hyperparathyroidism; renal rickets). *J. Mt. Sinai Hosp.* **4**, 882 (1938). — BAUER, J. M., and R. H. FREYBERG: Vitamin D intoxication with metastatic calcification. *J. Amer. med. Ass.* **130**, 1208 (1946). — BEVANS, M., and H. K. TAYLOR: Lesions following the use of Ertron in rheumatoid arthritis. *Amer. J. Path.* **23**, 367 (1947). — BURKHOLDER, T. M., and R. R. BRAUND: Massive calcinosis with chronic renal insufficiency due to polycystic kidneys; a case report. *J. Urol.* (Baltimore) **57**, 1001 (1947). — BURNETT, C. H., R. R. COMMONS, F. ALBRIGHT and J. E. HOWARD: Hypercalcemia without hypercalcuria or hypophosphatemia, calcinosis and renal insufficiency. A syndrome following prolonged intake of milk and alkali. *New Engl. J. Med.* **240**, 787 (1949).

Case Records of Massachusetts General Hospital, Case 36371. *New Engl. J. Med.* **243**, 418 (1950). — CASTLEMAN, B., and T. B. MALLORY: The pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. *Amer. J. Path.* **11**, 1 (1935). — Parathyroid hyperplasia in chronic renal insufficiency. *Amer. J. Path.* **13**, 553 (1937). — CHRISTENSEN, W. R., C. LIEBMAN and M. C. SOSMAN: Skeletal and periarticular manifestations of hypervitaminosis D. *Amer. J. Roentgenol.* **65**, 27 (1951). — CREVELD, S. VAN: Disturbances of metabolism in Besnier-Boeck's disease. *Ann. paediat.* (Basel) **157**, 1 (1941). — CURTIS, L. E., and A. E. FELLER: Hyperparathyroidism with calcinosis and secondary to renal disease; report of a probable case. *Ann. intern. Med.* **17**, 1005 (1942).

DANOWSKI, F. S., A. W. WINKLER and J. P. PATERS: Tissue calcification and renal failure produced by massive dose vitamin D therapy of arthritis. *Ann. intern. Med.* **23**, 22 (1945). — DRESKIN, E. A., and T. A. FOX: Adult renal osteitis fibrosa with metastatic calcification and hyperplasia of one parathyroid gland. *Arch. intern. Med.* **86**, 533 (1950).

FLEISCHNER, F. G., and S. R. SHALEK: Conjunctival and corneal calcification in hypercalcemia. *New Engl. J. Med.* **241**, 863 (1949).

GRAYZEL, D. M., and M. LEDERER: Metastatic calcification. *Arch. intern. Med.* **64**, 136 (1939).

HANES, F. M.: Hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma, with death from parathormone intoxication. *Amer. J. med. Sci.* **197**, 85 (1939). — HENNEMAN, P. H., and W. H. BAKER: Two mechanisms of sustained hypercalcemia following hypervitaminosis D and the milk-alkali syndrome. *J. clin. Invest.* **36**, 899 (1957). — HENNEMAN, P. H., E. F. DEMPSEY, E. L. CARROLL and F. ALBRIGHT: The cause of hypercalcuria in sarcoid and its treatment with cortisone and sodium phytate. *J. clin. Invest.* **35**, 1229 (1956). — HERBERT, F. K., H. G. MILLER and G. O. RICHARDSON: Chronic renal disease, secondary parathyroid hyperplasia, decalcification of bone and metastatic calcification. *J. Path. Bact.* **53**, 161 (1941). — HUBBARD, R. S., and J. A. WENTWORTH: A case of metastatic calcification associated with chronic nephritis and hyperplasia of the parathyroids. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.Y.) **18**, 307 (1921).

JADASSOHN, J.: Über „Kalkmetastasen“ in der Haut. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **100**, 317 (1910). — JACKSON, A., G. C. BATES, M. SLAVIN and M. D. MCFARLAND: Renal osteodystrophy associated with diabetes mellitus. Arch. intern. Med. **85**, 11 (1950).

KAUFMAN, M., and J. W. DOW: Hyperparathyroidism with calcinosis, probably secondary to renal disease. Lahey Clin. Bull. **5**, 21 (1946). — KERL, W.: Beiträge zur Kenntnis der Verkalkungen der Haut. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **126**, 172 (1918/19). — KLATSKIN, G., and M. GORDON: Renal complications of sarcoidosis and their relationship to hypercalcemia. Amer. J. Med. **15**, 484 (1953).

LAUBMANN: Hochgradige Kalkmetastasierung bei Epithelkörperchentumor. Verh. dtsh. path. Ges. **27**, 231 (1934). — LONGCOPE, W. T., and D. G. FREIMAN: A study of sarcoidosis. Medicine (Baltimore) **31**, 1 (1952).

MAGNUS, H. A., and R. B. SCOTT: Chronic renal destruction and parathyroid hyperplasia. J. Path. Bact. **42**, 665 (1936). — MARSDEN, J. P.: Metastatic calcification; notes on twins born shortly after attack of smallpox in mother. Brit. J. Child. Dis. **27**, 193 (1930). — MORGAN, A. D., and N. F. MACLAGAN: Renal disease in hyperparathyroidism. Amer. J. Path. **30**, 1141 (1954). — MULLIGAN, R. M.: Metastatic calcification associated with hypervitaminosis D and haliphagia. Amer. J. Path. **22**, 1293 (1946). — Metastatic calcification. Arch. Path. (Chicago) **43**, 177 (1947).

NÄGGL, O.: Kalkablagerungen. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. IV/3, S. 358. Berlin: Springer 1932.

PENECKE: Über zwei Fälle von Ostitis fibrosa Recklinghausen mit Epithelkörperchentumoren. Zbl. allg. Path. path. Anat. **37**, 535 (1926). — PLATT, R., and T. K. OWEN: Renal dwarfism associated with calcification of arteries and skin. Lancet **1934 II**, 135. — POLLACK, H., and S. SREGAL: Parathyroid hyperplasia and calcinosis associated with renal disease. J. Mt Sinai Hosp. **2**, 270 (1936). — PUTKONEN, T., and G. A. WANGEL: Renal hyperparathyroidism with metastatic calcification of the skin. Dermatologica (Basel) **118**, 127 (1959).

SCHÜPBACH, A., u. M. WERNLY: Hyperkalzämie und Organverkalkungen bei Boeckscher Krankheit. Acta med. scand. **115**, 401 (1943). — SMYTH, F. S., and L. GOLDMAN: Renal rickets with metastatic calcification and parathyroid dysfunction. Amer. J. Dis. Child. **48**, 596 (1934). — SOFFER, L. J., and C. COHN: Primary and secondary hyperparathyroidism. Arch. intern. Med. **71**, 630 (1943).

WALSH, F. B., and J. E. HOWARD: Conjunctival and corneal lesions in hypercalcemia. J. clin. Endocr. **7**, 644 (1947). — WEIDMAN, F. D., and L. W. SHAFFER: Calcification of the skin, including the epiderm in connection with extensive bone resorption. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **14**, 513 (1926). — WELLS, H. G., and S. W. HOLLEY: Metastatic calcification in osteitis deformans (Paget's disease of the bone). Arch. Path. (Chicago) **34**, 435 (1942). — WERMER, P., M. KUSCHNER and E. A. RILEY: Reversible metastatic calcification associated with excessive milk and alkali intake. Amer. J. Med. **14**, 108 (1953). — WIGLEY, J. E. M., and D. HUNTER: Calcinosis in a case of chronic nephritis with secondary hyperparathyroidism. Proc. roy. Soc. Med. **38**, 141 (1945). — WILSON, C. W., W. L. WINGFIELD and E. C. TOONE jr.: Vitamin D poisoning with metastatic calcification. Amer. J. Med. **14**, 116 (1953).

