

Wie sich bei der hyalinen Degeneration das Verhältnis zum Bindegewebe gestaltet, darüber habe ich eingehende Untersuchungen nicht angestellt.

Ich habe nur einen hyalin degenerierten bronchialen Lymphknoten mittels der Bielschowsky'schen Methode untersucht und dabei feststellen können, daß die hyalinen Knoten durchweg aus gequollenen Bindegewebsfasern bestehen, wie ich solche in Amyloidpräparaten niemals gesehen habe. An den Randpartien war überall ein direkter Übergang der vorher noch durch das Silber tief schwarz gefärbten, scharf gezeichneten Bindegewebsfasern in die gequollenen, knorrig aussehenden, glänzenden hyalinen Balken nachzuweisen, die in den zentralen Abschnitten zu mehr homogenen Massen, zwischen denen schwarz gefärbte Fasern nicht mehr zu sehen waren, zusammenflossen. Es liegt demnach hier ein Verhalten vor, das dem beim Amyloid beobachteten gerade entgegengesetzt ist.

Ich würde es für sehr gewagt halten, aus dieser einzigen Beobachtung allgemeine Schlüsse hinsichtlich der hyalinen Degeneration und ihrer Beziehung zum Bindegewebe zu ziehen. Es wird ja allgemein zugegeben, daß unter dem Namen der hyalinen Degeneration verschiedenartige Prozesse zusammengefaßt werden, die das Gemeinsame haben, daß es dabei zur Bildung von eigentümlich glasig glänzenden Massen kommt. Es steht zu erwarten, daß, soweit die hyaline Degeneration des Bindegewebes in Frage kommt, Untersuchungen mittels der Bielschowsky'schen Methode weitere Aufklärung bringen werden, insbesondere dürfte es sich empfehlen, mit dieser Methode Fälle zu untersuchen, bei denen eine Kombination von amyloider und hyaliner Degeneration vorliegt.

## VIII.

### Ein Fall von Bronzediabetes mit besonderer Berücksichtigung des Pigmentes.

(Aus dem Patholog. Institut zu Heidelberg.)

Von

Heinrich Ungeheuer.

Schon Troisier beschrieb 1871 einen sicheren Fall von Bronzediabetes und ebenso Quincke 1877. Aber beide haben offenbar das Einheitliche des Krankheitsbildes mehr oder weniger übersehen oder doch sicher nicht mit dem nötigen Nachdruck darauf hingewiesen. Und so blieb es Hanot und Chauffard 1882 vorbehalten, als Erste den Bronzediabetes zusammenhängend zu beschreiben und zu benennen. Sie wählten damals die Bezeichnung „la cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré“. Spätere französische Forscher sprachen von „la cachexie bronzée dans le diabète“ oder auch von „le diabète bronzé“. Letztere Bezeichnung hat sich dann in Übersetzung auch in Deutschland allgemein eingebürgert, und die Vorschläge von Anschütz, der statt Bronzediabetes lieber Hämochromatosediabete gesagt haben wollte, oder von

Martineck, der die Bezeichnung Pigmentzirrhosediabetes angab, haben keinen Anklang gefunden. Nachdem also der Typus des Krankheitsbildes festgelegt war, mehrten sich bald die Veröffentlichungen entsprechender Fälle. Zunächst beschäftigte man sich besonders in Frankreich, später aber auch in Deutschland mit diesem interessanten Krankheitsbilde, und es scheint, daß infolge genauerer Untersuchung die Beschreibungen desselben immer häufiger werden. Während nämlich Anschütz 1899 erst von 24 typischen Fällen berichtet, und Rössle 1906 dann 34 solcher kennt, findet Bernoulli 1910 bereits 41 Fälle beschrieben, und ich kann schließlich für die Jahre 1910 und 1911 fünf weitere <sup>1)</sup> zufügen, abgesehen von dem hier beschriebenen und einem gerade bei Abschluß meiner Arbeit wieder im hiesigen Institute beobachteten Falle.

Trotz alledem ist bis heute der Bronzediabetes eine seltene Erkrankung geblieben, und dementsprechend sind natürlich unsere Kenntnisse von ihm äußerst spärlich. Deshalb sowohl als auch nicht zum wenigsten wegen der vielen interessanten Einzelstudien, zu welchen dieser Symptomkomplex Veranlassung werden kann, ist es nach wie vor gerechtfertigt, jeden neuen Fall von Bronzediabetes genau zu untersuchen und zu beschreiben.

### K r a n k e n g e s c h i c h t e.

I. Krankenhausaufenthalt, vom 1. April bis 27. April 1912.

Anamnese: H. Sch., 48 Jahre, Eisenbahnbeamter aus Bruchsal. Er stammt aus gesunder Familie, hatte als Kind Diphtherie und Scharlach. War nicht beim Militär wegen „allgemeiner Körperschwäche“. Später war er immer gesund, er ist verheiratet und hat sechs gesunde Kinder. Infektion mit Lues wird negiert. Auch gibt er an, daß er wenig rauche und nicht besonders viel trinke. Vor 5 Jahren machte er eine Blinddarmentzündung durch. Er mußte damals 3 Wochen liegen. Zucker war zu dieser Zeit nicht gefunden. Bald darauf bekam er Zirkulationsstörungen, bestehend in Herzklopfen nach Anstrengungen und öfterem Anschwellen der Beine. Zuweilen hatte er Schwindelgefühl. Seit einem Jahre ist er sehr leicht ermüdbar, auch hat er mehr Durst als früher. Öfters habe er Furunkel gehabt. Seine Haut sei trocken geworden und schuppe sich ab. Seit November 1911 befand sich Patient in ärztlicher Behandlung. Der Arzt fand damals viel Zucker im Urin und verordnete strenge Diät. An seinem Körpergewicht will er im letzten halben Jahr 25 Pfund abgenommen haben. Seine Urinmengen seien sehr groß, der Urin selbst hell und von eigentümlichem Geruch gewesen.

Status: Patient ist mittelgroß, wenig muskulös und fettarm. Die Haut namentlich an Handtellern und Gesicht ist trocken und schilfert sich ab. Die Nägel sind brüchig, verdickt und splitttern.

Kopf: Hirnnerven o. B. Konkommittierender Strabismus. Am linken Auge unsichere Linsentrübung. Augenhintergrund o. B. — Thorax: gut entwickelt. Lungengrenzen ziemlich tief, gut verschieblich. Rechts hinten unten geringe Schallverkürzung. Keine Dämpfung. Überall Vesikuläratmen und geringe bronchitische Geräusche. — Herz: M. R.  $3\frac{1}{2}$ , M. L.  $9\frac{1}{2}$ . Erster Ton dumpf. Zweiter Ton überall gespalten, besonders über der Pulmonalis. II. Aortenton leicht klingend. Zuweilen besonders bei tiefem Atmen Extrasystolen. Puls gut gefüllt, wenig gespannt. Blutdruck 135 mm Hg. — Abdomen: etwas aufgetrieben. Die Leber ist in ganzer Ausdehnung fühlbar, sehr hart, etwas empfindlich, ragt etwa handbreit unterhalb des Rippenbogens hervor. Die Milz ist nicht sicher palpabel. Kein Aszites. An den Beinen deutliche Ödeme. Nervensystem o. B.

<sup>1)</sup> Ridder, D. med. Klinik Nr. 36, 1910. — Roberts, Brit. med. journ. Nov. 11. 1911. — Sprunt, The arch. of int. med. Vol. VIII, no. 1, 1911. (3 Fälle.)

Urin am 1. April: Menge: 3400, spez. Gewicht 1031, Reaktion sauer, Alb. 0, Sacch. 4,5%; 153 g Azeton- und Azetessigsäurereaktion stark positiv.

Behandlung und Verlauf: Der Patient erhält gemischte Kost, deren Kalorienwert sich durchschnittlich auf 21 Kal. pro Kilogramm Körpergewicht hält. Mit der Zufuhr von Kohlehydraten wird wegen der starken Azidose nur langsam zurückgegangen. An Medikamenten bekommt er reichliche Mengen von Na. citricum und Na. bicarbonicum. Auffallend sind die großen Schwankungen der Wasserbilanz auf diese Salze hin. Die Azidose bessert sich sehr schnell. Der Zucker geht zeitweilig zurück bis auf 1,8% = 41 g. Sicher besteht eine gewisse Eiweißempfindlichkeit. Patient wird am 27. April entlassen mit genauem Diätzettel.

II. Krankenhausaufenthalt vom 12. bis 18. Juli 1912.

Nach seiner Entlassung hatte sich Patient angeblich streng an die Vorschrift gehalten. Es ging ihm dabei ganz gut, doch hatte er immer 2—3% Zucker. Vor 4 Wochen machte Sch. ein schweres Erysipelas capitis durch mit Fieber und folgender Herzinsuffizienz. Es ging ihm dann wieder besser, aber da er sich nicht ruhig hielt, bekam er vor 14 Tagen erneute schwere Herzinsuffizienz, die zu Hause nicht besser wurde.

Status: Sehr starker Azetongeruch aus dem Munde. Es besteht Zyanose, etwas Dyspnoe, starke Ödeme an den Beinen und im Gesicht; deutlicher Aszites, starker Meteorismus. Augenhintergrund o. B. Linker Fazialis nicht ganz in Ordnung. Sehnenreflexe links an Arm und Bein deutlich schwächer als rechts. Hochstand des Zwerchfells. Exsudate im Pleuraraum nicht sicher. Etwas Bronchitis.

Herz: M. R. 4, M. L. 11. Töne dumpf. I. Ton unrein und gespalten. Herzaktion sehr irregulär und inäqual. Puls stark beschleunigt, klein und weich. Blutdruck 115 mm Hg. — Abdomen stark aufgetrieben; deutlicher Aszites. Leber sehr stark vergrößert, bis zum Nabel reichend, sehr druckempfindlich. Milz palpabel.

Urin: Menge 2200, spez. Gewicht 1031, Reaktion sauer, Alb. 0, Sacch. 3,6% = 79,2 g. Azeton- und Azetessigsäurereaktion stark positiv.

Verlauf: Auf Digitalis tritt keine Besserung des Herzens ein. Da er gar nichts ißt, steigt die Azidose. So kommt er allmählich unter Zunahme der Ödeme ins Koma. Exitus letalis am 18. Juli 1912 8½ Uhr vormittags.

Klinische Diagnose: Diabetes mellitus, Koma, Herzinsuffizienz (allgemeine Stauung). Verdacht auf Cirrhosis hepatis (oder chron. Stauungsleber). Beginnende hypostatische Pneumonie.

### Sektionsbefund.

Sektion am 18. Juli 1912 10½ Uhr vormittags (Dr. Schneider). (Kopfsektion verweigert.)

