

IX.**Diabetes-Studien.****II. Über die Nierenveränderungen beim Diabetes,
zugleich ein Beitrag zur Glykogenfrage.**

(Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck.)

Von

Th. Fahr.

Seit langem ist es bekannt, daß die Niere beim Diabetes in charakteristischer Weise verändert ist. Diese Veränderung ist einmal dadurch bedingt, daß an Stellen, die normalerweise histologisch fettfrei gefunden werden — an den Hauptstücken —, eine diffuse Verfettung auftritt, und zweitens dadurch, daß die Niere im Gegensatze zur Norm glykogenhaltig wird.

Wo echte entzündliche Veränderungen bestehen, handelt es sich, wie immer wieder mit Recht betont wird, um eine Komplikation, die mit dem Diabetes an sich nichts zu schaffen hat, und die herdförmigen Epithelnekrosen, die Ebstein als charakteristisch für den Diabetes beschrieb, stellen sicher postmortale Veränderungen dar, die in diabetischen Nieren noch rascher als sonst auftreten. Schon Frerichs hat bezweifelt, ob es sich bei den Ebsteinschen Nekrosen um etwas Intravitales handelt, und ein Vergleich der Ebsteinschen Bilder mit den Präparaten von diabetischen Nieren, die erst einige Zeit nach dem Tode gewonnen sind, lehrt, daß es sich bei diesen Bildern wohl mit Bestimmtheit um den Ausdruck einer Autolyse handelt. In frischen Organen, die unmittelbar nach dem Tode entnommen wurden, habe ich ebensowenig wie Frerichs, Fichtner u. a. diese Ebsteinschen Nekrosen finden können. Einen regelmäßigen und charakteristischen Befund dagegen stellen, wie wir seit den Untersuchungen Fichtners und v. Hansemanns wissen, die Verfettungen der Hauptstücke in Form einer basalen Anhäufung meist feinkörnigen Fetts in den Epithelien dar. Neben dieser Verfettung besteht, wie v. Hansemann hervorhebt, eine sehr starke Füllung der Glomeruluskapillaren, und diese Kombination von gleichmäßiger Verfettung und Hyperämie der Glomeruli verleiht der Niere makroskopisch ein so charakteristisches Aussehen, daß man, wie auch Chiari und Schmorl hervorheben, die Diagnose gewöhnlich ohne weiteres auf dem Sektionstisch stellen kann.

Was die Natur des Fettes anlangt, so wird es in der Regel als Neutralfett angesprochen (Kawamura). Doppelbrechung wird stets vermißt. Nun hat aber Dietrich darauf hingewiesen, daß auch bei Verfettungszuständen ohne Doppelbrechung Cholesterinverbindungen bzw. komplizierte Lipoidmischungen eine Rolle spielen können. Dietrich konnte mit der Smithschen Färbung nachweisen, daß gerade beim diabetischen Nierenfett auch Cholesterinverbindungen mit in Frage kommen. Ich habe die Dietrichschen Angaben an 4 ganz frisch untersuchten

menschlichen Diabetesfällen, ferner an 3 durch Pankreasexstirpation und 2 durch Adrenalininjektion diabetisch gemachten Hunden nachgeprüft.

Bei den 4 vom Menschen stammenden Fällen fand ich 2mal an der Basis der Hauptstücke — also dort, wo auch mit der Sudanfärbung Fett nachzuweisen ist — positive Reaktion nach Smith-Dietrich, allerdings war die nach Dietrich färbbare Fettmenge deutlich geringer als die mit Sudan nachgewiesene, in den 2 andern Fällen war nur in den Schaltstücken eine positive Reaktion nach Smith-Dietrich zu erzielen, die Hauptstücke waren frei. In einem dieser Fälle war freilich auch die mit Sudan in den Hauptstücken nachweisbare Fettmenge außerordentlich gering, in dem andern so reichlich, wie gewöhnlich.

Bei den Hunden (genaue Protokolle siehe weiter unten Versuch 3, 5, 7, 8, 9) gab das mit Sudan nachweisbare Fett auch positive Reaktion nach Smith-Dietrich. In einem Falle (Versuch 5 s. u.) war dabei allerdings im Gegensatz zu Menschen auch Doppelbrechung zu konstatieren. Dazu muß ich allerdings bemerken, daß man auch bei dem Fett, das man in der Niere des normalen Hundes antrifft, gelegentlich Doppelbrechung finden kann. Es geht also aus diesen Beobachtungen hervor, daß Dietrich mit seiner Angabe, es handle sich bei dem Fett in der diabetischen Niere um Cholesterinverbindungen bzw. komplizierte Lipoidmischungen, für einen Teil der Fälle recht hat (s. auch Holthusen).

Nach der von Kawamura gegebenen Tabelle würde ich das Fett der diabetischen Niere, das positive Reaktion nach Smith-Dietrich gibt, als Cholesteringlyzerinestergemisch bezeichnen (Doppelbrechung negativ, Nilblau blaurot, Sudan gelbrot, Smith nach 2 Tagen blauschwarz). Ganz einheitlich scheinen die Verhältnisse beim Auftreten von Fett in der diabetischen Niere nicht zu sein. Neben Fällen, bei denen es sich um Fettgemische handelt, stehen andere, die reines Neutralfett enthalten, und wieder andere, bei denen der Fettgehalt überhaupt ein äußerst spärlicher ist.

Eine weitere Frage, die sich bei Betrachtung der Nierenverfettung des Diabetikers erhebt, ist die nach Herkunft des Fettes und Bedeutung der Verfettung für die Funktion der Niere.

Was zunächst die Herkunft des Fettes anlangt, so scheint es sich dabei um nichts anderes zu handeln als eine Fettspeicherung, bedingt durch eine Lipämie, die ihrerseits als Ausdruck der diabetischen Stoffwechselstörung anzusprechen ist (Fettspeicherung aus extrazellulären Ursachen [Aschoff-Kawamura, s. auch Marchand, zit. bei Löhlein]).

Gegen die Idee der Fettspeicherung in der Niere hat Rosenfeld nun allerdings angeführt, daß die mikroskopische Beurteilung der Fettmenge in der Niere wertlos sei; wenn mikroskopisch das Fett vermehrt scheint, findet man nach Rosenfeld chemisch das Fett oft normal oder sogar vermindert. Ein Transport von Fett in die Niere käme nach Rosenfeld gar nicht in Frage.

Diese Auffassung Rosenfelds gilt für den Diabetes ganz sicher nicht. Ganz abgesehen von den sehr stichhaltigen Einwänden, die Ribbert (D. med. Wschr.

1903 Nr. 44) gegen Rosenfeld erhoben hat, konnten Landsteiner und Mucha Rosenfeld auf direktem Wege widerlegen. Während diese beiden Autoren bei normalen frischen Nieren als höchsten Fettgehalt 11,2% fanden, konnten sie bei den 4 Diabetesfällen 17,35 bis 22,65% Fett feststellen. Den Fettgehalt des Blutes gaben sie in einem Falle mit 4,48% an.

Auch Klemperer hat bei diabetischen Nieren eine wesentliche Erhöhung des Ätherextraktes — auf fast das Doppelte der Norm — feststellen können.

Das in der Niere gespeicherte Fett kommt, wie schon erwähnt, wohl sicher aus den im Blute beim Diabetes sich anhäufenden Fettmengen.

Klemperer und Umber haben nun, wie vorher schon Fischer, darauf hingewiesen, daß die Lipämie, die schon den älteren Autoren bekannt war und die Klemperer unter 50 Fällen mit Azidosis 39mal festgestellt hat, zum großen Teil durch einen Gehalt an Cholesterin bedingt sei.

Diesen Cholesteringehalt beobachtete auch Kawamura bei der direkten Untersuchung des diabetischen Blutes (s. auch Dietrich).

Es kann uns also, wenn wir annehmen, daß es sich beim diabetischen Nierenfett um eine Speicherung der im Blut kreisenden Fettsubstanzen handelt, nicht wundernehmen, daß wir bei dem Fett in der Niere kein reines Neutralfett, sondern gelegentlich Lipoidgemische finden. Die Annahme einer Fettspeicherung in dem erwähnten Sinne gibt uns aber auch den Schlüssel zu den quantitativen Fettverhältnissen in der diabetischen Niere.

Entsprechend der Tatsache, daß beim Diabetes die Fettmengen des Blutes schwankend sind (s. Rumpf), finden wir auch kein ganz konstantes Verhalten des Fettes in der Niere. Es kann die Verfettung auch fast völlig fehlen. Unter 20 ganz frisch untersuchten Diabetesfällen habe ich die Verfettung an den Hauptstücken einmal sehr gering, zweimal fast fehlend gefunden (s. auch Prym). Auch war die Verfettung nicht völlig gleichmäßig, meist ja ganz feinkörnig, staubförmig, basal, mitunter aber auch mehr tropfig.

Es wäre nun noch die zweite Frage zu erledigen, ob der Verfettung eine Bedeutung für die Funktion der Niere zukommt.

Seit langem weiß man (s. Naunyn), daß auch beim unkomplizierten Diabetes gelegentlich eine, wenn auch leichte Form der Nierenschädigung sich in Form einer Albuminurie zu erkennen gibt, und es fragt sich nun: Entsteht diese Schädigung unabhängig von der Verfettung oder steht sie mit der Verfettung in irgendeinem Zusammenhang, und welcher Art ist dieser Zusammenhang?

Häufig ist die Frage diskutiert worden, ob vielleicht Azeton und Azetessigsäure, die beim Diabetes in der Niere ausgeschieden werden, an der gelegentlichen Schädigung des Organs schuld seien. Ich bin mit Naunyn der Meinung, daß dies nicht der Fall ist, man müßte die Albuminurie sonst viel häufiger finden. Auch spricht die Histologie der diabetischen Niere eigentlich nicht dafür, eine toxische Schädigung nennenswerten Grades anzunehmen.

Die Zellen an den Hauptstücken sind in vielen Fällen geschwollen, die Kerne

aber gut erhalten, nur ganz selten findet man sichere Zeichen von Degeneration (hyaline Tropfenbildung), die aber mit den Ebsteinschen Nekrosen nichts zu tun haben.

Der gewöhnliche histologische Zustand der Zelle in der diabetischen Niere im Verein mit dem sonstigen Befund führt vielmehr zu der Annahme, daß hier zunächst nur eine Änderung der Nierentätigkeit vorliegt.

Eine Änderung der Nierentätigkeit sehen wir schon an der Zuckerausscheidung, und ich glaube, wir dürfen der Zellverfettung auch nur eine Rolle im Sinne einer solchen Tätigkeitsänderung der Zelle zuschreiben (s. hier auch v. Hanse-mann und M. B. Schmidt). Es wird der Zelle mehr Fett und Zucker wie normalerweise angeboten, und die Zelle muß damit fertig werden — wie dies bezüglich des Zuckers geschieht, soll im nächsten Abschnitt noch des näheren erörtert werden. Diese Änderung der Zelltätigkeit nun kann zu einer Überanstrengung der Zelle und weiterhin zu einer eventuellen Schädigung führen, und nur in diesem Sinne kann man m. E. davon reden, daß die Zellverfettung mit einer Zellschädigung in ursächlichem Zusammenhang stände.

Im Sinne einer Arbeitshypertrophie (Vorstadium der Überanstrengung) wäre neben der Schwellung der Epithelien an den Hauptstücken auch die Vergrößerung der Glomerulusepithelien am parietalen Kapselblatt zu erwähnen, die ich bei früherer Gelegenheit beschrieben (Ztlbl. f. Path. Bd. 22) und die ich bei neuerlichen Untersuchungen wieder recht häufig gefunden habe.

Unter 22 daraufhin untersuchten verwertbaren Fällen war die erwähnte Vergrößerung 11mal, also gerade in der Hälfte der Fälle, vorhanden, in der Mehrzahl der Fälle waren die vergrößerten Zellen allerdings nur in spärlicher Anzahl zu finden, und man mußte oft sehr lange suchen, bis man einige dieser Zellen antraf.

Zu erwägen ist auch der Gedanke, ob diese Vergrößerung der Glomerulusepithelien vielleicht mit der Änderung der Zelltätigkeit zusammenhängt, die beim Diabetes im Sinne der Fettspeicherung zu konstatieren ist. Ich erinnere hier an die Beobachtung Lehmanns, der bei Katzen diese kubischen Epithelien an der Glomeruluskapsel als häufiges Vorkommen beschreibt, er spricht vom stärkeren Eindringen des Kontortiepithels in die Glomeruluskapsel. Die Niere der Katze hat ja mit der Diabetesniere insofern Ähnlichkeit, als sie sich ebenfalls durch großen Fettgehalt der Hauptstücke auszeichnet.

Auch ich habe bei der Katze, namentlich in einem Falle, ziemlich häufig fett-haltige Epithelien vom Typ der Hauptstücke innerhalb der Glomeruluskapseln gesehen. Eine Deutung dieses Zusammenhanges wage ich nicht zu geben. Ich beschränke mich zunächst darauf, die Tatsache als solche zu registrieren.