E, II. Calcinosis cutis (S. 182)

BAUER, W., A. MARBLE and G. A. BENNETT: Further studies in a case of calcification of subcutaneous tissue ("calcinosis universalis") in a child. Amer. J. med. Sci. **182**, 237 (1931). — BRIGGS, J. N., and R. S. ILLINGWORTH: Calcinosis universalis treated with adrenocorticotrophic hormone and cortisone. Lancet **1952 II**, 800. — BROOKS, W. D. W.: Calcinosis. Quart. J. Med. **27**, 293 (1934).

CORNBLEET, T., C. I. REED and B. P. REED: X-ray diffraction studies in calcinosis. J. invest. Derm. **13**, 171 (1949). — CRAIG, J., and A. LYALL: Calcinosis universalis, suggested methods of treatment. Brit. J. Child. Dis. **28**, 29 (1931).

DEBRÉ, R., P. MOZZICONACCI, J. RIVRON et M. GOULON: Dermatomyosite à évolution lente avec calcifications, action favorable de l'A.C.T.H. Arch. franç. pédiat. **10**, 619 (1953).

EPSTEIN, E.: Idiopathic calcinosis cutis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **34**, 367 (1936).

FORESTER, W. G., and W. W. SWANSON: Calcinosis in a new-born infant. Amer. J. Dis. Child. **42**, 1267 (1931). — FRIEDLÄNDER, J.: Untersuchungen des Gesamtmineralwechsels bei Calcinosis universalis. Dtsch. Arch. klin. Med. **166**, 107 (1930).

GOMORI, G.: Calcification and phosphatase. Amer. J. Path. **19**, 197 (1943).

HECHT, M. S.: Dermatomyositis in childhood. J. Pediat. **17**, 791 (1940). — HOUSTON, C. J., and E. JOHNSON: A case of unusual calcium deposition due to Raynaud's disease. Canad. med. Ass. J. **39**, 60 (1938).

KENNEDY, R. L. J.: Calcinosis and scleroderma; treatment of a case by use of the ketogenic diet. J. Pediat. **1**, 667 (1932).

MARCUS, M. D., and W. E. WOOLDRIDGE: Poikilodermatomyositis (Poikiloderma vasculare atrophicans). Arch. Derm. Syph. (Chicago) **62**, 131 (1950). — MORSE, J. L.: Calcification of the skin in a child. Amer. J. Dis. Child. **22**, 412 (1921).

NÄGELI, O.: Kalkablagerungen. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. IV/3, S. 396. Berlin: Springer 1932. — NITKIN, R. L.: Soft tissue calcification in acrodermatitis chronica atrophicans. N.Y. St. J. Med. **41**, 1663 (1941).

OBERMAYER, M. E., and K. B. MUIR: Calcinosis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **32**, 684 (1935). — O'LEARY, P. A., and M. WATSMAN: Dermatomyositis: a study of forty cases. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **41**, 1001 (1940).

PETERS, J. H., R. H. HORN and L. GREEMAN: Idiopathic calcinosis universalis cutis without disability. Ann. intern. Med. **32**, 138 (1950). — PONHOLD, J.: Zur Histologie der Kalkgicht. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **182**, 412 (1941).

ROTHSTEIN, J. L., and S. WELT: Calcinosis universalis and calcinosis circumscripta in infancy and in childhood. Amer. J. Dis. Child. **52**, 368 (1936). — RUDOLPH, C. C.: Calcinosis universalis and dermatomyositis. J. Pediat. **4**, 342 (1934).

SALVESEN, H. A., and J. BÖE: On calcinosis. Acta med. scand. **92**, 389 (1937). — SCHIFF, B. L., and A. B. KERN: Metabolic calcinosis in the newborn. A.M.A. Arch. Derm. Syph. **68**, 672 (1953). — SHEARD jr., C.: Dermatomyositis. A.M.A. Arch. intern. Med. **88**, 640 (1951). — SHELDON, J. H.: Calcinosis universalis. Proc. roy. Soc. Med. **27**, 623 (1933/34). — SILVA, F., A. DE A. PONDÉ and F. LICHTENBERG: Poikilodermatomyositis with calcinosis cutis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **68**, 588 (1953). — SKOSSOGORENKO, G. F.: Calcinosis interstitialis universalis. J. Bone & Jt. Surg. **14**, 339 (1932). — SPAHR, A., u. H. BRENN: Die Calcinosis interstitialis bei Dermatomyositis. Helv. paediat. Acta **12**, 48 (1957). — STEINITZ, H.: Calcinosis circumscripta („Kalkgicht“) und Calcinosis universalis. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **39**, 216 (1931).

THIBERGE, G., et A. J. WEISSENBACH: Concrétions calcaires sous-cutanées et sclérodémie. Ann. Derm. Syph. (Paris) **2**, 129 (1911).

WEDGWOOD, R. J. P., C. P. COOK and J. COHEN: Dermatomyositis. Report of 26 cases in children with a discussion of endocrine therapy in 13. Pediatrics **12**, 447 (1953). — WEISSENBACH, R. J., G. BASCH et M. BASCH: Essai critique sur la pathogénie des concrétions calcaires des sclérodémies (syndrome de Thibierge-Weissenbach) et des syndromes voisins. Ann. Méd. **31**, 504 (1932). — WHEELER, C. E., A. C. CURTIS, E. P. CAWLEY, R. H. GREKIN and B. ZHEUTLIN: Soft tissue calcification, with special reference to its occurrence in the collagen diseases. Ann. intern. Med. **36**, 1050 (1952). — WILENS, J., and J. DERBY: Calcification of subcutaneous tissue in a child (calcinosis universalis). Amer. J. Dis. Child. **31**, 34 (1926). — WISKEMANN, A.: Calcinosis cutis universalis und Poikilodermie. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **199**, 507 (1955).

ZELLWEGER, H.: Calcinosis interstitialis universalis bei Angiotrophoneurose. Helv. paediat. Acta **3**, 287 (1948).

E, III. Dystrophische Kalkablagerungen (S. 188)

FINNERUD, C. W., and R. NOMLAND: Pseudoxanthoma elasticum. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **35**, 653 (1937).

GOUGEROT, H., and TABERNAT: Dermo-hypodermite calcifiante: granulome calcaire cutané. Ann. Derm. Syph. (Paris) **9**, 300 (1949). — GRÖNBLAD, E.: Calcinosis cutis in pseudoxanthoma elasticum. Acta dermat.-venereol. (Stockh.) **28**, 270 (1948).

HOLT, J. F.: The Ehlers-Danlos syndrome. Amer. J. Roentgenol. **55**, 420 (1946).

LINDNER, B.: Die Phlebitis als Ursache subkutaner Verkalkungen. Derm. Wschr. **125**, 221 (1952). — Über disseminierte Unterschenkel-Hautverkalkungen (Calcinosis subcutanea postphlebitica). Arch. Derm. Syph. (Berl.) **196**, 403 (1953). — LOBITZ jr., W. C., and A. E. OSTERBERG: Pseudoxanthoma elasticum: microincineration. J. invest. Derm. **15**, 297 (1950).

NÄGELI, O.: Kalkablagerungen. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. IV/3, S. 423. Berlin: Springer 1932.