Die Leiche ist mittelgroß, 80 kg schwer. Es bestehen hochgradige Ödeme. Die Hautdecken sind weiß und blaß. Beim Hautschnitt entleert sich aus allen eröffneten Venen reichliches Blut. Die Muskulatur ist stark serös durchtränkt. In der Bauchhöhle befindet sich etwa 1½ l freie, grünlich-gelbe, leicht opaleszierende Flüssigkeit. Das Peritoneum ist überall glatt, ödematös infiltriert. Auch die Darmwand ist sulzig verdickt. Die sehr große, harte Leber überragt mehrere Zentimeter den Rippenbogen und reicht weit nach links hinüber. Die Milz ist ebenfalls unterm linken Rippenbogen sehr groß. Es bestehen strangförmige Adhäsionen des Netzes mit der Flexura coli sin. Das Zwerchfell steht auffallend hoch.

In der rechten Pleurahöhle findet sich etwa ½ l, links sehr wenig seröse Flüssigkeit. Links bestehen Verwachsungen mit dem Zwerchfell und dem Mediastinum.

Der Herzbeutel liegt breit frei, darüber ein thymischer Fettstrang. Im Herzbeutel findet sich vermehrte, klar seröse Flüssigkeit. Auf dem Epikard sieht man reichliche Petechien. Das Herz ist vergrößert, 490 g schwer; alle Klappen sind zart, auch die Aortenintima und Koronarinnenhaut, deren Wand etwas verdickt ist. Die Herzhöhlen besonders rechts sind leicht erweitert, die Wand des linken Ventrikels ist deutlich verdickt. Im rechten Herzhohr finden sich mehrere, festhaftende,

derbe, dunkelrote, an der Oberfläche zum Teil gerippte Thrombusmassen. Die Herzmuskulatur zeigt eine eigenartige, bräunliche, helle Farbe, ist ziemlich gleichmäßig und nur an einzelnen Papillarmuskeln finden sich einige etwas eingesunkene Herde. Das Herzblut, das fast noch völlig flüssig ist, zeigt mehr als die Transsudate einen deutlichen Azetongeruch.

Die beiden Lungen sind klein; die Pleura ist besonders links ödematös verdickt und zeigt einzelne Petechien. Auf dem Schnitt sind die Randpartien besonders der Unterlappen derber, dunkelrot, luftleer und eingesunken. Der Rest ist blaßrot und lufthaltig. Die Bronchien zeigen blasse, zarte Schleimhaut. Gefäße o. B. Die Bronchialdrüsen sind klein und schwarz.

Die Halsorgane wurden unterm Zungenbein herausgeschnitten. Der Ösophagus zeigt blaßrote Schleimhaut mit plattenförmigen Epithelverdickungen. Larynx und Trachea o. B. Die Halsdrüsen zeigen wie einige weniger schwarze Tracheobronchialdrüsen eine deutliche Braunfärbung. Die Schilddrüse ist ziemlich groß und erscheint auf dem Schnitt dunkelrot mit einem Stich ins Rehbraune. Zwei herauspräparierte Epithelkörperchen zeigen ebenfalls deutliche Braunfärbung.

Die Milz ist stark vergrößert, 580 g schwer, abgerundet und tiefdunkelrot mit deutlichen weißen Follikelknötchen; ihre Kapsel ist gespannt.

Die Wand des oberen Dünndarms schimmert unter der Serosa hellbraun durch; die Schleimhaut desselben ist tief dunkelrot, geschwollen und zeigt manchmal einen Stich ins Braune. Die Mesenterialdrüsen sind schwer im Fett auffindbar, klein und von blaßgraugelber Farbe. Die Magenschleimhaut ist geschwellt, dunkelrot und von punktförmigen Blutungen durchsetzt.

Die Gallenwege sind durchgängig. Die Gallenblase ist prall mit dunkler, zähflüssiger Galle gefüllt. Ihre Schleimhaut ist sammetartig. Ein Einschnitt in das Ligamentum hepato-duodenale zeigt die Arterienwand verdickt. Die Lymphdrüsen an der Pforte und gegen das Pankreas hin sind tiefbraun an Oberfläche und Schnitt. Pfortader frei.

Die Leber ist stark vergrößert, 3470 g schwer, sehr derb, an der Oberfläche grob gekörnt, zeigt dunkelbraune Farbe und schneidet sich sehr schwer. Die Schnittfläche ist ziemlich gleichmäßig, grobkörnig. Die vorspringenden Körner sind gelbbraun, während das verschieden stark entwickelte Netz dazwischen eingesunken ist und tiefbraune Farbe zeigt. An einer Stelle des rechten Lappens nahe der Oberfläche befinden sich in einer erbsengroßen, glattwandigen Zyste mehrere stecknadelkopfgroße, perlmutterglänzende Steinchen.

Das Pankreas wiegt, aus dem Fett, das zahlreiche tiefbraune Lymphknoten enthält, herauspräpariert, 130 g. Es ist auf dem Schnitt tiefdunkelbraun und besteht aus derben, in gelbes Fettgewebe eingesprengten Körpern. Die Arteria lienalis ist derbwandig; die Venenlichtung ist frei.

Die Nebennieren sind von entsprechender Größe, aber derb. Die Rinde ist hellbraungelb, das Mark ist blaß.

Die beiden Nieren sind sehr groß. Ihre Kapsel ist leicht ablösbar, ihre Oberfläche glatt, ihr Gewicht rechts 260 g, links 270 g. Die eintretende Arterie ist starrwandig und verdickt. Auf dem Schnitt ist die Niere glatt, sehr fest, blutreich und von braunroter Farbe (die Glomeruli sind eben als rote Pünktchen sichtbar). Das Mark ist heller, die Zeichnung deutlich. Auf Jodüberguß ist eine undeutliche Braunfärbung an der Markgrenze erkennbar. Das Nierenbecken ist entsprechend groß und glattwandig. Ureter o. B. — Die Aorta abdominalis zeigt überall glatte Intima. Die Iliacae zeigen verdickte Wände. Die lumbalen Lymphdrüsen sind alle deutlich braun und von entsprechender Größe.

Die Harnblase ist kontrahiert. Der spärliche Urin zeigt Azetongeruch; die Schleimhaut ist blaß und glatt.

Die Prostata ist klein, auf dem Schnitt blaßgrau und von schwarzen Pünktchen durchsetzt. Samenblase o. B. Rektum außer Schleimhauthypertrophie o. B.

Die Hoden sind klein, auf dem Schnitt von blaßbrauner Farbe. Ihre Septula sind verdickt, die Samenkanälchen gut ausziehbar.

Die Muskulatur (Psoas, Rectus femoris, Pectoralis) ist blaßrot, ödematös, ohne erkennbare Braunfärbung. — Das Mark im Sternum ist weich und zeigt leichte Braunfärbung.

Anatomische Diagnose: Bronzediabetes: Atrophie, Lipomatose und braune Pigmentation des Pankreas. Hochgradige Pigmentzirrhose der Leber. Pigmentierung der portalen, pankreatischen, lumbalen, zervikalen Lymphknoten. Pigmentierung des Herzmuskels, der Schilddrüse, Nebenschilddrüse. Pigmentierung des Jejunum. (Fragliche Pigmentation im Knochenmark, Milz, Nieren, Darmschleimhaut, Hoden.) Hypertrophie der Nieren; Dilatatio cordis; Thromben im rechten Herzhohr; mäßige periphere Arteriosklerose; allgemeine Stauung; Anasarka, Aszites, Hydrothorax; Kompressionsatelektase der Lungen; Stauungsmilztumor.

## Mikroskopische Untersuchung.

### Über die Technik:

Gleich bei der Sektion wurden von 20 Organen Gewebsstücke in Formol oder Alkohol eingelegt. Die Einbettung der so gehärteten Präparate erfolgte dann in Paraffin bzw. Zelloidin. Von vielen Organen wurden außerdem Gefrierschnitte hergestellt. An Färbungsmethoden wurden durchgeführt: die einfache Hämatoxylin-Eosinfärbung, verschiedene Modifikationen der Eisenreaktion mittels Eisensalzen und Salzsäure, die Schwefelammoniumreaktion nach Quincke und eine kombinierte Methode nach Nishimura. Ferner wurden an Leber, Niere, Pankreas, Herz und quergestreiftem Muskel die Bes tsche Glykogenfärbung sowie die Fettfärbung mit Scharlachrot vorgenommen. Zum besseren Studium der Organstruktur wurde schließlich an einigen Organen nach vorheriger Entfernung des Pigments die van Giesonsche Färbung angestellt. Die Entfernung des Pigments geschah in der B ungeschen Flüssigkeit, welche aus 95 Teilen 96 proz. Alkohols und 10 Teilen 25 proz. Salzsäure besteht. Die Schnitte wurden darin 8—10 Stunden bei Brutofentemperatur belassen.

Besondere Aufmerksamkeit wurde der Eisenreaktion geschenkt. Sie wurde unter den üblichen Kautelen, wie Benutzung von Glasnadeln und nur eisenfreiem Wasser sowie unter peinlichster Sauberkeit der Gefäße durchgeführt. Zunächst fand die einfache P e r l s che Methode mit Ferrozynkalium und Salzsäure sowie verschiedene Modifikationen derselben nach S t i e d a , S c h n e i d e r , W i c k l e i n ihre Anwendung. Die damit erzielten Resultate waren nicht gerade schlecht, aber auffallend wenig einheitlich, was eben auf die verschieden angegebenen Mengenverhältnisse der angewandten Lösungen, dann aber auch auf die verschieden vorgeschriebene Reaktionszeit zurückzuführen ist.

Was das erstere anlangt, so stimme ich mit H u e c k überein, der darauf hinweist, daß diejenigen Methoden ausgiebigere Resultate geben, die mit der Salzsäure nicht zu sehr sparen, sondern eine hinreichende Einwirkung derselben auf das Gewebe gestatten. Weniger klar liegen die Verhältnisse mit der Reaktionszeit. Es war mir hierbei unmöglich, zu einem einheitlichen Resultate zu kommen, da jedes Organ je nach seinem Eisengehalt verschieden schnelle Reaktion zeigte. Ich kann nur soviel sagen, daß in den pigmentreichen Organen wie Leber, Pankreas, Thyreoidea, Epithelkörperchen die Reaktion so schnell vor sich ging, daß ich bei Benutzung der angegebenen Zeitverhältnisse immer überfärbte Bilder erzielte, die auf Exaktheit der Reaktion keinen Anspruch mehr machen konnten. Daß es sich hierbei tatsächlich um Lösungserscheinungen handelte, das beweist wohl am besten die Tatsache, daß auch schließlich die Flüssigkeit selbst, in der der Schnitt lag, blau wurde. Ich finde dieselbe Klage auch schon bei früheren Beschreibern des Bronzediabetes und möchte die Ursache dieses Übels darauf zurückführen, daß ein Teil des an sich unlöslichen Berlinerblau durch Überschuß an Ferrosalzen löslich wird und das Gewebe durchtränkt. Suchte man nun durch Beschränkung der Einwirkungszeit diese Klippe zu umschiffen, so lief man natürlich Gefahr, in das andere Extrem zu verfallen und unterfärbte Präparate zu erhalten, die dann insbesondere betreffs der eisenfreien Pigmente wieder zu Trugschlüssen führen mußten. Aus all dem geht zur Genüge hervor, daß die Berlinerblaureaktion nicht als ein Ideal der Eisenfärbungsmethoden anzusehen ist. Zu derselben Überzeugung kommen auch N i s h i m u r a und H u e c k , wenn auch auf anderem Wege, indem sie feststellten, daß auch bei vollkommenstem Gelingen der Berlinerblaureaktion diese Methode entschieden weniger