Daß die supponierte Überanstrengung der Niere zu einer Zellschädigung führen kann, ist wohl fraglos, es würde sich dabei um einen analogen Zustand handeln wie bei der übermäßigen Ausscheidung von Harnsäure und Kochsalz, wo Aschoff und Levi gleichfalls Zellschädigungen beobachteten. Es käme hinzu, daß es sich bei Harnsäure und Kochsalz um harnfähige Substanzen handelt,

während es sich bei der Fettspeicherung ebenso wie bei der Zuckerausscheidung nicht um Verarbeitung harnfähiger Substanzen im eigentlichen Sinne handelt und deshalb der Niere vielleicht eine entsprechend größere Anstrengung zugemutet wird (Änderung der Zelltätigkeit und Überanstrengung der Zelle). Allerdings ist eine Schädigung der Nierenzelle durch diese Überanstrengung praktisch von geringer Wichtigkeit. Es kommt ja gelegentlich zu Eiweißabscheidung (Naunyn-Fichtner), aber eine Funktionsstörung irgendwie erheblichen Grades dürfte aus den durch den Diabetes gesetzten Nierenveränderungen wohl kaum je resultieren, dementsprechend sind auch, wie oben erwähnt, eigentliche Degenerationen an der Zelle sehr selten.

Ich habe, um hier Aufschluß zu bekommen, Herrn Prof. Rumpel gebeten, auf seiner Abteilung an unkomplizierten Diabetesfällen Funktionsprüfungen vornehmen zu lassen. Herr Dr. Neumann, dem ich dafür zu Dank verpflichtet bin, hat in einigen Fällen derartige Untersuchungen vorgenommen. Ich lasse die diesbezüglichen Protokolle folgen.

1. Hans F., 31 Jahre alt, Maschinist.

Kein Diabetes in der Verwandtschaft. 8 Wochen vor der Aufnahme erkrankt. Kein Eiweiß im Urin, bei häufigen Prüfungen. Spezifisches Gewicht vor der Funktionsprüfung schwankend zwischen 1027 bis 1033. Ausscheidungsprüfung: $1\frac{1}{2}$ l Wasser werden nach 9 Stunden ausgeschieden. Spezifisches Gewicht — natürlich des Zuckergehaltes wegen — wenig schwankend von 1026 bis 1034. Bei der Konzentrationsprüfung keine Erhöhung des spezifischen Gewichtes, Höchstzahl 1032. 10 g Kochsalz innerhalb von 2 Tagen ausgeschiede

Blutdruck 132.

Reststickstoff 24 mg.

Blutzucker stark erhöht, 0,34%.

Augenhintergrund: außer markhaltigen Nervenfasern o. B.

Herz ohne pathologischen Befund.

Zuckermengen schwankend, 4,7 und 6,8%. Azeton dauernd, Azetessigsäure zeitweise positiv.

Nach 8 Wochen gebessert, auf Wunsch entlassen.

2. Wilhelm C., 21 Jahre alt, Schiffer.

Keine familiäre Belastung. 4 Wochen vor der Aufnahme erkrankt.

Urin: frei von Eiweiß bei vielfachen Untersuchungen.

Blutdruck: 120/55.

Reststickstoff: 50 mg bei der Aufnahme, später wesentlich geringer; s. u.

Blutzucker 0,2%.

Augenhintergrund: Papillen auffallend rot, sonst o. B.

Herz: nicht verbreitert. Töne rein, häufig Palpitation.

Urin: spezifisches Gewicht vor der Prüfung zwischen 1019 und 1028 schwankend. Wasserversuch: $1\frac{1}{2}$ l in steiler Kurve nach 5 Stunden ausgeschieden. Spezifisches Gewicht von 1019 auf 1026 steigend.

Konzentration bis 1030.

10 g Kochsalz: verzögerte Ausscheidung, 4 Tage.

Zuckermengen im Urin schwankend zwischen 5 und 8%. Azeton dauernd, Azetessigsäure zeitweise positiv. Reststickstoff 25 mg. Noch in Behandlung.

3. Walter K., 14 Jahre alt, Maurerssohn.

2 Brüder an Diabetes gestorben. 1 Bruder vorübergehend zuckerleidend gewesen. Eltern gesund. 6 Wochen vor der Aufnahme erkrankt.

Urin: stets frei von Eiweiß.

Blutdruck 110/65.

Blutzucker erhöht, 0,28%.

Reststickstoff: 29 mg.

Augenhintergrund: normal.

Herz: ohne pathologischen Befund.

Urin: spezifisches Gewicht vor der Prüfung schwankend zwischen 1017 und 1022. Wasserversuch: $1\frac{1}{2}$ l Wasser nach 9 Stunden, in flacher Kurve ausgeschieden. Spezifisches Gewicht der einzelnen Portionen schwankend zwischen 1022 im Anfang und 1040 am Abend. Konzentration bis 1042.

10 g Kochsalz verlangsamt ausgeschieden.

Zuckermenge schwankend zwischen 5,6 und 8,2%. Azeton positiv, Zurzeit noch in Behandlung.

Das einzige, was sich also bei diesen Untersuchungen feststellen ließ, war eine leichte Verzögerung der Kochsalzausscheidung, die durch die starke Belastung der Epithelien mit anderer Arbeit sich ungezwungen erklärt.

Wie Cohnheim nachgewiesen hat, stören sich Zucker und Kochsalz gegenseitig in ihrer Bindung. Es wird weniger Kochsalz gebunden, wenn Zucker daneben gebunden wird und umgekehrt. Es erscheint also sehr plausibel, daß bei stärkerer Zuckersekretion die Kochsalzausscheidung sich verzögert.

Eine irgendwie nennenswerte Beeinträchtigung ist damit natürlich nicht gegeben.

Wie mir Herr Volhard auf meine Bitte mitteilte, hat auch er beim unkomplizierten Diabetes nie eine nennenswerte Funktionsstörung der Niere beobachtet.

Es vereinigt sich also die klinische Beobachtung sehr gut mit dem histologischen Bild in dem Sinne, daß beim Diabetes ursprünglich nicht eine Schädigung der Nierenepithelien, sondern zunächst nur eine Änderung ihrer Tätigkeit vorliegt. Diese Änderung der Tätigkeit kann, da sie mit einer Überlastung der Zelle einhergeht, durch diese Überanstrengung der Zelle zu einer Schädigung derselben führen, braucht es aber nicht.

Beim diabetischen Hunde liegen die Verhältnisse etwas anders als beim diabetischen Menschen. Eine Analogie besteht insofern, als auch beim Hunde eine deutliche Vergrößerung, Schwellung der Epithelien wechselnden Grades an den Hauptstücken bei gut erhaltener Kernfärbung zu beobachten ist, auch zeigen die Glomeruli dieselbe starke Füllung der Kapillaren wie beim Menschen. Dagegen bestehen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von Fett. Die Natur des Fettes ist schon oben besprochen, die Verhältnisse liegen dabei ungefähr analog denen beim Menschen. Dagegen ist die Lokalisation des Fettes eine durchaus andere.

Ich kann meinen Angaben hier 8 Fälle zugrunde legen. 3 stammen noch aus meiner Mannheimer Zeit, sie waren durch Pankreasexstirpation diabetisch ge-

macht, 3 andere wurden neuerdings in eben solcher Weise behandelt; die Protokolle dieser Versuche, ebenso die von zwei weiteren Fällen, bei denen durch Adrenalininjektion Diabetes hervorgerufen wurde, folgen weiter unten (Versuch 3, 5, 7, 8, 9).

In einem dieser Fälle nun war die Niere auffallend fettarm (Versuch 7), nur in vereinzelt Kanälchen fanden sich spärliche Fettkörnchen, einmal fand sich Fett nur in den Schaltstücken und Schleifen (Versuch 3), in den andern Fällen traf ich es wie auch normalerweise in ziemlich reichlicher Menge im untersten Abschnitt der Hauptstücke an (in den Protokollen als Übergangsabschnitt bezeichnet). Im Gegensatz zum Menschen wurde die basale Verfettung der Hauptstücke im I. und II. Abschnitt (Suzuki) durchweg vermißt, obwohl der Diabetes in einem Falle 19, in einem 40 Tage bestanden hatte (Versuch III und VI in Virch. Arch. Bd. 215).

Man kann wohl aus diesen histologischen Befunden schließen, daß die Stoffwechselstörung beim diabetischen Hund etwas anders verläuft als beim diabetischen Menschen, insofern, als man die Zunahme, die Speicherung des Fettes in der Niere des diabetischen Menschen beim diabetischen Hunde vermißt.

Es braucht sich dabei nicht um einen prinzipiellen Unterschied in der Genese des Diabetes zu handeln.

Ich würde daraus viel eher den Schluß ziehen, daß der Stoffwechselhaushalt beim Hunde — auch die normalen Verhältnisse in der Niere der Fleischfresser — Hund, Katze, sprechen dafür — etwas anders als beim Menschen sich abspielt.

Die Verschiedenheit im histologischen Bilde der diabetischen Niere bei Hund und Mensch scheint mir also darin begründet zu sein, daß hier eine an sich analoge Störung einen Organismus trifft, der mit einem andern Stoffwechselhaushalt ausgestattet ist. Eins ist dabei freilich noch zu bedenken. Bei den vom Menschen stammenden Fällen bestand der Diabetes durchweg viel länger wie bei den mitgeteilten Tierversuchen. Es wäre immerhin denkbar, daß es auch beim Hunde bei entsprechend langer Dauer des Diabetes zu einer Fettspeicherung in den Hauptstücken kommen konnte. Weitere diesbezügliche Beobachtungen, mit denen zweckmäßig eine vergleichende Untersuchung des Fettgehalts von Blut und Niere verbunden würde, wären hier erwünscht. Ehe ich diesen Abschnitt verlasse, möchte ich noch auf einen Punkt kurz eingehen. Ich habe in der Hälfte meiner vom Menschen stammenden Diabetesfälle ein feinkörniges, alkoholunlösliches Pigment gefunden, das sich eng an die Lokalisation des Fettes anschloß. Im ungefärbten Präparat erscheint es schwärzlich, bei Hämatoxylineosinfärbung bräunlich, die Eisenreaktion ist negativ, die Lipochromreaktion fällt ebenfalls negativ aus, am alkoholfixierten Präparat ist weder mit Sudan noch mit Nilblau eine Färbung zu erzielen. Bei den Versuchstieren habe ich dieses Pigment stets vermißt. Vielleicht handelt es sich um dieselbe Sache wie bei Segawa, der in 3 Fällen von Diabetes ein Pigment beschreibt und es in eine Linie mit dem Abnutzungspigment

stellt. Daß bei dem von mir gesehenen Pigment gewisse Analogien zu den fetthaltigen Pigmenten bestehen, wie sie von Lubarsch und seinem Schüler Sehrf beschrieben sind, scheint mir bei den räumlichen Beziehungen des Pigments zum Fett sicher.

Doch bestehen deutliche Unterschiede gegenüber diesen fetthaltigen Abnutzungspigmenten. Das beim Diabetes gefundene Pigment gibt mit Schwefelsäure und Jod keine Bläuung, und eine Beobachtung macht es wahrscheinlich, daß es sich beim Auftreten des Pigments nicht um einen intravitalen, sondern postmortalen Vorgang handelt, der auf den Einfluß der chemischen, zur Behandlung der Stücke verwandten Agentien zurückzuführen ist.

Zu manchen Zeiten fand ich das Pigment regelmäßig in allen Fällen, in andern vermißte ich es ebenso regelmäßig. Ich fand bei näherer Betrachtung, daß eine unzweifelhafte Wechselbeziehung zwischen dem Auftreten des Pigments und der Färbbarkeit der roten Blutkörperchen besteht.

Dort, wo die Erythrozyten leuchtend ziegelrot gefärbt sind, fehlt das Pigment durchaus, dagegen erscheint es in den Nieren, deren Blutkörperchen sich nur blaß und schlecht gefärbt haben. Mit autolytischen Vorgängen hat die Sache jedoch nichts zu tun, das Pigment kann in frisch entnommenen Organen vorhanden sein und in gefaulten fehlen.

Ich vermute, daß das Pigment unter dem Einfluß eines in einer bestimmten Formalinsorte vorhandenen Stoffes sichtbar wird, in Analogie zu der Beobachtung Heiles, der angibt, daß das Formolpigment mit dem Fett Verbindungen eingeht, indem es die ausgefallten Fettsäurenadeln braungelblich imbibiert.

Ich habe versucht, durch vergleichende Verwendung verschiedener Formalinarten diesem fraglichen Stoff auf die Spur zu kommen, doch habe ich bis jetzt noch kein befriedigendes Resultat in dieser Richtung zu verzeichnen.

