

## VIII.

## Beiträge zur Pathologie des Diabetes mellitus.

Von Rud. Leubuscher.

**D**er mitzutheilende Fall, den ich in meiner Klinik in Jena beobachtet habe, bietet sowohl wegen der Möglichkeit der fortlaufenden Versuchsreihe durch viele Monate hindurch bei gutem Gesundheitszustand, als auch durch die Sectionsberichte manche interessante Anhaltspunkte.

Anna Stein, ein 19jähriges Mädchen aus der Gegend von Gerstungen wurde am 16. Mai 1858 in meine Anstalt aufgenommen. Ich habe überhaupt innerhalb 3 Jahren 4 Fälle von Diabetes zu beobachten Gelegenheit gehabt, und die klinischen Bücher ergeben aus den 3 vorhergehenden Jahren 3 andere Diabetische, welche alle dem weiblichen Geschlecht angehörten, während andere Aerzte noch immer die Meinung festhalten, der Diabetes sei eine vorzugsweise männliche Krankheit. Unsere jetzige Kranke, ein wenig entwickeltes Mädchen mit noch kindlichen Formen und geringer geistiger Begabung, will schon seit einer Reihe von Jahren das Gefühl von Müdigkeit und grossen Durst gehabt haben, ohne sich gerade auf eine vorangegangene grössere Krankheit besinnen zu können. Sie hatte die Gänse gehütet und sich dabei wohl öfteren Erkältungen ausgesetzt.

Die Untersuchung bei der Aufnahme ergiebt eine sehr trockene, pergamentartige Haut, schmalen Thorax, in der rechten Subclaviculargegend gedämpften Percussionsschall, in beiden Lungenspitzen verschärftes Athmen, Leberdämpfung schon an der 5ten Rippe beginnend, aber nur bis zum unteren Rande der falschen Rippen reichend, der linke Lappen füllt die Reg. epigastric. aus. Grosse Mattigkeit und Schlafsucht, starker Durst und Hunger bei regelmässigem, normal beschaffenem Stuhlgang.

Die Menge des hellgelben, neutral reagirenden Harns betrug durchschnittlich zwischen 7000—8000 Ccm. in 24 Stunden, sein spec. Gew. 1,030—1,035—39—44; die Menge des Zuckers betrug durchschnittlich 2 pCt., stieg aber auch bis 10 pCt. pro die, sogar bis 12 und 14 pCt.; die Menge des Kochsalzes durchschnittlich von 0,18—0,41 pCt., die des Harnstoffs von 0,4—1,6 pCt.

Hr. Dr. Passauer hat auf meine Aufforderung die Kranke einer Versuchsreihe unterworfen, um den Einfluss verschiedener Nahrungsmittel auf Zucker, Harnstoff und Kochsalzausscheidung zu

bestimmen. Diese Untersuchungen sind mit den nöthigen Vorichtsmaassregeln (Untersuchung des Harns zu verschiedenen Tageszeiten, Absperrung der Kranken, Abwägung der dargereichten Nahrungsmenge und Getränke) angestellt worden und zum Theil schon in seiner Inauguraldissertation (Berlin) mitgetheilt. Später sind durch einen anderen meiner Zuhörer, Hrn. Koch, verschiedene Arzeneien in ihrer Wirkung auf die Ausscheidungsmenge des Zuckers, Harnstoffs und Kochsalzes studirt worden.

Ich beschränke mich hier darauf, die Resultate sämmtlicher Untersuchungsreihen kurz zusammenfassend vorzuführen:

1) Die Temperatur der Haut stand während der ganzen Zeit ihres Aufenthaltes unter der Norm, gewöhnlich nur 35° C. und stieg selbst unter dem Einflusse einer acuten Affection, an welcher die Kranke schliesslich zu Grunde ging, nicht über 36° C. Die verschiedene Art der Nahrung schien auf die Schwankungen der Körpertemperatur weniger Einfluss auszuüben, als die jedesmalige Zimmertemperatur.

2) Die ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge des Harns entspricht nicht der Menge des eingenommenen Getränkes, sondern übersteigt dieselbe sogar mehrfach und besonders auffallend an einem Tage, bei dem Genusse von Unc. vj Rothwein, Unc. iij Spirit. vin. rectificat. und 1000 Ccm. Wasser betrug die Menge des Harns nur 3300 Ccm., also überhaupt weniger, als gewöhnlich. — Doch ist bei der Sucht der Kranken zu täuschen, im Allgemeinen diese Thatsache weniger gesichert.

