

(Aus der Medizinischen Klinik Kiel  
[Direktor: Prof. Dr. A. Schittenhelm, z. Z. im Felde].)

## Über Xanthosis diabetica.

Von  
Privatdoz. Dr. M. Bürger und Dr. A. Reinhart.

(Eingegangen am 13. Mai 1918.)

Eine universelle oder bestimmt lokalisierte, nichtikterische Gelbfärbung der Haut der Zuckerkranken galt bisher als eine seltene Beobachtung. von Noorden war der erste, der auf diese Erscheinung aufmerksam machte. Er<sup>1)</sup> begegnete namentlich bei jugendlichen Diabetikern einer eigentümlichen kanariengelben Tönung der Epidermis, die besonders an den Nasolabialfalten, an der Palma manus und an der Planta pedis hervortritt. Er beschrieb sie auf dem Internationalen Dermatologenkongreß in Berlin 1904 unter dem Namen „Xanthosis diabetica“. Später hat Umber<sup>2)</sup> auf diese Erscheinung hingewiesen als ein bei Diabetikern doch nicht so seltenes Phänomen. Er fand unter 120 Diabetikern 15 mit ausgesprochener Xanthose. Er sieht sie als eine Komplikation ausschließlich des ernsteren Diabetes an und weist darauf hin, daß zwar Schwankungen in der Intensität der Gelbfärbung vorkommen, ein völliges Wiederverschwinden aber selten sei. Oft gehe das Hervortreten der Gelbfärbung mit einem allgemeinen Schlechterbefinden der Kranken einher.

Neuerdings stellte Minkowski<sup>3)</sup> in der Medizinischen Sektion der Schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur in Breslau einen Fall von Xanthosis diabetica vor. Die Erscheinung hatte sich bei einem jugendlichen Diabetiker mit geringer Acidosis und 0,205 Blutzucker ziemlich plötzlich entwickelt.

Wir selbst fanden unter 246 gut geführten Zuckerkrankengeschichten der Kieler Klinik der Jahre 1910—17 15 mal den typischen Befund der Xanthosis, 1 mal mit der ausdrücklichen Diagnose Xanthosis diabetica angegeben. Unter diesen 246 Fällen waren 56 schwere, außerdem 38 Komafälle. Also in 6,2% der Fälle wurde die Xanthosis be-

<sup>1)</sup> von Noorden, Zuckerkrankheit. VI. Auflage 1912, S. 181.

<sup>2)</sup> Umber, Berl. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 30.

<sup>3)</sup> Minkowski, Med. Sekt. d. Schles. Gesellsch. f. vat. Kultur z. Breslau 9. II. 1917. Referat Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 22, S. 541.

obachtet. Unter 16 eigenen Zuckerkranken, die in den Monaten Januar bis März 1918 in unsere Behandlung kamen, fanden wir 9 mal ausgesprochene Xanthosis, darunter 6 mit ganz intensiver Gelbfärbung, also sehr viel häufiger als an dem gleichen Material in den Vorjahren.

Alle Fälle der früheren Jahre, bei denen wir xanthotische Veränderungen in den Krankengeschichten angegeben finden, hatten mehr oder weniger schwere Acidose. In der Regel ist ein schlechter Ernährungszustand, geringes oder mangelndes Fettpolster notiert. Sie gehören ausnahmslos der schweren Form des Diabetes an. Dementsprechend sind die jüngeren Altersklassen vor allem vertreten; nur 2 Fälle waren älter als 44 Jahre.

Von 3 Fällen mit dem typischen Befund der Xanthose, die im Jahre 1916 in der Klinik im Koma starben, liegen Sektionsprotokolle vor. In allen 3 Fällen wird Schwellung und Trübung der graugelben Nieren bemerkt. Ob diese auch in Lehrbüchern (Kaufmann, Umber) angegebene graugelbe Farbe der diabetischen Niere nur auf die Verfettung der Epithelien (Kaufmann) zurückzuführen ist oder ob es sich auch da um eine xanthotische Veränderung handelt, lassen wir dahingestellt. Lubarsch<sup>1)</sup> fand in einem Fall von generalisierter Xanthomatose bei einem 26jährigen Soldaten mit Diabetes und schwerer Lipämie in der xanthotisch veränderten Haut am After und Hodensack „stellenweise Lymphbahnen, ausgefüllt mit Wülsten und Tropfen doppeltbrechender Lipide“.

Unsere eigenen Fälle zeigten die xanthotischen Veränderungen in allen Intensitätsgraden. Auch wir beobachteten als Prädilektionsstellen die Handinnenflächen, die Fußsohlen, den Nasenrücken mit den Nasolabialfalten, dann folgten dem Grade nach die Handrücken, Gesichtshaut, das äußere Ohr und sehr viel später erst der Fußrücken. Meist waren die Handrücken wesentlich stärker befallen als die Fußrücken. Der übrige Körper war, wenn überhaupt davon ergriffen, sehr gleichmäßig kanariengelb verfärbt. Die Farbe nimmt an den Handinnenflächen in schweren Fällen einen ockergelben Ton an. Eine Verwechslung mit Ikterus ist hier nicht mehr möglich. Im Beginn der Veränderung schützt die charakteristische Anordnung der Xanthose vor der Verwechslung mit Ikterus. Die Skleren, an denen der Ikterus zuerst beobachtet wird, bleiben nämlich sehr lange frei. Nur in 2 Fällen sahen wir an den Umschlagsfalten der Conjunctiven eine leichte Gelbfärbung auftreten. 2 mal zeigten auch die stark verdickten Großzehennägel xanthotische Verfärbung, ganz ähnlich der Nagelfarbe, die man noch monatelang nach Aufgabe der Tätigkeit bei Pikrinsäurearbeitern findet. An den Schleimhäuten der Wange, des Rachens, des harten und weichen Gaumens, der Conjunctiven ist die Xanthose um so besser

<sup>1)</sup> Lubarsch, Deutsche med. Wochenschr. 1918, S. 425.

zu erkennen, je weniger sie durchblutet sind. Wenn man nicht danach sucht, fällt sie auch in schweren Fällen an diesen Stellen kaum auf.