Eine andere Pigmentart, die ich regelmäßig beim Diabetes fand, soll im nächsten Abschnitt Erwähnung finden.

Das zweite Charakteristikum der diabetischen Niere ist der Glykogenegehalt.

Die Frage nach Herkunft und Bedeutung des Glykogens in der diabetischen Niere ist in der letzten Zeit nach längerer Pause wieder mehrfach bearbeitet worden.

Bekanntlich glaubte Ehrlich, der das Glykogen zuerst in den Kanälchen der Grenzschiebt zwischen Rinde und Mark nachwies — schon vorher waren von Armanni und Ebstein die betreffenden Zellen als eigentümlich verändert erkannt worden — es handle sich hier beim Auftreten des Glykogens um eine Synthese aus dem Zucker, der in den Glomerulis ausgeschieden und in den Henleschen Schleifen — als solche sprach Ehrlich die betreffenden Kanälchen an — resorbiert werde.

Diese Lehre Ehrlichs blieb fast 3 Jahrzehnte herrschend, bis die Frage durch eine Beobachtung Loeschkes von neuem in Fluß kam. Loeschke fand Glykogen nicht nur, wie die seitherigen Beobachter, in den Zellen der Henleschen Schleifen,

sondern auch in den Glomeruluskapseln und im Lumen der Harnkanälchen. Er schloß daraus, daß in der diabetischen Niere nicht nur Zucker, sondern auch Glykogen ausgeschieden werde. Die Ausscheidung soll in den Glomerulis vor sich gehen und das Glykogen in den Henleschen Schleifen rückresorbiert werden.

Bei der Nachprüfung der Loeschkeschen Befunde konnte ich das Vorhandensein feiner Glykogentröpfchen in den Kapseln und Kanälchen bestätigen, aber ich erhob außerdem Befunde, die mir eine andere Deutung des Vorganges nahelegten. Wenn die Ansicht Loeschkes richtig war, so mußte natürlich der Glykogenegehalt des Blutes beim Diabetiker gegen die Norm erhöht sein.

Mir war nun aufgefallen, daß man in den Glomerulis die Glykogenkörnchen wohl häufig in den Glomerulusepithelien, dagegen nie in den Glomeruluskapillaren sah, und mir kam deshalb der Gedanke, daß das Glykogen nicht als solches ausgeschieden, sondern erst beim Durchtritt des Zuckers durch die Nierenzelle aus Zucker gebildet werde.

Eine endgültige Entscheidung konnte hier natürlich nur die vergleichende Untersuchung des Blutes vom normalen und diabetischen Individuum auf Glykogen bringen, und ich habe bei meiner ersten Arbeit denn auch die Frage schon experimentell in Angriff genommen, aber da ich damals nur über zwei verwertbare Versuche verfügte und vor allem kein hinlängliches Vergleichsmaterial von normalen Tieren hatte, so habe ich meine eben erwähnte Ansicht zunächst nur mit Vorsicht ausgesprochen.

Der nächste Bearbeiter der Frage, Bähr, ein Schüler Aschoffs, hat sich meiner Deutung nicht angeschlossen. Er konnte zwar gelegentlich meine Beobachtung bestätigen, daß das Glykogen in den Epithelien der Glomeruli, nicht in den Kapillaren sitzt, er meint aber, es handle sich dabei um eine Speicherung des Glykogens, das als solches aus dem Blute hier abgelagert würde.

Er ist wie Loeschke der Ansicht: das Glykogen würde als solches aus dem Blute ausgeschieden. Die Sekretion soll allerdings nicht, wie Loeschke meint, in den Glomerulis, sondern in erster Linie in den Übergangsabschnitten von den Hauptstücken zu den Schleifen vor sich gehen. Bähr hat erkannt, und ich konnte dies durch Nachuntersuchungen bestätigen, daß die Kanälchen in der Grenzschicht zwischen Rinde und Mark, die das Glykogen in erster Linie beherbergen und die man ausschließlich für Henlesche Schleifen hielt, nur zum Teil Schleifen darstellen, zum Teil aber noch zu den Hauptstücken, also zu sekretorischen Kanalabschnitten gehören.

Mit der Bährschen Feststellung ist ein weiterer wichtiger Beweis für die Lehre von Suzuki erbracht, der bekanntlich nachwies, daß den verschiedenen Abschnitten der Hauptstücke verschiedene funktionelle Aufgaben zufallen.

Die Bährsche Arbeit veranlaßte mich, meine Untersuchungen wieder aufzunehmen, die dahin zielten, zu entscheiden, ob das Glykogen als solches ausgeschieden oder erst beim Durchtritt des Zuckers durch die Nierenzelle hier in der Zelle aus Zucker gebildet werde. Denn in diesem Punkte scheint mir die Bährsche Arbeit

noch keineswegs eine Entscheidung gebracht zu haben. Bähr meint, ein bedeutender Teil der von der diabetischen Niere ausgeschiedenen Kohlenhydrate entfielen auf das Glykogen, und es soll sich nach seiner Angabe beim Diabetiker auch Glykogen im Harn finden. Demgegenüber konnte bei uns Dr. Feigl niemals Glykogen im Harn von Diabetikern finden, und er konnte umgekehrt feststellen, daß Glykogen, in den Harn des Normalen und Diabetikers gebracht, sehr schnell verschwindet. 1 ccm Harn ist in $\frac{1}{2}$ h imstande, 25 mg Glykogen zum Verschwinden zu bringen. Doch beweist dies natürlich noch nichts gegen die Annahme, das Glykogen würde als solches in der Niere ausgeschieden. Bähr selbst hat ja mit der Möglichkeit gerechnet, daß in den ableitenden Harnwegen ein großer Teil des Glykogens durch fermentative Tätigkeit zu Dextrose umgebaut wird. Eine Entscheidung kann hier nur eine vergleichende Untersuchung von Blut und Niere beim Normalen und Diabetischen auf Glykogen bringen, und ich habe deshalb meine Versuche wieder aufgenommen, die darin bestanden hatten, daß ich Hunde diabetisch machte und den Glykogengehalt des Blutes im normalen und diabetischen Zustande miteinander verglich. Während ich zuerst den Diabetes durch Pankreasexstirpation erzeugte, habe ich jetzt in zwei Versuchen auch die Adrenalininjektion zur Hilfe genommen, um den Diabetes auszulösen. Dank der freundlichen Unterstützung von Herrn Fr. Oehlecker, der die schwierigen Pankreasexstirpationen ausführte, und Herrn Dr. Feigl, der die Glykogenanalysen des Blutes für mich vornahm, war ich in der Lage, eine Anzahl von Versuchen vorzunehmen, die mich in die Lage versetzten, mit viel größerer Bestimmtheit als bei meiner ersten diesbezüglichen Mitteilung ein Urteil in der vorliegenden Frage abzugeben.

Ich lasse zunächst die Versuchsprotokolle folgen, unter die ich der Vollständigkeit halber zwei in meiner ersten Arbeit (Ztlbl. f. Path. Bd. 22) mitgeteilte Versuche noch einmal aufgenommen habe.

Nicht bei allen Versuchen ist es möglich gewesen, den Glykogengehalt im normalen und diabetischen Zustande bei ein und demselben Tiere zu vergleichen, bei manchen ist der Glykogengehalt nur im normalen, bei andern nur im diabetischen Zustande bestimmt worden, trotzdem glaube ich, daß die Versuche genügen, um mit hinreichender Sicherheit Antwort auf die von mir aufgeworfene Frage zu geben.

1. (S. Ztlbl. f. Path. 22.) Bei einem Hunde wurde das Pankreas exstirpiert; Exitus nach 5 Tagen, im Urin Sacch. 4—7%. In 100 ccm Blut direkt post mortem entnommen 12 mg Glykogen. In der Niere histologisch Glykogen in den Bowmannschen Kapseln, reichlicher aber in den Glomerulusepithelien. Glomeruluskapillaren und größere Nierengefäße frei von Glykogen. In den Übergangsabschnitten und Henleschen Schleifen Glykogen in kleineren und größeren Tropfen im Lumen wie in den Epithelien; im Lumen der gewundenen Harnkanälchen kein Glykogen.

2. (S. Ztlbl. f. Path. 22.) Pankreas nicht vollständig exstirpiert, Zuckergehalt wechselnd zwischen Spuren und 7,5%. 29 Tage nach der Operation wird das Tier getötet.

Glykogengehalt des Blutes in 100 ccm: vor der Operation Spur, 6 Tage nach der Operation 8 mg, bei der Tötung des Tieres entnommen: Spur.

In der Niere mikroskopisch: reichlich Glykogen in den Übergangsabschnitten und Schleifen,

im Lumen sowohl, wie in den Epithelien; in den Glomerulis nur in Spuren, und zwar nur in den Epithelien; im Innern der Hauptstücke, in den Glomerulus-Kapillaren und den größeren Nierengefäßchen kein Glykogen nachzuweisen.

3. Einem Foxterrier wird am 14. 1. 16 das Pankreas bis auf unbedeutende Bröckel exstirpiert; im Blut lassen sich 9 mg Glykogen in 100 cem nachweisen.

Das Tier stirbt in der Nacht vom 15. auf den 16. 1. 16. Glykogenbestimmung im Blut nicht mehr möglich, da es nicht mehr frisch genug zu bekommen war.

Niere mikroskopisch: Die Epithelien der Hauptstücke zeigen geringe Schwellung, in den Schaltstücken und Schleifen Fett, das positive Reaktion nach Smith-Dietrich, aber keine Doppelbrechung zeigt. In den Hauptstücken unabhängig von der Verfettung ein bräunliches, alkoholunlösliches Pigment in reichlicher Menge.

Glykogen läßt sich lediglich in den Glomerulusepithelien nachweisen.

4. Einem schwarzen Dobermann werden 100 cem Blut entnommen und darin 7,25 mg Glykogen nachgewiesen. Bei der Untersuchung des Blutes in 2 durch Abzentrifugieren getrennten Portionen läßt sich in der abzentrifugierten Flüssigkeit kein Glykogen, in dem Rückstande, der die Blutkörperchen enthält, 14,5 mg Glykogen nachweisen. In den folgenden Versuchen ist diese Trennung des Blutes durch Zentrifugieren noch öfters vorgenommen und die Bestimmung des Glykogens und Blutzuckers in den so gewonnenen Teilportionen getrennt vorgenommen worden. Ich bezeichne der Kürze halber die durch scharfes Abzentrifugieren gewonnene Flüssigkeit als Blutflüssigkeit (um sie als reines Serum zu bezeichnen, ist die Methode nicht einwandfrei genug), den Rückstand, der die Blutkörperchen enthält, einfach als Rückstand. Der vorliegende Versuch konnte leider nicht zu Ende geführt werden, das Tier ging an einer Nachblutung zugrunde, ehe die Pankreasexstirpation ausgeführt werden konnte.

5. Einem grauen Wolfshund werden 100 cem Blut entnommen, und darin 10 mg Glykogen festgestellt. Nachdem sich das Tier von dem Eingriff erholt hat, wird ihm am 29. 3. 16 das Pankreas entfernt.

30. 3. im Urin 1,2% Sacch., 31. 3. 2,4%, 1. 4. 7%, Azeton und Azetessigsäure positiv. Am 1. 4. wird das Tier getötet (3×24 h nach der Operation). Im Gesamtblut 3,5 mg Glykogen in 100 cem. In der Blutflüssigkeit 0, im Rückstand 7 mg Glykogen.

Blutzucker im Gesamtblut 0,28%, in der Blutflüssigkeit 0,30%.

Nieren mikroskopisch: Epithelien der Hauptstücke deutlich geschwollen; reichlich Fett in den Übergangsabschnitten, das stellenweise Doppelbrechung zeigt und positive Reaktion nach Smith-Dietrich gibt. Glykogen läßt sich — allerdings nur in geringen Mengen — in den Glomerulusepithelien sowie in den Übergangsabschnitten und Schleifen nachweisen.

6. Einem Dobermann werden 100 cem Blut entnommen. Im Gesamtblut 9 mg Glykogen, in der Blutflüssigkeit Spur, im Rückstand 18 mg Glykogen.

Blutzucker im Gesamtblut 0,11, in der Blutflüssigkeit 0,13%.

Nachdem sich das Tier von dem Eingriff erholt hat, wird ihm am 7. 4. 16 das Pankreas exstirpiert. Das Tier stirbt in der Nacht vom 8. zum 9. 4. und ist leider am nächsten Morgen schon so faul, daß eine verwertbare Untersuchung des Blutes und der Organe nicht mehr möglich ist.

7. Einem schwarzen Dobermann wird am 15. 4. das Pankreas exstirpiert.

Am 16. 4. im Urin vormittags 2,2% Sacch. Azeton und Azetessigsäure negativ.

Da das Tier gegen Abend sehr schlechtes Befinden zeigt, wird es abends (30 h nach der Operation) getötet. Im Urin abends 4% Zucker, Azeton, Azetessigsäure negativ.

