Ueber Hautveränderungen beim Diabète broncé.¹⁾

Von Privatdozent Dr. Julius Heller in Charlottenburg-Berlin.

Nachdem Quincke 1877 auf eine von ihm als Siderosis bezeichnete Eisenablagerung in den Organen Diabetischer (Leber, Milz, Pankreas, Knochenmark, Herzmuskel, seröse Häute, Intima der Arterien etc.) aufmerksam gemacht hatte, haben Hanot, Chauffard, Brault, Gaillard u. a. der bei dieser Hämosiderosis vorkommenden Pigmentierung der Haut besondere Aufmerksamkeit gewidmet und einschlägige Krankenbeobachtungen unter dem Namen „Diabète broncé“ beschrieben. Die Aehnlichkeit der Hautfärbung mit der Hautpigmentierung beim Morbus Addisonii hat wohl die Nomenklatur beeinflusst. Trotz der noch im Steigen begriffenen Häufigkeit der Zuckerkrankheit, ist der Diabète broncé sehr selten. Aerzte, die gerade auf diesem Gebiete über große Erfahrungen verfügen, erinnern sich nicht, typische Fälle gesehen zu haben. In der Literatur fand ich nur 32 charakteristische Fälle, 10 weitere, gewöhnlich zitierte zeigten nur Pigmentierung der inneren Organe, aber nicht der Haut. Einige weitere Fälle konnte ich nicht auffinden. Anatomische Untersuchungen der Haut sind bisher nur von Mossé und Daunic, sowie von Anschütz und Fletcher gemacht und in recht knapper Form veröffentlicht. Anschütz hat eine große Studie über den Diabète broncé publiziert.

Es erscheint daher die Publikation ausgedehnterer Untersuchungen über die Hautpigmentierungen gerechtfertigt, zumal da es sich um einen Fall handelt, dessen gesundheitliche Schicksale im Gegensatz zu allen anderen Publikationen 20 Jahre hindurch verfolgt werden konnten und der in vielen Beziehungen von dem gewöhnlichen Typus abweicht.

Der Patient war ein sehr kräftiger und gesunder Mann, dessen Leben ohne größere körperliche oder geistige Anstrengung ruhig verfloß. Nachdem er bereits im 40. Lebensjahr seine Tätigkeit als Kaufmann aufgegeben hatte, zeigten sich im 42. Jahre Symptome von Diabetes. Der Zuckergehalt erreichte im Laufe der Jahre 6—8%, gelegentlich traten Harngriesausscheidungen auf. Azeton²⁾ wurde nur sub finem vitae beobachtet. Sorgfältige Pflege, ärztliche Ueberwachung, jährlicher Kurgebrauch in Karlsbad, beeinflussten zweifellos günstig den Krankheitsverlauf. Erst im 70. Lebensjahr des Patienten traten Symptome von diabetischer Neuritis mehr in den Vordergrund. (Schmerzen, Ameisenkriechen, Unsicherheit beim Gehen etc.) Im 73. Lebensjahr entwickelte sich eine Gangraena diabetica der linken großen Zehe, die vorschritt und die Amputation der Extremität im Oberschenkel erforderlich machte. Drei Tage nach der Operation trat der Tod im Coma ein. Bis zu dem Operationstage war das Allgemeinbefinden des Patienten sehr gut; insbesondere arbeiteten die Verdauungsorgane so tadellos, daß der Kranke die schwersten Speisen (Hummermajonnaise etc.) ohne Nachteile vertrug. Zeichen von Icterus bestanden nicht; Leber und Milz waren nach der Untersuchung des Hausarztes (Dr. Bernhard Meyer) nicht vergrößert. Die geistigen Funktionen waren bis zur Operation trotz monatelang fortdauernd gegebener höchster Morphinumdosens (wegen der unerträglichen Schmerzen in dem erkrankten Gliede) durchaus intakt. Die etwas detaillierte Schilderung soll die ohne Sektion allerdings nicht sicher gestellte Annahme stützen, daß eine schwere Erkrankung der inneren Organe, insbesondere der großen Unterleibsdrüsen, nicht bestanden hat.

Seit etwa 20 Jahren fiel der Umgebung des Patienten eine dunkle Färbung der Haut der Wangen auf, die sich von den Nasolabialfalten bis zu den Augenlidern, letztere mitergreifend, und bis zum Beginne des Backenbarts erstreckte. Sie nahm ungefähr die Hautpartien ein, die bei der typischen Schmetterlingsfigur des Lupus erythematosus zu erkranken pflegen. Die Färbung muß sich in kurzer Zeit gebildet haben, wenigstens waren die Angehörigen über die Entwicklung dieser Pigmentierung erstaunt. Die Färbung war an einzelnen Stellen und zu manchen Zeiten sehr intensiv, sie schwankte im Farbenton von bleigrau bis grau-bronzefarben. Bei Aufregungszuständen und bei Störungen des Allgemeinbefindens trat die Färbung mehr hervor; ein Verhältnis zur Intensität der Zuckerausscheidung bestand nicht. In den letzten Lebensjahren des Patienten, mit der zunehmenden Greisenabmagerung, wurde die Pigmentierung weniger deutlich, sie blieb aber stets so gut sichtbar, daß vielen Laien die eigentümliche Färbung bei dem ersten Anblick des Patienten auffiel. Andere Stellen des Körpers zeigten diese Pigmentierung nicht.