RACHOLD, H.: Über Knochenneubildung in der Subkutis beider Unterschenkel. Derm. Wschr. **99**, 1141 (1934).

STEIGLEDER, G. K., and H. ELSCHNER: Lokalisierte Calcinosis. Hautarzt **8**, 127 (1957).

TANNENHAIN, E. G. v.: Zur Kenntnis des Pseudoxanthoma elasticum (Darier). Wien. klin. Wschr. **14**, 1038 (1901). — TOBIAS, N.: Danlos syndrome associated with congenital lipomatosis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) **30**, 540 (1934).

WEBER, F. PARKES, and J. K. AITKEN: Nature of the subcutaneous spherules in some cases of the Ehlers-Danlos syndrome. Lancet **1938I**, 198. — WENDBERGER, J.: Dystrophische

Verkalkungen bei einem Fall von *Ulcus varicosum cruris*. *Derm. Wschr.* **102**, 50 (1936). — WINER, L. H.: Solitary congenital nodular calcification of the skin. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **66**, 204 (1952).

F. Porphyrien (S. 190)

ALDRICH, R. A., V. HAWKINSON, M. GRINSTEIN and C. J. WATSON: Photosensitive or congenital porphyria with hemolytic anemia. I. Clinical and fundamental studies before and after splenectomy. *Blood* **6**, 685 (1951). — ALDRICH, R. A., R. F. LABBE and E. L. TALMAN: A review of porphyrin metabolism with special reference to childhood. *Amer. J. med. Sci.* **230**, 675 (1955). — ANDERSON, T. MACCALL.: *Hydroa aestivale* in two brothers, complicated with the presence of haematoporphyrin in the urine. *Brit. J. Derm.* **10**, 1 (1898). — ASHBY, H. T.: Haematoporphyrin congenita (congenital porphyrinuria): its association with hydroa vacciniforme and pigmentation of the teeth. *Quart. J. Med.* **19**, 375 (1926).

BAZIN, E.: *Leçons théoriques et cliniques sur les affections génériques de la peau*. Paris 1862. — BEERMAN, H., and T. PASTRAS: The porphyrias: a discussion of some current concepts. *Amer. J. med. Sci.* **235**, 471 (1958). — BERGH, VAN DEN, A. A. HIJMANS u. W. GROTEPASS: Ein bemerkenswerter Fall von Porphyrie. *Wien. klin. Wschr.* **50**, 837 (1937). — BERGH, VAN DEN, A. A. HIJMANS, REGNIERS u. MULLER: Ein Fall von kongenitaler Porphyrinurie mit Koproporphyrin in Harn und Stuhl. *Arch. Verdau.-Kr.* **42**, 302 (1928). — BERING, F., u. J. BARNEWITZ: Aktinische Dermatosen. *Hydroa vacciniforme*. In *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. IV/1, S. 143. Berlin: Springer 1932. — BERMAN, J., u. T. BIELICKÝ: Einige äußere Faktoren in der Ätiologie der *Porphyria cutanea tarda* und des *Diabetes mellitus* mit besonderer Berücksichtigung der syphilitischen Infektion und ihrer Behandlung. *Dermatologica* (Basel) **113**, 78 (1956). — BLUM H. F., and N. PACE: Studies of photosensitization by porphyrins. *Brit. J. Derm. Syph.* **49**, 464 (1937). — BOGORAD, L.: The enzymatic synthesis of porphyrins from porphobilinogen. *J. biol. Chem.* **233**, 516 (1958). — BOLGERT, M., and J. CANIVET: Cutaneous porphyria in the adult. *Brit. J. Derm.* **66**, 312 (1954). — BOLGERT, M., J. CANIVET et J. LÉPINE: Lésions scléro-lichéniennes et scléro-vitiligneuses de la porphyrie cutanée de l'adulte. *Ann. Derm. Syph.* (Paris) **83**, 142 (1956). — BOLGERT, M., J. CANIVET et M. LESOURD: Trois cas de porphyrie cutanée congénitale (maladie de Günther) dans la même fratrie. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* **59**, 233 (1952). — BORST, M., u. H. KÖNIGSDÖRFFER: Untersuchungen über Porphyrie mit besonderer Berücksichtigung der *Porphyria congenita*. Leipzig: S. Hirzel 1929. — BRUGSCH, J.: Melanodermie-Porphyrie (Porphyrie mit Melanodermie). *Z. ges. inn. Med.* **11**, 5 (1956). — BRUNSTING, L. A.: Observations on porphyria cutanea tarda. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **70**, 551 (1954). — BRUNSTING, L. A., J. T. BRUGSCH and P. A. O'LEARY: Quantitative investigation of porphyrin metabolism in diseases of the skin. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **39**, 294 (1939). — BRUNSTING, L. A., and H. L. MASON: Porphyria with cutaneous manifestations. *Arch. Derm. Syph.* (Chicago) **60**, 66 (1949). — BRUNSTING, L. A., H. L. MASON and R. A. ALDRICH: Adult form of chronic porphyria with cutaneous manifestations. *J. Amer. med. Ass.* **146**, 1207 (1951).

CALETTI, G.: Luciti a tipo epidermolisi bullosa con porfiria. *G. ital. Derm. Sif.* **89**, 187 (1948). — CALVERT, R. J., and C. RIMINGTON: Porphyria cutanea tarda in relapse: a case report. *Brit. med. J.* **1953**II, 1131. — CALVY, G. L., and C. C. DUNDON: Roentgen manifestations of acute intermittent porphyria. *Radiology* **58**, 204 (1952). — CALVY, G. L., E. J. JARUSZEWSKI and H. H. CARROLL: Porphyria: clinical observations and a family vignette. *Ann. intern. Med.* **34**, 767 (1951). — CAPELLI, J.: Caso singolare di hydroa vacciniforme con ematoporphirinuria ed ipertricosi. *G. ital. Mal. vener.* **55**, 481 (1914). — COMFORT, A., H. MOORE and M. WEATHERALL: Normal human urinary porphyrins. *Biochem. J.* **58**, 177 (1954). — CORNBLEET, T.: Cutaneous appearance of porphyria by ultraviolet light. *A.M.A. Arch. Derm.* **73**, 34 (1956). — COULONJOU, R., J. POUDEROUT et E. DEROUET: Porphyrie aigue intermittente grave avec sequelles neurologiques: action favorable du 4560 RP. *Rev. neurol.* **88**, 122 (1953).

DANNENBERG, H., u. H. REINWEIN: Zur Klinik der *Porphyria cutanea tarda*. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **202**, 214 (1955). — DAVIS, M. J., u. D. E. VAN DER PLOEG: Acute porphyria and coproporphyrinuria following chloroquine therapy. *A.M.A. Arch. Derm.* **75**, 796 (1957). — DEAN, G., and H. D. BARNES: The inheritance of porphyria. *Brit. med. J.* **1955**II, 89. — DILLAHA, C. J., and W. HICKLIN: Experimental therapy of chronic porphyria with vitamin B₁₂. *J. invest. Derm.* **19**, 489 (1952). — DISCOMBE, G., and C. S. TREP: Cutaneous manifestations of porphyria. *Brit. med. J.* **1953**II, 1134. — DOBRINER, K., W. H. STRAIN, H. GUILD and S. A. LOCALIO: The excretion of porphyrins in congenital porphyria. *J. clin. Invest.* **17**, 761 (1938). — DUNSKY, I., S. SMITH-FREEMAN and S. GIBSON: Porphyria and porphyrinuria. *Amer. J. Dis. Child.* **74**, 305 (1947).