Im Gesamtblut 11 mg Glykogen, in der Blutflüssigkeit 8 mg, im Rückstand 14 mg.

Blutzucker im Gesamtblut 0,61%, in der Blutflüssigkeit 0,68%.

Niere mikroskopisch auffallend fettarm, nur vereinzelte Kanälchen (Übergangsabschnitte) zeigen Fett, das positive Reaktion nach Smith-Dietrich, aber keine Doppelbrechung zeigt. In dem nach Smith-Dietrich gefärbten Präparat ist mehr Fett sichtbar als im Sudanpräparat.

Epithelien etwas geschwollen.

Glykogen nur in Spuren im Glomerulusepithel, in Übergangsabschnitten und Schleifen nachzuweisen.

8. Ein Hund bekommt am 19. 4. 16 1 mg Adrenalin subkutan, am 20. 4., 21. 4. und 22. 4. desgleichen. Im Urin am 20. 4. Zucker, am 21. 4. 0,2%, am 22. 4. 0,8%.

Das Tier wird am 22. 4. getötet.

Im Gesamtblut 5 mg Glykogen, in der Blutflüssigkeit Spur, im Rückstand 10 mg.

Blutzucker in der Blutflüssigkeit 0,6%, im Rückstand 0,45%.

Niere mikroskopisch: In den Übergangsabschnitten Fett in geringerer Menge, als in der Norm. Es zeigt keine Doppelbrechung. Reaktion nach Smith-Dietrich positiv.

In den Kanälchen den Verfettungen nicht entsprechend findet sich, wie in Versuch 3, aber in geringerer Menge wie dort, ein gelbbraunliches, alkoholl unlösliches Pigment.

Glykogen nirgends nachzuweisen.

9. Ein Hund bekommt am 19.—25. 4. 16 täglich 1 mg Adrenalin subkutan.

20. 4. Zuckerprobe negativ. 21. 4. 0,2% Zucker, 22. 4. negativ, 23. 4. Spur, 24. 4. negativ, 25. 4. negativ.

Am 25. 4. wird das Tier getötet.

Im Gesamtblut 6 mg, in der Blutflüssigkeit 0, im Rückstand 12 mg Glykogen.

Blutzucker in der Blutflüssigkeit 0,23%, im Rückstand 0,16%.

Niere mikr. In den Übergangsabschnitten reichlich Fett, etwa in den gleichen Mengen wie in der Norm. Das Fett ist nicht doppelbrechend und gibt positive Reaktion nach Smith-Dietrich. Glykogen nirgends nachzuweisen.

Zu den Protokollen möchte ich noch bemerken, daß die Angabe, es sei kein Glykogen in den Nierengefäßen und Kapillaren anzutreffen gewesen, sich nur darauf bezieht, daß kein Glykogen frei in den Blutgefäßen sich befand. In den Leukozyten war es allenthalben zu finden.

Bezüglich des Fettes möchte ich nochmals hervorheben, daß die beim Menschen so regelmäßige basale Verfettung der Hauptstücke (Abschnitt 1 und 2) bei den Hunden regelmäßig vermißt wurde.

Auf Grund der vorliegenden Versuche glaube ich mit Bestimmtheit die Meinung aussprechen zu können, daß das Glykogen nicht als solches ausgeschieden, sondern erst beim Durchtritt des Zuckers durch die Nierenzelle hier in der Nierenzelle aus Zucker gebildet wird. Es paßt sehr gut in den Rahmen dieser Vorstellung, daß der Glykogengehalt der Niere beim experimentellen Diabetes sehr von der Länge dieses Zustandes abhängt. Würde das Glykogen als solches aus dem Blute ausgeschieden, so müßte man doch gelegentlich schon im Beginn des Diabetes starke Glykogenausscheidung antreffen, ebenso wie man ja zu Beginn des Diabetes auch gleich enorme Zuckerausscheidung bekommen kann. Von einer solchen Glykogenausscheidung zu Beginn des experimentellen Diabetes ist aber wenig zu merken. In Fällen, in denen der Diabetes nur einige Tage bestand, ist der Glykogengehalt der Niere ein geringer und steigt erst mit der Dauer des Diabetes.

Sehr lehrreich ist hier der Vergleich der oben beschriebenen Versuche 3, 5 und 7 mit den in einer früheren Arbeit (Virch. Arch. Bd. 215) mitgeteilten Fällen (Versuch 1—6 und 12). Während dort bei der früheren Untersuchung entsprechend

der längeren Dauer des Diabetes (bis zu 52 Tagen) der Glykogengehalt der Niere, wie ich jetzt noch feststellen möchte, ein reichlicher war, und zwar um so reichlicher, je länger der Diabetes bestanden hatte, war in den oben mitgeteilten Versuchen (3, 5 und 7) der Glykogengehalt der Niere ein spärlicher, entsprechend der kurzen Dauer des Diabetes (30 h bis 3 Tage), oder er fehlte sogar, wie in Versuch 8 und 9 entsprechend der Tatsache, daß die Zuckerausscheidung hier eine äußerst geringfügige war.

Entscheidend ist für die Frage aber natürlich die vergleichende Betrachtung des Blutes.

Würde das Glykogen als solches einfach ausgeschieden, so müßte es im Blute des Diabetikers vermehrt sein. Das ist aber durchaus nicht der Fall.

Wir sehen beim diabetisch gemachten Hunde durchaus keine Erhöhung der Glykogenwerte auftreten, während der Blutzuckerspiegel regelmäßig in die Höhe geht.

Die Glykogenwerte des normalen Hundes in den oben mitgeteilten Versuchen schwanken zwischen Spur und 10 mg in 100 ccm, die des diabetischen Tieres zwischen Spur und 12 mg, wir haben also ungefähr die gleichen Zahlen und sehen andererseits (Versuch 5), daß beim Diabetes der Glykogengehalt gegen die Norm sogar sinken kann.

Wie ist dieses Sinken des Glykogenwertes bei steigendem Blutzuckerspiegel zu erklären. Wenn ich die Gefäße der diabetischen Niere untersuchte, so fand ich in den Gefäßen, wie oben schon erwähnt, kein freies Glykogen, wohl aber bemerkte ich, wie früher schon Ehrlich, Salomon, Gabritschewsky, Czerny, Glykogen im Protoplasma der weißen Blutkörperchen.

Ich bat nun Herrn Dr. Feigl, in einigen Fällen das Blut zu zentrifugieren und das Glykogen getrennt in der abzentrifugierten Flüssigkeit und im Rückstande, der die Blutkörperchen enthielt, zu bestimmen. Dabei zeigte sich — siehe die vorstehenden Protokolle —, daß die abzentrifugierte Flüssigkeit in der Regel glykogenfrei, daß das Glykogen in der Hauptsache an die weißen Blutzellen gebunden ist. Wir verstehen jetzt, weshalb der Glykogengehalt trotz Erhöhung des Blutzuckerspiegels sinken kann. Es hängt dies in erster Linie von dem — zufälligen — Gehalt des entnommenen Blutes an weißen Blutkörperchen ab.

Nur in einem Falle (Versuch 7) konnten wir Glykogen auch in geringer Menge in der abzentrifugierten Flüssigkeit nachweisen.

Das Tier war hier schon 30 h nach der Pankreasexstirpation getötet worden und hatte den enorm hohen Blutzuckerwert von 0,68%. Ich erkläre mir das Vorkommen des Glykogens im Serum hier in folgender Weise. Die Erhöhung des Blutzuckerspiegels beim Pankreas- und Adrenalindiabetes ist ja in erster Linie — ich erinnere hier namentlich an die schönen Untersuchungen Lessers — darauf zurückzuführen, daß das Glykogen aus der Leber ausgeschwemmt und im Blute in Zucker umgewandelt wird. Für gewöhnlich ist die Umwandlung des ins Blut gelangenden Glykogens in Zucker eine restlose, in dem erwähnten Fall aber war

die Ausschwemmung des Glykogens aus der Leber offenbar eine so stürmische, daß die Überführung in Zucker nicht rasch genug vor sich gehen konnte und ein Teil des Glykogens noch im Serum faßbar blieb.

Bemerkenswert ist übrigens auch hier der große Gegensatz zwischen dem geringen Glykogenwert und der starken Erhöhung des Blutzuckerspiegels. Bemerkenswert ist ferner die Feststellung, daß der histologisch nachweisbare Glykogengehalt der Niere hier entschieden geringer war als in Versuch 5, obwohl dort die abzentrifugierte Flüssigkeit überhaupt kein Glykogen enthielt.

Vergleichen wir die gewonnenen Ergebnisse mit dem, was wir sonst vom Vorkommen des Glykogens im Organismus wissen, so ergibt sich m. E. eine sehr einfache Deutung der mit dem Glykogenstoffwechsel in Zusammenhang stehenden Verhältnisse.

Wir finden das Glykogen schon normalerweise weitverbreitet im Organismus in der Zelle, in der Leber, im Muskel usw., und es zweifelt ja wohl niemand, daß hier in der Leber, im Muskel z. B. das Glykogen aus dem zuströmenden Zucker gebildet wird.

Enthält eine Zelle kein Glykogen, so liegt dies m. E. nur daran, daß ihr nur soviel Zucker zugeführt wird, als sie zur Betätigung ihres normalen Stoffwechsels bedarf. Es scheint dieser Bedarf bei den verschiedenen Zellen verschieden zu sein.

Sobald dieses Angebot durch irgendwelche Umstände entsprechend reichlicher wird, tritt auch in der normalerweise glykogenfreien Zelle Glykogen auf, und es erklärt sich auf diese Weise ungezwungen das Auftreten von Glykogen im Gefolge von Vorgängen, bei denen eine Änderung des Stoffwechsels in dem eben erwähnten Sinne wahrscheinlich ist. So sehen wir z. B. eine Zunahme des Glykogens an der menstruierenden Uterusschleimhaut. Wegelin meint dazu, daß in den stark funktionierenden Drüsen der prämenstruellen Periode eine Speicherung von Kohlehydraten stattfindet, die bei der Befruchtung als Nahrung für das Ei dienen könnten. Diese Ansicht steht mit meiner Auffassung sehr gut im Einklang, ebenso wie die Lehre Lubarschs, daß das Auftreten von Glykogen der Ausdruck eines veränderten, gesteigerten Stoffwechsels der Zellen sei. Wir können diese Vorstellung Lubarschs wohl näher dahin präzisieren, daß wir sagen, das Auftreten des Glykogens ist der Ausdruck einer gesteigerten Zuckerverarbeitung der Zelle.

In der diabetischen Niere wiederum haben wir mit meiner Auffassung eine Erklärung für das vornehmliche Auftreten des Glykogens an gewissen Stellen (Glomerulusepithelien, Übergangsabschnitte). Wir besitzen an der Glykogenreaktion geradezu ein Mittel, um die Orte der Zuckerausscheidung in der Niere kennen zu lernen.

Ich teile die Ansicht Bährs, daß der Zucker in erster Linie in den Übergangsabschnitten ausgeschieden wird. Es erklärt sich deshalb, daß dort die Hauptmasse des Glykogens sich findet.

Dagegen kann ich Bähr nicht beistimmen, wenn er das Vorkommen des

Glykogens in den Glomerulusepithelien ausschließlich als Speicherung deutet, denn daß hier auch eine Sekretion stattfindet, beweist ja eindeutig das Vorkommen der von Loeschke und mir in den Glomeruluskapseln und im Lumen der Hauptstücke nachgewiesenen Glykogenkörnchen.

Es handelt sich hier prinzipiell m. E. genau um die gleiche Sache wie an den Übergangsabschnitten, nur bestehen quantitativ zwischen hier und dort erhebliche Unterschiede. Während an den Übergangsabschnitten die Ausscheidung des Zuckers und damit auch des Glykogens regelmäßig vor sich geht, hängt dies an den Glomerulusepithelien von besonderen, einstweilen nicht genau zu definierenden Umständen ab — vielleicht ist, beim Menschen wenigstens, die Menge des auszuscheidenden Stoffs das Maßgebende für die Beteiligung der Glomeruli. Wir finden deshalb — darin stimme ich Bähr bei — das Glykogen nicht regelmäßig in den Glomerulusepithelien, auch ich habe es dort bei weiteren darauf gerichteten Untersuchungen mitunter vermißt, ich fand es allerdings regelmäßiger wie Bähr, unter 13 neuerdings untersuchten, vom Menschen stammenden Fällen vermißte ich es in den Glomerulusepithelien nur 2mal, und bei 5 Hunden, denen das Pankreas exstirpiert war (Versuch 1, 2, 3, 5, 7) fand ich es regelmäßig an dieser Stelle.

Mitunter waren die hier in Betracht kommenden Mengen allerdings ungemein geringfügig, viele Knäuel erwiesen sich als völlig frei.