Es sei noch hervorgehoben, daß die Färbung durch die grauschwärzliche Beimischung sich deutlich von der normalen Pigmentierung des brünetten Mannes unterschied. Blutungen in die Haut

1) Vortrag im Verein für Innere Medizin in Berlin am 6. Mai 1907. — 2) Der Patient war ein mir verwandter Herr, dessen eigentlicher Hausarzt ich nicht war. Manche Lücken meiner Beobachtung erklären sich durch diese Tatsache.

oder in andere Organe wurden nie beobachtet; Pruritus irgendwelcher Art bestand nicht. Arsen ist nie ordiniert worden.

Eine Sektion konnte aus äußeren Gründen nicht stattfinden. Ich erhielt nur die Erlaubnis zur Untersuchung der Haut.

Die mikroskopische Untersuchung geschah an kleinen Hautstücken der rechten und linken Nasolabialgegend, die an der Leiche noch so tief pigmentiert aussahen, daß der Leichenwärter sie für Totenflecke hielt, obwohl doch gerade an diesen, bei der Leiche am meisten elevierten Stellen Totenflecke kaum vorkommen. Leider war durch eine Verkettung ungünstiger äußerer Umstände die Entnahme erst drei Tage nach dem Tode möglich. Bei der ungewöhnlich hohen Junitemperatur waren schon postmortale Veränderungen eingetreten, die in einer Verschlechterung der Kernfärbung sich darstellten.

Die Untersuchung geschah nach Härtung in Alkohol und Formalin und nach Einbettung (Azetonmethode) in Paraffin. Die Schnitte wurden nach der empfehlenswerten Methode von Kraus mit Merckschem Eiweiß aufgeklebt.

Ueber den Befund der Haut, bis auf die Pigmentverhältnisse, kann summarisch berichtet werden. Anomalien, Entzündungssymptome, Veränderungen an den Gefäßen fanden sich nicht. Erwähnenswert sind nur Umwandlung einzelner Haarbälge in Cysten¹⁾, die mit Hornmassen und Haarresten gefüllt waren. Um Kunstprodukte, hervorgerufen durch das Ausfallen der Haarschaft- und Haarscheidenquerschnitte, handelt es sich nicht, da man gelegentlich die Haarcysten ganz mit Hornmassen und Detritus angefüllt findet. Recht häufig sieht man auch die Follikelöffnungen an großen, mit Hornmassen erfüllten Trichtern erweitert. Ich glaube nicht, daß diese bei vielen Dermatosen (Lupus erythematosus, Pityriasis pilaris rubra, Lichen ruber planus et verrucosus) beobachteten Bildungen in Beziehung zur Hauptkrankung stehen. Zweifelhaft ist es, ob die Veränderung in der Tinktionsfähigkeit der elastischen Fasern mit dem Diabetes in Beziehung steht, als Altersveränderung aufzufassen oder endlich als Leichenerscheinung zu betrachten ist. Bei Färbungen mit Orcein und mit der Weigertschen Elasticatinktion findet man die Fasern eigentümlich gequollen. Ganze Massen nehmen die charakteristische Färbung an, geben aber nicht die bekannten, bis in die feinsten Ausläufer distinkt erscheinenden Netze, sondern unentwirrbare Knäule durcheinander geflochtener, unregelmäßig gequollener Fasern. Eine Umwandlung des Elastins in Elacin hat nicht stattgefunden; bei Verwendung der Unnaschen Färbung (Orcein - polychromes - Methylenblau - Orangetannin) erscheinen die Fasern nicht blau. Gefrierschnitte der Formalpräparate (die also nicht die Wärmebehandlung der Paraffineinbettung durchgemacht haben), zeigen im Gebiet des von Haaren durchsetzten Teiles der Haut Quellungserscheinungen der elastischen Fasern, während in den tieferen Schichten der Haut und Subcutis deutliche, färbbare Fasern hervortreten.

Interesse verdient noch das Verhalten der Hautgefäße. Die kleinsten Gefäße zeigten natürlich eine ziemlich starke Füllung (Tod im Coma); eine perivaskuläre Infiltration bestand nicht. Auf dem Querschnitt eines zufällig getroffenen, größeren Hautgefäßes war das elastische Faserwerk deutlich erkennbar. An einer Stelle hatte das Gewebe den Farbstoff (Orcein) so intensiv und so diffus angenommen, daß ich an Präparate denken mußte, die ich bei Untersuchungen über die Hautveränderungen bei diabetischer Gangrän erhalten hatte. Lange bevor Atheromatose des Gefäßes mikroskopisch wahrnehmbar ist, beobachtet man Mängel der distinkten Färbbarkeit des elastischen Gewebes.

Das Hauptinteresse knüpft sich an das Verhalten des Pigmentes. Es stellt sich als gelb-braune, feinkörnige Substanz dar, die zweifellos an Zellen gebunden ist, wenigstens erkennt man fast stets unter den bedeckenden Pigmentkörnern bei entsprechender Färbung einen Zellkern. Die Eisenreaktion (Perls) gab kein Resultat. Das Pigment liegt meist in der Basalschicht des Rete. Man darf sich nicht vorstellen, daß in der Basalschicht sich eine pigmentierte Zelle neben die andere reiht; die Pigmentkörnerzüge verlaufen vielmehr meist in den Interzellularräumen. Wird zufällig ein Abschnitt des Rete schräg zur Oberfläche getroffen, so tritt geradezu ein Netzwerk von Pigmentkörnerzügen uns entgegen. Neben diesen Körnern scheint aber noch eine diffuse Gelbfärbung der Zellen der Basalschicht vorhanden zu sein; wenigstens gelang es mir auch in sehr dünnen Schichten nicht, die gelbe Tönung der Zellen in einzelne Körner aufzulösen. Sehr interessant ist der Gegensatz zur Negerhaut. Die Pigmentierung beschränkt sich nicht auf die Basalschicht des Rete, sie geht in schnell abnehmender Intensität, aber in sonst gleicher Weise (d. h. Körnerzüge und diffuse Färbung), auf die folgenden 2—3 Zellagen des Rete Malpighi über.