Pigmentgranula färbe als die Schwefelammoniumreaktion oder die kombinierte Schwefelammonium-Berlinerblaureaktion. Wir aber müssen nach unseren Präparaten auch dieser Behauptung vollkommen zustimmen. Die Schwefelammoniumreaktion färbt aber nicht nur mehr Eisen, sie hat auch die oben angeführten Nachteile der Berlinerblaureaktion nicht, weil das entstehende Schwefeleisen gänzlich unlöslich ist. Nur ihr verdanken wir daher die sichere Erkenntnis, daß man in der Annahme von Lösungserscheinungen bei der Berlinerblaureaktion doch auch nicht zu weit gehen dürfe, indem auch bei der Schwefelammoniumreaktion in manchen Organen das Gewebe sich diffus von eisenhaltiger Gewebsflüssigkeit durchtränkt zeigte, was sicher gegen ein Kunstprodukt spricht. Woher aber kommt es nun, daß ganz offenbar die Schwefelammoniumreaktion sowie die kombinierte Methode mehr Eisen färbt als die Berlinerblaureaktion? Früher erklärte man es sich so, daß das Schwefelammonium Eisenoxyde sowohl wie Eisenoxydule in Schwefeleisen überführe, und daß dann bei der kombinierten Methode natürlich auch Oxyde und Oxydule in Turnbullsblau übergängen, während die einfache Berlinerblaureaktion nur die Oxyde färbe. Um diese Annahme auf ihre Richtigkeit zu prüfen, mußten wir zunächst nachforschen, ob denn auch wirklich Oxydule in unseren Präparaten vorhanden seien. Wir stellten zu diesem Zwecke an vielen Präparaten die einfache Turnbullsblaureaktion an, die bekanntlich mittels Ferrisalzen und Salzsäure nur die Oxydule in Reaktion treten läßt. Doch die Reaktion fiel nur in der Leber, hier aber ganz zweifellos positiv aus, während alle übrigen Organe auch keine Spur einer solchen zeigten. Wie ich nachträglich erfahre, hat auch H u e c k den gleichen Versuch gemacht, der jedoch bei ihm auch in der Leber vollständig negativ verlief. Da nun gerade die Leber von allen Organen am ersten Eisenoxydul in Gestalt von Schwefeleisen (Pseudomelanose) enthalten kann, möchte ich annehmen, daß es sich in meinen Präparaten tatsächlich um Oxydule handelte, obwohl man in neuerer Zeit lebhaft bezweifelt, daß die gewöhnlichen chemischen Reaktionen vom Reagenzglas ohne weiteres auf die Mikrochemie übertragen werden könnten. Wie aber sollte ich mit dem alleinigen Befund an der Leber das Mehr an Eisen in anderen Organen erklären? Wir sehen, die früher gemachte Annahme scheint sich als haltlos zu erweisen. Ich sah mich deshalb nach einer anderen Erklärung um und dachte daran, daß es sich vielleicht um fester gebundenes oder aber um ein durch organische Substanzen geschütztes Eisen handeln könne, das durch die energische Einwirkung des Schwefelammoniums gelockert oder entblößt und so der Reaktion wieder zugänglich gemacht würde. H u e c k nimmt tatsächlich in anderem Zusammenhang derartig geschütztes Eisen an und führt darauf die verschiedene Reaktionszeit verschiedener Eisengranula zurück. Den Beweis für diese Theorie vermag ich natürlich nicht zu führen, aber in Ermangelung jeglicher besseren Deutung halte ich dieselbe immerhin für nicht unwahrscheinlich.

Bei der kombinierten Methode nach N i s h i m u r a hat man natürlich, wie schon erwähnt, was die Eisenmenge anlangt, die gleichen Vorteile wie bei der Schwefelammoniumreaktion. Auf der anderen Seite hat diese aber auch wieder die Nachteile der Berlinerblaureaktion betreffs der Überfärbungsgefahr. Man wird aber trotzdem die kombinierte Methode wegen ihrer schönen, gut in die Augen springenden Färbung sowie wegen ihrer größeren Haltbarkeit meist der Schwefelammoniumreaktion vorziehen, sollte aber niemals versäumen, Kontrollpräparate mit Schwefelammonium herzustellen.

### Mikroskopischer Befund.

Die Leber läßt uns auf den ersten Blick das charakteristische Bild der L a ë n n e c s c h e n Zirrhose erkennen. Breite Bindegewebsbündel laufen zwischen den Azini dahin oder dringen auch selbst in diese hinein, indem sie dieselben zerstückeln und zur Bildung von Pseudoazini führen. Es handelt sich um ein recht derbes, bereits älteres Bindegewebe, die Glykogenreaktion färbt es rot. Die Zellinfiltration in demselben ist nur an wenigen Stellen erheblicher, an den meisten kaum angedeutet. Dem Bilde der L a ë n n e c s c h e n Zirrhose widerspricht ferner nicht die starke Vermehrung der Gallengänge, die überall stark ausgesprochen ist. Doch bei genauerem Durchsuchen der Präparate finden wir, wenn auch nur an wenig Stellen, noch ein anderes Bild, nämlich das der

H a n o t schen Zirrhose. Wir sehen hier, wie fast jede einzelne Leberzelle dicht von Bindegewebe umwachsen ist und das bekannte Leberbild vollkommen verschwindet.

Was die Leberzellen im allgemeinen anlangt, so sind sie gut erhalten, einige etwas hypertrophisch. Die Kerne zeigen ebenfalls normales Verhalten, doch trifft man relativ häufig mehrkernige Zellen. Die Gefäße scheinen in ihren Wänden zum Teil etwas sklerotisch verdickt, sind sonst überall intakt. An einigen Stellen sind Erythrozyten außerhalb der Gefäßbahn nachweisbar.

Das Auffallendste an dem ganzen Bilde aber ist der ungeheure Reichtum an Pigment. Dasselbe ist von goldgelber Farbe und befindet sich im Bindegewebe und Parenchym zu etwa gleichen Mengen verteilt. Jedoch ist das Pigment des Interstitiums mehr grobschollig, das der Leberzellen äußerst feinkörnig. Die Anordnung des Pigments in den Azini ist meist axial zu den Zellbalken oder auch manchmal zirkulär dicht um den Kern der Zelle herum. Besonders beladen sind die Endothelien der Leberkapillaren und unter diesen wieder bevorzugt die K u p f e r schen Sternzellen, welche letztere besonders da, wo die Leberzellen vollständig zugrunde gegangen sind, in die Augen springen. Auch innerhalb der Leberbalken findet man bisweilen grobe Schollen von Pigment, die nach ihrer ganzen Gestalt Leberzellen darstellen, welche infolge von Pigmentüberladung abgestorben sind. Das durchweg grobe Pigment des Interstitiums bildet besonders gern Kugelform und ist am stärksten an den Kreuzungsstellen von Bindegewebsstreifen aufgestapelt. Sehr intensiv pigmentiert sind die zahlreichen Gallengänge, die meist ihre feinere Struktur infolge dieses Überreichtums an Pigment gar nicht mehr erkennen lassen.

Weitaus das meiste Pigment der Leber gibt die Eisenreaktion. Von dem eisenfreien Pigment sind nur Spuren in allen Teilen, besonders aber in den Gefäßwänden zu finden. Schließlich ergibt die Eisenreaktion auch noch diffus gelöstes Eisen, besonders im Interstitium.

Die Glykogenreaktion zeigt ein vollständig negatives Resultat, wie dies bei schwerem Diabetes vorkommt. Dagegen läßt uns die Fettfärbung den auch so schon erkennbaren starken Fettgehalt des Organes genauer feststellen. Da jedoch die Lokalisation der Fetttropfen sowohl wie ihre Form und Größe absolut nicht einheitlich ist, läßt sich eine scharfe Präzision, um welche Art der Fettablagerung es sich hier handelt, nicht stellen.

Das Pankreas verdient nach Grad sowohl wie nach Art der Veränderungen der Leber an die Seite gestellt zu werden. Auch hier macht den Haupteindruck die bindegewebige Wucherung. Während wir jedoch in der Leber einen älteren und gereiften Prozeß vor uns haben, ist derselbe hier nur zum kleineren Teil schon voll entwickelt, der Hauptsache nach aber gerade erst im Werden begriffen. Nur noch inselweise sieht man Gruppen gesunder Drüsenzazini mit ihren typischen Formen und ihrer charakteristischen rötlichen Farbe bei Eosinfärbung. Dazwischen aber liegen in großer Zahl, wirr durcheinander, hin und wieder auch noch die Anordnung zum Azinus erkennen lassend, ebenfalls Drüsenzellen, deren Kerne sich schlechter, deren Protoplasma sich mit Eosin nicht mehr rötlich färbt. Rings um diese Zellen aber wuchert zellreiches Bindegewebe, das gerade erst anfängt, Fibrillen zu bilden und die v a n G i e s o n sche Färbung noch nicht gibt. Älteres Bindegewebe dagegen liegt besonders reichlich um die Ausführungsgänge. Diese letzteren sind analog den Gallengängen der Leber enorm vermehrt, so daß an einigen Stellen direkt das Bild des Adenoms entsteht. Wie schon makroskopisch erkennbar war, besteht ferner eine ausgedehnte fettige Durchwachsung, die oft weite Bezirke einnimmt und die drüsigen Teile auseinanderprengt. Was die Zahl der L a n g e r h a n s schen Inseln anlangt, so scheint dieselbe etwas vermindert zu sein. Die meisten sichtbaren sind jedoch auffallend gut erhalten. Nur ganz wenige zeigen degenerative Veränderungen, und ich konnte nur eine einzige ganz degenerierte und zu einer gleichmäßigen bindegewebigen Masse umgewandelte feststellen. Um die Gefäßinseln herum finden sich häufig merkwürdige Kanalbildungen, auf die auch schon andere Autoren hingewiesen haben. Das Pigment ist auch im Pankreas auf Interstitium und Parenchym verteilt. Während jedoch die gesunden Azini meist nur weniger damit bedacht sind, liegt es in großen Mengen in den degenerierten Drüsenzellen und im Bindegewebe. Die Ausführungsgänge sind auch hier recht ausgiebig beladen. Der Farbe nach entspricht das Pigment dem der Leber, dagegen ist die Form desselben,

besonders in den Parenchymzellen, hier durchweg gröber als in der Leber. Auch hier gibt weitaus das meiste Pigment die Eisenreaktion. ; Das eisenfreie Pigment sitzt auch hier besonders in den Gefäßwänden. Die Fettreaktion ergibt außer den breiten Fettgewebszügen auch sonst unregelmäßig zerstreute, einzelne Fetttropfen, die wieder besonders stark die zwischen den gut erhaltenen Partien gelegenen degenerierten Drüsenzellen befallen. Die Glykogenprobe ist auch hier fast negativ; nur in den Zellen einiger Ausführungsgänge liegt Glykogen in größerer Menge.