Fragt man nach dem Verteilungsprinzip, so ist unverkennbar, daß die xanthotische Färbung am besten zum Vorschein kommt, wo die Hautdurchblutung weniger intensiv ist (Schwielen an den Handinnenflächen und Fußsohlen, Nasenrücken). Vielleicht hat in diesen Stellen, besonders an der schwielig verdickten Epidermis, eine Anreicherung des fraglichen Farbstoffes stattgefunden. Ob daneben die Belichtung eine Rolle spielt, lassen wir dahingestellt sein. Auffällig ist jedenfalls, daß — abgesehen von den schwieligen Handinnenflächen und Fußsohlen — die Handrücken und das Gesicht stets stärker befallen sind als der übrige bekleidete Körper.

Untersucht man nun das Serum oder Blutplasma xanthotischer Fälle, so unterscheidet sich dieses von einem normalen Serum durch einen dunkleren Farbenton. Die Farbe erscheint im durchfallenden Licht orange- bis ockergelb; sie ist deutlich von der gelbgrünen Farbe des ikterischen Serums verschieden. Auch läßt sich chemisch leicht nachweisen, daß die xanthotische Gelbfärbung nicht durch Bilirubin bedingt ist; indem beim Anstellen der Gmelinschen Reaktion der entstehende Eiweißring stets ungefärbt bleibt, während in Fällen von Ikterus, auch in leichten, wo keine Bilirubinurie besteht (abnehmender katharrhalischer und Salvarsanikterus, hämolytischer Ikterus) die Gmelinsche Reaktion des Blutserums stets positiv ausfällt. Bei intensiver Xanthose wird der Eiweißring allerdings oft auch blau (Lipochromreaktion).

Es muß also diese intensive Gelbfärbung durch einen anderen Farbstoff als Bilirubin bedingt sein. Das Serum hat schon normalerweise eine gelbe Farbe. Dieses gelbe Pigment wird seit den Untersuchungen von Thudichum<sup>1)</sup> für ein Lipochrom gehalten. Mehrere Forscher haben denn auch aus dem Serum verschiedener Tierarten ein gelbes Pigment extrahiert, welches sie nach seinen Eigenschaften als zu der Klasse der Luteine oder Lipochrome gehörend betrachtet haben. So gelang es Krukenberg<sup>2)</sup> aus dem Ochsenblut durch Ausschütteln mit Amylalkohol ein Lipochrom zu extrahieren, das nach seinem spektroskopischen und reaktionellen Verhalten als solches identifiziert wurde. Halliburton<sup>3)</sup> beschreibt den gelben Farbstoff vom Vogelblutserum. Genauere Angaben über den Luteingehalt des Menschenblutserums finden sich erst in neuerer Zeit. Zoja<sup>4)</sup> beschreibt das Lutein des Men-

<sup>1)</sup> Thudichum, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1869, Nr. 1.

<sup>2)</sup> Krukenberg, Jenaische Zeitschr. f. Naturwissensch. 19, Suppl. H. 1, S. 52.

<sup>3)</sup> Halliburton, Journal of Phys. 7, 324.

<sup>4)</sup> Zoja, Reale Istituto Lombardo di Scienze e lettere. Ref. in Malays Jahresberichten 1905, S. 217.

schenblutes und das von Transsudaten und Exsudaten. Hyman v. d. Bergh und Snapper<sup>1)</sup> wiesen in jedem menschlichen Serum die Anwesenheit von Lutein und Gallenfarbstoff nach.

Die Natur dieser im Pflanzen- und Tierreich äußerst zahlreich vorhandenen gelben Pigmente, die man mit dem Namen Lipochrome bezeichnet, ist noch wenig aufgeklärt, da es bis jetzt nur in vereinzelten Fällen gelang, den Farbstoff rein darzustellen. Es gehören hierher im Pflanzenreich vor allem die gelben Begleiter des Chlorophylls: das Xanthophyll und das Carotin, wie die Farbstoffe vieler anderer Pflanzen, so der Karotten, Tomaten usw.: alles Farbstoffe, die durch die Arbeiten von Willstätter chemisch genau untersucht und als Kohlenwasserstoffe erkannt wurden. Von tierischen Lipochromen sind bis heute zwei Farbstoffe in Krystallform erhalten worden, das Eidotterlipochrom ( $C_{40}H_{56}O_2$ ) und der gelbe Farbstoff des Corpus luteum ( $C_{40}H_{56}$ ) [Willstätter und H. Escher<sup>2)</sup> und H. Escher<sup>3)</sup>]. Die notwendigen Ausgangsmengen des Rohmaterials bei diesen Untersuchungen sind so groß, daß mit den bis heute vorliegenden Methoden der Versuch einer Reindarstellung des Farbstoffes aus Serum wenig aussichtsreich erscheint. (Aus 6000 Eiern gewannen Willstätter und H. Escher 4 g Lutein.)

Diese Lipochrome sind durch eine Reihe von Reaktionen charakterisiert.

1. Sie lösen sich in Alkohol, Äther, Petroläther, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Aceton. Sind unlöslich in Wasser. Aus einer Lösung in Chloroform lassen sie sich durch alkalisches Wasser nicht ausziehen (Gegensatz zu Bilirubin).

2. Auf Zusatz von Schwefelsäure färben sie sich blau.

3. Mit Salpetersäure übergossen entsteht eine vorübergehend blaue bis grüne Verfärbung.

4. Lugolsche Lösung verursacht eine blaugrüne Farbe.

5. Durch Hitze und durch Alkalien werden diese Farbstoffe nicht zerstört.

6. Durch Sonnenlicht werden sie gebleicht.

7. Spektroskopisch sind allen Lipochromen zwei Absorptionsstreifen gemeinsam. Das erste Band liegt zwischen Blau und Grün und faßt die Linie *F* in sich, das zweite liegt im Blau, in der Mitte zwischen *F* und *G*. Die Lage der Bänder ist nach Thudichum<sup>4)</sup> etwas verschieden für die einzelnen Lipochrome, ebenso variiert sie in den verschiedenen Lösungsmitteln [Krukenberg<sup>5)</sup>].

