

Aus dem Pathologischen Institut der Karl Marx-Universität Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. HOLLE)

Reflexphotometrische Untersuchungen zur Gelbfärbung des Schädeldaches bei Diabetes mellitus

Von

HENNER KRUG und HANSJÜRGEN ZSCHOCH

(Eingegangen am 26. Juni 1964)

I. Einleitung und Fragestellung

Die zur Diagnose des Diabetes mellitus an der Leiche verwendeten morphologischen Hinweiszeichen sind alle von einem großen Unsicherheitsfaktor begleitet und beruhen zudem oft auf subjektiven Eindrücken. Dies gilt auch für die sogenannte „Gelbfärbung“ des Schädeldaches, die schon vor Jahrzehnten von pathologischen Anatomen beobachtet wurde (BORNSTEIN, SCHMORL, THAISZ, HÁRY). Sie hatten die Schädeldecke von Diabetikern untersucht und festgestellt, daß sie stärker gelb gefärbt ist als bei Kontrollfällen. Sie versuchten auch, Fettsubstanzen und Carotin chemisch nachzuweisen. Übereinstimmend betonten jedoch alle, daß die Zuordnung zu einer bestimmten Farbe und deren Graduierung absolut subjektiv sei.

Wir haben uns nun die Frage gestellt, ob sich durch physikalische Untersuchungen die Farbe und Helligkeit des Schädeldaches exakt bestimmen lassen und ob demzufolge die subjektiv festgestellte „Gelbfärbung“ des Schädelns als diagnostisches Hinweiszeichen für einen Diabetes mellitus gelten kann.

II. Material und Methode

Für die Untersuchung standen uns Teile des Schädeldaches aus dem Os frontale von 100 sezierten Erwachsenen zur Verfügung (34 Diabetiker, 10 Fälle mit Ikterus und 56 Kontrollen). Die Kontrollen waren wahllos herausgegriffen worden und umfaßten daher auch solche Fälle, bei denen makroskopisch der Eindruck einer leicht verstärkten Gelbfärbung des Schädeldaches bestand. Die Auswahl der Diabetesfälle erfolgte aufgrund der klinischen Mitteilung, unabhängig davon, ob noch andere Hinweiszeichen vorhanden waren oder nicht.

Die Messungen erfolgten nach der bereits beschriebenen Methode (KRUG) mit einem Reflexionsphotometer. Mit diesem Gerät wird bei sechs verschiedenen Wellenlängen die Remission — der Anteil des reflektierten Lichtes gegenüber einem Normalweiß — in Prozenten photoelektrisch gemessen. Dabei wird das zu untersuchende Objekt auf einer Fläche von 25 mm Durchmesser mit diffusem monochromatischen Licht beleuchtet. Aus den sechs Remissionswerten kann man eine angenäherte spektrale Remissionskurve aufstellen und daraus, nach den bereits beschriebenen Prinzipien, die Farbmaßzahlen berechnen. Unter der Voraussetzung, daß sich jede Farbe durch additive Mischung dreier hypothetischer Grundfarben X , Y und Z darstellen läßt, geben die Farbwertanteile x , y , z einer Probe an, wieviel der drei Grundfarben zu einer additiven Ermischung der Farbe der Probe nötig ist. Damit ist auch der Farbort im Farbdreieck festgelegt, und aus diesem lassen sich die anschaulicheren Größen der farbtongleichen Wellenlänge und der spektralen Sättigung zeichnerisch ermitteln. Die Helligkeit einer Farbe wird im allgemeinen mit dem Farbwert Y bezeichnet. Wir haben die Farbvalenzen nicht für jeden Einzelfall, sondern aus den Mittelwerten der Remission für jede

der drei Gruppen (Diabetes, Ikterus, Kontrollen) errechnet und die Differenzen mit dem *t*-Test gesichert. Bei der Berechnung der Korrelationen gingen wir von der Annahme einer linearen Korrelation aus, die Sicherung erfolgte nach den Geigy-Tabellen.

Tabelle 1. Farbwerte

	Kontrolle	Diabetes	Ikterus
Normfarbwerte			
$\sum E\bar{x}$	66,58	62,15	64,44
$\sum E\bar{y}$	54,41	50,51	53,02
$\sum E\bar{z}$	13,31	11,66	11,49
S	134,30	124,32	128,95
Normfarbwertanteile			
x	0,50	0,50	0,50
y	0,40	0,41	0,41
z	0,10	0,09	0,09
Helligkeit			
$\sum E\bar{y}$	100 %	93 %	98 %
S	100 %	93 %	96 %
Farbtongleiche Wellenlänge		590 nm	
Spektrale Sättigung (Spektraler Farbanteil)		70 %	

III. Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die farbvalenzmetrischen Werte aufgeführt, die unter Verwendung der Tabellen für die Normbeleuchtung A (aus RICHTER 1934) errechnet wurden. Dabei ergeben sich zunächst Unterschiede in den Normfarbwerten; diese sind bei den Kontrollen am größten und beim Diabetes am kleinsten, die ikterischen Werte liegen vorwiegend dazwischen. Das heißt mit anderen Worten, daß bei der Farbe der diabetischen Schädel jeweils weniger der drei virtuellen Grundfarben nötig sind, um den Farbeindruck durch additive Mischung zu reproduzieren. Die Reizsumme S als Ausdruck der Menge, die alle drei Grundfarben zusammen darstellt, ist bei den Kontrollen am größten. Setzt man diese Menge $S=1$ und ermittelt nun den Anteil der drei Grundfarben, dann zeigen die Normfarbwertanteile, daß das Verhältnis der Grundfarben zueinander bei allen drei untersuchten Gruppen gleich ist. Damit haben auch die Farben der drei Kollektive den gleichen Farbort im Farbdreieck. Wenn man nun zeichnerisch die farbtongleiche Wellenlänge ermittelt, dann ergibt sich, daß sie mit 590 nm genau auf der gelben D-Linie des Natriums liegt. Die Farbe ist natürlich keine reine Spektralfarbe, sondern zeigt nur eine spektrale Sättigung von 70 %.

In bezug auf den Farbton ergeben sich demnach keine Unterschiede, wohl aber in bezug auf die Helligkeit der Farbe. Das geht schon aus den Normfarbwerten und den Reizsummen hervor. Nimmt man entsprechend der sinnesphysiologischen Voraussetzung den Normfarbwert Y als Ausdruck der Helligkeit, dann sind die Schädel der Diabetiker um 7 % dunkler als die der Kontrollen. Zu dem gleichen Ergebnis gelangt man auch, wenn man von der Reizsumme ausgeht. Die Werte für die Schädel der Ikterusfälle liegen wieder dazwischen. Statistisch gesichert wurden diese Ergebnisse an den Remissionen selbst. Tabelle 2 bringt die Mittelwerte der Remissionen für die sechs verwendeten Filter. In den Spalten $M - M_1$ für Diabetes und $M - M_2$ für Ikterus sind die Differenzen der Mittel-

werte zu den jeweils größeren Kontrollwerten angegeben. Die Irrtumswahrscheinlichkeit α ist in Prozent nach der *t*-Tabelle ausgedrückt (bei einseitiger Betrachtungsweise). Dabei zeigt die Gruppe der Diabetiker bei fast allen untersuchten Wellenlängen eine signifikant verminderte Remission, besonders im Bereich kürzerer Wellenlängen. Die Signifikanz der Unterschiede beim Ikterus ist nicht erheblich und wird in erster Linie auf die kleine Zahl von Fällen zurückgeführt.

Tabelle 2. Mittelwerte der Remissionen

Filter (nm)	Diabetes			Kontrolle	Ikterus		
	34 Fälle		56 Fälle	10 Fälle			
	$M_1 \pm \sigma$	$M - M_1$	$\alpha\%$	$M \pm \sigma$	$M_2 \pm \sigma$	$M - M_2$	$\alpha\%$
1 (457)	34 ± 8,2	5	0,1	39 ± 7,7	33 ± 8,2	6	2,5
2 (512)	41 ± 6,5	5	0,5	46 ± 7,7	43 ± 5,3	3	
3 (530)	41 ± 7,1	4	2,5	45 ± 8,5	44 ± 6,6	1	
4 (585)	50 ± 8,8	3		53 ± 9,1	53 ± 7,9	0	
5 (620)	66 ± 9,4	5	1	71 ± 8,3	68 ± 8,7	3	
6 (672)	75 ± 9,9	4	2,5	79 ± 7,5	74 ± 10,3	5	5

Tabelle 3. Korrelation zwischen Diabetesdauer und Remission

Filter	1	2	3	4	5	6
r	-0,74	-0,72	-0,66	-0,57	-0,67	-0,67

Da wir Unterschiede zwischen den Kontroll- und Diabetesfällen sichern konnten, haben wir weiterhin untersucht, ob zwischen der Manifestationsdauer des Diabetes mellitus und der verminderten Remission ein Zusammenhang besteht. Bis auf drei Fälle konnte die Diabetesdauer ermittelt werden. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 6 Jahre, die längste 26 Jahre. Bei allen Wellenlängen (s. Tabelle 3) besteht eine eindeutige, statistisch signifikante negative Korrelation zwischen Remission und Krankheitsdauer, d.h. je länger der Diabetes bekannt war, um so geringer war die Remission. Diese negative Korrelation war auch noch signifikant außerhalb des Zufallsbereiches bei einer Wellenlänge (Filter 4), bei der sich bei den Mittelwerten der Remissionen keine Differenz zwischen Diabetes- und Kontrollfällen sichern ließ (s. Tabelle 2). Bei allen Wellenlängen betrug die statistische Sicherung für die Korrelation 99,9% und war damit viel größer als bei dem bloßen Vergleich der Mittelwerte beider Kollektive (Tabelle 2).