Die Milz ist vor allem stark hyperämisch. Ihre Follikel sind groß und unscharf begrenzt. An den Zellelementen läßt sich keine Veränderung nachweisen. Auch hier sind indurative Prozesse im Gange. Rings um die Trabekel zeigt sich eine fibröse Umwandlung des Markes, und blau sich färbende, offenbar verkalkte Fasern wuchern von den Trabekeln in das Pulpagewebe hinein. Mit Pigment ist die Milz äußerst spärlich bedacht. Nur ganz wenige pigmentbeladene Zellen liegen in der Pulpa; etwas mehr enthalten die Balken, die sich teilweise bei der Eisenreaktion scharf und diffus bläuen, was jedoch nicht verhindert, festzustellen, daß auch hier das Eisenpigment nur intrazellulär liegt. Auch hier zeigt sich feine Fettablagerung besonders in den Trabekeln.

In den Nieren herrscht wiederum sehr starke Hyperämie. Besonders sind die Glomeruli prall gefüllt, was sie ja auch schon makroskopisch sichtbar gemacht hatte. Ferner finden sich weitgehende, degenerative Veränderungen des Parenchyms, bestehend zunächst in ausgedehnter Verfettung der Epithelien, besonders der Schleifenschenkel und Sammelröhren. Weniges basalständiges Fett enthalten auch die Tubuli contorti. Die Fetttropfen sind teils feiner, teils gröber, nehmen häufig die ganzen Epithelien ein, so daß nur orangefarbene Röhren sichtbar sind, die die Struktur vollständig verdecken. Hand in Hand mit der Verfettung geht eine reichliche Ablagerung von Glykogen ebenfalls hauptsächlich in den Henle'schen Schleifen. Schon bei der einfachen Hämatoxylin-Eosinfärbung ist dasselbe an der blasigen Auftreibung der Zellen erkenntlich. Es findet sich meist in Gestalt feiner Körnchen, manchmal aber färben sich auch die ganzen Zellen diffus rot. Die Pigmentablagerung ist auch hier als spärlich zu bezeichnen, obgleich sie viel stärker ist als in der Milz. Interessant ist die genaue Lokalisation desselben. Es findet sich nämlich fast ausschließlich in der Rinde, und zwar größtenteils in den Epithelien der Schaltstücke und Tubuli contorti I. Ordnung, außerdem aber auch in deutlichen Spuren in den Endothelzellen der Bowman'schen Kapseln. Es ist durchweg feinkörnig, gröbere Schollen sind nirgends zu beobachten. Auch die Eisenreaktion fällt überall positiv aus.

An den Nebennieren läßt sich, was Organstruktur anlangt, nicht viel Pathologisches nachweisen. Nur die Fetteinlagerung in den Epithelzellen, wie sie normalerweise vorkommt, ist recht stark ausgeprägt und geht bis in die Retikularis herab. Der Pigmentgehalt des Organs ist reichlich. Neben dem normalerweise vorkommenden Pigment in der Zona reticularis befindet sich noch in der Rinde ein Pigment, das dem der übrigen Organe entspricht. Nur dieses Rindenpigment gibt die Eisenreaktion; es ist feinkörnig, in den Epithelzellen fast ausschließlich der Zona glomerulosa abgelagert und hört mit dieser nach dem Mark zu scharf auf. In den übrigen Teilen der Rinde und im Mark selbst ist eisenhaltiges Pigment nur in ganz geringen Spuren vorhanden.

Im Hoden besteht wieder eine Vermehrung des bindegewebigen Elements. Schon die Albuginea ist erheblich verdickt. Die Samenkanälchen grenzen nicht direkt aneinander, sondern sind durch die erheblich verdickte Propria voneinander getrennt. In dem Bindegewebe herrscht geringfügige Zellinfiltration. Die Samenkanälchen selbst sind zum großen Teil gut erhalten. Einige jedoch zeigen Obliteration unter Verschwinden ihres Lumens. Die Pigmentablagerung ist gar nicht geringfügig. Besonders auffallend ist der Reichtum an eisenfreiem Pigment. Die größte Menge desselben liegt im Bindegewebe und in den sogenannten Hodenzwischenzellen, die normalerweise schon pigmenthaltig sind. Aber auch in den Parenchymzellen der Samenkanälchen, sowie in dem dieselben umspinnenden Gewebe findet sich eisenfreies Pigment. Das eisenhaltige Pigment sitzt besonders an den Endothelien der Blutgefäße. Die Verfettung ist besonders in den Parenchymzellen sehr ausgesprochen.



Die Struktur des Nebenhodens ist normal. Das Pigment verhält sich wie das des Hodens, ist jedoch weit geringer an Menge.

In der Prostata ist der drüsige Anteil vermindert, das Zwischengewebe dagegen auffallend stark entwickelt. In den einfachen Drüsengängen liegen sehr große und überaus zahlreiche Corpora amylacea. Das Epithel der Drüsen ist an vielen Stellen durch den Druck dieser Körper atrophisch geworden. Einzelne Corpora liegen mitten im Bindegewebe, während die Drüsenepithelien verschwunden sind. Rings um die meisten dieser Drüsenlumina herrscht oft ausgesprochene kleinzellige Infiltration. Von Pigment befindet sich mäßig viel eisenfreies in der glatten Muskulatur. Es ist feinkörnig und liegt nur in Zellen, die es oft blasig auftreibt. Eisenhaltiges Pigment beherbergen besonders die Endothelien der Gefäße, welche dadurch stark in die Augen springen. Etwas eisenhaltiges Pigment findet man auch in manchen der infiltrativ eingewanderten Rundzellen.

Der Magen zeigt ebenfalls die zwei Arten des Pigmentes. Eisenhaltiges sitzt ausschließlich in den Epithelzellen der Magendrüsenschläuche, und zwar nimmt es nach der Tiefe an Menge zu, während die Magengruben frei sind. Es ist feinkörnig, niemals schollig und füllt entweder die ganzen Zellen aus oder liegt wie ein Kranz nur an der Peripherie der Zellen. Eisenfreies Pigment findet man in großer Menge in der Muscularis mucosae sowie in den Gefäßwänden, aber auch sonst im Bindegewebe zerstreut. Die eigentliche Magenmuskulatur ist so gut wie pigmentfrei. Was die Strukturveränderungen des Parenchyms in unseren Präparaten anlangt, so scheinen dieselben größtenteils artifiziell zu sein.

Im Darm findet sich kein Pigment in den Drüsenzellen, sondern nur in der Muskulatur. Hier aber ist es sehr reichlich zu treffen, sowohl in der Muscularis mucosae und in der eigentlichen Darmmuskulatur als auch in den Gefäßwänden. Es gibt durchweg die Eisenreaktion nicht.

Im Herzmuskel besteht partielle Fragmentation. Die Muskelfasern sind normal dick, die Kerne färben sich leidlich gut und sind stellenweise klobig aufgetrieben. Es besteht Hyperämie. Der Pigmentreichtum ist erheblich. Weitans der größte Teil davon ist eisenhaltig. Es ist feinkörnig und lagert sich hauptsächlich spindelförmig an den beiden Kernpolen innerhalb der Zellen. Eisenfreies Pigment befindet sich an denselben Stellen in geringerer Menge. Dem ganzen Bild verleiht das Pigment ein getigertes Aussehen. Die Fettfärbung mit Scharlachrot ergibt eine diffuse Verfettung. Die Fettröpfchen sind größtenteils sehr fein, nur wenige gröber, und verteilen sich gleichmäßig über die ganzen Fasern; keine Faser bleibt frei. Auch die Glykogenfärbung ergibt wenigstens für einige Stellen positives Resultat. Eine besonders starke Glykogenablagerung findet sich unter dem Epikard.

Die Lunge ist an der untersuchten Stelle druckatektatisch. Daneben besteht Emphysem. Außer dem gewöhnlichen Kohlenpigment findet sich bei der Eisenreaktion besonders in den desquamierten Alveolarepithelien, die der Wand noch aufsitzen, Spuren von eisenhaltigem Pigment.

Die Thyreoidea zeigt stark gefüllte Gefäße. Sie bietet das Bild der Struma parenchymatosa. Die Läppchenbildung ist deutlich erhalten. In diesen liegen in weiten Abständen große Follikelbläschen. Zwischen diesen aber befinden sich zahlreiche kleine, oft längliche, verästelte Drüsenschläuche, in spärlichem Zwischengewebe gelegen. Kolloid ist mäßig stark vorhanden. Dem Pigment nach gehört die Thyreoidea zu den stärker pigmentierten Organen. Es sitzt zum größten Teil in den Parenchymzellen, weniger im Bindegewebe. Besonders stark befallen sind eine Anzahl der kleinen Follikel sowie die jugendlichen Zellstränge. Auch im Kolloid findet sich Pigment. Der Form nach ist es mäßig feinkörnig, nicht selten sind kleinere Schollen und Kugeln vorhanden. Weitans das meiste gibt positive Eisenreaktion. Die Eisenreaktion zeigt ferner im Interstitium eisenhaltige Gewebsflüssigkeit.

Die Epithelkörperchen enthalten neben Leber und Pankreas das meiste Pigment. Die Struktur dieses Organs ist durch die riesigen Mengen des Pigments vollständig verdeckt. Man sieht eigentlich nichts als eine große Masse feinkörnigen Pigments, welches durchweg die Eisenreaktion gibt. Erst nach Entfernung des Pigments lassen sich an der Struktur Einzelheiten erkennen. Die Epithel-

zellen sind klein und etwas von Fettgewebe durchsetzt. Ihr Bau ist ungeordnet und ihre Hauptmasse besteht aus Hauptzellen.

Das Thymusfett weist dem Alter des Mannes entsprechend nur noch vereinzelte Reste der Thymussubstanz auf. Aber auch hier befindet sich Pigment. Es liegt dies ausschließlich in den zentralen Partien der Thymusreste, also in den epithelialen Zellen, die später in die Hassalschen Körper übergehen. Die vorhandenen Hassalschen Körperchen sind dagegen ebenso wie die Rundzellenschicht pigmentfrei. Reichliches Pigment findet man auch in dem fettreichen Bindegewebe, sowie in den Gefäßwänden. Letzteres gibt im Gegensatz zu dem in den Epithelien abgelagerten Pigment die Eisenreaktion nicht.

An den periportalen Lymphdrüsen fällt vor allem eine starke Vermehrung des bindegewebigen Elements auf. Das Pigment ist hier durchweg grobschollig und liegt in reicher Menge in den Lymphsinus. Aber auch an Stelle früherer Lymphknötchen sieht man große Pigmentmassen, zwischen deren Schollen aber große Zellelemente, bestehend aus gewucherten Bindegewebszellen und Sinusepithelien. Die einzelnen Pigmentschollen entsprechen in Form und Größe meist den Lymphozyten, können jedoch verbacken und weit größere Pigmentkugeln bilden. Eisenreaktion fällt bei diesem Pigment positiv aus. Außerdem liegt aber noch ein feinkörnigeres ebenfalls recht reichliches Pigment in den verbreiterten Bindegewebszügen, welches die Eisenreaktion nicht gibt.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen zeigen weniger deutlich die Bindegewebswucherung. Das Pigment ist an Menge geringer als in den periportal Drüsen, beschränkt sich mehr auf die Sinus und auf die Trabekel, während es die Follikel mehr intakt läßt. Was Eisenreaktion und Form des Pigmentes anlangt, so verhält es sich wie das der periportal Drüsen.