<sup>1)</sup> Hyman v. d. Bergh u. Snapper, Deutsches Archiv f. klin. Med. **110**, 540.

<sup>2)</sup> Willstätter u. H. Escher, Zeitschr. f. phys. Chem. **76**, 214.

<sup>3)</sup> H. Escher, Zeitschr. f. phys. Chem. **83**, 198.

<sup>4)</sup> Loc. cit.

<sup>5)</sup> Loc. cit.

Wir haben nun das Serum von unseren Diabetesfällen und ebenso zum Vergleich das Serum von Nichtdiabetikern auf das Vorkommen von Lipochromen untersucht. Wir benutzten dazu die von Hymans v. d. Bergh und Snapper<sup>1)</sup> angegebene Methode: Füllen des Serumeiweißes durch gleiche Volumina 96proz. Alkohols; der Farbstoff wird mit dem Eiweiß mitgerissen, worauf er aus dem Niederschlag mit Äther leicht ausgezogen werden kann. Filtriert man den Niederschlag ab, so läßt sich nach vorsichtigem Einengen bei niedriger Temperatur aus dem verbleibenden schmierigbraun gefärbten Filtratrückstand mit Fettlösungsmitteln kein Farbstoff mehr extrahieren. Wichtig ist das genaue Einhalten der angegebenen Volumina, denn es läßt sich auch beim Füllen mit doppelten Volumina 96proz. Alkohols beim Diabetiker stets ein gelber Farbstoff aus dem Eiweißniederschlag ausziehen. Ein Teil des Farbstoffes geht aber dabei in das Filtrat über, aus dem er auch wieder extrahiert werden kann.

Im einzelnen verfahren wir folgendermaßen: Das durch Venaesektion gewonnene Blut wurde durch Schlagen mit dem Glasstab defibriniert, um das eventuelle Fixieren des Farbstoffes im Blutkoagulum zu vermeiden; in der Zentrifuge das Serum von den Blutkörperchen getrennt. Je 20 ccm des Serums wurden in 2 Zentrifugenröhrchen mit 20 ccm 96proz. Alkohols vermengt, durch Umrühren mit dem Glasstab gemischt und 20 Minuten lang geschleudert, bis sich der Eiweißniederschlag als festes Koagulum abgesetzt hat und die leicht gelbgefärbte Serumalkoholmischung abgossen werden konnte. Durch mehrmaliges Ausziehen mit Äther konnte aus dem gelbgefärbten Eiweißniederschlag der Farbstoff quantitativ entfernt werden. Man brauchte dazu 200 bis 300 ccm Äther, je nach der Menge des vorhandenen Farbstoffes. Die Extraktion wurde so lange fortgesetzt, bis zwei Auszüge auch in tiefer Schicht absolut farblos waren und der durch das Behandeln mit Äther feinpulverisierte Eiweißniederschlag ganz weiß geworden war.

Der so gewonnene Ätherextrakt war hellgelb bis dunkel- und goldgelb gefärbt. An diesem Extrakt oder an dem Verdunstungsrückstand haben wir alle die für Lipochrome charakteristischen Eigenschaften aufgefunden. Vor allem ließen sich spektroskopisch die beschriebenen Absorptionsbänder stets auffinden. Störend war uns anfänglich die auch von anderen Autoren angegebene totale Endabsorption von Blau bis Violett in konzentrierten Lösungen. Erst beim Verdünnen der Lösungen kamen die typischen zwei Linien zum Vorschein, die bei stärkerer Verdünnung des Extraktes an Intensität abnehmen, bis sie schließlich ganz verschwinden. Einige Schwierigkeiten hatten wir ferner auch beim Anstellen der Farbreaktionen mit konzentrierten Säuren. Die in großer Menge vorhandenen Phosphatide und Cholesterine hindern wahr-

<sup>1)</sup> Hymans v. d. Bergh u. Snapper, loc. cit.

scheinlich die typische Reaktion. So erhielten wir beim Aufgießen von Schwefelsäure zu einer eingedampften Lipochromlösung anfänglich stets eine intensive braune bis schwarze Verfärbung des gelben Rückstandes, und nur an den Rändern trat eine Blaufärbung ein. Sobald wir aber ein ganz schwaches Extrakt benutzten, blieb die blaue Farbe nicht aus. Sie wird aber mit der Zeit braun bis schwarz, oft mit Übergang über Violett. Dasselbe beim Versuch mit Salpetersäure; hier trat stets eine etwas grünliche Verfärbung auf. Ferner ging aus einer Chloroformlösung beim Versetzen mit Kalilauge der Farbstoff nie in das alkalische Wasser über. Aus dem Eiweißniederschlag läßt sich das Pigment nicht nur durch Äther, sondern auch durch andere Fettlösungsmittel, wie Petroläther, Chloroform, Alkohol und Schwefelkohlenstoff, extrahieren. Beim Stehen im Tageslicht wurden die Lipochromlösungen gebleicht. Ebenso beim Zusatz von Trichloressigsäure. Beim Schütteln einer Ätherlösung mit Wasserstoffsuperoxyd trat keine Bleichung auf.

Nach den angegebenen Reaktionen und dem spektroskopischen Befund kann an der Lipochromnatur des so gewonnenen Farbstoffes nicht gezweifelt werden.

Die Lipochrome verbinden sich äußerst gern mit Fetten und Lipoiden, was wohl der Grund dafür ist, daß sie, wie alle Untersucher angeben, nur schwer krystallinisch zu erhalten sind. Auch uns gelang die Reindarstellung nicht, weshalb eine genaue quantitative Bestimmung des Lipochromgehaltes der einzelnen Sera unterbleiben mußte. Immerhin glauben wir für vergleichende Zwecke eine genügend genaue Methode unter Benutzung der Angaben Hymans v. d. Berghs in folgendem Verfahren gefunden zu haben: Wir stellten zwei Lösungen von Kaliumbichromat her, die eine  $\frac{1}{10}$ prozentig, die andere  $\frac{1}{100}$ prozentig und füllten damit zwei Keile des Autenriethschen Colorimeters. Die einzelnen Grade des Colorimeters wurden durch bekannte Verdünnungen von Kaliumbichromatlösungen geeicht, der Glastrog mit den zu bestimmenden, auf bekanntes Volumen gebrachten Farbstofflösungen beschickt. So konnte direkt abgelesen werden, einer wieviel prozentigen Lösung von Kaliumbichromat der betreffende Ätherextrakt entspricht. Dieser wurde dazu auf dem Wasserbade oder im Vakuum bei Lichtabschluß in den in der Tabelle angegebenen Fällen auf 10 ccm, das halbe Serumvolumen, eingeengt.