Aufgrund dieses Zusammenhangs zwischen dem Ausmaß der verminderten Remission und der Krankheitsdauer ist die Frage von praktischem Interesse, wie lange ein Diabetes bestanden haben muß, damit überhaupt Farbunterschiede gegenüber den Kontrollfällen nachgewiesen werden können. Zu diesem Zwecke ordneten wir unser Material nach der Krankheitsdauer in bestimmte Gruppen und ermittelten für sie die mittlere Remission bei der kürzesten Wellenlänge (Filter 1). Bei den Fällen mit einem frisch entdeckten Diabetes war zwar die mittlere Remission um 8,5% kleiner als bei den Kontrollen, doch ließ sich die Differenz nicht sichern. Werden die Fälle mit einer Diabetesdauer bis zu

2 Jahren mit einbezogen, dann läßt sich die Differenz zu den Kontrollen mit dem *t*-Test für eine Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 5—10 % sichern. Eine signifikante Verminderung der Remission bei Filter 1 (Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 2,5 und 5 %) ist erst nachweisbar, wenn alle Fälle bis zu einer Krankheitsdauer von 6 Jahren zusammengefaßt werden. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß eine Farbänderung des Schädelns erst dann zu erwarten ist, wenn der Diabetes mellitus 6 Jahre bestanden hat. Unter Umständen ist diese Zeit auch etwas kürzer; unser Material war jedoch nicht groß genug, um diese Aussage weiter sichern zu können.

Durch wochenlanges Kochen zerkleinerter Schädelknochen von Diabetikern mit Petroläther wurde versucht, einen typischen Farbstoff zu extrahieren. Dies führte zu keinem Ergebnis.

Außerdem haben wir Modellversuche zur ikterischen Verfärbung des Schädelns durchgeführt: Von mehreren normalen Schädeldächern wurden zunächst die Remissionskurven aufgenommen und die Knochenstücke anschließend solange in Gallenflüssigkeit gelegt, bis sie deutlich ikterisch gefärbt waren. Die nunmehr aufgenommenen Remissionskurven verhielten sich prinzipiell genauso wie die bei *in vivo* entstandenem Ikterus (Tabelle 2): Die Remission war im kurzweligen und im langwelligen Bereich deutlich, in den mittleren Bereichen dagegen nur geringfügig vermindert. Dies zeigt, daß bei Kenntnis des Farbstoffes der Zusammenhang zwischen veränderter Remissionskurve und „Farbeindruck“ auch experimentell reproduziert werden kann.

IV. Besprechung der Ergebnisse

Unsere Untersuchungen haben den subjektiven Eindruck der unterschiedlichen Färbung des Schädeldaches zwischen Diabetes- und Vergleichsfällen bestätigt. Der verstärkten Gelbfärbung entspricht objektiv eine verminderte Helligkeit bei gleichem Farbton. Danach ist der Schädel von Diabetikern seiner Farbqualität nach nicht anders, sondern nur dunkler. Sinnesphysiologisch ist diese Diskrepanz durchaus vorstellbar. So kann man z.B. auch farbphotographisch durch Änderung der Belichtungszeit leicht einen anderen Farbton vortäuschen. Der Zusammenhang zwischen Diabetesdauer und Dunkelfärbung war hoch signifikant. Das bedeutet, daß es sich hierbei wahrscheinlich um eine chronische Begleiterscheinung des Diabetes mellitus handelt. Ein Zusammenhang mit akuten Stoffwechsellegionen ist nicht anzunehmen. Andererseits heißt aber „lange bekannter Diabetes“ auch gleichzeitig „lange behandelter Diabetes“, so daß die dunklere Färbung nicht unbedingt Ausdruck einer besonderen Stoffwechsellegion zu sein braucht, sondern diätetisch bedingt sein kann, wie das auch verschiedene Autoren vermuteten (BORSTEIN, HÁRY, THAISZ). Über die Natur des Stoffes, der zur Dunkelfärbung führt, können wir keine Aussagen machen. Eigene Versuche, Farbunterschiede im Extrakt nach Behandlung mit Lipoidlösungsmittern nachzuweisen, haben keinen Erfolg gehabt. Werden analog zur Durchlichtphotometrie durch doppelte Logarithmierung der Remissionswerte sogenannte typische Farbkurven (s. bei KRUG 1963) aufgestellt, so ergibt sich ein annähernd paralleler Verlauf der Kurven. Man kann dies so deuten, daß für die Dunkelfärbung des Schädelns bei Diabetes mellitus nicht ein neu hinzugekommener Stoff verantwortlich ist, sondern daß die Substanzen, die auch normalerweise die Gelbfärbung des Schädeldaches verursachen, hier lediglich konzentrierter sind. Da die physikalischen Verfahren solche Schlüsse nur bedingt zulassen, kann mit unserer Methode diese Frage nicht beantwortet werden.