Die Halslymphdrüsen lassen eine Bindegewebswucherung vollständig vermissen. Das Pigment beschränkt sich noch mehr auf die Sinus, ist weit geringer an Menge und ist zum Teil etwas weniger grob. Es gibt die Eisenreaktion. Das eisenfreie Pigment fehlt hier fast ganz entsprechend der mangelnden Bindegewebswucherung.

Die Haut zeigt in der Epidermis keine pathologische Pigmentanhäufung. Dagegen findet sich solches in der Kutis. Es ist hier besonders lokalisiert in der Propria der Schweißdrüsen und ihrer Ausführungsgänge; zum Teil liegt es aber auch in zerstreuten Bindegewebszellen. Auch die Subkutis enthält Pigment, welches hier zwischen den Fetttropfen in Bindegewebszellen lagert. Das teils feinkörnige, teils grobe Pigment gibt zum größten Teil die Eisenreaktion, doch findet man auch eisenfreies.

Am Skelettmuskel (Psoas) sind die Sarkolemmkerne auffallend vermehrt. Das Pigment liegt in mäßiger Menge im Sarkoplasma um die Zellkerne. Es gibt durchweg die Eisenreaktion. Die Glykogenfärbung zeigt keine abnormale Verminderung des Glykogengehalts.

Der Knorpel ist frei von Pigment, zeigt aber gewisse degenerative Veränderungen.

Ebenso ist Knochen und Knochenmark fast vollkommen pigmentfrei.

### Epikrise.

Am Schlusse unserer Untersuchung angelangt, suchen wir nun den neuen Fall von Bronzediabetes einzugliedern in die Reihe der beschriebenen Fälle, und wir werden erkennen, daß er nicht nur in den drei Hauptsymptomen, sondern bis in die feineren Details mit diesen übereinstimmt.

Von den drei Hauptsymptomen ist der Diabetes das weniger charakteristische Symptom des Bronzediabetes. Bernoulli berichtet von 7 Fällen von Bronzediabetes ohne Zuckerausscheidung. Gouget meint daher, daß Diabetes überhaupt nicht zu dem Bilde notwendigerweise gehöre, sondern neben anderen Momenten die Ursache zur Cirrhose bronzée abgeben könne. Dieser Ansicht möchte ich jedoch widersprechen, indem ich das Fehlen der Zuckerausscheidung in den

erwähnten Fällen nicht als ein absolutes, sondern nur als ein temporäres auffassen möchte. Zunächst gilt es nämlich heute als ziemlich erwiesen, daß das Auftreten des Zuckers bei Bronzediabetes eine terminale Erscheinung ist. Auf der anderen Seite ist es eine bekannte Tatsache, daß der Diabetes in schweren Fällen deutlich intermittierend auftritt und besonders ante mortem für einige Tage ganz verschwinden kann. Berücksichtigt man diese beiden Gesichtspunkte, so wird man einsehen, daß man den Bronzediabetes nicht gerade selten in einem Stadium ohne Zuckerausscheidung antreffen wird. Auch in unserem Falle konnte, wenn auch kein völliges Verschwinden, so doch einmal ein ganz unmotiviertes starkes Absinken der Zuckermenge ohne besondere Diät konstatiert werden. Im übrigen bot der Diabetes unseres Falles in Übereinstimmung mit den Beschreibungen anderer Autoren ganz das Bild eines äußerst schweren Falles. Ich brauche nicht näher auf diesen Punkt einzugehen, da der klinische Verlauf des Diabetes bei unserem Fall in einer Sonderarbeit verwertet worden ist <sup>1)</sup>.

Ein weit charakteristischeres Symptom bildet die eigentümliche Form der Leberzirrhose bei Bronzediabetes. Abgesehen von H a n o t und S c h a c h m a n n, die eine atrophische, und Q u i n c k e, der eine reine Pigmentzirrhose beschrieb, handelt es sich in allen übrigen und so auch in unserem Falle um eine hypertrophische Leberzirrhose. Das Durchschnittsgewicht der Lebern betrug etwa 2500 g, doch bildeten 3000 g keine Seltenheit, und die Leber unseres Falles brachte es gar zu dem ansehnlichen Gewicht von 3470 g, worin sie nur von zwei anderen <sup>2)</sup> beschrieben übertroffen wird. Das Charakteristische an dieser Leberzirrhose ist, daß sie sich unter keine der für gewöhnlich in Betracht kommenden Zirrhosen einreihen läßt, und zwar sowohl anatomisch als auch klinisch nicht. Rein makroskopisch betrachtet, spräche das starke Volumen für die H a n o t sche Zirrhose, doch auch hier schon gemahnt uns die ausgesprochene grobkörnige Oberfläche an die L a ë n n e c s che Form. Mikroskopisch aber entspricht das Bild an den meisten Stellen ganz den Forderungen einer L a ë n n e c s chen Zirrhose, während sich der H a n o t sche Charakter nur an einzelnen Stellen angedeutet findet. Ebenso ist es klinisch. Während der Palpationsbefund H a n o t sche Zirrhose diagnostizieren ließe, spricht das Fehlen des Ikterus in den meisten Fällen sowie das recht häufige Auftreten eines Aszites, beides auch für unseren Fall zutreffend, ganz für L a ë n n e c s che Zirrhose. Unter diesen Umständen scheint es mir vorläufig gerechtfertigt, von einer Leberzirrhose sui generis bei Bronzediabetes zu sprechen. Sollte aber nicht diese außergewöhnliche Form der Zirrhose auf einen ganz besonderen Entstehungsmodus hinweisen? Nur hindeuten möchte ich hier darauf, daß gerade diese Eigentümlichkeit der Zirrhose für die klinische Diagnose des Bronzediabetes verwertet werden könnte, indem sie auch bei Fehlen einer sichtbaren Hautpigmentation zur Exzision und mikroskopischen Untersuchung eines Hautstückchens auf Eisenpigment Veranlassung geben könnte.

<sup>1)</sup> Grafe und Wolf, siehe Literaturangabe.

<sup>2)</sup> Heß und Zurhelle, 3530 g, Barth 3700 g.

Fast ebenso konstant wie die Leberzirrhose ist bei Bronzediabetes die Pankreasveränderung. Abgesehen nämlich von den zuerst beschriebenen Fällen, bei denen man auf das Pankreas nicht achtete, fand sich später bei allen Autoren, die mikroskopische Untersuchungen anstellten, im Pankreas deutliche Bindegewebswucherung, die nicht selten eine direkte Pankreaszirrhose darstellte. Recht häufig ist, wie auch in unserem Falle, eine Kombination von Induration mit Fettgewebswucherung festzustellen gewesen. Was die Langerhans'schen Inseln anlangt, so finde ich bei fast allen Beschreibern, die darauf achteten, die Angabe, daß dieselben nicht mehr mit Sicherheit nachzuweisen seien. Ganz im Gegensatz dazu konnte ich in vorliegendem Falle nur auffallend wenig Veränderungen an diesen Gebilden feststellen.

Von den anatomischen Veränderungen anderer Organe sind für uns weniger interessant die Fett- und Glykogenablagerungen, die eben größtenteils als Folgezustände des Diabetes oder des allgemeinen kachektischen Zustandes anzusehen sind. Dagegen möchte ich als wichtig für das Bild des Bronzediabetes die indurativen Prozesse unterstreichen, wie wir sie außer in Leber und Pankreas auch in Milz, Hoden, Prostata, und ganz bestimmten Lymphdrüsen angetroffen haben, und wie sie auch von anderen Autoren allerdings nur beiläufig erwähnt sind. Ich glaube nämlich nicht fehlzugehen, wenn ich nach unseren eigenen Untersuchungen, sowie nach den Berichten einiger anderen Autoren vorschlage, den Begriff der Leberzirrhose als zu eng gefaßt zu ersetzen durch den weiteren Begriff „allgemein indurativer Prozesse“ als Symptom des Bronzediabetes. Leber und Pankreas werden natürlich trotzdem auch weiterhin in dieser Beziehung eine Sonderstellung einnehmen, da sie dies Symptom ganz besonders deutlich zeigen, einmal vielleicht deshalb, weil sie besonders starke Neigung zur indurativen Entzündung aufweisen, dann aber wohl auch, weil die Ursache der Entzündung vielleicht am frühesten und stärksten auf sie einwirkt.

Das dritte und wichtigste Symptom des Bronzediabetes ist die Hämochromatose.

Trotz großer Streitigkeiten, die ob der Berechtigung dieses Ausdruckes im einzelnen Falle in letzter Zeit entstanden sind, gebrauche ich denselben hier weiter, nicht weil es seit langer Zeit bei Bronzediabetes so Brauch ist, sondern weil ich überzeugt bin, daß er, wenn irgendwo, so hier zu Recht besteht. Denn wenn auch ein kleiner Bruchteil des Pigmentes, und das ist noch keineswegs sicher, diesen Namen nicht rechtfertigt, so bleibt doch ein überwiegend großer Teil des Pigmentes, der sicher vom Hämochrom, dem Farbstoffkern des Hämoglobins, abstammt und so den Namen Hämochromatose auch weitere Gültigkeit beim Bronzediabetes verschafft.

Wie in allen anderen beschriebenen Fällen war die Hämochromatose auch in unserem außerordentlich stark und ausgedehnt. Besonders sind es Leber und Pankreas, die immer wieder als von Eisenpigment direkt überschüttet bezeichnet werden. Durch unsere Untersuchung muß nun noch ein anderes Organ wegen seines Überreichtums an Pigment diesen eben genannten an die Seite gestellt werden, ich meine die bisher nicht untersuchten Epithelkörperchen. In Übereinstimmung

mit den Autoren finde auch ich in Thyreoidea, Herz, Nebenniere recht reichliches Pigment; und auch meine geringeren Befunde in Lymphdrüsen, Hoden, Prostata setzen mich nicht in Gegensatz zu diesen. Dagegen scheint mir der in unserem Falle doch nicht unbeträchtliche Pigmentgehalt der quergestreiften Muskulatur von den meisten anderen Autoren nicht gefunden worden zu sein. Neu sind auch meine Pigmentbefunde in dem epithelialen Anteil der Thymusreste, besonders interessant deshalb, weil sie dazu beitragen können, die Ansicht derjenigen zu stützen, die annehmen, daß diese Drüse bis ins Alter hinein funktioniere. Ebenso finde ich nirgends eine Angabe über Pigment in den Drüsen des Magens, die doch in vorliegendem Falle recht auffallend bedacht sind. Dagegen stimme ich mit den Beschreibern wieder vollkommen überein in dem mäßigen, ganz streng auf Schaltstücke und Tubuli contorti I. Ordnung beschränkten Pigment der Niere und der vollkommenen Pigmentfreiheit der Darmdrüsen sowie in der ganz eigentümlichen Pigmentarmut bzw. dem vollständigen Pigmentmangel in Milz und Knochenmark. Eigenartig ist das Verhalten der Haut zur Pigmentation. Wie in unserem Falle, so fehlte sie auch bei etwa der Hälfte der übrigen Fälle makroskopisch vollständig. In der anderen Hälfte war sie in ihrer Intensität sehr variabel, so daß sich fließende Übergänge von tiefdunkel pigmentierten bis zu den pigmentfreien finden lassen. Daß aber auch die scheinbar pigmentfreien Fälle bei der mikroskopischen Untersuchung in Kutis und Subkutis immer wie auch in unserem Falle zum größten Teil eisenhaltiges Pigment aufweisen, scheint mir von Wichtigkeit für die klinische Diagnose.

