

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der deutschen Universität in Prag.
Vorstand: Prof. Dr. Anton Ghon.)

Hypophyse und Diabetes mellitus.

Von

Dozenten Dr. Erik Johannes Kraus.

Mit 7 Abbildungen.

Im Jahre 1914 hat mein Lehrer Prof. Ghon auf der Münchener Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in einer Diskussionsbemerkung kurz mitgeteilt, daß es mir gelungen ist, in der menschlichen Hypophyse beim Diabetes mellitus krankhafte Veränderungen bestimmter Art nachzuweisen. Nach dreijähriger, durch die Verhältnisse des Krieges bedingter Unterbrechung habe ich meine früheren Untersuchungen wieder aufgenommen, weiteres in der Zwischenzeit für mich gesammeltes Material verarbeitet und möchte nun in der vorliegenden Publikation das Ergebnis meiner, den Hypophysenveränderungen beim Diabetes mellitus gewidmeten Studien niedergelegen.

Anderweitige Mitteilungen über dieses Thema liegen in der Literatur meines Wissens nach nicht vor, mit Ausnahme einer im Jahre 1915 in Quart. Journ. of Med. erschienenen Arbeit von H. J. B. Fry¹), die mir jedoch infolge des Krieges auch nicht im Referat zugänglich war.

Seit den grundlegenden Arbeiten von Weichselbaum über die Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus wissen wir, daß es stets eine Erkrankung der Langerhansschen Zellinseln ist, die dem diabetischen Leiden zugrunde liegt. Es war vorauszusehen, daß diese Veränderungen des Inselapparates, der als die Bildungsstätte eines die Zuckerbildung hemmenden Hormons angesehen werden kann, bei der durch gesetzmäßige Wechselwirkung bedingten innigen Zusammengehörigkeit aller Drüsen mit innerer Sekretion, naturnotwendig in einem oder mehreren endokrinen Drüsen sekundäre Veränderungen zur Folge haben dürften. Die Frage ging nun dahin, ob sich die Folgen des Inselleidens beim Diabetes überhaupt in histologischen, mit unseren Methoden erkennbaren Veränderungen manifestieren und welches die Organe sind, die von dieser Veränderung betroffen werden. Die systematische Durchsicht von über 100 Hypophysen bei den verschieden-

¹) The pituitary gland in diabetes mellitus etc.

sten Krankheitszuständen, die ich seinerzeit vorgenommen habe, führte zu der Feststellung, daß die Hypophyse in der Tat eines der endokrinen Organe ist, in dem sich beim Diabetes die erwarteten Folgen einstellen. Ob die Hypophyse allein von der Inselerkrankung in Mitleidenschaft gezogen wird oder ob noch andere Drüsen mit innerer Sekretion regelmäßig und in spezifischer Weise hierbei in Betracht kommen, getraue ich mich mangels systematischer Untersuchungen des gesamten innersekretorischen Organsystems beim Diabetes an einem größeren Material nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Aus rein äußerem Gründen war es mir in bei weitem nicht allen zur Untersuchung gelangten Diabetesfällen möglich, alle Drüsen mit innerer Sekretion auf pathologisch-histologische Veränderungen zu prüfen. Wohl in den meisten Fällen gelangte neben der Hypophyse das Pankreas zur Untersuchung, die anderen Drüsen jedoch nur in einem Teil der Fälle in wechselnder Zahl. Es sei hier darauf hingewiesen, daß bereits längere Zeit vor dem Kriege im Institute ein Arbeitsplan für die systematische Untersuchung sämtlicher Drüsen mit innerer Sekretion bei den verschiedenen Erkrankungen des endokrinen Organsystems bestand und die Arbeiten zum Teil auch schon in Angriff genommen waren, jedoch infolge des Krieges leider unterbrochen werden mußten.