Die übrigen Pigmentanhäufungen liegen in der subepithelialen Schicht des Corium. Ein Unterschied in der Intensität der Pigmen-

tierung der Papillen und der unter den Retezapfen gelegenen Cutispartie besteht nicht. Vom Stratum corneum an gemessen, erstreckt sich die pigmenthaltende Zone etwa 0,15 mm in die Tiefe. Hier sieht man Pigmentanhäufungen, die entweder völlig die Form der Bindegewebszellen bewahrt haben und in einem Bindegewebszug, zu mehreren hintereinander angeordnet, dem Verlauf eines Bindegewebsbündels folgen oder unregelmäßige Haufen darstellen, die nur wenig noch an eine bekannte Zellform erinnern. Die Länge dieser Pigmentzellen ist ungefähr 35 μ , ihre Breite ist der Länge gleich oder geht bis auf etwa $\frac{1}{4}$ der Länge herab. Die Pigmentierung besteht aus ganz kleinen, regelmäßig geformten, runden Körnchen; die dunklere Tönung des Pigmentes wird durch engeres Aneinanderliegen und dichteres Uebereinanderliegen der Körnchen bedingt.

Größere Schollen, unregelmäßige Pigmentierungen, besondere Bevorzugung der Umgebung der Gefäße als Lokalisationsart für die Pigmentzellen, Reste abgelaufener und resorbierter Blutungen wurden nicht festgestellt.

In der Tiefe des Gewebes wurden besonders in ungefärbten Präparaten gelegentlich Inseln von auffällig vielen pigmentierten Zellen gefunden. Es ließ sich aber zeigen, daß es sich um vermehrte Pigmentansammlungen in Haarpapillen und Haarwurzelscheiden handelt. Da die Haarpapille nur eine in die Tiefe der Haut versetzte Hautpapille ist, hat die Ansammlung von Pigmentzellen an dieser Stelle nichts Auffälliges.

Kurz sei auf das Verhalten des Pigmentes zum Wasserstoffsuperoxyd eingegangen. Nach 24 stündigem und 48 stündigem Aufenthalt im Wasserstoffsuperoxyd sah man noch deutlich das Pigment in den Zellen der Cutis; dagegen war die Pigmentierung der Zelle des Rete viel schwächer geworden; insbesondere war die diffuse, d. h. nichtgekörnte Pigmentierung verschwunden. Bei der Untersuchung des Tierpigmentes habe ich häufig Auflösung sonst undifferenzierbarer Pigmentmassen durch Aufenthalt der Schnitte in Merckschen H_2O_2 im Brutschrank für 24—48 Stunden erzielt. Leider greift die Methode die Schnitte so an, daß sie in Stücke zerfallen. In diesem Falle war von dieser Methode kein weiterer Aufschluß zu erwarten.

Angaben über das Verhalten des Hautpigmentes finden sich bei Mossé und Daunic, Anschütz und Fletcher. Mossé und Daunic untersuchten Haut vom Bein und Fingerenden. In der Cutis fand sich das Pigment vielfach in feinen Arterienarten, in Form kleiner, gelblicher Schollen. Eine Vollstopfung der Gefäße, die die Durchgängigkeit aufgehoben hätte, war nicht zu konstatieren, wohl aber gelegentlich Erweiterung der kleinen Gefäßäste. Im Rete fand sich am meisten Pigment in der Basalschicht, keins in den höheren Zellagern.

Eine Beziehung des Pigmentes zu den Gefäßen konnte ich in meinem Falle nicht feststellen.

Anschütz fand Pigment nur in der untersten Schicht des Rete in feinen Körnern intracellular am unteren Pol des Kernes. Die Papillen der Cutis enthalten gelbbraunes, grobkörniges Pigment, welches im Bindegewebe und in Endothelzellen der Capillaren gelegen ist. Sehr viel Pigment liegt stets in der Umgebung der Schweißdrüsen und kleinen Gefäße, sowie (feinkörnig) in den Epithelien der Schweißdrüsen. Dem Drüsenschlauch haften zahlreiche grobe, braungelbe Pigmentklümpchen an. Außerdem finden sich große, runde Pigmentkugeln, die oft Bindegewebspalten ausfüllen. Bei Anwendung der Hämosiderinreaktion mit Ferrocyanalkali-Salzsäure wird die Cutis blau gefärbt, die Epidermis bleibt unverändert. Als eisenfrei erweist sich das Pigment der Basalschicht und der Schweißdrüsenepithelien, sowie das in den Wänden größerer Arterien liegende Pigment.

In meinem Falle versagte, wie erwähnt, die Eisenreaktion überhaupt. Ich werde später zeigen, daß das Pigment wahrscheinlich durch Altersmetamorphose sein nachweisbares Eisen verloren hat. Fletcher fand das Pigment vorwiegend in der Epidermis und in den Epithelzellen der Schweißdrüsen und Schweißdrüsenausführungsgänge. Ihm gelang gleichfalls die Eisenreaktion.

Um die Befunde in meinem Falle richtig zu beurteilen, möchte ich aus den tatsächlichen Angaben über die bisher vorliegenden Fälle von Diabète broncé das klinische Bild zeichnen.

Von den 42 von mir analysierten Fällen betrifft nur einer (Murri) eine 59 jährige Frau; die übrigen Patienten sind Männer im Alter von 30—73 Jahren. 1 war 30 Jahr (Massary et Poitier), 13 waren 35—45, 9 46—55, 7 56—65, 1 73 Jahr. Der letzte Fall ist der von mir beschriebene. Der Beginn der Erkrankung fällt aber sicher in den Anfang der fünfziger Jahre des Kranken. Der Beruf spielt keine Rolle; die Kranken waren Diener, Arbeiter, Schneider, Schlosser, Köche, Zimmermann, Omnibusschaffner, Agenten, Rentiers, Arzt.