Daß es sich beim Vorkommen des Glykogens in der Nierenzelle in erster Linie um eine Speicherung handelt, geht aus meiner Auffassung des Glykogenstoffwechsels klar hervor. Allerdings vollzieht sich diese Speicherung in anderer Weise, als es Bähr annimmt. Ich bin der Meinung, daß das Glykogen — ganz allgemein — aus dem im Überschuß in die Zelle eingeführten Zucker lokal entsteht, indem die Zelle gewissermaßen automatisch den überschüssigen Zucker in seine Depotform, das Glykogen, überführt. Daß es aber in der Nierenzelle nicht bei dieser Speicherung bleibt, können wir direkt beobachten, wir sehen ja den Glomerulus sowohl wie in den Übergangsabschnitten das Glykogen aus der Zelle in die Harnwege übertreten, wo es entweder zu Dextrose umgewandelt oder in den Schleifen wieder resorbiert wird.

Versuche, auf andere Weise in die Frage einzudringen, wie sich die Niere bei der Zuckerausscheidung verhält, indem wir in Analogie der von Leschke, Seelig u. a. angegebenen Methoden versuchten, mit der Osazon- und Phenylhydrazinprobe (Dr. Feigl) den Zucker am Ort seiner Ausscheidung zu fixieren, sind bisher alle fehlgeschlagen.

Wenn ich meine Meinung über den Glykogenstoffwechsel, wie ich sie mir auf Grund vorliegender Untersuchungen gebildet habe, noch einmal kurz zusammenfasse, so kann ich sagen:

Die Kohlehydrate finden sich im Organismus in 2 Formen, erstens als Zucker, zweitens als Glykogen. Wird Kohlehydrat in den Körpersäften transportiert, so geschieht dies in Form von

Zucker. Das Glykogen, das die Depotform des Kohlehydrats darstellt, ist an die Zelle gebunden. Der im Saftstrom kreisende Zucker wird in der Zelle in Glykogen übergeführt, sobald er so reichlich angeboten wird, daß die angebotene Menge den Eigenbedarf der Zelle entsprechend überschreitet. Verläßt das Glykogen die Zelle, so wird es im Saftstrom alsbald wieder in Zucker umgewandelt.

Auch diesen Abschnitt kann ich nicht verlassen, ohne eines Pigmentbefundes Erwähnung zu tun.

In den glykogenhaltigen Zellen findet man sehr häufig kleine Pigmentschollen.

Während das oben erwähnte, in den fetthaltigen Zellen nachweisbare körnige Pigment im ungefärbten Präparat schwärzlich, im Hämatoxylin-Eosinpräparat bräunlich erscheint, ist dieses schollige Pigment im ungefärbten Präparat gelblich und behält diese Eigenfarbe auch bei der Hämatoxylin-Eosinfärbung. In den Schnitten, in denen das Glykogen ausgezogen ist, tritt das Pigment besonders deutlich hervor, es schwimmt hier frei in den durch die Lösung des Glykogens sozusagen leergewordenen Zellen. Bei Eisenfärbung gibt das Pigment negative Reaktion.

Im Gegensatze zu dem körnigen Pigment in den fetthaltigen Zellen handelt es sich hier bestimmt um präexistierende Gebilde, bei deren Auftreten artifizielle Einflüsse auszuschließen sind. Denn ich fand dieses Pigment in allen Fällen von länger bestehendem Diabetes, gleichgültig, in welcher Weise das Präparat fixiert oder gefärbt war. Auch in den auf Glykogen gefärbten Präparaten ist es neben dem Glykogen deutlich erkennbar. Welche Bedeutung diesem Pigment zukommt, ob wir hier einen Ausdruck degenerativer Vorgänge in der Zelle vor uns haben, ob es ein Produkt der in der Zelle sich abspielenden Stoffwechselvorgänge ist, vermag ich nicht zu sagen, ich beschränke mich darauf, die Tatsache zu registrieren und auf die erwähnten Möglichkeiten hinzuweisen.

Noch weniger vermag ich über das in Versuch 3 und 8 (s. o.) gefundene Pigment etwas auszusagen. Auch hier beschränke ich mich einfach auf die Mitteilung der Tatsache.

Wie soll man nun den Zustand bezeichnen, den die Niere beim Diabetes darbietet?

Die Niere zeigt hier funktionell (Ausscheidung von Zucker, Azeton usw.) und morphologisch (Speicherung von Fett und Glykogen, Vergrößerung der Epithelien) ein von der Norm abweichendes Verhalten, das zu leichter Funktionsstörung (Verzögerung der Kochsalzausscheidung), gelegentlich auch zu etwas stärkerer Störung: anatomisch hyalin-tropfiger Degeneration an vereinzelt Kanälchen, klinisch: Albuminurie, führt.

Es handelt sich bei diesen Veränderungen zunächst einfach um eine Anpassung der Niere an die veränderten Stoffwechselbedingungen des Organismus. Die Nierenzelle wird genötigt, etwas zu tun, was sie normalerweise in der Regel

nicht tut, sie scheidet Stoffe aus, die zu einer Überlastung, zu einer Übermüdung der Zelle und damit zu einer Funktionsstörung führen können.

Es liegt auf der Hand, daß diese Vorgänge mit dem Entzündungsbegriff in keiner Weise etwas zu tun haben. Es liegt wohl zunächst eine Vermehrung der Lebensäußerung der Zelle vor, aber nicht im Sinne des Abwehrbegriffs gegen eine Schädlichkeit, wie bei der Entzündung.

Doch macht es auch gewisse Schwierigkeiten, die Veränderungen ohne weiteres den Degenerationen zuzuzählen, wie dies gewöhnlich geschieht (s. die Lehrbücher von Kaufmann und Aschoff). Auch ich habe früher, noch in meiner Monographie, das degenerative Moment höher angeschlagen, als ich es heute nach eingehender Beschäftigung mit dem Gegenstande tue, wo ich sehe, daß es sich in der Hauptsache um einen Anpassungsvorgang handelt, der die Nierenzelle lange Jahre in ihrer Leistungsfähigkeit unberührt lassen kann.

Die Versuchung, für derartige Anpassungsvorgänge eine neue Bezeichnung vorzuschlagen, liegt nahe. Ich möchte es aber doch nicht tun in der Erwägung, daß die Änderungen in der Zelltätigkeit eben doch zu einer Störung führen können und damit doch eine Beziehung zu den degenerativen Vorgängen, den Nephrosen (Fahr und Volhard) gegeben ist. Wenn man die vorliegende Veränderung, wie ich es schon in unserer Monographie vorgeschlagen habe, zu den bestimmt charakterisierten Nephrosen rechnet, so bringt man damit immerhin zum Ausdruck, daß hier bestimmte Verhältnisse vorliegen, die den Vorgang von den gewöhnlichen infektiös-toxischen Degenerationen unterscheiden.

Anmerkung. Kürzlich hat Jores vorgeschlagen, statt Nephrose Nephrese zu sagen. Es ist natürlich an sich ganz gleichgültig, ob man die Veränderungen, die Volhard und ich unter dem Namen Nephrose zusammengefaßt haben, so, oder als Nephrese bezeichnet. Es kam uns nur darauf an, für die betreffenden Zustände einen kurzen Namen zu wählen, der durch seine Kürze Aussicht hätte, sich einzubürgern. Wenn dies dem Namen Nephrese leichter fallen sollte wie dem Namen Nephrose, so habe ich nichts dagegen einzuwenden.

Vielleicht entschließt man sich einmal, wie dies von andern Gesichtspunkten aus schon vorgeschlagen wurde, unsere pathologische Nomenklatur durch ein Konzilium etwas prägnanter und einheitlicher zu gestalten, dann könnte ja auch bei der Gelegenheit die „Nephrose“ ihre Erledigung finden.

Literatur.

1. Aschoff, Über Harnsäureausscheidung in den Nieren. Verhdl. d. D. Pathol. Ges. 1899. —
2. Bähr, Über die Sekretion von Glykogen in Diabetikernieren. Ziegl. Beitr. 56. —
3. Cohnheim, Zur Physiologie der Nierensekretion. Hoppe-Seylers Ztschr. f. phys. Chemie 84. —
4. Czerny, Zur Kenntnis der glykogenen und amyloiden Entartung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31. —
5. Dietrich, Zur Differentialdiagnose der Fettsubstanzen. Verh. d. D. Path. Ges. 1910. —
6. Ebstein, Über Drüsenepithelnekrosen beim Diab. mell. usw. D. Arch. f. klin. Med. 28. —
7. Ehrlich, Über das Vorkommen von Glykogen im diabet. und norm. Organ. Ztschr. f. klin. Med. 6. —
8. Fahr, Über die Herkunft des Glykogens in der Diabetikerniere. Ztbl. f. Pathol. 22. —
9. Derselbe, Diabetesstudien. Virch. Arch. 215. —
10. Fichtner,

Zur pathol. Anat. der Nieren beim Diabetes mellitus. Virch. Arch. 114. — 11. Frerichs, Über den plötzlichen Tod und über das Koma bei Diabetes. Ztschr. f. klin. Med. 6. — 12. Fischer, B. Über Lipämie und Cholesterinämie usw. Virch. Arch. 172. — 13. Gabritschewsky, Mikroskopische Untersuchungen über Glykogenreaktion im Blute. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 28. — 14. v. Hansemann, Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Ztschr. f. klin. Med. 26. — 15. Derselbe, Über die Fettinfiltration der Nierenepithelien. Virch. Arch. 148. — 16. Derselbe, Diskuss. zum Referat von Ribbert. Verh. d. D. Path. Ges. 1903. — 17. Heile, Über die Ochronose und die durch Formol verursachte pseudochronotische Färbung der Knorpel. Virch. Arch. 160. — 18. Holthusen, Über den histol. Nachweis verschiedener Fettarten usw. Zieglers Beitr. 49. — 19. Hueck, Pigmentstudien. Zieglers Beitr. 54. — 20. Kawamura, Die Cholesterinesterverfettung bei G. Fischer Jena 1911. — 21. Klemperer Über Verfettung der Nieren. D. med. Wschr. 1909, Nr. 3. — 22. Derselbe, Über diabet. Lipämie. D. med. Wschr. 1910 Nr. 51. — 23. Klemperer und Umber, Zur Kenntnis der diabet. Lipämie. Ztschr. f. klin. Med. 61. — 24. Klestadt, Über Glykogenablagerung. Lubarsch u. Ostertags Ergebn. Bd. 15. — 25. Jores, Über den path. Umbau von Organen usw. Virch. Arch. 221. — 26. Landsteiner und Mucha, Über Fettdeg. der Nieren. Ztbl. f. Path. 15. — 27. Lehmann, Untersuchungen über den hist. Bau und den Fettgehalt der Niere der Katze. Frankf. Ztschr. f. Path. 15. — 28. Leschke, Untersuchungen über den Mechanismus der Harnabsonderung in der Niere. Ztschr. f. klin. Med. 81. — 29. Lesser, Die Beeinflussung der endozellulären Wirksamkeit der Leberdiastase durch Pankreasexstirpation. Biochem. Ztschr. 55. — 30. Derselbe, Die Mobilisierung des Glykogens. Münch. med. Wschr. 1913 Nr. 7. — 31. Derselbe, Über das Wesen des Pankreasdiabetes. Münch. med. Wschr. 1914 Nr. 15. — 32. Levi, Über die in der Niere durch Chlornatrium hervorgerufenen Alterationen. Ztbl. f. Path. 6. — 33. Löhlein, Über Fettinfiltration und fettige Degen. der Nieren des Menschen. Virch. Arch. 180. — 34. Derselbe, Über die in pathol. veränderten Nieren sichtbar werdende fettähnliche Substanz. Verh. d. D. Path. Ges. 1904. — 35. Loeschke, Histol. Beiträge zur Frage des Glykogenstoffwechsels in der Diabetikerniere. Ztbl. f. Path. 21. — 36. Lubarsch, Glykogen Degeneration. Lubarsch u. Ostertag Ergebn. 1. — 37. Derselbe, Über fetthaltige Pigmente. Ztbl. f. Path. 13. — 38. Naunyn, Diabetes. Nothnagels Handbuch. — 39. Prym, Die Lokalisation des Fettes im System der Harnkanälchen. Frankf. Ztschr. f. Path. 5. — 40. Ribbert, Die morphol. Verhältnisse bei Gegenwart von Fett usw. Verh. d. D. Path. Ges. 1903. — 41. Derselbe, Die Morphologie und Chemie der Fettdegen. D. med. Wschr. 1903 Nr. 44. — 42. Rosenfeld, Fragen der Fettbildung. Verh. d. D. Path. Ges. 1903. — 43. Rumpf, Über den Fettgehalt des Blutes und einiger Organe des Menschen. Virch. Arch. 174. — 44. Salomon, Verh. d. Physiol. Ges. Berlin 1877. D. med. Wschr. 1877, Nr. 8 u. 35. — 45. Schmidt, M. B., Diskussion und Referat von Ribbert. Verh. d. D. Path. Ges. 1903. — 46. Seelig, Eine Methode zum Nachweis lokaler Zuckerausscheidung in den Organen, spez. in den Nieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 37. — 47. Segawa, Über die Fettarten der Niere. Ziegl. Beitr. 58. — 48. Sehrt, Zur Kenntnis der fetthaltigen Pigmente. Virch. Arch. 177. — 49. Suzuki, Zur Morphologie der Nierensekretion. Jena, bei J. Fischer, 1912. — 50. Volhard und Fahr, Klinik Morphologie und Alas des Morb. Brightii. Berlin, bei J. Springer, 1914. — 51. Wegelin, Der Glykogengehalt der menschlichen Uterusschleimhaut. Ztbl. f. Path. 1911. — 52. Diskussion zum Vortrag von Foà, Verh. d. D. Path. Ges. Breslau 1904. S. dabei Chiari, v. Hansemann, Schmorl.