3) Bei gemischter Kost und vorwaltend amyllumhaltiger Nahrung und reichlichem Wassergenuss übersteigt die Menge des in 24 Stunden ausgeschiedenen Kochsalzes und Harnstoffes bedeutend die Norm. Grosse Quantität Zucker.

4) Vorwaltende Fleischnahrung erhöht die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffes, verringert die Zuckermenge ohne wesentliche Aenderung des Kochsalzgehaltes.

5) Reichlicher Genuss von Milch bei gemischter Kost bringt keine Aenderung in den Ausscheidungsverhältnissen des Zuckers, Kochsalzes und Harnstoffes hervor.

6) Beim Genuss alkoholischer Getränke bei vorwiegender

Proteinnahrung steigert sich die Ausscheidung des Zuckers bedeutend, Harnstoffmenge wird verringert; Gehalt an Kochsalz bleibt gleich. — Dr. Rosenstein (Virchow's Archiv Bd. XIII. S. 479) hat ein ähnliches Resultat gefunden, will aber bemerkt haben, dass die Zuckerausscheidung relativ geringer wird, je grösser der Alkoholgehalt des Weines war. — In unserem Fall ist das Resultat, dass die Ausscheidung des Zuckers sich steigert, um so werthvoller, als die gleichzeitig gereichte stickstoffhaltige Nahrung sonst den Effekt hat, die Zuckermenge zu verringern.

Es ist bei allen derartigen Versuchen ein grosser Uebelstand anzuführen, der leider aber nicht umgangen werden kann, obgleich er zuweilen störend in die gewonnenen Resultate eingreifen kann; ich meine den Zwang, den man den Kranken bei der nöthigen Controle auferlegen muss, der ungebildete Personen leicht zu einer Widersetzlichkeit, Täuschung und Umgehung der ärztlichen Vorschriften herausfordert, im günstigsten Falle aber auch die Kranken in eine physische Spannung und Erregung versetzt, welche leicht den Stoffwechsel verändern kann.

Eine zweite Versuchsreihe wurde vorgenommen, um den Einfluss verschiedener Arzneien zu prüfen. Die Kranke erhielt gemischte Kost, mit reichlicher Fleischnahrung, etwa  $\frac{3}{4}$  Quart gutes Braunbier, wurde aber nicht mehr eingesperrt und deshalb war namentlich die Quantität des genossenen Getränkes nicht mehr mit vollständiger Sicherheit festzustellen.

Als Resultat liess sich feststellen:

7) Eisen, als Ferr. lactic. anfangs zu Gr. 4, später zu Gr. 6 von Mitte November bis Mitte December verabreicht, ergab mittlere Quantität Zucker, Gleichbleiben der Harnstoff- und Kochsalzausscheidung bei allgemeinem Wohlbefinden der Kranken.

8) Pepsin von Mitte December bis Anfang Januar 2mal täglich zu Gr. x. Die Quantität des ausgeschiedenen Harns war geringer, das spec. Gew. desselben höher bis 1,044, sämmtliche Bestandtheile, sowohl Zucker, wie Harnstoff und Kochsalz sowohl relativ, wie absolut vermehrt. Das Allgemeinbefinden war dabei unausgesetzt gut.