In der Anamnese interessiert besonders (der Lebercirrhosen halber) das Vorkommen von Alkoholismus (und Lues). Während vier-

1) Einzelne dieser Cysten sind so groß, daß man sie in den Schnitten makroskopisch erkennen kann!

zehn Autoren (Mossé et Daunic, De Massary, Palma, Barth, Marie, Anschütz, Wille, Kretz u. a.) Alkoholismus feststellten, schließen sechs (Hanot et Schachmann, Hermandes-Gonzalès, Hanot et Chauffard, Heller) die Aetiologie aus. Lues ist nur als möglicherweise vorhanden von Barth erwähnt. Bleivergiftung beobachtete Jeanselme. Harnsäurediathese stellten nur Strauss und Heller fest. Sonst sind in den Krankengeschichten einerseits andere, mit der Grundkrankheit nicht in Verbindung stehende Affektionen (Pneumonien, Influenza, Malaria, andererseits diabetische Symptome, Ekzeme, Ausfallen der Zähne, Ischias) erwähnt. Auf die Störungen des Verdauungsapparates muß besonders eingegangen werden.

Selbstverständlich litten alle Kranken an Diabetes mellitus. Fast stets war der Zuckergehalt des Harns sehr stark: 6,8%, 4%, 5,5%, 2,5%, 4%, 3,9%, 5%, 7,0%, 1,8%, 1,5%, 4,8%, 8,5%, 8%, 5%, also im Mittel 4,7%. Die täglich entleerte Harnmenge wird auf 7,6, 5,0, 5,0, 2,5, 4,0, 1,5, 3,6, 6; also im Mittel auf 4,5 Liter angegeben. Die Zahlen beweisen nur, daß die Hauptpigmentierung vorwiegend mit starker Zuckerausscheidung und starker Polyurie vergesellschaftet ist. In einem Falle Letulle soll der Harn kurz vor dem Tode frei von Zucker und Eiweiß gewesen sein, während die 7 und 9 Liter durch Punktion entleerte Ascitesflüssigkeit 9,1425% (?) Glycose enthalten hat. Intermittierende Glycosurie sah Anschütz, längerer Verschwinden des Zuckers Hermandes Gonzalès. Der Kranke litt seit zwei Jahren an Diabetes mellitus. Der Gehalt des Harns an Aceton (Palma, Parker, Fletcher, Heller), größeren Mengen von Gallenfarbstoffen (Strauss, Palma) ist ohne Bedeutung.

In den meisten Fällen war der Diabetes bereits festgestellt, als die Hauptpigmentierung auftrat. Nur in den Fällen von Anschütz, Ubert, Hyss soll die Melanodermie vor dem Diabetes, d. h. wohl vor der Konstatierung des Diabetes, bestanden haben. In einem Falle (Marie) wurde sie gleichzeitig mit der Zuckerausscheidung entdeckt; in Strauss' Beobachtung wurde sie 3 Jahr lang, in meinem eigenen etwa 15–20 Jahr lang konstatiert.

Blutungen, die ja für die Genese der Hauptpigmentierung Bedeutung haben konnten, sind selten beobachtet. Dutournier erwähnt häufiges Nasenbluten, Barth drei Tage vor dem Tode des Kranken Purpura; Hermandes Gonzalès Hämaturie und Nasenbluten.

Die Verbreitung der Hautfärbung ist verschieden. In 18 Fällen ist Färbung der ganzen Hautdecke angegeben. Einmal ist auch die Schleimhaut (Zahnfleisch) befallen, einmal (Parker) das Zahnfleisch grau gefärbt, aber nicht pigmentiert. Barth gibt Pigmentierung der Schleimhaut an, ohne genau zu lokalisieren, während bei anderen Kranken gerade die Intaktheit der Schleimhäute besonders hervorgehoben ist. Wiederholt wird die besonders dunkle Färbung des Gesichtes, der Schläfengegend und des Scrotum erwähnt (z. B. Barth), während in Murris Beobachtung von allgemeiner Hautfärbung auf die fehlende Färbung der Handteller und Fußsohlen hingewiesen wird. Auch Parker und Massary-Poitier erwähnten den Gegensatz zwischen den stark pigmentierten Dorsal- und unpigmentierten Volarflächen, während gerade die Volarflächen im Gebiete des N. ulnaris in Beatties Beobachtung stark gefärbt waren. Allein in meinem Fall beschränkte sich die Pigmentierung auf das Gesicht. Dutournier hebt allerdings auch als besonders tiefgefärbt die Haut um die Augen hervor, betont aber die allgemeine Pigmentierung seines Falles. Hyss, Beattie, Fletcher konstatieren gleichfalls starke Färbung des Gesichtes neben sonstigen Pigmentierungen.

Die Farbe der Pigmentierung wird als „erdfarben, bronzefähnlich (Hanot et Schachmann), addisonähnlich (Letulle), grauschwarz mit metallischen Reflexen (Barth), schwärzlichbraun (Palma), blauschwärzlich“ (Heller) bezeichnet. Parker spricht von einer braunen, ins gräuliche übergehenden Färbung.