Bei der Seltenheit so starker Pigmentablagerungen ist es natürlich bei jedem Falle von Bronzediabetes besonders naheliegend, das Pigment nach seinen Eigenschaften, seiner Entstehung usw. näher zu studieren.

Im ungefärbten Präparate zeigt das Pigment eine schöne, goldgelbe bis dunkelbraune Farbe. Seiner Form nach unterscheidet man fein- und grobkörniges Pigment. Außerdem findet sich auch Pigment in gelöster Form. Wichtiger als diese rein morphologischen Betrachtungen scheint mir das Verhalten zur Eisenreaktion. Wir finden in dieser Beziehung zwei Pigmente, eines mit positiver und eines mit negativer Eisenreaktion. Immer nur eisenfreies Pigment befindet sich in den glatten Muskelzellen der Gefäßwände, der Prostata und besonders des Darmes. Im Gegensatz dazu konnte ich in den Parenchym- und Bindegewebszellen fast aller Organe immer eisenfreies und eisenhaltiges Pigment dicht nebeneinander oft in einer Zelle liegen sehen; und zwar überwiegt hier überall weitaus das eisenhaltige Pigment. Diese meine Befunde sind nichts Neues, sondern schon sehr oft und immer in derselben Weise gemacht worden. Wie aber sollen wir sie erklären? Haben die beiden verschiedenen Pigmente denselben Ursprung und gehen sie dann auseinander hervor, oder aber sind beides ganz verschiedene Dinge? Ich glaube, der geschichtliche Werdegang dieser Frage unterrichtet uns am besten sowohl über die Tatsachen, die heute feststehen, als auch über die Hypothesen, die wir dabei leider heute noch nicht entbehren können.

Schon *Quincke* fand diese beiden verschiedenen Pigmente, und *Neumann* benannte dann das eisenhaltige Pigment Hämosiderin, während *v. Recklinghausen* dem eisenfreien Pigment den Namen Hämofuszin gab<sup>1)</sup>. Während jedoch *v. Recklinghausen* einen Übergang vom einen ins andere bestritt, trat *M. B. Schmidt* hierfür ein, indem er erklärte, „daß das Stadium der Eisenreaktion nur eine Stufe bilde in der fortschreitenden Entwicklung des scheinbar unveränderlichen Pigments und mit dessen zunehmendem Alter schwinde“. Er sagt damit natürlich gleichzeitig, daß beide Pigmente auch ein und denselben Ursprung, nämlich das Hämoglobin des Blutes, haben müßten. *Lubarsch* und *Hintze* bestätigten später diese Behauptung, allerdings nur für das Pigment der Parenchym- und Bindegewebszellen, und machten die Einschränkung, daß in den glatten Muskelzellen, dank einer spezifischen Zelltätigkeit, immer gleich eisenfreies Pigment entstehe. Diese Ansicht *M. B. Schmidts* von dem Übergang des eisenhaltigen und daher sicher aus dem Hämochrom entstehenden Hämosiderin in das eisenfreie Pigment ist nun bis in die allerletzte Zeit hinein unangetastet geblieben, und man hatte fast vergessen, daß es sich dabei nur um eine Hypothese handelte, die eigentlich eines sicheren Beweises ermangelte. Erst die neuen Anschauungen von *Hueck* haben Zweifel an der alten Lehre geweckt. *Hueck* hält es für wahrscheinlich, daß das eisenfreie Pigment überhaupt nicht aus dem Hämoglobin stamme, sondern zu den Abnützungspigmenten gehöre und fettartigen Charakter besitze. Er nennt es deshalb „Lipofuszin“ und verwirft den Namen Hämofuszin vollständig. Seine Behauptung stützt er besonders auf die chemischen Eigenschaften, und er sieht den Fundamentalunterschied zwischen Blutpigmenten und autochthonen Pigmenten in ihrem verschiedenen Verhalten zu Säuren und anderen Reagentien. Den fettartigen Charakter dieses Pigmentes leitet er aus seiner Färbbarkeit mit Sudan III ab sowie aus einer, wenn auch geringen Löslichkeit in Fettlösungsmitteln. Diese Ansicht ist nun keineswegs gänzlich neu, wenigstens nicht für die Darmpigmente. Denn schon früher, bevor *v. Recklinghausen* dieses Pigment direkt zur Hämochromatose rechnete, waren ähnliche Ansichten laut geworden von *Wagner* und später von *Nothnagel*, die das Pigment des Darmes als eine „eigentümliche Fettmetamorphose“, als ein „Lipochrom“ ansehen wollten. Ja selbst bis in die neuere Zeit war man gegenüber dem Darmpigment immer skeptischer gewesen betreffs seiner Genese als gegenüber dem anderen eisenfreien Pigment. Denn auch *Lubarsch* sagt von ihm: „Ob überhaupt hier das Pigment aus dem Hämoglobin der roten Blutkörperchen stammt, das ist sicherlich auch nicht mit annähernder chemischer Wahrscheinlichkeit nachzuweisen“<sup>2)</sup>. *Hueck* hat sich nun an die alten Anschauungen wieder angelehnt, hat dieselben modifiziert und insbesondere sie auf alles eisenfreie Pigment ausgedehnt, d. h. er will sie alle auf Grund ihres chemisch gleichen Verhaltens in die große Gruppe des „Lipofuszins“ einreihen, beläßt dabei jedoch die Möglichkeit, daß die einzelnen Pigmente unter sich wieder geringfügige Unterschiede zeigen. Ich will nicht näher auf Einzelheiten der *Hueck*schen Theorie eingehen und verweise auf seine Abhandlung. Nur betonen möchte ich noch, daß es ihm gelungen ist, alle scheinbaren Argumente der alten Hypothese entweder zu entkräften oder sie als nicht im Widerspruch mit seiner neuen Theorie befindlich hinzustellen. Wenn er also auch keine positiven Beweise bringen kann, so sind seine Darlegungen doch sicher höchster Beachtung wert, zumal sie sich gegen eine Theorie wenden, die selbst jeglichen sicheren Fundamentes entbehrt.

Was unsere Befunde anlangt, so kann natürlich ein einzelner Fall hier keine Fortschritte bringen. Ich möchte nur erwähnen, daß wir nichts finden konnten, was etwa direkt der *Hueck*schen Auffassung widerspräche. Im übrigen aber

1) Von dem kristallinen Hämatoidin, das nach *Neumann* nur da vorkommt, wo die Lebenskraft eines Gewebes fehlt, spreche ich hier nicht, da es im Bronzediabetes keine Rolle spielt.

2) Zitiert nach *Hueck*, Pigmentstudien. *Zieglers Beitr.* Bd. 52.

glaube ich, daß nur die Chemie durch Gewinnung größerer Mengen dieses Pigments über diese Frage einstmals wird sicheren Aufschluß geben können.

Sollte nun aber einer meinen, daß, wenn die H u e c k'sche Theorie recht behält, für das Zustandekommen der allgemeinen Pigmentablagerung im Bronzediabetes ein von der früheren Auffassung fundamental verschiedener Vorgang statthaben müsse, so irrt er. H u e c k selbst nämlich hält es für möglich, daß gerade die Lipoidsubstanzen der Blutkörperchen bei Zerfall derselben die erwähnten eisenfreien „Lipofuszine“ bilden könnten. Ich möchte dies sogar für höchst wahrscheinlich annehmen, da wir dies Pigment doch immer nur bei stärkerem Blutzerfall und immer gepaart mit Hämosiderin reichlicher vorfinden. Es ist also auch unter dieser Voraussetzung keine müßige Auseinandersetzung, wenn wir uns nun fragen, wie wohl in unserem Falle das Blut zum Zerfall und so zur Bildung des Pigments gekommen sein mag. Es macht allerdings gewisse Schwierigkeiten, an Hand unserer Präparate über diese Frage Auskunft zu geben. Denn einmal können wir in der Blutbahn, besonders auch in Milzpulpa und Knochenmark, keinen stärkeren Zerfall von Erythrozyten nachweisen, und sind diese von Pigment fast vollkommen frei. Dann finden sich nur geringe Blutextravasate, die mir viel zu geringfügig erscheinen, als daß sie den Prozeß erklären könnten; und schließlich sind auch für die Annahme einer Phagozytose roter Blutkörperchen durch Parenchymzellen, wie R ö s s l e sie für derartige Pigmentablagerungen annehmen will, an keiner Stelle Beweise zu erbringen. Mit Sicherheit irgendeine dieser Möglichkeiten gänzlich auszuschließen, scheint mir zwar unmöglich. Insbesondere will ich, worauf mich die allerdings seltenen Funde von Blutkörperchen außerhalb der Gefäßbahn, dann aber auch rein makroskopisch die Petechien auf Pleura und Perikard hinweisen, gewissen Blutextravasaten einen verstärkenden Einfluß nicht absprechen. Am wahrscheinlichsten handelt es sich jedoch der Hauptsache nach um einen intravaskulären Zerfall von Blutkörperchen. Denn ich glaube, daß das auffallende Befallensein der dem Blutstrom zunächst liegenden Gefäßendothelzellen hierfür deutlich spricht. Das Fehlen von Pigment in Blutbahn, Milzpulpa und Knochenmark wäre wohl durch die Annahme eines eminent chronisch verlaufenden Prozesses zu erklären, was B i o n d i experimentell am Tiere nachwies und wofür bei Bronzediabetes die Tatsache spricht, daß Hämaturie und Ikterus in fast allen, eine Verminderung der Erythrozyten aber in allen Fällen vermißt wurde. Übrigens beweist das negative Ausfallen unserer Eisenreaktion in diesen Organen nur, daß daselbst die zum positiven Ausfall nötige Konzentration der eisenhaltigen Stoffe nicht erreicht wurde, nicht aber, daß überhaupt kein Pigment vorhanden wäre.