Um die Beziehungen zu den Fetten und Lipoiden des Serums aufzudecken, haben wir gleichzeitig mit der Lipochrombestimmung eine quantitative Cholesterinbestimmung, und zwar einerseits nach der Methode von Autenrieth<sup>1)</sup>, andererseits nach der von Windaus<sup>2)</sup> durchgeführt.

<sup>1)</sup> Autenrieth-Funk, Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blut und in Organen (Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 25).

<sup>2)</sup> Windaus, Bericht d. Deutsch. chem. Ges. 1909, Bd. 42.

Bei dem Windausschen Verfahren gingen wir so vor, daß 20—25 ccm Serum mit der vierfachen Menge 50proz. Kalilauge 5—6 Stunden auf dem Wasserbade digèriert wurden; sodann schüttelten wir das primär freie und das durch dieses Verfahren aus den Cholesterinestern freigemachte Cholesterin mit Chloroform aus. Als Kontrolle dafür, daß sämtliches Cholesterin ausgeschüttelt war, wurde der letzte Extrakt mit der Essigsäureanhydrid-Schwefelsäurereaktion auf die Abwesenheit von Cholesterin geprüft. Die quantitative Gewinnung der Fette und Lipoiden aus dem Blute hat bisher mit großen methodischen Schwierigkeiten zu kämpfen. Wir glaubten uns nach den Feststellungen von Klemperer und H. Umber<sup>1)</sup> und von Beumer und Bürger<sup>2)</sup>, wonach die diabetische Lipämie nicht nur in einer Vermehrung des Fettes, sondern auch in einer entsprechenden Zunahme der Lipoiden, des Cholesterins und der Phosphatide besteht, berechtigt, uns auf die Bestimmung des Cholesterins als Indicator für die Vermehrung des Blutgesamtfettes zu beschränken.

Bei der vergleichenden colorimetrischen und gravimetrischen Cholesterinbestimmung zeigte es sich, daß mit steigendem Farbstoffgehalt des Serums die Ablesungen am Autenriethschen Colorimeter erschwert und unsicher wurden und durchwegs zu hohe Werte liefern. Die gleiche Feststellung machte bereits J. Howard Müller<sup>3)</sup>. Um die Abweichung möglichst auszugleichen, wurden bei jeder colorimetrischen Bestimmung von 2 Beobachtern im ganzen 10 Ablesungen gemacht und das Mittel aus diesen Werten der Berechnung zugrunde gelegt. Daß eine jede colorimetrische Bestimmung an unseren stark lipochromhaltigen Seren gestört werden muß, ist auch deshalb klar, weil die Lipochrome bei dem Verseifungsprozeß durch die Kalilauge nicht angegriffen werden. Es kam also in diesen Fällen fast immer ein mehr oder weniger stark gelber Chloroformextrakt für die Endreaktion mit Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure zur Verwendung. Die entstehende Farbnuance war dann eine wesentlich andere als die des beigegebenen Cholesterinvergleichskeils, so daß man stets lediglich auf gleiche Lichtstärke einzustellen gezwungen war. Wir fügen die nach der Autenriethschen Methode gefundenen Cholesterinwerte nur deshalb unserer Tabelle bei, um auf die störenden Verhältnisse der Cholesterinbestimmung bei lipochromhaltigen Seren nochmals nachdrücklich hinzuweisen.

Die Resultate unserer Untersuchungen und Beobachtungen haben wir tabellarisch wie folgt zusammengestellt.

<sup>1)</sup> Klemperer u. H. Umber, Arch. f. klin. Med. 1908.

<sup>2)</sup> Beumer u. M. Bürger, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. **13**. 1913.

<sup>3)</sup> J. Howard Müller, Journ. of biol. chem. **25**. 549—60 (zit. nach Malys Jahresber. **46**, S. 26).

Lfd. Nr.	Name	Alter	Wie lange Diabetes	Ernährungs- zustand	Klinisches Urteil über die Schwere des Falles	Blutzucker bei Beginn der Be- handlung <sup>1)</sup>	Höchst Tages- acetowert <sup>2)</sup>
Xanthotisch							
I	Klahn	34 J.	mehr als 1 J.	schlecht	schwer zu entzuck. Fall. Nach 3 monatiger strenger Diät vor- übergehend zuckerfrei. Auftr. v. Aceton. Tol. kleiner wie 60 Brot	0,276	1,7
II	Heesch	49 J.	14 Mon.	mittel	mittelschw. Fall, wird zuckerfrei unter k. h. freier u. eiweißarmer Kost. Tol. 40 K. h.	0,278	1,428
III	Iwens	46 J.	angeblich seit 2 Mon.	schlecht	mittelschw. Fall, nach 3 Wochen k. h. freier u. eiweißarmer Kost zuckerfrei	0,245	1,16
IV	Mann	32 J.	seit 1½ J.	mittel	mittelschw. Fall, nach 3 Wochen zuckerfrei. Tol. 50—60 Zwieback.	0,247	Spur
V	Aggerkoo	36 J.	¼ J.	mäßig	leichter bis mittelschw. Fall, nach 3 Tg. entzuck. Tol. 70 Zwieback	0,203	0,496
VI	Abraham, Luise	14 J.	1½ J.	dürftig	schwerer kindl. Diab., ist nicht dauernd zu entzuckern	0,288	2,09
II	Hausen	12 J.	1 J.	schlecht	schw. kindl. Diab., Entzuckerung gelingt nicht	0,344	0,87
II	Engel	17 J.	4 J.	schlecht	schwerer kindl. Diab., wird nicht zuckerfrei	0,234	0,746
X	Peters	37 J.	Jan. 18	mäßig	mittelschwerer Fall, nach 6 Tagen zuckerfr. Tol. wenig. als 50 Zwie- back.	0,272	Spur
Nichtxanthotisch							
	Rüßmann	65 J.	Alters- diabet.	mittel	Gangrän, Hemiplegie leicht entz. hohe Tol. über 400 Haferflocken	0,127	0,19
	Knudsen	38 J.	7 J.	Adiposit.	Gutart. Fall nach 6 Tg. zuckerfrei. Tol. mehr als 50 Brot	0,327	Spur
	Holm	16 J.	1 J.	mittel	mittelschw. jug. Diabet.	—	—
	Beyer	54 J.	½ J.	gut	leichter Fall wird am 1. k. h. freien Tag nach 8täg. K. h. Einschrän- kung zuckerfrei. Tol. mehr als 50 Brot.	0,231	0,09
	Abraham, Frau	50 J.	4 J.	Adiposit.	Gutart. amb. beh. Fall	—	—
	Groth	40 J.	7 J.	dürftig	Thyreotoxikose, kein typ. Diab., von K. h. Zufuhr unabhängig. Glykosurie	0,092	neg.
	Meyer	16 J.	3 J.	mittel	Jugendl. Diabetes, wird nicht zuckerfrei	0,404	0,313