EHRMANN, S.: Weitere Untersuchungen über Lichtwirkung bei *Hydroa aestivalis* (Bazin) und Sommereruption (nach HUTCHINSON). *Arch. Derm. Syph.* (Berl.) **97**, 75 (1909).

FELDAKER, M., H. MONTGOMERY and L. A. BRUNSTING: Histopathology of porphyria cutanea tarda. *J. invest. Derm.* **24**, 131 (1955). — FINDLEY, G. H., and H. D. BARNES: Congenital porphyria, hydroa aestivale and hypertrichosis in a South African Bantu. *Lancet* **1950II**, 846. — FISCHER, H.: Über das Urinporphyrin. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **95**, 34 (1915). — Über das Kotporphyrin. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **96**, 148 (1915). — Farbstoffe mit Pyrrolokernen. In: *Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere*. Herausgeg. von C. OPPENHEIMER. 2. Aufl., Bd. I, S. 351. Jena: Gustav Fischer 1924. — FISCHER, H., H. HILMER, F. LINDNER u. B. PÜTZER: Zur Kenntnis der natürlichen Porphyrine. XVIII. Mitteilung. Chemische Befunde bei einem Fall von Porphyrinurie (Petry). *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **150**, 44 (1925).

GARCIN, R., et J. LAPRESLE: Manifestations nerveuses des porphyries. *Sem. Hôp. Paris* **26**, 3404 (1950). — GIBSON, K. D., A. NEUBERGER and J. J. SCOTT: The enzymatic conversion of δ -aminolaevulinic acid to porphobilinogen. *Biochem. J.* **58**, xli (1954). — GOTTRON, H. A., u. F. ELLINGER: Beitrag zur Klinik der Porphyrie. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **164**, 11 (1931). — Klinische und experimentelle Befunde bezüglich der Reaktion des Gefäßbindegewebesapparates der Haut bei der Porphyrie. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **167**, 325 (1933). — GRANICK, S.: Porphyrin biosynthesis in erythrocytes. I. Formation of δ -aminolaevulinic acid in erythrocytes. *J. biol. Chem.* **232**, 1101 (1958). — GRANICK, S., u. D. MAUZERALL: Porphyrin biosynthesis in erythrocytes. II. Enzymes converting δ -aminolaevulinic acid to coproporphyrinogen. *J. biol. Chem.* **232**, 1119 (1958). — GRANICK, S., u. H. G. V. VAN DEN SCHRIECK: Porphobilinogen and δ -amino levulinic acid in acute porphyria. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **88**, 270 (1955). — GRAY, A. M. H.: Haematoporphyria congenita with hydroa vacciniforme and hirsuties. *Quart. J. Med.* **19**, 381 (1926). — GRAY, C. H.: Acute porphyria. Report of a case. *Arch. intern. Med.* **85**, 459 (1950). — GRAY, C. H., M. H. MUIR and A. NEUBERGER: Studies in congenital porphyria. *Biochem. J.* **47**, 542 (1950). — GRAY, C. H., and A. NEUBERGER: Investigations on porphyrin formation in congenital porphyria with the aid of ^{15}N . *Biochem. J.* **44**, xlv (1949). — Studies in congenital porphyria. I. Incorporation of ^{15}N into coproporphyrin, uroporphyrin and hippuric acid. *Biochem. J.* **47**, 81 (1950). — GRAY, C. H., C. RIMINGTON and S. THOMSON: A case of chronic porphyria associated with recurrent jaundice. *Quart. J. Med.* **17**, 123 (1948). — GRINSTEIN, M., S. SCHWARTZ and C. J. WATSON: Studies of the uroporphyrins. I. The purification of uroporphyrin I and the nature of Waldenström's uroporphyrin, as isolated from porphyria material. *J. biol. Chem.* **157**, 323 (1945). — GÜNTHER, H.: Die Hämatorporphyrie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **105**, 89 (1911). — Die Bedeutung der Hämatorporphyrie in Physiologie und Pathologie. *Ergebn. allg. Path. path. Anat.* **20**, 608 (1922).

HAMMINGA, H.: Porphyria with light sensitivity. *Ned. T. Geneesk.* **95**, 696 (1951). — HAUSMANN, W.: Die sensibilisierende Wirkung tierischer Farbstoffe und ihre physiologische Bedeutung. *Wien. klin. Wschr.* **22**, 1820 (1909). — HERNANDO, T.: La porphyrie: ses manifestations digestives, cutanées et oculaires. *Biol. méd. (Paris)* **36**, 293 (1938). — HOPPE-SEYLER, F.: Hämatorporphyrie. *Med. chem. Untersuch.* **4**, 523 (1871).

IPPEN, H.: Zur Pathogenese der Porphyria cutanea tarda. *Arch. klin. exp. Derm.* **212**, 467 (1961).

KARK, R. M.: Clinical aspects of the major porphyrinopathies. *Med. Clin. N. Amer.* **39**, 11 (1955). — KIMMIG, J.: Lichtdermatosen und Lichtschutz. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **200**, 68 (1955). — KITAGAWA, K.: Über Hämatorporphyria congenita „Hans Günther“ und ihre experimentelle Untersuchung. *Jap. J. Derm. Urol.* **27**, 43 (1927). — KOSENOW, W.: Erythrocyten-Primärfluoreszenz bei Porphyrin-Dermatosen. *Med. Klin.* **49**, 1099 (1954). — Zur Diagnostik der Porphyrin-Dermatosen. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **200**, 89 (1955). — KUSKE, H.: Zum Problem der Hautveränderungen bei Porphyrie. *Dermatologica (Basel)* **92**, 149 (1946).

LAGEDER, K.: Klinische Porphyrinuntersuchungen mit einer quantitativen spektroskopischen Methode. *Arch. Verdau.-Kr.* **56**, 237 (1934). — LANGHOF, H., u. G. MILDSCHLAG: Aktinisch-traumatisch-bullöse Porphyrindermatose kombiniert mit beginnender Hämochromatose. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **199**, 21 (1954). — LANGHOF, H., H. MÜLLER u. L. RIETSCHEL: Untersuchungen zur familiären, protoporphyrinämischen Lichturticaria. *Arch. klin. exp. Derm.* **212**, 506 (1961). — LEONHARDI, G., u. M. BATER: Die cutane Form der hepatischen Porphyrie und die Porphyrinausscheidung im Harn. *Arch. klin. exp. Derm.* **207**, 554 (1958). — LINDEN, I. H., C. G. STEFFEN, V. D. NEWCOMER u. M. CHAPMAN: Development of porphyria during chloroquine therapy for chronic discoid lupus erythematosus. *Calif. Med.* **81**, 235 (1954). — LINSER, P.: Über den Zusammenhang zwischen Hydroa aestivale und Hämatorporphyrie. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **79**, 251 (1906). — LONDON, I. D.: Porphyria cutanea tarda. Report of a case successfully treated with chloroquine. *A.M.A. Arch. Derm.* **75**, 801 (1957). — LONDON, I. M., R. WEST, D. SHEMIN and D. RITTENBERG: Porphyrin formation and hemoglobin metabolism in congenital porphyria. *J. biol. Chem.* **184**, 365 (1950).