Die Farbenveränderung soll in dem geheilten Falle Murris ganz geschwunden sein; Klarheit über die Zunahme der Pigmentierung, entsprechend den Fortschritten der Krankheit, ergibt sich aus den Krankengeschichten nicht; Barth glaubt an Zunahme der Färbung, Acard konstatierte vor dem Tode Abnahme der Intensität der Färbung. In meinem Falle wurde ein Wechsel der Färbungsintensität durch den Wechsel des Allgemeinbefindens vorgetäuscht; Aufregungen, schlechtes Befinden (Blässe des Gesichtes), ließen die Pigmentierung mehr hervortreten. Im hohen Alter des Kranken schien die Färbung (Greisenatrophie der Haut) weniger intensiv.

Bei Beginn der Beobachtung des Diabète broncé wurden meist Verdauungsstörungen festgestellt. Mossé et Daunic fanden starke Abmagerung, Schmerzen im Hypochondrium, Hermandes Gonzalès und Barth Durchfälle. Anschütz hebt die Tonfarbe der diarrhöischem Stühle hervor. Murri beobachtete Wechsel von Durchfall und Verstopfung. Direkt kachektische Zustände hoben Letulle und Marie hervor. Elfinial wurde mehr oder weniger bedeutender Ascites festgestellt. In 19 von den 32 klinisch verwertbaren Fällen von

Diabetes und Hautveränderungen, wurde Lebervergrößerung bereits klinisch festgestellt. Die Vergrößerung war in etwa der Hälfte der Fälle gering, in den übrigen bedeutend und sehr bedeutend. Von den nicht mit Hauptpigmentierung, wohl aber mit Pigmentierung der inneren Organe verlaufenen elf Fällen war in vier Lebervergrößerung festgestellt, im ersten Fall wurde atrophische Lebercirrhose gefunden. Trotz der Häufigkeit der Lebervergrößerung war nur dreimal Icterus hervorgehoben (Palma, Hanot et Chauffard und Parker). In meinem Falle war trotz auf die Frage gerichteter Aufmerksamkeit, keine Lebervergrößerung festzustellen. Der Kranke hatte für seine Jahre eine ganz vorzügliche Verdauung. Icterus ohne nachweisbare Lebervergrößerung oder Verkleinerung beschreibt Parker.

Milzvergrößerung wurde klinisch viermal beobachtet, normale Größenverhältnisse wiederholt ausdrücklich festgestellt.

Die Krankengeschichten gaben für die Pathogenese der Pigmentierung wenig Ausbeute. Hautjucken, Neuritis, Abmagerung, kachektische Zustände, Oedeme, Ascites etc., sind gewöhnliche Begleiterscheinungen des schweren Diabetes, oder von der Erkrankung der großen Unterleibsdrüsen abhängig. Die Seltenheit der Hautblutungen ist bereits hervorgehoben.

Von der Erkrankung der inneren Organe hängt auch die Prognose ab. Eine Heilung (wie lange beobachtet?) konstatierte allein Murri. Ob die Pigmentierung wirklich ganz geschwunden, oder ob nur die Symptome der Erkrankung des Digestionsapparates zurücktraten, ist aus dem Referat des Falles nicht ganz klar ersichtlich. Der Diabetes war in diesem Falle erst vor einem Jahr festgestellt. Die Fälle von Strauss, Hyss, Palma (Fall 1) sind nicht abgelaufen; in meinem Falle erfolgte der Tod im Coma nach Amputation der linken Unterextremität in der Mitte des Oberschenkels wegen Gangraena diabetica. In neun Fällen mit Hauptpigmentierung und in vier Fällen ohne Haut, aber mit Organpigmentierung, erfolgte der Tod nach verhältnismäßig kurzer Beobachtungszeit (bis $\frac{3}{4}$ Jahr).

Die Sektion wies meist erhebliche Vergrößerung der Leber nach: Es werden z. B. folgende Gewichtszahlen angegeben 1580, 1800, 2200, 2200, 1870, 2550, 1720, 2550, 2650, 2655, 2990, 3215, 3200, 3530. Durchschnitt 2300. Einige Sektionsbefunde seien in extenso angeführt. Hanot et Chauffard: Leber sehr groß, sklerosiert, Pigment in großen Zellhaufen abgelagert, scheint von den Zellen gebildet zu sein. Letulle: Leber groß, sehr hart, braunrot gefärbt; Oberfläche chagrinartig; viele oberflächlich gelegene, schwarzes Pigment enthaltende Herde. Parker: Leber groß, Oberfläche knotig; grau gefärbt; deutlich Cirrhose. Hermandes-Gonzalès: Leber sehr groß, braun, geringe Cirrhose, Kapsel schwer entfernbar. (Pigment?) Hanot et Schachmann: Leber mittelgroß, verdickt, oberflächliche Narben, starke Fettentartung der Zellen, normales Bild fast ganz geschwunden. Marie: Leber sehr fest, dicht und groß. Mossé et Daunic: Leber mittelgroß, rot, Kapsel adhärent; Sklerosierung; überall kleine, gelatinöse durchscheinende Herde, die als glycogenhaltig nachgewiesen werden. Acard fand auf der verdickten Leberkapsel weiße, knorpelharte Fibrome, sonst die typischen Symptome der hypertrophischen Cirrhose. Massary und Poitier heben die braungrüne Farbe der gewaltig vergrößerten Leber hervor. Anschütz beschreibt die Leber als gelbbraun. Eine Verkleinerung der Leber (Cirrhose) wies nur Palma nach. Auch er fand Glycogenherde. In den Fällen von Diabetes ohne Haut, aber mit Organpigmentierungen, werden dieselben Veränderungen (cirrhotische Hypertrophie (Brault et Gaillard, Letulle Fall 2, Papillon), aber auch cirrhotische Atrophie (Hanot et Schachmann) gefunden. Buß konstatierte außer cirrhotischer Atrophie einige Tuberkel.