Die Art und Weise des Blutzerfalls selbst, von der A r n o l d drei verschiedene Formen als möglich annimmt, war wohl in unserem Falle hauptsächlich die der Erythrozytolyse, d. h. des Austritts gelöster Farbsubstanzen aus den Erythrozyten. Diese Annahme wird gestützt einmal wieder durch das fast gänzliche Fehlen von Pigment in Blutbahn, Milzpulpa und Knochenmark, dann aber auch durch

die z. B. in Leber, Pankreas und Milzbalken beobachtete diffuse Imbibition von Bindegewebe und Zellen mit Eisenreaktion gebenden Gewebssäften. Gegen dieses letztere Argument könnte man mir zwei Einwürfe machen: 1. die diffuse Imbibition sei überhaupt postmortal, 2. sie sei nicht primär, sondern sekundär, d. h. sie entstehe erst durch die Lösung bereits vorher körnigen Pigmentes. Beide Einwürfe glaube ich ganz kurz widerlegen zu können, indem ich nur auf unsere Milz hinweise, die einmal so scharf umrissene und nur auf die Zellen beschränkte diffuse Imbibition aufweist, wie sie niemals postmortal entstehen könnte, die dann aber auch gar kein körniges Pigment enthält, woraus das gelöste entstanden sein könnte. Der Blutfarbstoff gelangte also offenbar aus den Gefäßen auf dem Wege der Diffusion mit dem Saftstrom an die Zellen. Wir kommen hiermit zu einem weiteren Punkte unserer Betrachtung, zur Lokalisation des Pigmentes.

Wie schon A n s c h ü t z nachwies und andere nach ihm es bestätigten, liegt das Pigment selbst immer intrazellulär, seien es nun Bindegewebs-, Parenchym- oder auch weiße Blutzellen. Nach A r n o l d konnte extrazelluläre Pigmentbildung nie nachgewiesen werden. Auch wir konnten solche nicht feststellen. A r n o l d war es weiter, der die Behauptung aufstellte, daß die Pigmentgranula der Zellen den A l t m a n n s c h e n Granula entsprächen, und wir können nach unseren Bildern auch diese Meinung stützen, einmal mit der Gleichmäßigkeit der Granula in Zellen gleicher Gattung und ihrer wenn auch nicht erheblichen Unterschiede in verschiedenen Organen; ich erinnere nur an das viel grobkörnigere Pigment der Pankreaszellen gegenüber dem äußerst feinkörnigen der Leberzellen. Dann spricht für diese Theorie sicher auch die merkwürdige Anordnung der Pigmentgranula in den Zellen; ich weise nur hin auf die kernpolgelagerten Pigmentkörner in den Herzmuskelzellen und auf die ringförmigen Anlagen in den Magendrüsenzellen. Ein ganz neuer Beweis für die Granulattheorie würde an unseren Präparaten mit der Bestätigung der H u e c k s c h e n Theorie geschaffen. H u e c k glaubt nämlich, daß die Übergangsbilder, die man bei der kombinierten Eisenreaktion in Gestalt von grünlichgelben, grünlichblauen Pigmentkörnchen bekommt, darauf zurückzuführen seien, daß hier sowohl echtes Hämosiderin als auch „Lipofuszin“ an ein und dasselbe Substrat gebunden seien. Was anders aber könnte dieses Substrat vorstellen als die A l t m a n n s c h e n Zellgranula?

Nirgends finde ich Erklärungsversuche für die merkwürdige Erscheinung, daß in manchen Drüsen nur ganz bestimmte Abschnitte pigmentiert sind, während alle übrigen Teile vollkommen frei bleiben. Ich glaube jedoch Anhaltspunkte zu haben, wenn ich diesen Befund mit der verschiedenen Zellfunktion der einzelnen Drüsenabschnitte in Beziehung bringe. Da nun aber die Zellfunktion sicher zum größten Teil an die Zellgranula gebunden ist, scheint mir auch dies wieder ein Beweis für die A r n o l d s c h e Granulattheorie. Das schönste Beispiel hierfür bietet die Niere, in der nur die Schaltstücke und Tubuli contorti I. Ordnung Pigment aufweisen, während der übrige größte Teil pigmentfrei bleibt. Nun aber dienen gerade diese pigmentierten Teile der Niere höchstwahrscheinlich der Rückresorption,



während die freigebliebenen Abschnitte sekretorisch tätig sind. Was läge da näher, als anzunehmen, daß in den sekretorischen Zellen infolge der lebhaften Ausscheidungsfunktion das Zustandekommen einer nachweisbaren Menge von Pigment verhindert wird, während in den rückresorbierenden Zellen dem nichts im Wege steht. Umgekehrt erklärt sich wohl das Freibleiben des Darmepithels so, daß der Funktion dieser Zellen entsprechend alles eingeschleppte Pigment sofort mit den resorbierten Nährstoffen durch die Blut- und Lymphbahnen in den Körper zurücktransportiert wird. Daß Zellen mit sekretorischer Funktion tatsächlich das Bestreben haben, das Pigment wie ein Sekret zu behandeln, dafür spricht weiter die Lagerung des Pigmentes an der dem Drüsenlumen zugekehrten Seite der Zelle, z. B. in Ausführungsgängen des Pankreas, sowie weiter Pigmentbefunde im Kolloid der Thyreoidea und in den Samenkanälchen.

Den von einigen Autoren aufgestellten Satz, daß gerade eine Störung der Zellfunktion zur Aufnahme des Pigments führe, kann ich nicht verteidigen. Ich finde nämlich auch in sicher gesunden, jugendlichen Zellen ebensoviel Pigment wie in den alten; ich möchte nur auf den Pigmentreichtum der jugendlich wuchernden Epithelschläuche der Thyreoidea hinweisen. Umgekehrt aber glaube ich, daß sehr wohl durch übermäßige Pigmentbelastung die Zellen zugrunde gehen können. Die feinen Pigmentgranula verbacken dann zu gröberen Schollen, und wir haben dann das Bild, wie wir es besonders im Interstitium der Drüsen antreffen können. Es bilden also auch diese jetzt sicher extrazellulär gelegenen Pigmentmassen keinen Gegenbeweis für die Annahme der primären intrazellulären Bildung der Pigmentgranula.

Bevor wir die Segel streichen, möchte ich noch mit ein paar Worten auf die auch heute offenbar noch recht unklaren Ansichten über die Chronologie und Ätiologie des Symptomenkomplexes eingehen.

Unsere Unwissenheit kann natürlich nicht wundernehmen bei der Kompliziertheit des Krankheitsbildes, dessen einzelne Symptome jedes für sich allein noch dunkle Punkte auf dem ätiologischen Gebiete der Medizin darstellen. Dazu kommen als weiteres entschuldigendes Moment die vielen unklaren und verwirrenden Beziehungen der einzelnen Symptome zueinander außerhalb des Bronzediabetes; ich erinnere nur an die dunklen Zusammenhänge von Leberaffektionen und Diabetes, Pankreasaffektionen und Diabetes, Leberaffektionen und Pigmentablagerungen, Diabetes und Pigmentablagerungen usw. Natürlich konnte auch die Seltenheit sowie schließlich die Schwierigkeiten einer klinischen Beobachtung dieses Krankheitsbildes unseren Kenntnissen nicht förderlich sein.

Tot capita, tot sensus. Jedes einzelne Symptom wurde als primär, die anderen beiden von diesem abhängig, entweder beide einander koordiniert oder auch wieder eines davon subordiniert dargestellt. Andere wieder bezeichnen zwei Symptome als primär und koordiniert, von einer Schädigung hervorgerufen und das dritte von beiden oder einem derselben verursacht. Schließlich gibt es auch Autoren, die die drei Symptome als koordiniert von einer Ursache herleiten wollen. Diese Menge verschiedener Erklärungen ist immer ein schlechtes Zeichen für unsere Kenntnisse. Daher hieße es der Wissenschaft keinen Dienst erweisen, wollte ich

die Zahl derselben noch um eine vermehren. Ich möchte mich daher darauf beschränken, mich der nach den Erfahrungen unseres Falles am wahrscheinlichsten klingenden Anschauung anzuschließen.

Den Diabetes als Primärsymptom zu betrachten, wie dies früher häufig geschah, weil meist erst mit ihm die schwereren Krankheitsstörungen auftraten, wird man heute kaum mehr in Versuchung kommen. Es ist zwar möglich, daß bei Diabetes rein als Folge der Kachexie Blutzerfall und Pigmentierung vorkommt.

Simmonds berichtet z. B. von einem Diabetiker mit Fußgangrän, der reichliche Pigmentablagerung in den Organen aufwies. Diese Fälle sind aber außerordentlich selten.

Ganz abgesehen davon ist nun aber in neuerer Zeit als ziemlich sicher festgestellt worden, daß der Diabetes bei unserer Krankheit wohl immer den Schlußstein bildet in dem Aufbau der Krankheit und in kurzer Zeit mit absoluter Sicherheit die Kranken ad exitum führt. Wir wollen daher den Diabetes in unserer Besprechung zunächst ganz beiseite lassen und nur die Abhängigkeit der beiden anderen Symptome voneinander ins Auge fassen.

Da hat es nun natürlich nicht an Leuten gefehlt, die die Leberzirrhose als erste Erscheinung ansahen und dann die Hämochromatose als ein Zeichen der Insuffizienz der Leberzellen betrachtet wissen wollten bei Verarbeitung der Blutzerfallsprodukte zu Galle. Dagegen spricht aber die Tatsache, daß Simmonds bei 0% der Kinderleberzirrhosen Pigmentablagerung fand. Auch bei Erwachsenen konnte er immerhin noch 11% aller Leberzirrhosen ohne Pigment feststellen.

Auf der anderen Seite wurde fast noch häufiger der Pigmentation die Schuld an der Leberzirrhose zugeschrieben. Der Hauptvertreter dieser Ansicht war A n - s c h ü t z. Auch in neuester Zeit taucht dieselbe in und außerhalb des Bronzediabetes wieder auf<sup>1)</sup>, und auch wir werden durch unsere Präparate veranlaßt, uns dieser Theorie allerdings mit gewissem Vorbehalt anzuschließen, indem wir behaupten und dies auch beweisen werden, daß das Pigment ganz zweifellos für einen erheblichen Teil der Induration verantwortlich gemacht werden muß. Wir möchten aber gleich hier betonen, daß wir damit nicht sagen wollen, es könne nicht neben dem Pigment noch eine andere Schädigung als Ursache der Bindegewebswucherung in Betracht kommen. Im Gegenteil, es scheint uns das letztere sogar in gewisser Beziehung wahrscheinlich. Heftig bestritten wurde die Ansicht A n s c h ü t z' zuerst von H e ß und Z u r h e l l e, die besonders dagegen anführten, daß doch manche stark pigmentierten Organe keine Zirrhose aufwiesen. Ebenso glaubte S i m m o n d s mit seinen stark pigmentierten Lebern bei Kachexie und Marasmus, die nach seinen Untersuchungen ohne Zirrhose verliefen, einen Gegenbeweis erbracht zu haben. Dem ersteren möchte ich entgegen, daß vielleicht die verschiedene Neigung verschiedener Organe zur indurativen Entzündung hier eine Rolle spielt, dem letzteren die Möglichkeit anheimstellen, daß es sich in seinen Fällen wohl um terminale Prozesse gehandelt haben könnte, bei denen

<sup>1)</sup> L i n t w a r e w., Virch. Arch. Bd. 206. — S p r u n t, The arch. of int. med. Vol. VIII. 1.

der Organismus gar nicht mehr Zeit noch Kraft zu dieser Gegenreaktion besaß. Beiden aber möchte ich zu bedenken geben, daß nach unserer Ansicht nicht das Pigment an sich, sondern erst die Zellentartung, die je nach der Resistenz der Zellen verschieden früh eintritt, den Reiz auf das Bindegewebe ausüben kann.