9) Benzoë als Benzoësäure, als benzoësaures Ammoniak und

benzoësaures Natron von Mitte Januar bis Mitte Februar täglich etwa 6—8 Gr. bleibt ohne entschiedenen Einfluss auf die Verhältnisse der Ausscheidung des Kochsalzes und Harnstoffes; Zuckermenge bleibt mässig. Es hatte indess bei der Darreichung von Benzoëssäure hauptsächlich die Absicht vorgelegen, ihre Umwandlung in Hippursäure zu verfolgen. Da nämlich nach den Untersuchungen von Kühne und Hallwachs feststeht, dass die Bildung der Hippursäure durch Verbindung der Benzoëssäure mit dem Glycin der Glycocholsäure in der Leber zu Stande kommt, so wäre, obwohl Liebig und Lehmann bei Diabetikern Hippursäure ohne Darreichung von Benzoë aufgefunden, ihr etwaiges Nichtvorkommen als ein Beweis von einer mangelhaften Bildung des Glycin's in der Leber zu betrachten gewesen. Die in dem chemischen Laboratorium von Prof. Ludwig 6 Tage lang vorgenommene Untersuchung liess allerdings weder Benzoë, noch Hippursäure entdecken, doch hat diess wahrscheinlich nur in der ungenügenden Methode gelegen; es war versäumt worden, den Harn beim Eindampfen zu neutralisiren. Als später bei einer anderen Diabetischen der eindampfende Harn genau mit Kalkmilch neutralisirt wurde, dann mit Salzsäure (oder Oxalsäure) behandelt, mit Aether und Weingeist wiederholt geschüttelt und der nach dem Selbstverdunsten bleibende Rückstand mit siedendem Wasser übergossen wurde (Hoppe's Methode), kamen in wiederholten Versuchen die deutlichsten Hippursäurekrystalle zum Vorschein, so dass also anzunehmen ist, dass im Diabetes die Umwandlung der Benzoëssäure in Hippursäure ebenso gut von Statten geht, wie in anderen normalen Zuständen.

Der Gesamtzustand der Kranken war während aller dieser Versuche, die bis Ende März fortgesetzt worden waren, befriedigend; nur vorübergehend war ihre Gesundheit durch einen Furunkel am Gesäss gestört worden. Der geöffnete Abscess hatte normalen Eiter und normal aussehendes Blut entleert. Nachdem die Kranke Ende März heftige Gemüthsbewegungen erlitten und sich am 29sten einer starken Erkältung ausgesetzt hatte, wurde sie in der darauf folgenden Nacht von einem Frostanfall befallen und brach einmal. Sie klagte über grosse Kopfschmerzen und Beklemmung. Ein Senfteig linderte nur vorübergehend. Am anderen Morgen war die Haut kühl, 36° C., trocken, Zunge trocken, gelblich belegt, Puls klein, gespannt, 132 Schläge, 36 Respirationen. Am Thorax waren dieselben Erscheinungen, wie früher, hinten beiderseits von der 8ten Rippe an abwärts Dämpfung und unbe-

stimmtes Athmen. Oberhalb der rechten Spin. scapulae Bronchialathmen. Husten und Expectoratio n mangeln. Bauch gegen Druck empfindlich, meteoristisch. Stuhl retardirt. (Saturation, Infus. Rhamni), worauf ein breiiger Stuhl erfolgt. Die Urinmenge beträgt im Laufe des 30. März (innerhalb 24 Stunden) nur 3020 Ccm., spec. Gew. 1,020, 3,366 pCt. Zucker, 0,300 pCt. Kochsalz, 1,700 pCt. Harnstoff; dabei grosse Menge Eiweiss (sowohl beim Kochen, wie bei Zusatz von  $\text{NO}^5$  ausscheidbar). — Infus. digital. Scr. j auf Unc. iv mit Aq. laurocerasi, kalte Umschläge auf den Kopf.

Am 31. März Kopf mehr benommen; physikalische Erscheinungen auf der Brust dieselben. Puls sehr frequent, sehr klein, 36 mühsame Respirationen; Hauttemperatur kühl,  $35,8^{\circ}\text{C.}$ , Haut sehr trocken. Das Digitalisinfus ist etwa zum 3ten Theil verbraucht, und wird ausgesetzt, denn es erfolgt im Laufe des Tages mehrmals Erbrechen, die Kranke wird somnolent. Ein Klysma bewirkt reichliche, breiige Ausleerung, der Leib ist weicher geworden. Allgemeine Waschung mit lauwarmem Essig, innerlich Acid. muriatic. in Haferschleim; auch hiernach bricht die Kranke chokoladenfarbene Flüssigkeit, deshalb wieder ausgesetzt. Mehr und mehr Collapsus, tiefere Somnolenz am 1. April. Tod in der Nacht vom 1sten zum 2ten. Der Harn, der in den letzten 36 Stunden vor dem Tode nur unvollständig aufgefangen werden konnte, zeigte wieder grosse Menge von Eiweiss, 1,020 spec. Gew., 4,06 pCt. Zucker, 0,180 pCt. Kochsalz, 1,200 pCt. Harnstoff.