Pigmentierung der Leber wurde ausnahmslos von allen Autoren beschrieben. Auf die spezielle Natur des Pigmentes, insbesondere auf seinen Eisengehalt, soll noch eingegangen werden.

Ebenso ist Lebercirrhose in den verschiedenen Stadien und in verschiedener Intensität ein regelmäßiger Befund. Nur in einem nicht mit Hautfärbung verlaufenen Falle Quinckes fehlt die cirrhotische Veränderung.

Besonderes Interesse verdient das Verhalten des Pankreas, weil gerade die neuesten Theorien auf pathologische Veränderungen dieses Organs basiert sind. Wir fanden in deren genauen Untersuchungsvorlagen zehnmal keine wesentlichen Veränderungen — abgesehen von der Pigmentierung — angegeben. In einem Falle Brault et Gaillard fehlte sogar die Pigmentanhäufung im Pankreas. (Pankreas normal: Frerichs II, Mossé, Quincke, Kretz, Massary et Poitier, Hanot et Chauffard, Hanot et Schachmann, Brault et Gaillard, Barth.) Atrophische, beziehungsweise sklerosierende Veränderungen konstatierten die anderen Autoren (z. B. Frerichs I, Dutournier, Buß, Papillon, Acard, Parker, Anschütz, Letulle). Hermandes stellt eine Vergrößerung des Organs und entzündliche Infiltration, also wohl das Vorstadium der Sklerose fest. Von den Fällen mit Pankreaserkrankung verliefen vier

(Quincke, Buß, Papillon) ohne Bronzefärbung der Haut, ein nur mit wenigen Worten geschilderter Fall Servaes betraf ein Pancreascarcinom.

Allerdings sind eine ganze Anzahl der Fälle von normalem Pancreasbefund aus der Zeit, in der man die Lehre von Pancreasdiabetes noch nicht kannte. Vielleicht wären bei größerer Aufmerksamkeit auf das Organ (Serienschnitte) doch noch krankhafte Prozesse erkannt worden. Immerhin sind doch einige Untersuchungen recht genau. Andererseits sind manche Fälle von Pancreassklerose aus neuester Zeit als nur sehr wenig intensiv zu bezeichnen. (Margain.)

Schließlich muß auch noch genau auf das Verhalten der Nebennieren eingegangen werden. In sechs Fällen sind keine Befunde angegeben; da es sich um sehr exakte Untersuchungen handelt, ist wohl anzunehmen, daß Pathologisches nicht zu berichten war. Acard, Hermandes, Mossé, French et Papillon, Lépine, Margain heben ausdrücklich das normale Verhalten des Organs hervor. Hermandes Gonzalès und Parker betonen die starke, über das gewöhnliche Maß hinausgehende Pigmentierung der Rinde. Dutournier konstatierte in der Wand Cysten, die mit bräunlichem Inhalt gefüllt waren. Dem letztgenannten Autor fiel, ebenso wie Massary et Poitier die reichliche Ausbildung des suprarenalen Fettgewebes an.

Die Intaktheit der Nebennieren in so vielen, gut untersuchten Fällen — die Bedeutung der pathologischen Befunde ist recht gering — steht im Einklang mit der Tatsache, daß beim Morbus Addisoni oder, präziser ausgedrückt, bei der Erkrankung der Nebennieren Diabetes nur ganz ausnahmsweise gefunden wird. In dem großen Sammelwerk über Morbus Addisoni, das G. Lewin und ich gemeinsam gemacht haben, fanden wir unter über 800 Fällen nur die Beobachtung von Nothnagel-Jaksch, nach der ein „mulattenartig“ gefärbter, 20-jähriger, an Acetonurie leidender Mann im Coma starb. Die Nebennieren waren vergrößert, die Banchganglien etwas verändert.

In den Fällen von Diabète broncé, in denen die großen Banchganglien genauer untersucht wurden, ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen. Massary et Poitier heben ausdrücklich die Intaktheit der Organe hervor. Étinger (zitiert bei Dutournier) fand das rechte Ganglion semilunare gesund.

Ueber die Befunde an den übrigen Organen kann kurz berichtet werden, da eine pathogenetische Beziehung zwischen ihnen und der Krankheit nicht angenommen wird.

Die Milz ist fast stets vergrößert, in fünf Fällen ist fibröse Sklerosierung (Parker, Acard, Letulle I und II), wiederholt (z. B. Branit et Gaillard, Letulle) die Pigmentanhäufung beschrieben.

Die Nieren sind stets sehr groß, nie aber cirrhotisch erkrankt gefunden worden. Stärkere Pigmentierungen fand allein Palma.

Pigmentierungen des Magens an der großen Kurvatur konstatierten Hanot et Chauffard, des Peritoneums: Barth, Acard, Hermandes Gonzalès und Parker, des peritonealen Blasenüberzugs Acard, des Plexus choroidens Hess und Znrhelle. Die Autoren fanden auch noch Pigment in den bronchialen Lymphdrüsen und im Knorpel.

Im Herzen wurden natürlich häufig braune Atrophie, in den Gefäßen, auch des Gehirns atheromatöse Veränderungen, in den Lungen alte käsige Herde gefunden. Da die Kranken schwere Diabetiker waren, haben die Angaben kein weiteres Interesse.

Bemerkenswert ist in Hess' und Znrhelles Fall der hohe Fettgehalt, 2,3% des Blutes gegen normal 0,75%.

Das Interesse an der Histologie der erkrankten Organe bezieht sich allein auf das Verhalten des Pigmentes. Die cirrhotischen Prozesse in Leber, Milz und Pancreas unterscheiden sich nicht von dem allgemeinen, bekannten Typus.