<sup>1)</sup> Bestimmung nach Bertrand.<sup>2)</sup> Bestimmung nach Messinger-Huppert. Di



Seit wann Xanthose	Intensität und Ausbreitung der Xanthose	Farbtiter der Lipo- chrome %	Cholesterin nach Windaus	Cholesterin nach Auten- rieth	Aussehen des Serums
<b>Fälle.</b>					
seit 1 Jahr	universelle Gelbfärbung	$\frac{1}{40}$	3,105	2,400	starke Lipämie
8 Tage nach Entzuckerung	starke Xanthose an Hand u. Gesicht, Ohren u. Hals. W. Gaumen scheint gelb, übr. Körper normal	$\frac{1}{56}$	3,265	3,000	ockergelb
in den letzten 4 Wochen unt. Abmagerung aufgetreten	Fußsohlen u. Handinnenfläch., Nagel d. Großzehe, Nasolabialfalten, weicher Gaumen stark gelb gefärbt. Übriger Körper nur leicht gefärbt	$\frac{1}{60}$	2,455	1,240	Lipämie
Nach 4 Wochen strenger Diät	intens. Xanthose d. Hände, Fußsohlen, deutliche Xanthose des Gesichts	$\frac{1}{43}$	1,658	2,000	ockergelb
12 Tage nach Entzuckerung zum erstenmal beobachtet	intens. Gelbfärbung d. Nasenrückens, Nasenflügel, Stirn, Handinnenfl., Nagel der Großzehen; übrig. Körper schwach gefärbt	$\frac{1}{60}$	1,020	1,720	stark gelb gefärbt
in den letzten 5 Wochen mit Verschl. d. Tol. entwickelt	Geringe Xanthose der Hände und des Gesichts	$\frac{1}{52}$	2,730	2,640	Lipämie
n. 3Wch. streng. Diät z. ersten- mal bemerkt	deutliche Xanthose der Mundpartie, Handinnenflächen, Nasolabialfalten, übriger Körper normal	$\frac{1}{60}$	1,323	2,080	dunkel- gelb ge- färbt
unbekannt	deutliche Xanthose der Handinnenfl. und Innenseite der Finger	$\frac{1}{72}$	2,170	1,000 ?	intens. ge- färbt
n. 14Tg. streng. Diät 8Tg. nach völl. Entzuck.	geringe Xanthose der Handinnenfl. und Nasolabialfalten	—	—	1,740	
<b>Fälle.</b>					
—	keine	$\frac{1}{115}$	1,136	—	normal
—	„	$\frac{1}{93}$	1,540	—	„
—	„	$\frac{1}{92}$	1,653	1,660	„
—	„	$\frac{1}{95}$	1,809	1,780	„
—	„	$\frac{1}{100}$	1,200	1,700	„
—	„	$\frac{1}{290}$	0,940	1,300	„
—	„	$\frac{1}{80}$	1,450	—	„

Werte gelten nur für den Harn.

## Nichtdiabetische Fälle.

Name	Alter	Diagnose	Ernährungs- zustand	Xanthose	Farb- titer %	Cholesterin Windaus	Cholesterin Auten- rieth
Lindner	54 J.	Pneumonie	mittel	keine	$\frac{1}{400}$	0,710	1,000
Germeroth	21 J.	Hysterie	„	„	$\frac{1}{500}$	1,475	1,010
Grothkop	58 J.	Nephritis	schlecht	„	$\frac{1}{96}$	—	—
Jahns	58 J.	Abgel. Pneumonie,	mittel	„	$\frac{1}{155}$	—	—
Sawatzki	34 J.	Vitium cordis	gut	„	$\frac{1}{160}$	—	—
Meyer	53 J.	Aortenstenose	mittel	„	$\frac{1}{200}$	—	—
Drum	39 J.	Colitis	gut	„	$\frac{1}{200}$	—	—
Knoll	37 J.	Nephritis	„	„	$\frac{1}{155}$	—	—
Brüggerhof	30 J.	„	„	„	$\frac{1}{200}$	—	—
Kühlmann	24 J.	„	„	„	$\frac{1}{130}$	—	—

Ein Überblick über die gefundenen Farbstoffwerte zeigt sofort, daß die höheren Farbintensitäten bei den xanthotischen Fällen gefunden wurden. Wir wollen gleich hier bemerken, daß eine  $\frac{1}{40}$  proz. Kaliumbichromatlösung etwa die Farbe einer Orangeschale zeigt, eine  $\frac{1}{100}$  proz. Lösung ist eben noch als schwach gelbgefärbt zu erkennen, eine  $\frac{1}{400}$  proz. Lösung ist nur für das geübte Auge durch die etwas intensivere Lichtabsorption im Vergleich mit destilliertem Wasser zu erkennen. Stufenunterschiede von  $\frac{1}{40}$  bis  $\frac{1}{45}$  lassen sich mit Sicherheit im Autenriethschen Apparat erkennen. Bei höheren Verdünnungen sind naturgemäß nur gröbere Unterschiede (z. B. von  $\frac{1}{120}$  bis  $\frac{1}{140}$ ) mit Sicherheit abzulesen.