Nachdem ich in einigen Fällen von Diabetes mellitus in der Hypophyse ganz bestimmte Veränderungen gefunden hatte, erschien es notwendig, festzustellen, ob diese Veränderungen einheitlicher Natur sind, sich konstant in allen Fällen von Diabetes nachweisen lassen und als für die genannte Erkrankung spezifisch angesehen werden dürfen. Die zweite Frage war, ob wir dieselben als die Folge des Diabetes mellitus anzusehen haben, d. h. als sekundäre, durch das Inselleiden hervorgerufene Veränderungen oder ob sie der Aussdruck einer dem Inselleiden koordinierten Hypophysenerkrankung bedeuten oder — was schlechtweg auch in Erwägung gezogen werden mußte — gar primärer Natur sind und in diesem Sinne die Ursache des Diabetes mellitus an Stelle der bisher angenommenen Inselerkrankung darstellen. Der Beantwortung dieser Fragen will ich die Untersuchungsprotokolle der 23 mir zur Verfügung stehenden Fälle vorausschicken.

Was den technischen Teil der Arbeit anbelangt, sei kurz erwähnt, daß die in 10 proz. Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Hypophysen durchweg in Stufenserien zerlegt wurden und außer mit den üblichen Methoden mit Chromhämatoxylinlack (E. J. Kraus) mit Kresofuchsin (Erdheim) und mit der elektiven Kolloidfärbung (E. J. Kraus) gefärbt wurden. Die Fixierung der übrigen Organe erfolgte in Formalin oder Müller-Formol, von Färbungen wurden die üblichen Methoden, bei der Schilddrüse außerdem die oben erwähnte Kolloidfärbung in Anwendung gebracht. Bei den Aufzeichnungen

wurde neben dem ausführlichen histologischen Befund der untersuchten Organe, der Angabe der Gewichte und Maße derselben sowie der pathologisch-anatomischen Diagnose stets auch noch ein kurzer Auszug aus der Anamnese und Krankengeschichte mit besonderer Berücksichtigung der Harnbefunde notiert¹⁾.

Die dem Alter nach geordneten 23 Fälle sind:

Fall 1. Joseph P., 14 Jahre alt. II. med. Klinik. 19. XI. bis 11. XII. 1915.

Anamnese: Eltern und zwei Geschwister sind gesund, ein Bruder starb bald nach der Geburt an Beinfräß. Seit 3 Wochen fühlt Pat. große Müdigkeit in den Beinen und Armen. Die Müdigkeit nahm in den letzten Tagen stark zu.

Harnbefund: Zucker, Aceton und Acetessigsäure positiv.

Dekursus: Am 20. XI. 5% Zucker im Harn; am 23. XI. somnolent, 3,6% Zucker im Harn, 120 mm Blutdruck. Am 26. XI. 2% Zucker; am 10. XII. der gleiche Zuckergehalt, Aceton und Acetessigsäure negativ. Am Tage darauf Exitus letalis im diabetischen Koma.

Sektion 12 Stunden post mortem (Ghon).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Ödem des Gehirns. Allgemeine Anämie. Atrophie und Ödem der Leber. Katarrhalische Bronchitis mit frischer Lobulärpneumonie in beiden Unterlappen. Struma parenchymatosa. Lange Appendix.

Pankreas: 47 g schwer.

Histologischer Befund: Im Caput erscheinen die Inseln an Zahl stark vermindert, zum größeren Teil mit hydropisch-degenerierten Zellen, zum geringeren Teil im Zustand konsekutiver Atrophie. Im Korpus ist die Zahl der Inseln kaum geringer als normal, ein Teil erscheint ziemlich groß und unregelmäßig geformt, nicht immer ganz scharf begrenzt. Die meisten zeigen hydropische Degeneration ihrer Zellen. In der Cauda ist die Zahl der Inseln wieder stark vermindert, die wenigen stark hydropisch entartet. Ein beträchtlicher Teil der Tubuli erscheint in der Cauda atrophisch. Das Interstitium ist im Korpus ödematos und stellenweise reichlich von Rundzellen infiltriert.

Hypophys: 13: 9,5: 6,5 mm, 0,33 g schwer.