Die chemische Natur des Pigmentes ist vor allem von Anscher (Acard's These) studiert worden. Er unterscheidet gelbes (ockerfarbenes) und schwarzes Pigment. Das gelbe Pigment wurde durch Kochen größerer Mengen von Leber mit heißer Natronlange isoliert und als kolloidales Eisenhydrat erkannt.

Das gelbe Pigment ist in sehr viel stärkerem Maße vorhanden als das schwarze, das nur von wenigen Autoren gefunden wurde. Das schwarze Pigment gleicht dem Pigment bei der Malaria und dem Melanin. Durch Reduktion wird es entfärbt, durch Oxydation von neuem gefärbt. Ob es Eisen enthält, ist mit Sicherheit nicht zu sagen. Die mit einer kleinen Quantität angestellte Reaktion war negativ. Kocht man pigmenthaltige Organe mit Natronlange, so kann man das schwarze Pigment, im Gegensatz zum gelben, nicht ans der Lösung ansfällen.

Die Angaben über den Eisengehalt der einzelnen Organe (Acard-Lapicque) haben wohl nur wenig Bedeutung, da man ja nicht feststellen kann, woher das im ganzen Organ gefundene Eisen stammt. Man denke an den verschiedenen Blut- und Flüssigkeitsgehalt der Organe. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache wurde

auf 1000 Gewichtsteile Drüsen 13,3, auf dieselbe Menge getrockneter Drüsensubstanz 88,8 Eisen gefunden. Die Leber enthielt 11,3, die Milz 4,2, die Speicheldrüse (Parotis) 1,5, die Muskeln 0,2 Eisen. Hess und Znrhelle bestimmten den Gehalt der Leber an Eisen auf 38,7‰. Die Trockensubstanz enthält 7,1%, gegen normal 0,08% Eisen.

Sorgfältige Untersuchungen über den Eisengehalt des Pigmentes in den einzelnen Organen beim Diabète broncé machte Buss. Er bestätigte die Anschauung Martin Schmidts, daß der Eisengehalt des Pigmentes nicht von prinzipieller Bedeutung ist. In einem frühen Entwicklungsstadium enthält das Pigment Eisen, das mit den bekannten Reaktionen nachweisbar ist, während in späteren Stadien das Eisen nicht mehr zu finden ist. Dementsprechend verhalten sich die Pigmentmassen der Parenchymzellen meist eisenpositiv, während die Pigmentmassen der Muskel und Gefäße mehr eisennegativ sind. Uebergänge und Durchbrechungen dieses prinzipiellen Satzes werden aber von den Autoren selbst zugegeben.

Von den histologischen Details interessiert nur die Beobachtung Mossés und Daunicis, daß das Pigment in der Leberzelle zuerst als feiner Staub in der Nähe des Kerns auftritt und erst allmählich mehr und mehr in den Vordergrund tritt und sogar den Kern überlagert.

Dutournier und viele andere haben angenommen, daß das Auftreten des Pigmentes sich in folgender Weise erklärt. Das Hämoglobin wird durch eine unbekannte Ursache, vielleicht durch den Diabetes, aufgelöst und zum Teil in Pigment umgewandelt. Das Pigment infiltriert (?) die Drüsenzellen, die sich des Fremdkörpers zu entledigen suchen. Dabei verlieren sie ihre Funktion, werden schließlich nur noch Pigmenthaufen. Bei Gelegenheit können sie in verletzte Gefäße (passiv) hineingelangen und in andere Organe, z. B. auch in die Haut, verschleppt werden. Für die Verschleppung von Pigment in die peripherischen Organe kommen auch die Wanderzellen in Betracht. Wiederholt ist die Aufnahme von Pigment durch die Leukocyten in den erkrankten Organen festgestellt worden. So fand z. B. Kiener in den Leukocyten der Vena portarum Pigment. Margain wies Pigment im Blutserum nach.

Die Pathogenese des Diabète broncé ist noch recht dunkel, trotzdem fast alle Autoren versucht haben, besondere Hypothesen aufzustellen. Anschütz hat die Theorien zusammengestellt. Er selbst sieht in dem Diabetes die sekundäre Erkrankung, die von der Affektion, z. B. des Pancreas, abhängig sein kann. Für die Ursache der schweren Organveränderungen (Leber, Pancreas) hält er die Pigmentablagerung, die einer Hämatolyse ihre Entstehung verdankt. Die Ursache der Hämatolyse ist unbekannt. Die Zellen der Organe können unter unbekannten Einflüssen ungeheure Mengen von Blutkörperchenzerfallsprodukten aufnehmen und festhalten, bis sie selbst einer langsamen Degeneration verfallen. In den Organen, in denen diese Degeneration am ausgedehntesten auftritt, kommt es zu einer Art reaktiver Entzündung. So entstehen die Zelldegenerationen und Bindegewebswucherungen der drüsigen Organe.

Auch Beattie sieht in der „Hämachromatose“ eine bestimmte Krankheitseinheit. Er glaubt, daß aus dem Eingeweiden (Intestins), ein „toxisches Agens“ auf dem Wege der Zirkulation in die großen Unterleibsdrüsen gelangt und hier den Anstoß zur Erzeugung des Pigmentes gibt. In der weiteren Entwicklung der Theorie folgt Beattie Anschütz.

Während diese Hypothesen von einer primären Bluterkrankung ausgehen, erblickt Croftan das Wesen einer Erkrankung in einer Pancreasaffektion.