Auch die zweite Gruppe von Fällen, die nichtxanthotischen Diabetiker, zeigt im Vergleich mit der dritten Gruppe (Nichtdiabetiker) einen wesentlich höheren Farbstoffgehalt. Diese Tatsache stellte bereits Hymans v. d. Bergh fest, der erhöhten Farbstoffgehalt bei Diabetikern, zwei Nephritikern und einer Hypertonie fand. Auch dieser Autor konstatierte eine leichte Gelbfärbung der Haut seiner Diabetiker, die er auch in Zusammenhang mit dem erhöhten Lipochromgehalt des Blutes bringt, doch beschreibt er die Verteilung dieses Pigmentes wesentlich anders als v. Noorden. Z. B. erwähnt er ausdrücklich das Freibleiben der Extremitäten, die nach allen Autoren zuerst und am intensivsten befallen werden. Wir glauben aber trotzdem, daß es sich auch in seinen Fällen um beginnende Xanthose handelte, obwohl der Autor selbst davon nicht spricht.

Der Vergleich mit den Cholesterinwerten nach Windaus zeigt zunächst, daß der höchstgefundene Farbstoffwert (Fall I,  $\frac{1}{40}$  proz. Kaliumbichromatlösung) zusammenfällt mit einem sehr hohen Cholesterinwert. Dieser Fall hatte zugleich ein deutlich lipämisches Serum (manifeste Lipämie). Die zwei weiteren Fälle mit manifesten Lipämien zeigen ebenfalls sehr hohe Cholesterinwerte. Zugleich liegen auch bei

ihnen die Farbstoffindices sehr hoch. Im allgemeinen fallen also die hohen Cholesterinwerte mit hohen Farbstoffwerten zusammen, was auch in dem Fall Umbers, wo der Cholesteringehalt allerdings mit der bei stark farbstoffhaltigen Seren unzulässigen Methode v. Grigaut und Chauffard gefunden wurde. Interessanterweise liegen aber auch die Cholesterinwerte der zweiten Gruppe zum Teil noch weit über der Norm und deuten dadurch auf eine latente Lipämie<sup>1)</sup> hin. Entsprechend diesen hohen Cholesterinwerten liegen auch die Farbstofftiter weit über dem normalen Durchschnitt. Ganz gesetzmäßig ist diese Parallelität zwischen Farbstoff und Cholesterinwert allerdings nicht. Der Fall V, der einen hohen Farbstoffindex  $\frac{1}{60}$  aufweist, zeigt einen Cholesterinwert, der durchaus der Norm entspricht und auch klinisch handelt es sich in diesem Falle um einen gutartigen Diabetes, der nach dreitägiger Kohlenhydratentziehung zuckerfrei wurde und 4 Wochen nach der Aufnahme 70 g Zwieback ohne Zuckerausscheidung tolerierte. Auch der Fall IV hat den nur wenig und durchaus nicht entsprechend der starken Serumxanthose erhöhten Cholesterinwert (1,658).

Als Erklärungsversuche für diese Xanthose haben wir zwei Möglichkeiten im Auge gehabt. Sie könnte entweder endogenen oder exogenen Faktoren ihre Entstehung verdanken. Auf die erste Möglichkeit, auf die Entstehung aus endogenen Ursachen, weist uns vor allem die ebenbesprochene, wenn auch nicht konstant, doch in hohem Prozentsatz vorhandene Parallelität des gesteigerten Lipoid- und Farbstoffgehaltes hin. Diesem Befunde Rechnung tragend, dachten wir uns einen eventuellen Zusammenhang folgendermaßen: Die in den Fettdepots des Körpers gespeicherten Lipochrome können bei dem Ausschütten dieser Depots und der Verbrennung der Fette von dem intermediären Abbau verschont geblieben sein, so daß es zu einer relativen Anreicherung dieser Farbstoffe im Organismus käme. In diesem Sinne sprechen die Befunde von stark gelbgefärbtem Depotfett bei abgemagerten und kachektischen Individuen, die wir bei der Sektion zu sehen gewohnt sind. Auf diese Gelbfärbung, die gewöhnlich mit einer Anhäufung der Cholesterinsubstanzen einhergeht, wurde außer bei chronisch verlaufenden Infektionskrankheiten auch bei Diabetes von Wacker<sup>2)</sup> hingewiesen. Gegen die hier vorgetragene Auffassung könnte geltend gemacht werden, daß man auch bei alten Personen sehr intensiv gelbgefärbte Depotfette anzutreffen gewohnt ist, ohne daß es dabei zu einer Lipochromämie kommt. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß eine allmähliche Einschmelzung des Fettes mit der Anreicherung der Farbstoffe in den Fettresten naturgemäß nicht zu einer

1) Latente Lipämie heißt Hyperlipoidämie ohne gleichzeitige milchige Trübung des Serums; vgl. Beumer u. Bürger, l. c.

2) Wacker, Zeitschr. f. phys. Chem. 80, H. 6. 1912.

Überschwemmung des Blutes mit Fetten und Lipoiden zu führen braucht, wie dies bei den schweren Diabetikern der Fall ist, die oft sehr rasch für die kalorischen Zwecke des Organismus auf die Fette zurückzugreifen gezwungen sind. Die bei der Lipämie in den Kreislauf gerissenen Fette und Lipotide dienen dann für die Lipochrome als Lösungsmittel und führen so zur Lipochromämie.

Gegen diese Auffassung kann mit Recht eingewendet werden, daß nach den Erfahrungen der Autoren (v. Noorden, Unger und auch den früheren der hiesigen Klinik) durchaus nicht jede Lipämie zur Xanthose zu führen braucht. Das ist richtig, wir haben sogar einen Fall beobachtet, bei dem nach der Entlassung aus dem Spital die sichtbare Xanthose zurückging und damit auch der gefundene Farbstoffwert im Blut ( $\frac{1}{43}$ — $\frac{1}{60}$  %). Dagegen nahm der auf der Höhe der Xanthose dem hohen Farbstoffwert nicht entsprechende Cholesteringehalt dabei nicht etwa ab, sondern eher etwas zu (1,658—1,798).