Histologischer Befund: Das Parenchym erscheint im allgemeinen etwas schütter, die Eosinophilen an Zahl deutlich, wenngleich nicht erheblich vermindert, am reichlichsten in den Seitenteilen. Die Mehrzahl der Eosinophilen zeigt wesentlich geringere Größe als die Durchschnittsgröße normaler Eosinophiler ist, manigfache, meist recht unregelmäßige Form und häufig unscharf begrenztes, aufgefaseretes Protoplasma. Nicht selten begegnet man schlanken, geradezu zylindrischen Eosinophilen, die, palisadenförmig dem Stroma aufsitzend, schmale, einreihige Zellbänder bilden. Ein ziemlich beträchtlicher Teil der Eosinophilen erscheint — und zwar herdweise — besonders unregelmäßig geformt und mit unregelmäßig geschrumpften dunklen Kernen versehen. Zwischen den Eosinophilen findet sich eine geringe Zahl von Hauptzellen, wobei zwischen diesen und den kleinen Eosinophilen mit schmalem aufgefasertern Zelleib fließende Übergänge bestehen. In den oberen Partien und gegen die Basis zu nimmt (namentlich in Markschicht und Mantelschicht) die Zahl der Hauptzellen wesentlich zu. Hier und da beobachtet man schmale, einreihige Stränge aus schlanken, protoplasmaarmen Zellen, die in Form und Anordnung dem Typus der „fötalen Zellen“ (E. J. Kraus) ent-

1) Den klinischen Vorständen, deren freundlichem Entgegenkommen ich den Einblick in die Krankengeschichte der untersuchten Fälle verdanke, statte ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ab.

sprechen. Die Basophilen sind recht reichlich, namentlich in der basalen Hälfte der Hypophyse, und zwar vorwiegend in den vorderen Abschnitten der Mantelschicht und in den zentralen Partien. In der Mantelschicht sieht man stellenweise verschiedene große basophile Zellkomplexe, deren Zellen klein, schwächer granuliert, ziemlich dicht gedrängt und mit geschrumpften dunklen Kernen versehen sind. Sehr reichlich finden sich hier Basophile in Körnerelimination und bereits völlig entgranulierte Basophile. Herdweise liegen diese Zellen oft zusammen gedrängt und sind gegeneinander schwer abgrenzbar, ihre Kerne sind unregelmäßig und dunkel. Die gleichen Kernveränderungen zeigen ziemlich viele Hauptzellen in der Mantelschicht. Gerbsäurefeste Zellen (E. J. Kraus) äußerst spärlich, in manchen Schnitten überhaupt nicht nachweisbar. Wenige gerbsäurefeste Kolloidfollikel im Parenchym verstreut. In der Markschicht einige mit gerbsäurefestem Kolloid gefüllte Cysten, von denen die größte spaltförmig ist und 3,5 mm : 0,5 mm misst. Basophile Wucherungen im Hinterlappen äußerst spärlich und nur an einzelnen Stellen nachweisbar. Pigment anscheinend nicht vorhanden.

Fall 2. Josepha E., 17 Jahre alt. II. med. Klinik. 13. V. bis 21. VI. 1914.

Anamnese: Eltern leben, Mutter leidet an Gelenkrheumatismus, Vater gesund, ebenso vier Geschwister. Mit 8 Jahren Keuchhusten überstanden. Seit November Brust- und Unterleibsbeschwerden. Jetzt starke Kopfschmerzen, zweimaliges Erbrechen täglich. Menses seit dem 14. Lebensjahr. Seit 5 Monaten Menses ausgeblieben.

Harnbefund: Zucker positiv (7%), Aceton und Acetessigsäure positiv.