III. Zur Frage des sog. „renalen Diabetes“.

Als v. Mering entdeckte, daß man mit Phloridzin Glykosurie erzeugen kann, konnte er gleichzeitig zeigen, daß es sich bei dieser Glykosurie um etwas prinzipiell anderes handelt wie bei der Glykosurie des genuinen Diabetes, denn im Gegensatze zu diesem ist bei der Phloridzin-Glykosurie der Blutzuckerspiegel nicht erhöht.

Klemperer machte dann im Jahre 1896 darauf aufmerksam, daß auch beim Menschen eine Glykosurie ohne Erhöhung des Blutzuckers vorkommt. Er vertrat die Meinung, es würde hier durch aktive Tätigkeit der Nierenzelle Zucker aus dem normalen, nicht hyperglykämischen Blut herausgezogen infolge einer spezifischen Reizung der Nierenzellen. Er nennt diesen Zustand renalen Diabetes.

Die Frage des renalen Diabetes hat dann in der Folgezeit zahlreiche Untersucher beschäftigt. Dabei bildete sich allmählich die Meinung heraus, daß viele experimentelle Glykosurien durch Phloridzin, Uran usw. mit Sicherheit im Sinne Klemperers als renale Diabetesfälle aufzufassen seien, während das Vorkommen eines renalen Diabetes beim Menschen zunächst großer Skepsis begegnete (siehe Naunyn und v. Noorden).

Fälle, die auf Grund einer auffallenden Toleranz gegen Kohlehydratzufuhr und einer Unabhängigkeit der Zuckerausscheidung von der Nahrungsaufnahme zum renalen Diabetes gerechnet wurden (Siebke), fanden keine allgemeine Anerkennung. Naunyn und v. Noorden betonten, daß auch beim echten Diabetes sowohl Toleranz gegen Kohlehydrate sowie weitgehende Unabhängigkeit der ausgeschiedenen Zuckermenge von der Kohlehydratzufuhr beobachtet werde. Ferner wiesen Lütje, Lichtwitz, Tachau auf die Schwankungen im Verhältnis zwischen Zuckerausscheidung und Erhöhung des Blutzuckerspiegels hin. Tachau zeigte ferner, daß man zur Vermeidung von Fehlerquellen den Blutzuckergehalt im nüchternen Zustande feststellen müsse, und deshalb lassen es, da die Verhältnisse hier so schwierig zu beurteilen sind, manche Autoren, wie Tachau, Wieland, bei der Beschreibung ihrer renalen Diabetesfälle offen, ob es sich dabei nicht doch um beginnenden echten Diabetes handelt.

Immerhin wurden im Laufe der Jahre einige Fälle mitgeteilt (Bönniger, Lütje, Frank, Porges), die der Kritik standhielten und die man im Sinne Klemperers als renalen Diabetes anerkannte.

Auch die Schwangerschaftsglykosurie wurde auf Grund der fehlenden Hyperglykämie als Form des renalen Diabetes aufgefaßt (Mann, Novak, Porges und Strisower).

Daß das auslösende Moment für diese Diabetesform in der Niere gesucht werden müsse, galt als ausgemacht. Besonders beweisend dafür wurden Beobachtungen von Zuntz und v. Minkowski angesehen. Zuntz hatte folgenden Versuch mitgeteilt: Einem Hunde wurden beide Ureteren freigelegt. Injiziert man in die eine Nierenarterie Phloridzin, so erscheint im Urin der betreffenden Niere schon nach 1—2 Minuten Zucker, im Urin der andern Niere erst etwas später. Zuntz schloß daraus, daß durch das Phloridzin die Nierenzelle selbst beeinflußt wird, und daß in dieser Beeinflussung die Quelle der Glykosurie zu suchen ist.

v. Minkowski fand, daß bei Nierenexstirpation das Phloridzin den Blutzuckerwert wenig oder gar nicht beeinflußt, während Pankreasexstirpation unter den gleichen Bedingungen den Blutzucker gewaltig ansteigen läßt. Das Phloridzin bewirkt also, wie v. Minkowski schließt, einen Übertritt von Zucker in den Harn, ohne den Zuckerverbrauch direkt zu stören. (Der Minkowskische Versuch wurde von Lewandowsky, Frank und Isaac bestätigt.) Die Störung ist also, so schließt er weiter, eine Frage der primär in der Niere sich abspielenden Vorgänge.

Eine genauere Vorstellung von diesen Vorgängen haben Löwi, Frank und Isaac zu geben versucht. Nach Löwi soll bei der Phloridzininjektion in den

Nierenepithelien der Blutzucker aus seiner Bindung gelöst, es soll innerhalb der Kanälchenepithelien eine Abspaltung der Dextrose aus komplexen Verbindungen, in denen die Dextrose im Blute kreist, bewirkt werden. Die freigemachte Dextrose wird dann sezerniert.

Frank nimmt eine abnorme Reizbarkeit der Epithelien an, es soll dann schon der normale Blutzuckergehalt genügen, um das Organ zur Zuckersekretion zu veranlassen.

Früher hatten Frank und Isaac ihre Vorstellung von der Ursache des renal Diabetes in folgender Weise formuliert: Die Niere vermag den Traubenzucker, der ihr mit dem Blute zuströmt, nicht mehr für ihren eigenen Stoffwechsel zu verwerten, weil sie ihn nicht mehr zum integrierenden Bestandteil ihres Protoplasmas zu machen vermag, deswegen wird sie für Traubenzucker durchlässig oder sezerniert ihn. Und ganz, wie die Leber beim Diabetiker, und ganz mit dem gleichen Mißerfolg sucht sie durch immer erneute Produktion den Verlust immer wieder auszugleichen.

Von der Vorstellung ausgehend, daß beim Phloridzin-Diabetes und analogen Diabetesarten die Glykosurie renal bedingt sei, haben dann einige Autoren versucht, anatomische Unterlagen für diese Vorstellung beizubringen. Lütje hat, wie auch Siebke, in seinem Falle von renalem Diabetes beim Menschen gleichzeitig eine Pyelonephritis beobachtet. Doch ist hier ein ursächlicher Zusammenhang kaum denkbar; bei einer so häufigen Erkrankung wie der Pyelonephritis müßte man sonst auch den renal Diabetes häufiger sehen.

Trambusti und Nesti und später Seelig fanden nach Phloridzinvergiftung mehr minder fortgeschrittene Nekrose der Tub. cont. Trambusti und Nesti meinen, daß diese Läsion der von Ebstein beschriebenen herdförmigen Nekrose beim Diabetes entspricht, auch nach Kóssa setzt das Phloridzin schwere Gewebsveränderungen in den Nieren, und bei Chromvergiftung scheint Kóssa ebenfalls geneigt, Glykosurie und gleichzeitige Nierenschädigung in ursächlichen Zusammenhang zu bringen (s. auch Luzzatto).

Meine eigenen Untersuchungen machen es mir nun im höchsten Grade unwahrscheinlich, daß bei diesen experimentellen Glykosurien die Ursache der Glykosurie in einer Nierenschädigung zu suchen sei. Für das Phloridzin möchte ich diese Erklärung mit Bestimmtheit ablehnen.

Ich habe 4 Kaninchen, 1 Hund und 1 Katze mit Phloridzin behandelt: 2 Kaninchen bekamen je 8 Tage, 2 je 15 Tage lang täglich 2 ccm einer 2proz. Phloridzinlösung, die Zuckermengen betrugen 0,2—0,5%.

Die Katze bekam 6, der Hund 10 Tage lang täglich 3 ccm derselben Lösung. Der Zuckergehalt des Urins stieg hier bis 1,5%.

Bei allen 6 Tieren nun habe ich nicht die Spur einer Degeneration an den Epithelien irgendeines Harnkanälchenabschnitts nachweisen können. Bei einem Kaninchen, einem alten Tiere, fand ich einige Rundzelleninfiltrate, die aber auch in der Leber vorhanden waren und die ich mit Bestimmtheit für einen zufälligen, mit der

Phloridzinvergiftung nicht im Zusammenhang stehenden Befund ansprechen möchte. Auch einigen gelegentlich anzutreffenden Zylindern ist wohl keine besondere Bedeutung beizumessen.

Die Epithelien sind aber bei sämtlichen Kaninchen in ihrer Struktur unverändert, auch im Altmann-Präparat; die Kerne allenthalben gut erhalten, Glomeruli unverändert.

Hund und Katze zeigen hinsichtlich ihrer Epithelien die gleichen Verhältnisse wie die Kaninchen, hier ist mir nur etwas anderes aufgefallen.

Der Fettgehalt, der in der Niere des normalen Tieres bei Hund und Katze ein sehr beträchtlicher ist, hat erheblich abgenommen, beim Hunde ist das Fett ganz verschwunden. Bei der Katze ist das Fett gegen die Norm entschieden weniger geworden, besonders deutlich tritt dies am ersten Abschnitt der Hauptstücke hervor; bei der phloridzinvergifteten Katze ist dieser Abschnitt stellenweise ganz fettfrei, während er beim normalen Tiere, namentlich im satten Zustande, mit Fetttropfen vollgestopft ist. In den weiter abwärts liegenden Kanälchenstrecken nehmen dann auch beim Phloridzintiere die Fetttropfen zu.

Das Glykogen fehlt in der Niere in allen untersuchten Fällen durchaus, was ich im Gegensatze zu Gierke und in Übereinstimmung mit Best betonen möchte. Leber enthält reichlich Glykogen. Ich komme auf diesen Punkt später noch einmal zu sprechen.

Aus meinen Befunden geht also unter allen Umständen hervor, daß Phloridzinykosurie auch ohne degenerative Veränderungen an der Niere vorkommen kann. Sie ist also nicht an diese Degenerationen gebunden, und ich bin überhaupt der Meinung, daß eine Nierenschädigung niemals zur Glykosurie führt, sondern daß im Gegenteil eine — wenigstens relative — Intaktheit des Nierenepithels die notwendige Vorbedingung für die Möglichkeit einer Zuckerausscheidung bildet.

Für diese Behauptung kann ich eine Reihe von Beobachtungen beibringen. Einmal ist in diesem Sinne die seit langem bekannte Tatsache zu erwähnen, daß beim Diabetes die Glysurie u. U. verschwindet, wenn die Krankheit durch einen Morbus Brightii kompliziert wird. Die Zelle kann durch diese Erkrankung unfähig zur Ausscheidung des Zuckers werden, ebenso wie sie unfähig zur Ausscheidung harnfähiger Substanzen wird. Genauere Untersuchungen über die Art der Zellschädigung in den einzelnen Fällen sind hier noch notwendig. Landau und Temkin haben angegeben, daß zwischen der „Undurchlässigkeit“ für Zucker und der Unfähigkeit, Stickstoff auszuschcheiden, kein Zusammenhang besteht. Das ist aber auch nicht nötig, da die Ausscheidung des Stickstoffs und die des Zuckers von verschiedenen Abschnitten des sezernierenden Parenchyms besorgt werden kann.

Unter den experimentellen Glykosurien sind hier besonders bemerkenswert die Kantharidinversuche. Richter gibt an, daß kleine Kantharidindosen Glykosurie erzeugen, große dagegen nicht, dasselbe fand Luzzatto: einige Stunden

nach der Kantharidininjektion tritt Glykosurie auf, um zu verschwinden, sobald die Epithelläsionen größeren Umfang angenommen haben. Frank konnte mit Kantharidininjektionen keine Glykosurie erzielen, vermutlich, weil das Kantharidin in Dosen verwendet wurde, die gleich eine erhebliche Schädigung setzten, außerdem ist hier auf die Beobachtung von Ellinger hinzuweisen, daß die Katharidinwirkung eine verschiedene ist, je nach der sauren oder alkalischen Reaktion des Urins. Die Unterschiede der einzelnen Experimentatoren — geringere oder größere Epithelläsion — können hierdurch vielleicht erklärt werden. Nun schädigt das Kantharidin nach den Untersuchungen von Suzuki den Übergangsabschnitt des Hauptstücks, und nach den Untersuchungen Bährs, denen ich mich hier durchaus anschließe, findet hier in den Übergangsabschnitten die Hauptsekretion des Zuckers statt. Bähr hat dann auch auf diesen Zusammenhang hingewiesen. Es kann, wie er meint, keinem Zweifel unterliegen, daß die Schädigung des Epithels die Ursache der „Zuckerdichtigkeit“ ist. Ebenso ist nach den Untersuchungen von Suzuki und Bähr zu verstehen, daß im Gegensatze zu der Kantharidinwirkung bei einer durch Chrom und Uran bewirkten Nierenschädigung Glykosurie weiter bestehen kann. Es werden durch die letzterwähnten Gifte höher gelegene Teile des Tubulusepithels geschädigt, während die Abschnitte, die den Zucker hauptsächlich sezernieren, intakt bleiben.