Es wäre zwar auch noch an die Möglichkeit zu denken, daß die Lipochromämie nur dann auftritt, wenn die allerletzten Fettreserven, mit den in ihnen abgelagerten Lipochromen mobilisiert werden. Wir dachten daher, daß die auffallend hohe Zahl schlechtgenährter xanthotischer Diabetiker, die wir in den ersten Monaten des Jahres 1918 zu beobachten Gelegenheit hatten, mit den durch die Kriegsnotwendigkeiten besonders für Diabetiker bedingten schwierigen Ernährungsverhältnissen ursächlich zusammenhänge. In gewissem Einklang damit steht auch die Beobachtung, daß von unseren 8 xanthotischen Fällen 6 aus der Stadt (Kiel) stammen, in der die Ernährungsbedingungen notorisch schlechter sind als auf dem Lande. Für ein zeitliches Zusammenfallen der Mobilisierung von Fettdepots mit dem Beginn der xanthotischen Erscheinungen spricht jedenfalls die uns mehrmals auch spontan gemachte Angabe, daß die Gelbfärbung jedesmal dann aufträte, wenn der Urin nach Einhaltung strenger Kohlenhydratkarenz zuckerfrei wurde. Diese Beobachtung haben wir an 4 unserer Fälle selbst machen können, mehrmals so prägnant, daß die Xanthose prompt nach gelungener Entzuckerung unter Auftreten sehr geringer Mengen Aceton zur Beobachtung kam. Dieses Verhalten sahen wir aber bei konstantem Körpergewicht und gutem Allgemeinbefinden, so daß wir die beginnende Xanthose als *Signum mali ominis* generell nicht anerkennen können. In diesem Zusammenhange weisen wir noch speziell darauf hin, daß von allen unseren Xanthotikern eigentlich nur die 3 jugendlichen Fälle die schwere Form des Diabetes aufwiesen. Die übrigen waren mittelschwere Fälle: sie befanden sich in einem leidlichen Ernährungszustand und besaßen alle noch ein mehr oder weniger gutes Fettpolster. Von einer Mobilisierung der allerletzten Fettreserven konnte bei ihnen jedenfalls keine Rede sein.

Wegen dieser nicht miteinander in Übereinstimmung zu bringenden Tatsachen befriedigte die eben versuchte Erklärung, daß die Lipoidämie die alleinige Ursache der Xanthose sei, nicht. Daher faßten wir eine zweite Möglichkeit der Entstehung der Xanthose ins Auge:

Wir fragten uns, ob nicht die exogene Zufuhr der in Frage stehenden Farbstoffe für die Xanthose verantwortlich zu machen sei. Wir glauben eine einfache Erklärung in folgendem gefunden zu haben: Durch die Kriegsverhältnisse gezwungen, konnten wir unsern Diabetikern als Hauptnahrungsmittel neben etwa 100–150 g Butter, 3 Eiern im wesentlichen lediglich Grünkohl, den wir als Konserven erhielten, verabreichen. Die Patienten bekamen von dem schwarzgrün gefärbten Gemüse täglich 2–3 kg. Einer unserer Fälle hatte 4 Monate hindurch täglich diese Menge Kohl, mit Unterbrechungen durch wenige Hafertage, erhalten. Nach den oben zitierten Arbeiten von Willstätter ist neben dem Chlorophyll in allen grünen Pflanzen stets Xanthophyll und Carotin vorhanden, beides Kohlenwasserstoffe und typische Repräsentanten der Lipochrome, die wir aus geringen Mengen unseres an der Luft getrockneten Konservenkohls leicht ausscheiden und spektroskopisch nachweisen konnten. Es erscheint uns nicht unwahrscheinlich, daß eine unter anderen Verhältnissen wohl kaum vorkommende massenhafte Zufuhr solcher Xanthophylle das Zustandekommen der Lipochromämie begünstigt. Als Beleg für unsere Auffassung können wir die Fälle Heesch, Aggerkow, Hansen, Iwens anführen, Fälle, in denen unter unseren Augen bei gelungener Entzuckerung, gutem Allgemeinbefinden mit ansteigender Acetonurie die xanthotische Verfärbung unter der Grünkohlverabreichung auftrat oder zunahm. Noch deutlicher zeigt dies der Fall Mann, wo die beginnende Gelbfärbung konstatiert wurde, nachdem er 1 Monat unter strenger Diät in hiesiger Klinik behandelt wurde. Die Xanthose trat zu einer Zeit auf, wo der Urin eben zuckerfrei zu werden anfang. Aceton war zu dieser Zeit nicht vorhanden. Als wesentlichen Beleg können wir aber den Fall Beyer anführen. Es handelt sich dabei um einen gutartigen Altersdiabetes. Bei Beginn der Behandlung war von Xanthose nicht das geringste zu sehen. Lipochromtiter im Blut  $\frac{1}{95}$ . Cholesterin 1,809. Nach 4 Tagen war Patientin zuckerfrei unter Auftreten geringer Acetonmengen (0,984). Nachdem Patientin 14 Tage lang größere Mengen Kohl gegessen hatte, betrug der Lipochromtiter  $\frac{1}{60}$ , ohne daß in dieser Zeit eine erkennbare Gelbfärbung der Haut aufgetreten wäre. Wiederum 4 Wochen später wurde zum erstenmal eine deutliche gelbe Tönung der Gesichtsfarbe bemerkt, besonders waren die Nasolabialfalten und das Kinn ergriffen. Zu dieser Zeit Lipochromtiter  $\frac{1}{56}$ , Cholesterin 2,654. Patientin war während dieser 4 Wochen dauernd zuckerfrei, im Urin kein Aceton, das Körpergewicht nahm um 4 kg

zu. Abermals 14 Tage später bei Entlassung war die Gelbfärbung des Gesichtes deutlich ausgesprochen. Hände und Füße vollkommen frei. Dieselbe ist auch der Patientin selbst aufgefallen, und sie erkundigte sich, ob dies von der Frühlingssonne herrühre. Lipochromtitler  $\frac{1}{58}$ , Cholesterin 2,468. Patientin hat während dieser Zeit eine Toleranz von 150 Brot und 50 Milch. Sie hat während dieser 8 Wochen täglich durchschnittlich 1500 Grünkohl gegessen. Das Cholesterin zeigt allerdings auch eine geringe Zunahme (1,809—2,468).