Aus unseren Untersuchungen geht eindeutig hervor, daß zwischen den Schädelfarben von Diabetikern und Stoffwechselgesunden sichere Differenzen bestehen. Es ist also durchaus berechtigt, diese für eine Vermutungsdiagnose „Diabetes mellitus“ zu verwenden. Die dunklere Färbung erscheint dem Auge „gelber“, und zwar um so ausgeprägter, je länger der Diabetes besteht.

Zusammenfassung

Die farbvalenzmetrische Untersuchung von 34 Diabetikerschädeln ergab beim Vergleich mit 56 Kontrollfällen den gleichen Farbton und die gleiche spektrale Sättigung. Bei den Schädeln der Diabetiker ließ sich jedoch eine verminderte Helligkeit nachweisen. Die „Farbänderung“ ist daher für eine Vermutungsdiagnose „Diabetes mellitus“ mit Recht zu verwenden. Es wird jedoch vorgeschlagen, nicht mehr von einer „Gelbfärbung“, sondern von einer „Dunklerfärbung“ zu sprechen. Das Ausmaß der dunkleren Färbung ist eindeutig positiv zur Krankheitsdauer korreliert. Frühestens nach 6 Jahren bestehendem Diabetes ist eine signifikante Farbänderung zu erwarten. Die Ursache dieser Farbänderung ist unbekannt. In Modellversuchen mit ikterischen Schädeln konnte gezeigt werden, daß die farbmetsischen Kurven bei *in vivo* entstandenem Ikterus und bei künstlich durch Gallenflüssigkeit erzeugter Verfärbung prinzipiell gleich verlaufen.

Reflex Photometric Studies of the Yellow Discoloration of the Calvaria in Diabetes Mellitus

Summary

The shade of color and the spectral saturation of the calvariae of 34 diabetic patients were the same colorimetrically as those of 56 control cases. The calvariae of the diabetics showed, however, a reduced brightness. Consequently, the "color change" may rightfully be used for the presumptive diagnosis of "diabetes mellitus". It is suggested, however, that one should not refer anymore to a "yellow discoloration", but instead to a "darker discoloration". The degree of the darker color is clearly correlated directly with the duration of illness. The earliest a significant color change may be expected is after six years of diabetes. The cause of the color change is unknown. In model experiments it could be shown, that the colorimetric curves of calvariae discolored by icterus during life are principally the same as the curves of calvariae discolored artificially with bile.

Literatur

- BORSTEIN, S.: Bemerkungen über die Farbe des Schädeldaches. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **45**, 345—350 (1929).
- HÁRY, M.: Experimentelle Carotinose, zugleich ein Beitrag zu der Pathogenese des „gelben Schädeldaches“ bei Diabetes. *Frankfurt. Z. Path.* **48**, 283—286 (1935).
- KRUG, H.: Die Bedeutung der Mikrophotometrie für die Morphologie. *Histochemisches Kolloquium der Arbeitsgemeinschaft Morphologie in der DDR am 6. 10. 1963 in Rostock.* *Acta histochem. (Jena)* **18**, 388—392 (1964).

- KRUG, H.: Bestimmung von Farbdifferenzen in der Pathologie. Virchows Arch. path. Anat. **338**, 161—165 (1964).
- RICHTER, M.: Farbbestimmung nach den neuen internationalen Grundlagen von 1931. Licht **4**, 205—208, 231—236 (1934).
- SCHMORL, G.: Diskussionsbemerkung. Verh. dtsch. Ges. Path. **23**, 357 (1928).
- Über abnorme Färbung der Knochensubstanz. Virchows Arch. path. Anat. **275**, 13—36 (1929).
- THAISZ, K.: Über die „gelbe Verfärbung“ des Schädeldaches bei Diabetes. Frankfurt. Z. Path. **48**, 418—425 (1935).

Dr. med. H. KRUG und Oberarzt Dr. H. ZSCHOCH,
Leipzig C 1, Liebigstr. 26,
Pathologisches Institut