MACGREGOR, A. G., R. E. H. NICHOLAS and C. RIMINGTON: Porphyria cutanea tarda. *A.M.A. Arch. intern. Med.* **90**, 483 (1952). — MACKEY, L., and A. E. GARROD: A further con-

tribution to the study of congenital porphyria (Haematoporphyria congenita). *Quart. J. Med.* **19**, 357 (1926). — MARCOZZI, A.: Epidermolisi bullosa distrofica con ematoporfirinuria ed alterazione endocrino-simpatica (Eritrodontia). *Arch. ital. Derm.* **4**, 555 (1929). — MARKOVITZ, M.: Acute intermittent porphyria: a report of five cases and a review of the literature. *Ann. intern. Med.* **41**, 1170 (1954). — MARTIN, W. J., and F. J. HECK: The porphyrias and porphyria. A review of eighty-one cases. *Amer. J. Med.* **20**, 239 (1956). — MARVAL, L. DE, y R. PONS: Concomitancia entre una porfirinuria congénita en ictericia hemolítica. Esplanectomia. *Arch. argent. Pediat.* **5**, 220 (1934). — MATSUOKA, K.: Über Haematoporphyria congenita. *Jap. J. Derm.* **28**, 38 (1926). — MAUZERALL, D., u. S. GRANICK: Porphyrin biosynthesis in erythrocytes. III. Uroporphyrinogen and its decarboxylase. *J. biol. Chem.* **232**, 1141 (1958). — MAY, E., M. BLOCH-MICHEL, PONCET-GUALET et P. TOURNIER: Porphyrie familiale (maladie de Günther). *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **64**, 340 (1948). — MCFARLAND, A. R., and W. H. STRAIN: Significance of porphyrin content of urine in dermatoses associated with sensitivity to light. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **38**, 727 (1938). — MEINER, A.: Sindrome cutanea a tipo di epidermolisi bullosa, a di idroa vacciniforme con porfiria. *Dermosifilograf* **6**, 389 (1931). — MELBY, J. C., J. P. STREET and C. J. WATSON: Chlorpromazine in the treatment of porphyria. *J. Amer. med. Ass.* **162**, 174 (1956). — MENAGH, F., and C. E. REYNER: Hydroa aestivale: congenital porphyria. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **63**, 518 (1951). — MERKEL-BACH, O.: Porphyrie I (cutane und abdominelle Form). *Schweiz. med. Wschr.* **24**, 1182 (1943). — MERTENS, E.: Über die bei akuter Porphyrie auftretenden Porphyrine. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **250**, 57 (1937). — MEYER-BETZ, F.: Untersuchungen über die biologische (photodynamische) Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blut- und Gallenfarbstoffes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **112**, 476 (1913). — MICHELSON, H. E.: Hydroa aestivale and porphyrin dermatoses. *A.M.A. Arch. Derm. Syph.* **71**, 628 (1955). — MINDEN, H.: Beitrag zur Diagnostik der Porphyria cutanea tarda. *Z. ges. inn. Med.* **11**, 232 (1956). — MONACO, R. N., R. D. LEEPER, J. J. ROBBINS and G. L. CALVY: Intermittent acute porphyria treated with chlorpromazine. *New Engl. J. Med.* **256**, 309 (1957).

NENCKI, M., u. N. STEBER: Über das Hämatoporphyrin. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **24**, 430 (1888). — NESBITT, L., and C. H. WATKINS: Acute porphyria. *Amer. J. med. Sci.* **203**, 74 (1942). — NICHOLAS, R. E. H.: Chromatographic methods for the separation and identification of porphyrins. *Biochem. J.* **48**, 309 (1951). — NICHOLAS, R. E. H., and C. RIMINGTON: Paper chromatography of porphyrins: some hitherto unrecognized porphyrins and further notes on the method. *Biochem. J.* **48**, 306 (1951). — Studies on the Waldenström porphyrin of acute porphyria urines. *Biochem. J.* **55**, 109 (1953).

OTTOLENGHI-LODIGIANI, F., e G. SERCHI: Le porfirine ed il loro metabolismo nella porfiria congenita. *G. ital. Dermat. Sif.* **89**, 187 (1948).

PAUL, K. G., A. ENGSTRÖM and B. ENGFELDT: Localization of porphyrins in bone tissue in a case of porphyria cutanea tarda. *J. clin. Path.* **6**, 135 (1953). — PAUL, K. G., and N. THYRESON: The effect of BAL on a case of "cutaneous porphyria". *Acta dermat. venerol. (Stockh.)* **34**, 403 (1954). — PEACHEY, C. H., K. DOBRINER and W. H. STRAIN: Hydroa aestivale in congenital porphyria. *N.Y. St. J. Med.* **38**, 848 (1938). — PERRY, H. O., and L. A. BRUNSTING: Porphyria cutanea tarda simulating dermatitis factitia. *A.M.A. Arch. Derm.* **74**, 198 (1956). — PETERS, H. A., S. WOODS, P. L. EICHMAN and H. H. REESE: The treatment of acute porphyria with chelating agents: a report of 21 cases. *Ann. intern. Med.* **47**, 889 (1957). — POZZAN, M.: Porfiria congenita con iperemolisi. *Acta paediat. matina* **6**, 995 (1953). — PRUNTY, F. T. G.: Acute porphyria: Investigations on pathology of porphyrins and identification of excretion of uroporphyrin I. *Arch. intern. Med.* **77**, 623 (1946).

RADAEI, F.: Contributo alla conoscenza dell' hydroa vacciniforme di Bazin. *G. ital. Mal. vener.* **52**, 93 (1911). — RIMINGTON, C.: Haems and porphyrins in health and disease, II. *Acta med. scand.* **143**, 177 (1952). — ROBERT, P.: Epidermolysis bullosa dystrophica-artige Dermatosen bei kongenitaler Porphyrinurie. *Dermatologica (Basel)* **97**, 106 (1948).

SATO, A., and H. TAKAHASHI: A new form of congenital hematoporphyria: oligochromemia porphyrinuria (megalosplenica, congenita). *Amer. J. Dis. Child.* **32**, 325 (1926). — SCHMID, R.: The porphyrias. In: The metabolic base of inherited disease, herausgeg. von J. B. STANBURY, J. B. WYNGAARDEN u. D. S. FREDRICKSON, S. 939. New York: McGraw-Hill 1960. — SCHMID, R., S. SCHWARTZ and R. D. SUNDBERG: Erythropoetic (congenital) porphyria: a rare abnormality of the normoblasts. *Blood* **10**, 416 (1955). — SCHMID, R., S. SCHWARTZ u. C. J. WATSON: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Porphyrien. *Acta haemat. (Basel)* **10**, 150 (1953). — Porphyrin content of bone marrow and liver in the various forms of porphyria. *A.M.A. Arch. intern. Med.* **93**, 167 (1954). — SCHMIDT, P. R.: Neurologische und psychische Störungen bei Porphyrikrankheiten. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **20**, 422 (1952). — SCHMIDT-LAUBAUME, F.: Ein besonders exzessiver Fall von Hydroa vacciniforme. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **153**, 368 (1927). — SCHREUS, H. TH., u. C. CARRIÉ: Beobachtungen bei einem Fall von kongenitaler Porphyrie. *Derm. Z.* **62**, 347 (1931). — SCHRUMPF, A.: Porphyria improved