Andererseits nahm die Xanthose, wenn wir die Patienten in die besseren Ernährungsverhältnisse des Landes bringen konnten, ab mit gleichzeitiger Verminderung der Lipochromämie. So fanden wir bei Hansen nach 3 Wochen strenger Diät (Grünkohl) Xanthosis auftreten und stellten den in der Tabelle festgelegten Wert ( $\frac{1}{60}$ ) fest. Nach 14tägigem Aufenthalt auf dem Lande, wo er die einseitige Gemüse-diät zugunsten einer reichlicheren Fetteiweißkost fallen gelassen hatte, ist die sichtbare Gelbfärbung zum größten Teil verschwunden mit einem gleichzeitigen Rückgang des Farbtiters im Blut ( $\frac{1}{66}\%$ ), was auch ohne colorimetrischen Vergleich sofort an dem weniger gelbgefärbten Ätherextrakt auffiel. Als weitere Beispiele führen wir folgende Fälle an. Fall V: Aggerkow. Aufnahme am 15. I., scheidet bei frei gewählter Kost (800 Gemüsesuppe, 400 Brot, 800 Milchsuppe) 240 g Zucker aus, ist am 20. I. zuckerfrei. Eine Xanthose besteht nicht. Am 1. II., also nach 11 tägiger strenger Diät (2000 Grünkohl, 100 Butter, 2 Eiern, 1 l Bouillon) ist unter Absinken des Blutzuckers von 0,203 auf 0,103 unter Abnehmen der Acetonausscheidung von 1,18 auf 0 und dauernder Zuckerfreiheit erstmalig eine deutliche Xanthose an den Händen und am Nasenrücken zu beobachten. Am 29. II. wird unter dauernder, nur durch gelegentliche Toleranzprüfungen unterbrochener Zuckerfreiheit bereits eine intensive Gelbfärbung des Nasenrückens, der Nasenflügel, der Stirn und Ohrknorpel notiert. Neben der ockergelben Farbe der Handinnenflächen und Fußsohlen, des Großzehennagels, wird eine allgemeine Xanthosis der Haut festgestellt. Das gleiche Verhalten zeigte der Fall Nr. II. Patient hatte am 21. XI. 17 bei einem Blutzucker Gehalt von 0,278 bei frei gewählter Kost: 275 Brot, 1000 Milchsuppe, 500 Kartoffeln, 300 Weißkohl, 40 Marmelade, 30 Butter 411 g. Zucker ausgeschieden, ohne Acetonurie. Am 21. I. 18 ist er zuckerfrei, Blutzucker auf 0,201 abgesunken. Um diese Zeit fällt zum erstenmal deutliche Gelbfärbung des Gesichtes, der Ohren, besonders der Handinnenflächen auf. Aceton war in dieser Zeit in quantitativ nicht feststellbaren Spuren vorhanden, die Toleranz sehr niedrig.

Für die Möglichkeit, daß diese gelben pflanzlichen Farbstoffe in den tierischen Organismus aufgenommen, in das Blut und die fett-haltigen Medien übergehen können, spricht uns die jedem geläufige

Tatsache der sehr intensiven Butterfettfärbung zur Zeit der beginnenden Grünfütterung im Frühjahr (Grasbutter). Damit stimmen auch die Befunde von Hymans v. d. Bergh überein, welcher feststellte, daß die meist haferfressenden Pferde im Serum nur Spuren von Lipochromen enthalten, während das Serum der grünfutterfressenden Rinder einen hohen Lipochromgehalt hat.

Daß diese exogene Zufuhr übermäßigen lipochromhaltigen Materials bei der Genese der diabetischen Xanthose eine Rolle spielt, scheint uns gewiß. Wir glauben aber nicht, daß sie allein genügt, um bei ganz normalem Fettstoffwechsel eine allgemeine Xanthose herbeizuführen, sonst müßten auch vegetarisch lebende Personen gelegentlich diese Gelbfärbung aufweisen. Als Grundbedingung für das Entstehen der Xanthose wird eben doch die diabetische Stoffwechselanomalie mit der Vermehrung der den Lipochromen als Vehikel dienenden Blutfette vorhanden sein müssen. Denn es ist möglich, daß die als Kohlenwasserstoffe aufzufassenden Lipochrome vom normalen Organismus beim Fettabbau mit verbrannt werden, während sie beim diabetischen Organismus nicht in gleicher Weise der Oxydation unterliegen. Für diese Anschauung fehlen uns aber bis jetzt die experimentellen Grundlagen.

#### Zusammenfassung.

In 9 Fällen von Xanthosis diabetica wird das gehäufte Auftreten von Lipochromen im Serum quantitativ colorimetrisch nachgewiesen; die Lipochrome als solche nach ihrem spektroskopischen Verhalten und ihren Reaktionen identifiziert.

Gleichzeitig durchgeführte Bestimmungen des Cholesterins als Index für den Gesamtfettgehalt des Blutes zeigen in den xanthotischen Fällen in der Regel eine Hypercholesterinämie.

Die Frage der Herkunft der Lipochrome wird diskutiert: Endogene Mobilisation aus den Fettdepots oder exogene übermäßige Zufuhr großer Mengen grünen Gemüses. Es gelingt bei einem zuckerfreien Diabetiker eine alimentäre Xanthose mit ansteigenden Lipochromwerten zu erzeugen.

Methodisch erwies sich beim Vergleich der Cholesterinbestimmung nach Windaus (gravimetrisch) und nach Autenrieth (colorimetrisch) die letztere als unzuverlässig bei erhöhtem Farbstoffgehalt des Bluteserums.

---