Die Erscheinungen, unter welchen der Tod erfolgte, deuteten vorzugsweise auf eine Intoxication; wie in anderen dyskrasischen Zuständen lag die Annahme nahe, dass sich unter dem begünstigenden Einfluss einer acuten Lokalaffectio n (hier Steigerung der Lungenaffectio n) eine dem Nervensystem besonders feindliche Metamorphose im Blute ins Werk gesetzt habe. Auffallend war die rasch gesteigerte, enorme Pulsfrequenz, welche zusammengehalten mit der verminderten Hauttemperatur auf eine gesteigerte Thätigkeit im Bereiche des sympathischen Nervensystems resp. Lähmung des cerebrospinalen hinzudeuten schien, wenn es erlaubt ist, in einem gegebenen Falle solche Nutzenanwendung zu ziehen. Andere Beobachter (Lomnitz, Rosenstein) haben hingegen hervorgehoben, dass bei intercurrenten, acuten Erkrankungen von Diabetikern die Temperatur des Körpers viel höhere Grade erreicht, als bei Nichtdiabetikern, während sie in gewöhnlichem Zustande auch bei diesen Beobachtern unter das Normale sank.

Der Eintritt von Erbrechen, die spätere Somnolenz deuteten ebenfalls auf eine Intoxication in Folge eines Zersetzungsprocesses im Blute hin. Diese Annahme fand in der Beschaffenheit des Harns in den letzten Tagen, in der bedeutenden Veränderung seiner Bestandtheile eine wesentliche Stütze; relativ geringeres spec. Gew., Eiweiss in grosser Menge, auffallende Verminderung des Zuckers und Steigerung des Harnstoffgehaltes. Hatte sich die Zuckerbildung so ermässigt, oder bloss die Ausscheidung des Zuckers und hatte die nicht ausgeschiedene Quantität andere Umsetzungen erlitten? wie war dann die erhöhte Ziffer des Harnstoffs zu erklären, und konnte man die Eiweissausscheidung als das Resultat einer Nierenerkrankung betrachten?

Die 12 Stunden nach dem Tode vorgenommene Section hat uns zwar bedeu-

tende Veränderungen und hinreichende Todesursachen nachgewiesen, zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen aber nur in sehr beschränktem Maasse einen Beitrag geliefert. Ich werde aus dem Sectionsbefunde nun die wichtigsten Thatsachen hervorheben.

Der ganze Körper ist noch ziemlich fettreich. Beim Eröffnen des Schädels floss aus den durchschnittenen Gefässen, besonders aus den Sin. longitudinal, eine emulsionsartige Flüssigkeit, in welcher rothe Blutcoagula befindlich waren. An der Oberfläche des Gehirns sind die grossen Venen besonders über der rechten Hemisphäre stark gefüllt, lassen aber weissliche Flüssigkeit durchschimmern, die kleinen Gefässe sind fast ganz von ihr erfüllt. Während sich links die leicht verdickten Hirnhäute leicht abziehen lassen, da sie durch eine kleine Menge flüssigen Exsudates gehoben sind, adhären sie rechts fester, die Hirnrinde ist oberflächlich erweicht. Die Substanz des Hirns im Ganzen derb, Ventrikel und Rückenmarkshöhle fast ohne Serum. Sonst ist das Gehirn gesund. Im Herzbeutel geringe Menge Serum, Herz klein, schlaff, doch der linke Ventrikel leicht hypertrophisch, in den Höhlen, besonders rechts, hellrothe, schaumige Blutflüssigkeit, neben jener milchige und weiche Gerinnsel mit granulirter, körniger Oberfläche. In der Spitze der rechten Lunge eine wallnussgrosse tuberkulöse Excavation mit kleinen festen und weichen Einlagerungen in der Umgebung, der untere hintere Theil der Lunge rechts und links schlaff hepatisirt, daneben Oedem, Ränder emphysematös. Die Bauchdecken und das Netz ziemlich fettreich. Der linke Leberlappen reicht bis ins linke Hypochondrium, ist 7 Zoll breit,  $1\frac{3}{4}$  Zoll dick,  $8\frac{3}{4}$  Zoll lang, der rechte in der Mitte bucklig, Rand zugespitzt; er ist 7 Zoll breit, 6 Zoll lang, 3 Zoll dick. Die ganze Leber wiegt 4 Pfund. Die Substanz ist blass, nur die grösseren Gefässe entleeren helles, sehr flüssiges Blut. Zahlreiche, durch gelbweisse Farbe markirte, mit Fett infiltrirte Inseln im Leberparenchym. Flüssige dunkelgrüne Galle. Die Magenschleimhaut ist ebenso wie der grösste Theil des Dünndarms bis nahe an die Ileocaecalklappe hinan stark hyperämisch, mit capillären Blutextravasaten durchsetzt und mit einem dicken Schleimüberzug bedeckt; nach seinem Abspülen erscheinen die Zotten des Dünndarms schon mit blossen Auge stark geschwellt; die ganze Oberfläche sieht aus, als wäre sie mit feinem Mehle bestreut; das Mikroskop zeigt die Zotten von feinkörnigem Fett dicht erfüllt. Die Mesenterialdrüsen etwas vergrössert, weisslich infiltrirt, aber nicht wesentlich verändert, das Mikroskop zeigt viel Fett. Milz sehr klein und welk. Die Nieren vergrössert, derb, blutarm, das Becken etwas erweitert.