- after treatment with BAL. *Acta med. scand.* **145**, 338 (1953). — SCHWARTZ, S.: Porphyrin and heme synthesis. *Fed. Proc.* **13**, 293 (1954). — SCHWARTZ, S., and C. J. WATSON: Isolation of uroporphyrin from the feces in idiopathic porphyria. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **47**, 390 (1941). — SHEMIN, D., I. M. LONDON and D. RITTENBERG: The synthesis of protoporphyrin in vitro by red blood cells of the duck. *J. biol. Chem.* **183**, 757 (1950). — SHEMIN, D., C. S. RUSSELL and T. ABRAMSKY: The succinate-glycine cycle. *J. biol. Chem.* **215**, 613 (1955). — SIEMENS, H. W.: Porphyria congenita mit Hypertrichosis. *Hautarzt* **8**, 36 (1957). — STICH, W.: Kongenitale und hereditäre Porphyrien. *Mod. Probl. Pädiat.* **3**, 139 (1957). — SUNDERMAN jr., F. W., and F. W. SUNDERMAN: Practical considerations of diseases of porphyrin metabolism. *Amer. J. clin. Path.* **25**, 1231 (1955). — SZODORAY, L., u. L. SÜMEGI: Über die Nosologie der chronischen cutanen Porphyrie. *Dermatologica (Basel)* **90**, 224 (1944).
- TAPPEINER, S., u. H. TRISCHKEK: Das Syndrom der aktinisch-traumatischen bullösen Porphyridermatose. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **196**, 65 (1953). — TAUSSIG, L. R.: Hypersensitivity of the skin to light. *Calif. west. Med.* **39**, 301 (1933). — TAYLOR, I. J., M. L. SOLOMON, G. S. WEILAND and F. H. J. FIGGE: Chronic porphyria. *J. Amer. med. Ass.* **131**, 26 (1946). — THIELE, R.: Ein Fall von genuiner Hämatoporphyrie mit Polyneuritis und Symptom Psychose. *Mshr. Psychiat. Neurol.* **55**, 337 (1924). — TIO, T. H., and B. LEIJNSE: Porphyria cutanea tarda. *A.M.A. Arch. Derm.* **77**, 568 (1958). — TIO, T. H., B. LEIJNSE, A. JARETT and C. RIMINGTON: Acquired porphyria from liver tumor. *Clin. Sci.* **16**, 517 (1957). — TULLOCH, L. G., and R. P. WARIN: Porphyria cutanea tarda following jaundice. *Brit. J. Derm.* **69**, 82 (1957). — TURNER, W. J., and M. E. OBERMAYER: Studies on porphyria, II. A case of porphyria accompanied with epidermolysis bullosa, hypertrichosis and melanosis. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **37**, 549 (1938).
- VANNOTTI, A.: Porphyriurie und Porphyrikrankheiten. In *Handbuch der Inneren Medizin, herausgeg. von G. v. BERGMAN, W. FREY u. H. SCHWIEGK, Bd. VII/2, S. 779.* Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- WALDENSTRÖM, J.: Studien über Porphyrie. *Acta med. scand. Suppl.* **82** (1937). — Some observations on acute porphyria and other diseases with a change in the excretions of porphyrins. *Acta med. scand.* **83**, 281 (1934). — The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Amer. J. Med.* **22**, 758 (1957). — WALDENSTRÖM, J., H. FINK u. W. HOERBURGER: Über ein neues bei der akuten Porphyrie regelmäßig vorkommendes Uroporphyrin. *Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem.* **233**, 1 (1935). — WATSON, C. J.: The manifestations of the different forms of porphyria in relation to chemical findings. *Trans. Ass. Amer. Physicians* **64**, 345 (1951). — Porphyria. *Advances in Internal Medicine*, edit. W. DOCK and I. SNAPPER, Bd. VI, p. 234. Chicago: Year Book Publ. 1954. — WATSON, C. J., V. HAWKINSON, R. B. CAPPS and E. M. RAPPAPORT: Studies of coproporphyrin. IV. The per diem excretion and isomer distribution in the urine in infectious hepatitis, infectious mononucleosis, and mechanical jaundice. *J. clin. Invest.* **28**, 621 (1949). — WATSON, C. J., V. HAWKINSON, S. SCHWARTZ and D. SUTHERLAND: Studies of coproporphyrin. I. The per diem excretion and isomer distribution of coproporphyrin in normal human urine. *J. clin. Invest.* **28**, 447 (1949). — WATSON, C. J., and E. A. LARSON: The urinary coproporphyrins in health and disease. *Physiol. Rev.* **27**, 478 (1947). — WATSON, C. J., and S. SCHWARTZ: A simple test for urinary porphobilinogen. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **47**, 393 (1941). — WATSON, C. J., S. SCHWARTZ and V. HAWKINSON: Studies of the uroporphyrins: II. Further studies of the porphyrins of the urine, feces, bile and liver in cases of porphyria, with particular reference to a Waldenström type porphyrin behaving as an entity on the Tswett column. *J. biol. Chem.* **157**, 345 (1945). — WEHRMACHER, W. H.: New symptomatic treatment for acute intermittent porphyria. *Arch. intern. Med.* **89**, 111 (1952). — WELLS, G. C., and C. RIMINGTON: Studies on a case of porphyria cutanea tarda. *Brit. J. Derm.* **65**, 337 (1953). — WOODS, S. M., H. A. PETERS and S. A. M. JOHNSON: Cutaneous porphyria with porphobilinogenuria. *A.M.A. Arch. Derm.* **77**, 559 (1958). WULF, K.: Beitrag zur Ätiologie der Lichtdermatosen. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* **197**, 209 (1954).
- ZELIGMAN, I.: Urinary excretion of porphyrin in dermatoses. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **54**, 281 (1946). — Red fluorescence of urine in Wood's Light as aid in office diagnosis of porphyria. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **61**, 853 (1950). — Porphyrins, porphyria and porphyria. *A.M.A. Arch. Derm.* **74**, 33 (1956). — ZELIGMAN, I., and M. BAUM: Porphyric bullous dermatosis. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* **58**, 357 (1948). — ZUELZER, W. W., u. E. KAPLAN: Persönliche Mitteilung, zit. von WATSON 1954.

G. Ablagerung von Hämosiderin: Hämochromatose (S. 221)

- ADAMS, W. S., A. LESLIE and M. H. LEVIN: The dermal loss of iron. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **74**, 46 (1950). — ALPER, T., D. V. SAVAGE and T. H. BOTHWELL: Radioiron studies in a case of hemochromatosis. *J. Lab. clin. Med.* **37**, 665 (1951). — ALTHAUSEN, T. L., R. K. DOIG, S. WEIDEN, R. MOTTERAM, C. N. TURNER and A. MOORE: Hemochromatosis. *A.M.A.*

Arch. intern. Med. 88, 553 (1951). — AUFDERHEIDE, A. C., H. L. HORNS and R. J. GOLDISH: Secondary hemochromatosis. I. Transfusion (exogenous) hemochromatosis. Blood 8, 824 (1953).

BEYERS, M. R., and S. E. GITLOW: Metabolism of iron in hemochromatosis. Amer. J. clin. Path. 21, 349 (1951). — BOMFORD, R. R., and C. P. RHOADS: Refractory anaemia. I. Clinical and pathological aspects. Quart. J. Med. 10, 175 (1941). — BORK, K.: Zur Lehre von der allgemeinen Hämochromatose. Virchows Arch. path. Anat. 269, 178 (1928). — BUTT, H. R., u. R. M. WILDER: Hemochromatosis. Arch. Path. (Chicago) 26, 262 (1938).

Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 38512. New Engl. J. Med. 247, 992 (1952). — CHODOS, R. G., and J. F. ROSS: Absorption of radioactive iron in normal, anemic and hemochromatotic subjects. Amer. J. Med. 14, 499 (1953). — COPP, D. H., and D. M. GREENBERG: A tracer study of iron metabolism with radioactive iron. I. Methods, absorption and excretion of iron. J. biol. Chem. 164, 377 (1946). — CURRIN, J. F.: Occurrence of secondary hemochromatosis in patient with thalassemia major. Arch. intern. Med. 93, 781 (1954).