In dem Sinne, daß eine Schädigung des Nierenepithels die Glykosurie hemmt, lassen sich dann weiterhin zum Teil wenigstens die Beobachtungen verwerten, daß bei Diabetes und bei experimentellen Glykosurien fieberhafte Erkrankungen und Infektionen, temporäre Unterbindung der Nierenarterien eine Verminderung bzw. ein Verschwinden der Glykosurie herbeiführen (Richter, Ellinger und Seelig, Aronsohn, Halász).

Daß durch eine Schädigung der Niere Glykosurie hervorgerufen wird, kann also wohl abgelehnt werden, wenn man sieht, daß Schädigung der sezernierenden Elemente eine bestehende Glykosurie zum Verschwinden bringt. Dagegen ist durch diese Beobachtungen die Annahme noch nicht widerlegt, daß nicht manche Stoffe, wie das Phloridzin zum Beispiel, eine Reizung, eine Umstimmung der Zellen hervorrufen könnten (Klemperer, Frank, Löwi u. a.). Hier befinden wir uns natürlich auf dem Boden der reinen Hypothese, und ich habe mir die Frage vorgelegt, ob man hier nicht eine einfachere Erklärung finden, ob es nicht die Tatsachen ungezwungener erklären könne, wenn man annehme, daß die Glykosurien, die man — experimentell und spontan entstanden — unter dem Namen des „renalen Diabetes“ zusammenfaßt, nicht renal, sondern extrarenal in dem Sinne bedingt sind, daß die hier ursächlich in Betracht kommenden Vorgänge sich nicht in der Nierenzelle, sondern außerhalb derselben abspielen. Grube hat schon die Meinung ausgesprochen, der Beweis sei nicht erbracht, daß es sich beim sogenannten renalen Diabetes um eine Änderung im Ausscheidungsmechanismus durch die Nieren und nicht auch um Störungen im Kohlehydratstoffwechsel handle.

Man könnte ja nun, da man weiß, daß Aminosäuren in Zucker umgewandelt

werden können (Abderhalden), und nachdem Janney nachgewiesen hat, daß unter dem Einfluß des Phloridzin Glukose aus Eiweiß erzeugt wird, annehmen, daß hier die Quelle der Glykosurie — wenigstens bei der Phloridzinvergiftung und dann in analoger Weise vielleicht auch bei den andern experimentellen Glykosurien — zu suchen sei, doch ist m. E. diese Erklärung nicht zu halten, denn wenn man annimmt, daß eine Neubildung von Zucker unter dem Einfluß von Phloridzin stattfindet, dann müßte natürlich der Blutzucker nach Nierenexstirpation unter allen Umständen steigen, was ja aber nach den Untersuchungen Minkowskis nicht der Fall ist.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre folgende: Wie Nishi angibt, ist im normalen Blut der Zucker kolloidal gebunden, bei der Hyperglykämie der überschüssige nicht. Infolgedessen wird er ausgeschieden. Man könnte sich nun vorstellen, daß unter dem Einfluß gewisser Stoffe, wie des Phloridzins zum Beispiel, der Zucker aus seiner kolloidalen Verbindung gelöst würde. Diese Vorstellung ließe sich sowohl mit den Versuchen von Minkowski wie auch mit denen von Zuntz in Einklang bringen, denn wenn es sich nicht um eine Vermehrung, sondern nur um eine Änderung des im Blute befindlichen Zuckers handelte, brauchte nach Nierenexstirpation noch keine Vermehrung des Blutzuckers einzutreten, auch könnte man sich bei den Versuchen von Zuntz ganz gut vorstellen, daß hier die Glykosurie auf der behandelten Seite deshalb früher auftritt, weil das Phloridzin beim Einlaufen in die Nierenarterie zunächst den Zucker in der Blutbahn der betreffenden Niere beeinflußt und etwas später erst, nachdem es resorbiert und in die Gesamtblutbahn übergeführt ist, auch an der andern Niere sich geltend macht.

Einen ähnlichen Gedankengang finden wir bei Löwi, der in Übereinstimmung mit Pavy, Brodie und Sian meint, daß der im Blut nachweisbare Zucker im Blute locker gebunden sei und durch das Phloridzin aus seiner Bindung gelöst werde, auch Frank, der, wie oben schon erwähnt, im übrigen für die renale Natur des Phloridzin-Diabetes eintritt, hat den Gedanken erwogen, daß unter gewissen Bedingungen die schützende Bindung, die den Zucker in eine kolloidale, für die Niere unangreifbare Modifikation bringt, nicht zustande kommt oder gesprengt wird, was dann eine Ausscheidung des frei gelösten Zuckers zur Folge hätte.

Nun geben allerdings Michaelis und Rona (zit. bei Frank und Isaac a. a. O.) an, daß der Traubenzucker frei gelöst im Blute kreist, und wenn dies zutrifft, ist natürlich die oben erwähnte Vorstellung unhaltbar.

Schließlich bleibt aber noch eine Erklärungsmöglichkeit, die mit allen bekannten Tatsachen gut vereinbar wäre und die ich, da sie des direkten Beweises erst noch bedarf, einer eventuellen Prüfung empfehlen möchte.

Murschhauser zeigte, daß bei der Ausnutzung der verschiedenen Zuckerarten zur Glykogenbildung die einzelnen Zuckersorten erhebliche Differenzen zeigen, wir wissen ferner, daß auch bei der Assimilation der verschiedenen Zuckerarten Verschiedenheiten bestehen. Die Niere betrachtet manche Zuckerarten, wie den Milchzucker, als Schlacke und scheidet sie aus (s. auch Schwarz). Man

könnte sich nun vorstellen, daß unter dem Einfluß des Phloridzins und anderer Stoffe der Traubenzucker des Blutes in eine Form übergeführt würde, welche die Nierenzelle veranlaßt, ihn als Schlacke zu betrachten und dementsprechend auszuscheiden. Diese Vorstellung sucht also den Grund für die Glykosurie nicht darin, daß der Glykosurie erzeugende Stoff auf die Nierenzelle, sondern darin, daß er auf den Blutzucker einwirkt.

Die Befunde von Zuntz und Minkowski ließen sich mit dieser Vorstellung aus den gleichen Gründen in Einklang bringen wie die Annahme, daß die Ausscheidung des Zuckers durch eine Lösung aus seiner kolloidalen Bindung bedingt sei. Ob diese Vorstellung auch eine Erklärung gibt für die von Best und mir gemachte Beobachtung, daß die Niere bei der Phloridzinvergiftung glykogenfrei ist, indem man annimmt, daß diese supponierte Veränderung im chemischen Verhalten des Zuckers auch seine Überführung in Glykogen erschwert, bleibt fraglich.

Weitere Untersuchungen wären hier notwendig, auch im Hinblick darauf, inwieweit die Menge des in der Niere der Zelle zugeführten Zuckers und die Dauer des Diabetes bei der Glykogenbildung eine Rolle spielt. Mit Rücksicht auf die in der vorstehenden Arbeit erhobenen Befunde bei kurzdauerndem Pankreas- und Adrenalindiabetes halte ich es sogar für sehr wahrscheinlich, daß der Unterschied bei Gierke einerseits, Best und mir andererseits auf diese Weise zu erklären ist.

Daß ja — ganz allgemein genommen — eine Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Glykosurie erzeugenden Mittel stattfindet, scheint, wenigstens für das Phloridzin, sicher. So nimmt Abderhalden an, daß die Beeinflussung bestimmter Nierenepithelien durch das Phloridzin die Wirkung dieses Glukosids auf den Kohlehydratstoffwechsel nicht restlos erklären kann. Die Beeinflussung der Fettspeicherung, die ich, wie oben schon erwähnt, in der Niere der Katze und des Hundes bei der Phloridzinvergiftung beobachtet habe, kann ebenfalls in diesem Sinne ausgelegt werden.

Natürlich ist mit diesen Überlegungen noch kein direkter Beweis gegen die Annahme erbracht, daß eine Umstimmung der Nierenzelle an den in Rede stehenden Glykosurien die Schuld trägt, die definitive Entscheidung der Frage, ob eine Beeinflussung der Nierenzelle oder eine Beeinflussung des Blutzuckers bei den fraglichen Glykosurien die Zuckersekretion auslöst, muß weiterer Forschung vorbehalten bleiben.

Eins können wir aber heute schon festhalten: Die von manchen Autoren verbreitete Annahme, daß eine Schädigung der Nierenzelle an der Phloridzinglykosurie und analogen Glykosurien schuld sei, muß mit Bestimmtheit abgelehnt werden. Im Gegenteil. Funktionstüchtigkeit der Nierenzelle ist die Vorbedingung für die Möglichkeit, Zucker auszuscheiden.

Gerade diese Erkenntnis bestimmte mich vor allem dazu, die Ursachen der fraglichen Glykosurien in extrarenalen Ursachen zu suchen, denn der Gedanke hat doch etwas Mißliches, daß ein Stoff wie das Kantharidin z. B. in schwacher Lösung die Zelle zur Zuckerausscheidung umstimmen, in starker dagegen daran hindern

soll. Viel plausibler ist doch die Vorstellung, daß ein solcher Stoff auf den Blutzucker wirkt und ihn so verändert, daß er von der Niere als Schlacke angesehen und ausgeschieden wird. Läßt der Stoff die Nierenzelle dabei ungeschädigt, wie das Phloridzin, so ist die Zuckerausscheidung eine dauernde, schädigt er gleichzeitig die zuckersekretorischen Elemente der Niere, wie das Kantharidin, so kommt es nicht zur Zuckerausscheidung, oder die anfängliche Glykosurie verschwindet, sobald die Epithelschädigung stärkere Grade erlangt hat.

Nachdem ich mir klar gemacht hatte, daß eine Zuckerausscheidung in der Niere nur bei relativer Intaktheit der für die Zuckersekretion in Betracht kommenden Zellen möglich ist, lag es natürlich nahe, nachzusehen, ob das, was man als „Zuckerdichtigkeit“ der Niere bezeichnet, nicht einfach identisch ist mit einer Schädigung der Nierenzelle.

Minkowski hat schon den Ausdruck „Dichtung des Nierenfilters“ abgelehnt. Er meint, wenn die Vorgänge, die dabei in Frage kommen, sich in der Niere abspielen, so handle es sich nicht um einfache Filtration, für die eine Dichtigkeit des Nierenfilters maßgebend ist, sondern um kompliziertere Vorgänge, die sich in der Nierenzelle abspielen. Ich habe oben schon der Meinung Ausdruck gegeben, daß die „Zuckerdichtigkeit“, die auftritt, wenn der Diabetes durch einen Morbus Brightii kompliziert wird, einfach zurückzuführen ist auf eine Schädigung der Elemente, die gegebenenfalls den Zucker sezernieren, im Gegensatz zu Frank, der das Verschwinden der Glykosurie bei der Schrumpfniere dahin erklärt, daß hier die Nieren aktiv imstande seien, den Grad ihrer Durchlässigkeit für den Blutzucker abzuändern.

Für das experimentelle Studium der Frage lag es am nächsten, den Adrenalinversuch anzuwenden, bei dem ja am häufigsten von einer „Dichtigkeit“ für Zucker die Rede ist (Kruschegg, Pollak). Eine diesbezügliche Untersuchung liegt schon von Nowicki vor, der mit Adrenalin Kaninchen zuckerdicht machte, die Tiere gleich darauf tötete und die Nieren untersuchte. Er fand unbedeutende Veränderungen, Quellung und Vakuolisierung des Epithels an den Tubuli contorti und meint, daß die Hemmung der Zuckerausscheidung mit diesen Veränderungen in ursächlichem Zusammenhang stünde. Ich selbst habe an 4 Kaninchen die Ursache der Zuckerdichtigkeit zu ergründen gesucht¹⁾.