Doch um nun zur Begründung unserer Ansicht von dem Einfluß des Pigments für das Zustandekommen der Induration zu kommen, so bietet das Pankreas hierfür die klarsten Bilder. Wir sehen hiernämlich direkt, wie überreich beladene Parenchymzellen, in Form und Anordnung schon stark geschädigt, wirre Haufen bilden, zwischen ihnen aber junge Bindegewebszellen gerade beginnen, sich zu vermehren und Fibrillen zu bilden. Die Pigmentablagerung ist also hier voll entwickelt, die Induration in den ersten Anfängen. Hier wäre es doch direkt unsachlich, wollte man nach einer anderen Ursache der Bindegewebswucherung suchen, während die eine, das Pigment, so nahe liegt. Ein zweites ebenso klares Beispiel bieten uns die verschiedenen untersuchten Lymphdrüsen. Bemerkenswert ist zunächst bei ihnen ein genau proportionales Verhalten von Pigment und Bindegewebswucherung. Die periportalen Lymphdrüsen, die das meiste Pigment aufweisen, zeigen auch die stärkste Induration. Schon viel weniger Pigment beherbergen die retroperitonealen Lymphdrüsen, und dementsprechend ist die Bindegewebswucherung erheblich geringer. Die Halslymphdrüsen endlich haben nur ganz spärliches Pigment, und die Induration fehlt hier noch vollkommen. Ich denke diese Tatsachen sprechen für sich selbst. Aber auch hier finden wir noch in den feineren Details das gleiche wie im Pankreas. An der Stelle früherer Follikel finden wir gewaltige Pigmentanhäufungen, und zwischen ihnen durch erblickt man große Zellelemente, junge Bindegewebszellen und Sinusepithelien in großer Zahl. Diese beiden Beispiele dürften zur Genüge dartun, daß das Pigment sicher zum Teil als Ursache der bindegewebigen Reaktion aufzufassen ist.

An der Leber sind leider die Prozesse zu weit vorgeschritten, so daß wir an ihr keine so klaren Bilder der Entstehung mehr finden können. Für ihre Zirrhose aber die erwähnte Genese ganz in Abrede stellen zu wollen, dafür liegt gar kein Anlaß vor. Es fragt sich hier nur, warum ist in der Leber der Prozeß schon soweit vorgeschritten. Die Antwort darauf scheint nicht allzu schwer. Ist doch die Leber auch schon unter physiologischen Umständen dasjenige Organ, dem zwecks Umarbeitung zu Galle die Blutzerfallsprodukte zuströmen. Was wäre dann natürlicher, als daß bei verstärktem Blutzerfall gerade dieses Organ zuerst in Mitleidenchaft gezogen wird und die größten Pigmentmassen aufnehmen muß. Trotzdem glaube ich, reicht bei der Leber die Erklärung der Veränderungen allein durch das Pigment nicht aus, und wir bedürfen hier eines weiteren ursächlichen Moments, dessen Auffindung uns jedoch gerade bei diesem Organ keine Schwierigkeiten machen kann. Mit dem an Hand unserer Präparate geführten Beweise fällt zwar die Theorie derjenigen Autoren, die jegliche Beziehung zwischen Pigment und Zirrhose ablehnen und nur eine gemeinsame Noxe für beides annehmen wollen. Jedoch leidet dadurch keineswegs die Möglichkeit, daß nicht doch auch schon

die das Pigment bedingende Schädlichkeit einen gewissen Grad von Zirrhose hervorrufen könnte. Und dieser Punkt, glaube ich, ist für die Leber insbesondere nicht unberücksichtigt zu lassen. Darauf weisen uns ja auch schon die Erfahrungen hin, die an den einfachen Pigmentzirrhosen gemacht worden sind. Denn die hohen Prozentzahlen, die *Simmonds* für die Kombination von Pigment und Zirrhose bei Erwachsenen fand<sup>1)</sup>, sind doch nur durch die Annahme einer gemeinsamen Schädigung erklärlich, nachdem wir die Entstehung der Pigmentation durch die Zirrhose ausgeschlossen haben, und auf der anderen Seite die Pigmentation in diesen einfachen Fällen meist nicht solche Grade erreicht, daß sie zur Induration führen könnte. Außer der Leber fordert aber meiner Ansicht nach auch die Milz wegen ihrer Pigmentarmut für ihre Induration eine andere Erklärung als das Pigment. Wir werden daher unsere Anschauung über das Verhältnis von Pigment und Zirrhose dahingehend formulieren: Bis zu einem gewissen Grade sind Pigmentablagerung und Zirrhose koordiniert und durch ein und dieselbe Noxe bedingt. Erreicht aber die Pigmentation eine gewisse Ausdehnung, kommt es insbesondere zu Zelldegeneration und Freiwerden von Pigment, so bildet dieses Moment einen neuen Reiz zu weiterer Bindegewebswucherung. — Sollte nicht auch gerade die Eigenart der Leberzirrhose bei Bronzediabetes durch diese kombinierte Schädigung erklärbar sein? — Den größeren Nachdruck möchte ich jedoch nach wie vor für das Zustandekommen der indurativen Prozesse bei Bronzediabetes auf die Pigmentablagerungen legen, indem ich wohl mit Recht glaube, daß erst durch sie diese Prozesse solche Grade erreichen können, daß es schließlich zu Diabetes kommt.

Es erübrigt uns nun noch, das Auftreten des Diabetes zu erklären. Wir sind zwar auch heute noch weit davon entfernt, die innersten Ursachen des Diabetes zu kennen, soviel aber wissen wir, daß insbesondere Pankreas- und Leberveränderungen hierbei eine Rolle spielen. Da wir nun aber den Diabetes in unserer Krankheit immer erst auftreten sehen, wenn ein bestimmter Grad dieser Organveränderungen erreicht ist, so wird es uns nicht schwer fallen, auf diese Veränderungen den Diabetes zurückzuführen. Näher auf diese Beziehungen einzugehen, würde über den Rahmen dieser Abhandlung hinausgehen. Nur darauf möchte ich noch hinweisen, daß die starke fettige Degeneration in vielen Organen, wie *Merling* und *Minkowski* an ihren Hunden nachwiesen und *Naunyn* es bestätigte, speziell auf Pankreasdiabetes hinweist. Ich möchte mir jedoch kein Urteil darüber erlauben, ob dabei die Hauptursache den Parenchymveränderungen oder den Inselschädigungen zuzuschreiben ist.

Die Chronologie des Symptomkomplexes wäre somit einigermaßen geklärt. Was aber ist nun das eigentliche ätiologische Moment der Krankheit? Welches

---

<sup>1)</sup> 89% bei Männern, 32% bei Frauen.

ist die Noxe, welche für die Blutdissolution und auch schon für einen Teil der indurativen Prozesse verantwortlich zu machen ist? Leider befinden wir uns auch heute noch über diese Frage vollständig im unklaren. Man dachte früher viel an Alkoholabusus. Es wurde jedoch nachgewiesen, daß nur bei  $\frac{1}{4}$  der Krankheitsfälle wirklich Alkoholismus vorliegt, und auch in unserem Falle ist solcher fast mit Sicherheit auszuschließen. Wir müssen uns deshalb leider damit begnügen, irgendeine unbekannte Schädigung, vielleicht eine toxische Schädigung vom Darne aus, wie sie heute auch als Ursache der einfachen Leberzirrhose in Erwägung gezogen wird, dafür verantwortlich zu machen und die Lösung dieser Frage späteren Untersuchern, besonders aber experimentellen Studien überlassen<sup>1)</sup>.

### Literatur.

a) Über Bronzediabetes selbst: Anschütz, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 62, 1899. — Bernoulli, Schweizer Korrespondenzblatt Nr. 19, 1910. — Buß, I.-Diss. Göttingen 1894. Diabet. mel. mit Leberzirrhose, Pankreasatrophie und allgemeiner Hämochromat. — Gouget, A., Gaz. des hop. 1910. — Hanot und Chauffard, Revue de Médic. 1882. — Heß und Zurhelle, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 57, 1905. — Martineck, Charité-Annalen 33. Jahrg. — Murri, Wien. klin. Rundsch. 1901. — Palma, Berl. klin. Wschr. 1893. — Preiswerk, Über allgemeine Hämochromatose. I.-Diss. Basel 1905. — Simmonds, Berl. klin. Wschr. 1909, Nr. 12. — Rössle, Zieglers Beitr. Bd. 41, 1907.

b) Über einschlägige Gebiete: Arnold, Virch. Arch. Bd. 190, 1907. — Derselbe, Virch. Arch. Bd. 161, 1900. — Biondi, Experimentelle Untersuchungen über Ablagerung von Eisenpigment. Zieglers Beitr. Bd. 18, 1895. — Göbel, Pigmentablagerung im Darmmuskel. Virch. Arch. Bd. 136, 1894. — Grafe und Wolf, Beiträge zur Pathologie und Therapie der schwersten Diabetesfälle. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 107. — Blaschko, Mitteilungen über eine Erkrankung der sympathischen Geflechte der Darmwand. Virch. Arch. Bd. 94. — Heiberg, Diabetes und Pankreasveränderung. Virch. Arch. Bd. 204, 1911. — Hintze, Über Hämochromatose. Virch. Arch. Bd. 139, 1895. — Hueck, Pigmentstudien. Zieglers Beitr. Bd. 52, 1912. — Lubarsch, Zusatz zu Hintze. Virch. Arch. Bd. 139, 1895. — Kretz, Hämosiderinpigment der Leber und Leberzirrhose. Beitr. z. klin. Med. u. Therapie 1896, Nr. 15. — Klopstock, Alkohol und Leberzirrhose. Virch. Arch. Bd. 184, 1906. — Pusinelli, Beziehungen zwischen Diabetes und Leberzirrhose. Berl. klin. Wschr. 1896, Nr. 33. — Neumann, Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Pigmente. Virch. Arch. Bd. 111, 1888. — Nothnagel, Zur Klinik der Darmkrankheiten. III. Abt. Ztschr. f. klin. Med. Bd. 4, 1882. — Quincke, Über Siderosis. Festschrift, dem Andenken Albrecht von Hallers gewidmet. — Derselbe, Über Siderosis. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 27, 1880. — v. Recklinghausen, Über Hämochromatose. Tageblatt der Naturforscherversammlung zu Heidelberg 1889. — Schmidt, M. B., Über Verwandtschaft des hämatogenen und autochthonen Pigments und deren Stellung zum Hämosiderin. Virch. Arch. Bd. 115, 1889. — Wagner, Über eine eigentümliche Fettmetamorphose der Muskelhaut des Dünndarmes. Arch. f. Heilk. Bd. 2, 1861.

<sup>1)</sup> Die mikroskopischen Belegpräparate sind in Händen der hiesigen pathologisch-anatomischen Anstalt und werden von dort der Mikroskopischen Zentralstelle in Frankfurt a. M. überwiesen werden.