DAVIS jr., W. D., and W. R. ARROWSMITH: The effect of repeated bleeding in hemochromatosis. J. Lab. clin. Med. 36, 814 (1950). — The treatment of hemochromatosis by massive venesection. Ann. intern. Med. 39, 722 (1953). — DEBRÉ, R., G. SCHAPIRA, J. C. DREYFUS et F. SCHAPIRA: Métabolisme du fer chez les descendants de malades atteints de cirrhose bronzée. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 68, 665 (1952). — DRABKIN, D. L.: Metabolism of hemin chromoproteins. Physiol. Rev. 31, 345 (1951). — DUBACH, R., S. T. E. CALLENDER and C. V. MOORE: Studies in iron transportation and metabolism. VI. Absorption of radioactive iron in patients with fever and with anemias of varied etiology. Blood 3, 526 (1948).

EISENMENGER, W. J.: Diskussion zu A. A. FISHER, Hemochromatosis. A.M.A. Arch. Derm. Syph. 66, 127 (1952). — ELLIS, J. T., I. SCHULMAN and C. H. SMITH: Generalized siderosis with fibrosis of liver and pancreas, in Cooley's (Mediterranean) anemia. Amer. J. Path. 30, 287 (1954).

FINCH, C. A.: Iron metabolism in hemochromatosis. J. clin. Invest. 28, 780 (1949). — FINCH, C. A., M. HEGSTED, T. D. KINNEY, E. D. THOMAS, C. E. RATH, D. HASKINS, S. FINCH and R. G. FLUHARTY: Iron metabolism. Pathophysiology of iron storage. Blood 5, 983 (1950). — FINCH, S. C., and C. A. FINCH: Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. Medicine (Baltimore) 34, 381 (1955).

GOLDISH, R. J., and A. C. AUFDERHEIDE: Secondary hemochromatosis. II. Report of a case not attributable to blood transfusions. Blood 8, 837 (1953). — GRANICK, S.: Ferritin. J. biol. Chem. 164, 737 (1946). — Iron metabolism and hemochromatosis. Bull. N.Y. Acad. Med. 25, 403 (1949). — Iron metabolism. Bull. N.Y. Acad. Med. 30, 81 (1954).

HAHN, P. F., W. F. BALE, J. F. ROSS, W. M. BALFOUR and G. H. WHIPPLE: Radioactive iron absorption by gastro-intestinal tract. J. exp. Med. 78, 169 (1943). — HALL, T.: In der Diskussion zu Case Record of the Massachusetts General Hospital, Case 38512. New Engl. J. Med. 247, 992 (1952). — HASKINS, D., A. R. STEVENS jr., S. FINCH and C. A. FINCH: Iron metabolism. Iron stores in man as measured by phlebotomy. J. clin. Invest. 31, 543 (1952). — HEDINGER, C.: Zur Pathologie der Hämochromatose. Hämochromatose als Syndrom. Helv. med. Acta 20, suppl. 32 (1953). — HELMEYER, L.: Die Hämochromatose: Klinik, Eisenstoffwechsel und Pathogenese. Acta haemat. (Basel) 11, 137 (1954). — Neuere Ergebnisse der Eisenstoffwechselforschung bei der Hämochromatose. Dtsch. med. Wschr. 79, 280 (1954). — HELLIER, F. F.: The nature and causation of the skin pigmentation in haemochromatosis. Brit. J. Derm. 47, 1 (1935). — HOUSTON, J. C.: Phlebotomy for haemochromatosis. Effect of removing 52 pints of blood in sixteen months. Lancet 264, 766 (1953). — HOUSTON, J. C., and R. H. S. THOMPSON: The diagnostic value of serum iron studies in haemochromatosis: Observations on seven patients. Quart. J. Med. 21, 215 (1952). — HOWARD, R. B., W. M. BALFOUR and R. CULLEN: Extreme hyperferremia in two instances of hemochromatosis with notes on the treatment of one patient by means of repeated venesection. J. Lab. clin. Med. 43, 848 (1954). — HOWELL, J., and J. P. WYATT: Development of pigmentary cirrhosis in Cooley's anemia. Arch. Path. (Chicago) 55, 423 (1953).

JEGHERS, H.: Pigmentation of the skin. New Engl. J. Med. 231, 181 (1944). — JOHN, H. J.: Hemochromatosis without pigmentation of the skin. J. Amer. med. Ass. 112, 2272 (1939).

KAUFMANN, E.: Hämochromatose. In Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. IV/2, S. 1112. Berlin: Springer 1933.

LAWRENCE, R. D.: Haemochromatosis in three families and in a woman. Lancet 1949I, 736. — LÖHR, K., u. H. REINWEIN: Konkordantes Auftreten von Lebercirrhose und Diabetes mellitus (Hämochromatose) bei eineigen Zwillingen. Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 53 (1952).

MAGNUSON, H. J., and B. O. RAULSTON: The iron content of the skin in hemochromatosis. Ann. intern. Med. 16, 687 (1942). — McCANCE, R. A., and E. M. WIDDOWSON: The absorption and excretion of iron following oral and intravenous administration. J. Physiol. (Lond.)

94, 148 (1938). — MONTGOMERY, H., and P. A. O'LEARY: Pigmentation of the skin in Addison's disease, acanthosis nigricans and hemochromatosis. Arch. Derm. Syph. (Chicago) 21, 970 (1950). — MUIRHEAD, E. E., G. CRASS, F. JONES and J. M. HILL: Iron overload (hemosiderosis) aggravated by blood transfusions. Arch. intern. Med. 83, 477 (1949).

NORRIS, R. P., and F. J. McEWEN: Exogenous hemochromatosis following multiple blood transfusions. J. Amer. med. Ass. 143, 740 (1950).

PETERSON, R. E., and R. H. ETINGER: Radioactive iron absorption in siderosis (hemochromatosis) of the liver. Amer. J. Med. 15, 518 (1953). — PIRART, J., et J. FRANKEN: Traitement de l'hémochromatose par la testosterone; étude biologique de 9 cas. Sem. Hôp. Paris 29, 2448 (1953).

RATH, C. E., and C. A. FINCH: Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XXXVIII. Serum iron transport. Measurement of iron-binding capacity of serum in man. J. clin. Invest. 28, 79 (1949). — ROBERT, P., u. H. ZÜRCHER: Pigmentstudien. I. Mitteilung. Über den Einfluß von Schwermetallverbindungen, Hämin, Vitaminen, Aminosäuren, mikrobiellen Toxinen, Hormonen und weiteren Stoffen auf die Dopamelaninbildung in vitro und die Pigmentbildung in vivo. Dermatologica (Basel) 100, 217 (1950). — ROGERS, W. F.: Familial hemochromatosis: with comments on adrenal function in hemochromatosis. Amer. J. med. Sci. 220, 530 (1950).

SCHWARTZ, S. O., and S. A. BLUMENTHAL: Exogenous hemochromatosis resulting from blood transfusions. Blood 3, 617 (1948). — SHELDON, J. H.: Haemochromatosis. London: Oxford University Press 1935. — SHELLEY, W. B., and H. J. HURLEY: The physiology of the human axillary apocrine sweat gland. J. invest. Derm. 20, 285 (1953). — SOLTERMANN, W.: Die Bedeutung des Eisennachweises in der Haut für die Diagnose einer Hämochromatose unter besonderer Berücksichtigung der Axillargegend und der apokrinen Schweißdrüsen. Dermatologica (Basel) 112, 335 (1956). — STAUFFER, M. H., H. R. BUTT and M. B. DOCKERTY: Hemochromatosis: clinical features and methods of diagnosis in 27 cases. Gastroenterology 27, 31 (1954). — SURGENOR, D. M., B. A. KOEHLIN and L. E. STRONG: Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XXXVII. The metal-combining globulin of human plasma. J. clin. Invest. 28, 73 (1949).