Dekursus: Am 15. V. Durst- und Hungergefühl; 6% Zucker, viel Aceton und Acetessigsäure. Am 17. V. Pat. stark apathisch. Vom 18. V. bis 20. VI. bei wiederholter Untersuchung 4,6 bis 5,8% Zucker, stets Aceton und Acetessigsäure positiv; Harnmenge 5700 bis 8000 ccm täglich. Am 20. VI. Somnolenz, Kussmaul'sches Atmen. Blutdruck Riva-Rocci 90 mm. Am 21. VI. tiefes Koma; Zucker 4%, Aceton und Acetessigsäure positiv. Exitus letalis. Sektion 17 Stunden post mortem (Ghon).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Atrophie des Pankreas. Vergrößerung der Niere mit Degeneration. Degeneration der Leber. Ödem des Gehirns. Lobulärpneumonie im linken Oberlappen, frische fibrinöse Pleuritis links. Angina lacunaris, Felderung des Magens. Ein kirschengroßes Adenom der Schilddrüse. Abnorme Kerbung der Milz. Andeutung embryonaler Nierenlappung. Offenes Foramen ovale. Große, glatte, cystisch degenerierte Ovarien. Infantile Behaarung der Scham und Achselhöhlen.

Pankreas: 51 g schwer, schmal, fettarm, Läppchen klein, Schnittfläche rötlichgrau.

Histologischer Befund: Die Zahl der Inseln — namentlich im Korpus — wesentlich vermindert. Die meisten Inseln zeigen hydropische Degeneration ihrer Epithelien zum Teil mit Zerfall des Protoplasmas. Nur ganz spärlich sieht man da und dort eine verkleinerte Insel mit schmalen Strängen kleiner, ziemlich dunkelkerniger Zellen. Die Tubuli sind stellenweise atrophisch, wobei die Zellkerne vielfach kleiner und dunkler und oft unregelmäßig geformt erscheinen. Ganz vereinzelt sieht man kleine Zellhaufen, die sich aus Wechselbaums „acidophilen Zellen“ zusammensetzen.

Hypophyse: 13,5: 9: 8 mm; 0,65 g schwer.

Histologischer Befund: Die Eosinophilen im allgemeinen deutlich vermindert: in der oberen Hälfte noch mäßig reichlich, in der unteren Hälfte, und zwar nach der Basis zu, ständig abnehmend. Sie sind größtenteils auffallend klein, meist recht locker gefügt und vielfach mit Hauptzellen untermischt, wobei sich überall zwischen diesen und den kleinen Eosinophilen Übergänge nachweisen lassen. Nicht selten sieht man Eosinophile von schmaler, geradezu zylindrischer

Form mit andeutungsweise palisadenförmiger Anordnung. Die Kerne der Eosinophilen weichen von der Norm nicht ab. Mit der Abnahme der Eosinophilen in den sonst hauptsächlich von Eosinophilen eingenommenen Seitenteilen nimmt die Zahl der Hauptzellen zu, so daß diese in den basalen Partien über die Eosinophilen stark prävalieren; zugleich tritt das lockere Gefüge des aus Hauptzellen und kleinen Eosinophilen zusammengesetzten Parenchyms noch stärker hervor. Recht beträchtlich ist der Reichtum an Basophilen, wobei die größten Mengen in den zentralen Partien etwas weniger in der Mantelschicht und nur in ganz geringer Zahl in der Marksicht und den hinteren Abschnitten der Seitenteile anzutreffen sind. Die meisten zeigen im Hämotoxylin-Eosinpräparat einen rötlichen Schimmer (gerbsäurefeste Zellen); ein ziemlich großer Teil erscheint in Körnerelimination begriffen. Nicht gering ist die Zahl der entgranulierten Zellen in den vorderen Abschnitten der Mantelschicht sowie der aus diesen durch Zerfall des Protoplasmas entstandenen, locker gefügten Hauptzellen. — Gerbsäurefeste Zellen sehr reichlich, da die meisten Basophilen die genannte Kolloidreaktion geben. Kolloidfollikel im Vorderlappenparenchym kaum nachweisbar. In der Marksicht einige bis einen $\frac{1}{2}$ mm im Sagittaldurchmesser betragende, einige Millimeter breite Cysten mit gerbsäurefestem Kolloid. Basophile Wucherungen im Hinterlappen äußerst spärlich, Pigment kaum nachweisbar. Beide Lappen, besonders der Vorderlappen, etwas hyperämischem.