Die genauere Untersuchung des Blutes zeigte unter dem Mikroskope eine grosse Menge von freiem Fett und weissen Blutkörperchen. Nachdem durch Kochen die gerinnenden Bestandtheile abgeschieden waren, wurde in dem filtrirten Serum sowohl durch die Trommersche Probe, wie durch Gährung eine beträchtliche Menge Zucker nachgewiesen. Ebenso konnte Harnstoff nachgewiesen werden und zwar in einer Portion, in welcher vorher  $\text{SO}^3$  und  $\text{PO}^5$  durch Baryt entfernt waren, durch Fällung mit salpetersaurer Quecksilberoxydlösung, und in einer anderen eingedampften kamen beim Zusatz von  $\text{NO}^5$  die charakteristischen Krystalle des salpetersauren Harnstoffs zum Vorschein. Eine Portion der weissen Blutflüssigkeit,

die in einem Reagenzgläschen über dem rothen Bluttheil stand, wurde mit Aether geschüttelt und fast ganz aufgelöst. Nach Abdampfen des Aethers blieb Cholestearin, Margarin und Leucin. In dem entfärbten Blute, das neutral reagirte, war freies Ammoniak nicht nachweisbar. Das Filtrat der ausgepressten Leberflüssigkeit enthielt viel Zucker.

Der vorliegende Fall schliesst sich in exquisiter Weise an die schon wiederholt bekannt gewordenen an, wo milchiges Blut mit Diabetes zusammenfällt, wo also durch irgend einen unbekannten Vorgang die Umsetzung sowohl des Fettes, als auch des Zuckers verhindert wird (cf. Virchow, Gesammelte Abhandlungen. S. 140). Der Tod ist erfolgt unter gleichzeitigem Eintritt resp. Steigerung der Lungenaffection und der Gastritis und Enteritis, und es ist wahrscheinlich, dass diese beiden Processe, namentlich der erstere, die Störung der Respiration, welche beide Lungen gleichzeitig traf, die Veränderung des Blutes auffallend befördert und vergrössert habe. Die bedeutende Veränderung der Blutmasse kann erst in der letzten Affection erfolgt sein, da die Eröffnung eines Abscesses einige Monate vorher keine besondere Veränderung des Blutes äusserlich gezeigt hatte; sie wäre aufgefallen, wenn sie einen so hohen Grad erreicht hätte, wie wir ihn bei der Section fanden; auch hatte die Kranke bis zu ihrer letzten Krankheit sich durchaus gut befunden.

Wenn aber auch die anatomisch nachgewiesene Veränderung der Lungen und der Darmschleimhaut fördernd auf die Blutmetamorphose gewirkt hat, so ist sie gewiss nicht allein ihre Ursache gewesen, sondern die heftige Gemüthsbewegung, die nachgewiesene Erkältung können sehr gut selbständig den Process im Blute hervorgerufen haben; es genügen ja auch sonst verhältnissmässig geringe Veranlassungen bei dyskrasischen Zuständen zur Hervorrufung der weitgreifendsten Zersetzungsprocesse im Blute.

Die Beschaffenheit des Blutes erklärt auch die Abnahme der Hauttemperatur und die Erscheinungen der Somnolenz hinreichend, unter denen die Kranke zu Grunde ging, denn die Verstopfung der Capillaren mit Fett musste ein Hinderniss abgeben für die Circulation und den Stoffwechsel. Nicht recht erklärbar ist allerdings die Veränderung des Harns in Bezug auf Eiweiss und vermehrten Harnstoffgehalt, worüber sich nur schwankende Vermuthungen aussprechen liessen.