WALLERSTEIN, R. O., and S. L. ROBBINS: Hemochromatosis after prolonged oral iron therapy in a patient with chronic hemolytic anemia. Amer. J. Med. 14, 256 (1953). — WARREN, S., and W. L. DRAKE: Primary carcinoma of the liver in hemochromatosis. Amer. J. Path. 27, 573 (1951). — WARTHIN, T. A., E. W. PETERSON and J. H. BARR jr.: The treatment of idiopathic hemochromatosis by repeated phlebotomy. Ann. intern. Med. 38, 1066 (1953). — WENDEROTH, H.: Kritische Betrachtungen über das Hämochromatoseproblem. Dtsch. med. Wschr. 79, 572 (1954). — WYATT, J. P., H. R. MIGHTON and V. MORAGUES: Transfusional siderosis. Amer. J. Path. 26, 883 (1950).

ZELTMACHER, K., and M. BEVANS: Aplastic anemia and its association with hemochromatosis. Arch. intern. Med. 75, 395 (1945).

H. Carotinosis (Carotinämie, Aurantiasis cutis, Xanthosis) (S. 232)

ALMOND, S., and R. F. L. LOGAN: Carotinaemia. Brit. med. J. 1942II, 239. — ARNRICH, L.: The effect of hypothyroidism on the metabolism of carotene in dogs. J. Nutr. 56, 35 (1955). — AUCKLAND, G.: A case of carotinaemia. Brit. med. J. 1952II, 267.

BOECK, W. C., and W. M. YATER: Xanthemia and xanthosis (carotinemia): a clinical study. J. Lab. clin. Med. 14, 1129 (1929). — BOMFORD, R.: Anaemia in myxoedema: and the role of the thyroid gland in erythropoiesis. Quart. J. Med. 7, 495 (1938). — BRANDALEONE, H., and E. P. RALLI: Fasting blood carotene level in normal and diabetic individuals. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 32, 200 (1934).

CLAUSEN, S. W., and A. B. MCCOORD: The carotinoids and vitamin A of the blood. J. Pediat. 13, 635 (1938). — COHEN of BIRKENHEAD, THE LORD: Observations on carotenemia. Ann. intern. Med. 48, 219 (1958).

EDSALL, J. T.: The plasma proteins and their fractionation. Advanc. Protein Chem. 3, 383 (1947). — EDWARDS, E. A., and S. Q. DUNTLEY: The pigments and color of living human skin. Amer. J. Anat. 65, 1 (1939). — ESCAMILLA, R. F.: Carotinemia in myxedema. Explanation of the typical slightly icteric tint. J. clin. Endocr. 2, 33 (1942). — ESCAMILLA, R. F., H. LISSER and H. C. SHEPARDSON: Internal myxedema; report of a case showing ascites, cardiac, intestinal and bladder atony, menorrhagia, secondary anemia and associated carotinemia. Ann. intern. Med. 9, 297 (1935).

FASOLD, H., u. E. R. HEIDEMANN: Über die Gelbfärbung der Milch thyreopriver Ziegen. Z. ges. exp. Med. 92, 53 (1934).

GREENE, C. H., and L. M. BLACKFORD: Carotinemia. Med. Clin. N. Amer. 10, 733 (1926).

JEGHERS, H.: Skin changes of nutritional origin. New Engl. J. Med. 228, 678 (1943). — JOSEPHS, H. W.: Studies in vitamin A. Relation of vitamin A and carotene to serum lipids.

Bull. Johns Hopk. Hosp. **65**, 112 (1939). — Studies on vitamin A. Vitamin A and total lipid of the serum in pneumonia. Amer. J. Dis. Child. **65**, 712 (1943). — Hypervitaminosis A and carotenemia. Amer. J. Dis. Child **67**, 33 (1944). — The carotenemia of hypothyroidism. J. Pediat. **41**, 784 (1952).

KAUFMANN, E.: Aurantiasis cutis (Baelz). In: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, herausgeg. von J. JADASSOHN, Bd. IV/2, S. 1090. Berlin: Springer 1933.

MANDELBAUM, T., S. CANDEL and S. MILLMAN: Hypothyroidism, hyperlipemia and carotenemia. J. clin. Endocr. **2**, 465 (1942). — MARCHIONINI, A., u. C. PATEL: Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Vitamin A- und Carotingehalt des menschlichen Blutserums bei Hautkrankheiten. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **175**, 419 (1937). — MOORE, T.: Vitamin A reserves of human liver in health and disease with special reference to scope of vitamin A as an anti-infective agent. Lancet **1932**, 669. — MORTON, R. A., and T. W. GOODWIN: Carotenoids and vitamin A. Brit. med. Bull. **12**, 37 (1956).

PALMER, L. S.: The chemistry of vitamin A and substances having a vitamin A effect. J. Amer. med. Ass. **110**, 1748 (1938). — PARIENTE, A. C., C. H. PRESENT and E. P. RALLI: A case of carotinemia and diabetes mellitus with necropsy report and analyses of liver for carotene, vitamin A, total fat and cholesterol. Amer. J. Med. Sci. **192**, 365 (1936).

RABINOWITZ, I. M.: Carotinaemia and diabetes. Canad. med. Ass. J. **18**, 527 (1928). — Carotinemia and diabetes. II. The relationship between the sugar, cholesterol and carotin contents of blood plasma. Arch. intern. Med. **45**, 586 (1930). — RALLI, E. P., H. BRANDALEONE and T. MANDELBAUM: Studies on the effect of the administration of carotene and vitamin A in patients with diabetes mellitus. J. Lab. clin. Med. **20**, 1266 (1935). — RALLI, E. P., A. C. PARIENTE, H. BRANDALEONE and S. DAVIDSON: Effect of carotene and vitamin A on patients with diabetes mellitus. J. Amer. med. Ass. **106**, 1975 (1936). — REICH, P., H. SHWACHMAN and J. M. CRAIG: Lycoponia, a variant of carotenemia. New Engl. J. Med. **262**, 263 (1960). — ROSENBERG, A., and A. E. SOBEL: In vitro conversion of carotene to vitamin A in the isolated small intestine of the rat. Arch. Biochem. **44**, 320 (1953).

STANNUS, H. S.: Hyperlipochromia (carotinaemia: xanthosis cutis). Internat. Clin., 39. ser. **1**, 146 (1929). — STEPP, W., u. H. WENDT: Einige Beobachtungen über das Verhältnis von Carotin zu Vitamin A im menschlichen Blutserum. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 640 (1937). — STUECK, G. A., G. FLAUM and E. P. RALLI: The serum carotene in diabetic patients. J. Amer. med. Ass. **109**, 343 (1937).

THOMSON, J. G.: Über Lipochrome im menschlichen Körper. Z. ges. exp. Med. **92**, 692 (1934).

WENDT, H.: Über Veränderungen im Karotin-Vitamin-A-Haushalt beim Myxödem und bei Kretins. Münch. med. Wschr. **82**, 1679 (1935). — WHITE, F. D., and E. M. GORDON: Estimation of serum carotene. J. Lab. clin. Med. **17**, 53 (1931). — WOLFF, L. K.: On quantity of vitamin A present in human liver. Lancet **123**, 617 (1932).