Das Pancreas erzeugt ein Ferment, das in das Blut, speziell in die Leukocyten gelangt, den Zucker des Blutes abbaut. Zweifelloos ist zu diesem Prozeß Hämoglobin erforderlich, da das Ferment in einer reinen Zuckerlösung den Zucker nicht spaltet. Erzeugt das Pancreas (infolge cirrhotischer Erkrankung) nicht mehr das Ferment, so wird der Zucker nicht mehr in niedere Produkte gespalten, das Hämoglobin in Hämatochromatin (Pigmentfarbstoff) unter Einfluß des Zuckergehaltes des Blutes umgewandelt. Ist die Leber normal, so entfernt sie das Hämatochromatin, während die Zuckerausscheidung aus dem zuckerhaltigen Blut bestehen bleibt. Die cirrhotische Leber kann das Pigment nicht mehr zerstören, es häuft sich an und bildet den Farbstoff des Diabète broncé.

Gegen diese Hypothese läßt sich einwenden, daß die Sektion nur in einem Teil der Fälle schwere Veränderungen des Pancreas nachgewiesen hat. Andererseits muß zugegeben werden, daß die Untersuchung eines Organes erst dann eine genaue wird, wenn man auf seine Bedeutung für die vorliegende Krankheit aufmerksam geworden ist.

Beide Hypothesen setzen voraus, daß Leber und Pancreas gemeinsam erkranken, ferner verlangen sie, wenn es zu einer Bronzefärbung der Haut kommt, eine diffuse, das ganze Hautorgan betreffende Pigmentierung. Mein Fall wird durch diese Erklärungsversuche nicht aufgehellt. In dieser Beobachtung bestand zweifellos

der Diabetes Jahrzehnte, bis die Pigmentierung auftrat; die Pigmentierung war ferner absolut umschrieben. Der Mangel der Eisenreaktion des Hautpigmentes beweist, daß es seit langer Zeit bereits gebildet ist. Eine schwere Erkrankung von Leber und Pancreas konnte klinisch nicht festgestellt werden und ist dem ganzen Krankheitsverlauf nach ganz unwahrscheinlich.

Aufgabe der internen Kliniker muß es bleiben, Licht in dies Dunkel zu bringen. Mein Fall scheint mir aber nach der praktischen Seite hin einige Bedeutung zu haben. Während man bisher Bronzefärbungen bei Diabetes als prognostische, fast absolut infauste Symptome auffaßte, wird man doch in Zukunft auch mit der Möglichkeit eines gutartigen Verlaufes rechnen müssen.

Literatur: 1. Hanot et Chauffard, *Revue de médecine* 1882. — 2. Letulle, *Bulletin de la société médicale des hôpitaux*. Paris 1885. — 3. Hanot et M. Schachmann, *Sur la Cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré*. *Archives de Physiologie normale et Pathologie* 1886, No. 1. — 4. Brault et Gaillard, *Cas de cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré*. *Archives générales*. Januar 1888. — 5. Palma, *Berliner klinische Wochenschrift* 1893, Bd. 21, H. 8. — 6. Mossé und Daunic, *Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire et du diabète broncé*. *Gazette hebdomadaire* 1895, No. 28. — 7. Marie, *Semaine médicale* 1895, Bd. 22, H. 5. — 8. Hanot, *Diabète broncé*. *British medical Journal*, 25. Januar 1896. — 9. Murri, *Rivista critica d. clin. méd.* 1902, No. 11 und 12. — 10. H. Strauss, *Gicht*. *Würzburger Abhandlungen* 1902. — 11. George Parker, *Case of bronced Diabetes*. *The British medical Journal*, 24. Oktober 1903, S. 1052. — 12. Croftan, *An experimental investigation into the causes and the treatment of diabetes mellitus*. *American Journal of medical sciences* 1902, Bd. 123, S. 662. — 13. Barth, *Bull. soc. anat.* 1888, zitiert bei Acard. — 14. Acard, *Contribution à l'étude des cirrhoses pigmentaires et en particulier de la cirrhose pigmentaire diabétique*. — 15. Massary et Pottier, *Bull. soc. anatom.* 26. April 1895, citiert bei Acard. — 16. Calmette, *Contribution à l'étude de la cirrhose de diabète broncé*. Thèse de Paris 1896. — 17. Dutournier, *Contribution à l'étude du diabète broncé*. Thèse de Paris 1895. — 18. Servaes, *Carcinom des Pancreas mit Neuralgia coeliaca*. *Berliner klinische Wochenschrift* 1878, S. 716. — 19. Buss, *Fall von Diabetes mellitus*. Inauguraldissertation. Göttingen 1894. — 20. v. Noorden, *Therapie des Diabetes mellitus*. — 21. Saundby, *British medical Journal* 1890, S. 1457. — 22. Troussseau: *Clinique médicale de Hôtel-Dieu*. 2. Edition S. 672. — 23. Frerichs, *Traité du diabète*. No. 27, S. 154, No. 24, S. 152. — 24. Anschütz, *Ueber den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut*. *Archiv für klinische Medizin* 1899, Bd. 62. — 25. Ubert, *Hämatochromatolyse und Pankreasatrophie*. Inauguraldissertation. Zürich 1902. — 26. James M. Beattie, *Haemochromatosis with Diabetes mellitus*. *Journal of Pathologie and Bacteriologie* 1903/1904, S. 117. — 27. Margain, *Observation d'un cas de Diabète broncé*. *Revue de médecine* 1905, Bd. 25, S. 214. — 28. Lépine, *Sidérose et Diabète*. *Lyon médical* 1903, S. 593. — 29. S. H. Molle van Choranta, *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* 1905, S. 1727. — 30. Hus und Zurhelle, *Klinische und pathologische Beiträge zum Bronzediabetes*. *Zeitschrift für klinische Medizin* 1903. — 31. Thomas B. Fletcher, *Hemochromatosis with Diabetes mellitus*. *Journal of medical science* 1907, Januar.