Eine klare Antwort auf die Frage, ob beim Adrenalin tier Zuckerdichtigkeit gleichbedeutend sei mit Schädigung der zuckersezernierenden Zelle, habe ich nicht bekommen, aber ich habe in meinen Untersuchungen einen Befund erhoben, der mir immerhin der Mitteilung wert scheint. Ich habe, da das aus London stammende Adrenalin zurzeit schwer erhältlich ist, zunächst an 2 Tieren mit Suprarenin

¹⁾ Die beiden oben erwähnten Hundeversuche (8 und 9) sind für die hier vorliegende Fragestellung nicht verwertbar, denn bei dem ersten Versuch 8 war die Niere nicht zuckerdicht geworden, das Tier hatte an dem Tage, an dem es getötet wurde, noch 0,8% Zucker, bei dem zweiten (Versuch 9) war der Blutzuckerspiegel so wenig erhöht, daß die mangelhafte Zuckerausscheidung vielleicht darauf zurückzuführen ist.

(Höchst) experimentiert und dabei gefunden, daß auch bei langer Anwendung dieses Mittels die Glykosurie nicht verschwindet, also keine „Zuckerdichtigkeit“ eintritt.

Ein Kaninchen (4210 g) bekam von 6.—16. 4. 16 täglich 1 mg Suprarenin.

Die Zuckerwerte betrugen dabei 7. 4. = 2,8%, 8. 4. = 2,6%, 9. 4. = 3,8%, 10. 4. = 3,2%, 11. 4. = 1,7%, 12. 4. = 2,4%, 13. 4. = 1,2%, 14. 4. = 1,6%, 15. 4. = 1,2%, 16. 4. = 1,8%.

Ein anderes Tier (2980 g) bekam vom 6.—18. 4. 16 täglich 1 mg Suprarenin.

Zuckerwerte 7. 4. = 5,5%, 8. 4. = 2,8%, 9. 4. = 6,5%, 10. 4. = 3,5%, 11. 4. = 2,6%, 12. 4. = 2,5%, 13. 4. = 1,0%, 14. 4. = 2,4%, 15. 4. = 2,0%, 16. 4. = 3,1%, 17. 4. = 1,0%, 18. 4. = 1,8%.

Nahm ich dagegen Adrenalin, so verschwand bei täglicher subkutaner Injektion von 1 mg am 6. Tage die Glykosurie; ich bekam also, wie die andern Untersucher, auch nach anfänglicher Zuckerausscheidung „Zuckerdichtigkeit“.

Da bei Suprarenin und Adrenalin die wirksame Substanz, die Hypertonie und Glykosurie erzeugt, wohl im allgemeinen die gleiche ist, so schließe ich aus diesen Versuchen, daß das Adrenalin außerdem — jedenfalls in Form einer Verunreinigung — irgendeinen Stoff enthält, der das Nierenparenchym in bestimmter Weise beeinflußt.

Eine anatomische Grundlage für diese supponierte Beeinflussung habe ich allerdings nicht finden können, ich habe die Nieren von 2 Kaninchen, die mit Adrenalin, und 2 andere, die mit Suprarenin in der oben angegebenen Weise behandelt waren, untersucht, ohne im histologischen Bilde eine nennenswerte Abweichung von der Norm feststellen zu können.

Nicht einmal die von Nowicki beschriebenen Veränderungen waren mir bei der Adrenalininjektion recht deutlich. Einige Zylinder waren das einzige, was ich fand. Es konnte aber natürlich doch als Ursache der Sekretionsbeeinträchtigung eine Schädigung vorliegen, die sich einstweilen dem histologischen Nachweis entzieht. Korschegg spricht hier davon, daß das Adrenalin die sezernierenden Zellen hindert, den Zucker an die Harnkanälchen abzugeben, während Pollack nur von einer spezifischen Beeinflussung der Niere durch das Adrenalin redet.

Für die Annahme, daß man die Ursache der Sekretionshemmung in einer Schädigung der Zelle zu suchen hat, scheint mir außer den schon beigebrachten Beweismomenten (Morbus Brightii, Kantharidinversuch) auch die Beobachtungen von Wilenko zu sprechen.

Wilenko stellte durch Aderlässe eine Verminderung der Adrenalinglykosurie fest, und er fand anatomisch dabei eine Quellung der Epithelien, die er als eine Folge ungenügender Ernährung durch das eiweißarme Blut anspricht. Der Zuckerdichtigkeit liegt also auch hier eine Schädigung der Zelle zugrunde.

Jedenfalls geht aus meinen Beobachtungen hervor, daß man die Ursache der „Zuckerdichtigkeit“ nicht auf eine Gewöhnung der Niere an höhere Blutzuckerwerte (Pollak) zurückführen darf, denn sonst müßte diese Zuckerdichtigkeit ja auch bei der Suprarenininjektion eintreten.

Wenn ich versuche, das Fazit aus den vorstehenden Betrachtungen zu ziehen,

so möchte ich folgende Vorstellungen formulieren, wobei ich mir bewußt bin, daß es sich dabei zum Teil um Arbeitshypothesen handelt.

1. Die Möglichkeit, Zucker im Urin auszuschcheiden, ist abhängig von einer relativen Unversehrtheit und Funktionstüchtigkeit bestimmter Nierenelemente, ebenso wie die Ausscheidung der harnfähigen Substanzen an eine relative Intaktheit der Epithelien gebunden ist.

2. Schädigung des Nierenparenchyms führt nicht zur Glykosurie, sondern ist im Gegenteil imstande, die Glykosurie zum Verschwinden zu bringen, wenn von der Schädigung die Elemente betroffen werden, die gegebenenfalls den Zucker sezernieren.

3. Wenn unter dem Einfluß gewisser Gifte (Phloridzin usw.) Zucker ausgeschieden wird, ohne daß der Blutzuckerspiegel dabei steigt, so braucht die Ursache dafür noch nicht in einer Umstimmung der Nierenzelle gesucht zu werden, die Glykosurie kann vielmehr extrarenal bedingt sein.

Ob sich der Begriff „renal Diabetes“ in Zukunft wird halten lassen, scheint mir zweifelhaft.

Ich würde jetzt schon vorschlagen, den Begriff Diabetes für die Stoffwechselstörung zu reservieren, die durch eine ungenügende Wirkung des Pankreashormons ausgelöst wird, sei es infolge ungenügender Produktion des Pankreashormons, sei es infolge von Einflüssen, welche die Wirkung des Pankreashormons paralysieren.

Bei anderweitiger Zuckerausscheidung würde man vielleicht besser nur von Glykosurie verschiedener Art, Schwangerschaftsglykosurie usw. reden.

Literatur.

1. Abderhalden, Lehrb. d. physiol. Chemie, Wien bei Urban u. Schwarzenberg, 1914. —
2. Aronsohn, Die Zuckerausscheidung nach Adrenalininjektionen und ihre Beeinflussung durch künstlich erzeugtes Fieber. Virch. Arch. 174. — 3. Best, Über Phloridzindiabetes. Verh. d. D. Path. Ges. Stuttgart 1906. — 4. Bönninger, Beitrag zur Frage des Nierendiabetes. D. med. Wschr. 1908 Nr. 18. — 5. Ellinger, Beziehungen zwischen der Giftwirkung des Kantharidins auf die Nieren und der Reaktion des Harns. Münch. med. Wschr. 1905, Nr. 8. — 6. Ellinger und Seelig, Der Einfluß von Fieber, Infektion und Nierenschädigung auf die Suprareninalglykosurie. Münch. med. Wschr. 1905 Nr. 11. — 7. Frank und Isaac, Beiträge zur Theorie exper. Diabetesformen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 64. — 8. Frank, Der renale Diabetes des Menschen und der Tiere. Kongr. f. inn. Med. 1913. — 9. Derselbe, Über exp. u. klin. Glykosurie renal. Ursprungs. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72. — 10. Gierke, Das Glykogen in der Morphologie des Zellstoffwechsels. Ziegl. Beitr. 37. — 11. Grube, Untersuchungen über die Phloridzinwirkung. Pflüg. Arch. 139. — 12. Halász, Durchlässigkeit der kranken Niere für Zucker. Ref. D. med. Wschr. 1911, Nr. 20. — 13. Klemperer, Über regulat. Glykosurie und renalen Diabetes. Berl. klin. Wschr. 1896, Nr. 25. — 14. Derselbe, Diskussion zum Vortrag von Frank. Wiesbaden 1913. — S. dort auch Lichtwitz, Lütje, v. Minkowski u. Porges. — 15. Kanschegg, Über die Zuckerdichtigkeit der Nieren nach wiederholten Adrenalininjektionen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 70. — 16. Kóssa, Über Chromsäurediabetes. Pflügers Arch. 88. — 17. Derselbe, Die Wirkung des Phloridzins auf die Niere. Ztschr. f. Biol. 40. — 18. Janney, ref. Ztbl. f. Biochem. u. Biophysik Bd. 18, Nr. 14, 15. — 19. Landau und Temkin, Studien über die Nierenentz. usw. Ref. Ztbl. f. d. ges. inn. Med. 1914. — 20. Lewandowsky,

Zur Kenntnis des Phloridzindiabetes. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1901. — 21. Löwi, Untersuchungen zur Physiologie u. Pharmakologie der Nierenfunktion. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 48 u. 50. — 22. Derselbe in v. Noordens Handb., zit. bei Frank u. Isaac a. a. O.; s. dort. auch Pavy, Brody und Sian. — 23. Lütje, Beitrag zur Frage des renalen Diabetes. Münch. med. Wschr. 1901, Nr. 38. — 24. Luzzatto, Die Glykosurie bei exper. Nephritiden. Ztschr. f. exp. Path. 16. — 25. Mann, Die Schwangerschaftsglykosurie eine Form des renalen Diabetes. Ztschr. f. klin. Med. 78. — 26. v. Mering, Über Diabetes mellitus. Ztschr. f. klin. Med. 14 u. 16. — 27. v. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 31. — 28. Murschhauser, Über die Ausnutzung der verschiedenen Zuckerarten zur Glykogenbildung in der Leber. Pflügers Arch. 139. — 29. Naunyn, Diabetes mellitus. Nothnagels Handbuch. — 30. Nishi, Über die Rückresorption des Zuckers in der Niere. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 62. — 31. Novak, Porges und Strisower Über eine besondere Form von Glykosurie in der Gravidität usw. Ztschr. f. klin. Med. 78. — 32. Nowicki, Der anatom. Zustand der Nieren bei Adrenalinstoffwechselstörung der Kohlehydrate. Ref. Ztbl. f. d. ges. inn. Med. 1912. — 33. Pollak, Experimentelle Studien über Adrenalindiabetes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 61. — 34. Derselbe, Über renale Glykosurie. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 64. — 35. Richter, Zur Frage des Nierendiabetes. D. med. Wschr. 1899, Nr. 51. — 36. Derselbe, Fieber und Zuckerausscheidung. Berl. klin. Wschr. 1903, Nr. 37. — 37. Schwarz, Untersuchungen über die zuckersekretor. Funktionen der Niere. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 16. — 38. Seelig, Über Phloridzindiabetes. D. med. Wschr. 1900, Nr. 44. — 39. Siebke, Beitrag zur Frage des Nierendiabetes. D. med. Wschr. 1910, Nr. 22. — 40. Tachau, Über alimentäre Hyperglykämie. D. Arch. f. klin. Med. 104. — 41. Derselbe, Beitrag zum Studium des Nierendiabetes. Ebenda. — 42. Derselbe, Das Verhalten des Blutzuckers und die klin. Bedeutung der Blutzuckerbestimmung beim Diabetes mellitus. D. Arch. f. klin. Med. 109. — 43. Trambusti und Nesti, Path.-anat. Unters. über Phloridzindiabetes. Ziegl. Beitr. 14. — 44. Weiland, Über einige ätiol. bemerkenswerte Diabetesformen. D. Arch. f. klin. Med. 102. — 45. Wilenko, Zur Kenntnis des Einflusses der Niere auf die Glykosurie. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 68. — 46. Zuntz, zit. bei Abderhalden a. a. O. — Die Arbeiten von Suzuki und Bähr finden sich im Literaturverzeichnis der vorigen Abhandlung.

X.

Über Magenstörungen infolge benigner Drüsenvergrößerung im Gebiete des Pylorus.

Von

Dr. R. de Josselin de Jong,

Prosektor-Bakteriologe am Städtischen Krankenhaus in Rotterdam.

(Hierzu 8 Textfiguren.)

Täglich macht man die Erfahrung, daß von Pylorus- oder Duodenaldrüsen ausgehende maligne, krebsartige Geschwülste im Gebiete des Pylorus Verengungen, Geschwüre und dergleichen veranlassen können. Weniger bekannt ist es, daß auch durch eine Vergrößerung von Drüsen, die in ihrem histologischen Bau nicht im geringsten von den normalen, uns bekannten Drüsen im Pylorusteil des Magens oder im Zwölffingerdarm abweichen, lästige, sogar ernste Störungen eintreten können, so daß eine sehr eingreifende operative Behandlung nötig werden kann. Im Verlauf der letzten Jahre habe ich einige Fälle solch gutartiger Abweichungen mit nichts weniger als gutartigen Erscheinungen zu beobachten Gelegenheit gehabt.