Ovarien: rechtes 4,5: 2 cm; linkes 6: 2,3 cm. Beide glatt, im rechten einige bis hanfkorngroße Cysten, im linken eine über kirschengroße neben einzelnen kleineren Cysten.

Histologischer Befund: Beide Ovarien zeigen das Bild, wie wir es bei der cystischen Degeneration zu sehen pflegen. Die Primordialfollikel erscheinen deutlich an Zahl vermindert. Nirgends sind reifende Follikel nachweisbar. Die zahlreichen Cysten zeigen meist niedriges, einreihiges Epithel — in einigen fehlt eine epitheliale Auskleidung ganz — und einen homogenen eosinophilen Inhalt. In einem oder dem anderen cystisch degenerierten Follikel kann man noch Reste eines Cumulus oophorus mit dem abgestorbenen Ei nachweisen. Weder frischere noch ältere Corpora lutea sind auffindbar, hingegen ziemlich reichlich kleine und kleinste Corpora atretica.

Fall 3. Wilhelm H., 20 Jahre alt. I. med. Klinik. 27. I. 1914. Bewußtlos eingebrochen und am gleichen Tage gestorben.

Anamnese: Eltern gesund; eine Schwester an Tuberkulose gestorben. Pat. als Kind Scharlach und zweimal Diphtherie durchgemacht. Seit dem 2. Lebensjahr öfters Nasenbluten. Sonst angeblich bis zu seiner jetzigen Erkrankung gesund gewesen.

Harnbefund: Zucker 1,6%, Aceton und Acetessigsäure positiv. Sektion etwa 21 Stunden post mortem (Ghon).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Kirschkerngroßes Aneurysma der Arteria communicans anterior mit Perforation. Frische Blutung im rechten Stirnlappen mit Einbruch in das Vorderhorn des linken Seitenventrikels. Blut in allen Ventrikeln. Geringe intermeningeale Blutung an der Basis und Konvexität. Ekchymosen in der Schleimhaut der Trachea und der Epiglottis. Fleckförmige fettige Degeneration der Intima in beiden Carotiden und in der linken Arteria subclavia. Knicke des Wurmfortsatzes und Residuen von Appendicitis. Residuen von Endokartiditis an den Klappen des linken Herzens. Pfröpfe in den Tonsillen und des lymphatischen Apparates der Mund-Rachenhöhle. Thymus persistens. Aorta angusta. Abnorme Lappung der Lungen. Eine Nebenmilz. Dystopie der rechten Niere. Multiple Nævi pigmentosi in der Haut.

Pankreas: 95 g schwer, 21: 4,5 cm.

Hypophyse: 13: 11: 8 mm, 0,70 g schwer.

Histologischer Befund: Das Parenchym erscheint allenthalben auffallend trüb und locker gefügt und bildet eine diffuse Zellmasse, die keine geschlossenen, gegeneinander abgrenzbaren Epithelstränge erkennen läßt. Die Zellen sind zum größten Teil sehr klein und dürtig und liegen in dem zarten Maschenwerk anscheinend zusammenhanglos durcheinandergewürfelt. — Die Eosinophilen sind relativ ziemlich reichlich, sehr viele jedoch sind auffallend klein, oft sehr schmal, von zylindrischer oder spindel- oder keulenförmiger Gestalt und sitzen nicht selten palisadenförmig den Bindegewebssepten auf.

Gerbsäurefeste Zellen sind kaum nachweisbar. Kolloidfollikel äußerst spärlich. In den untersten Partien der Markschicht mehrere kleine Cystchen mit gerbsäurefestem und fuchsinophilem Kolloid (E. J. Kraus). Basophile Wucherungen im Hinterlappen spärlich, meist in der oberen Hälfte. Pigment äußerst spärlich, meist nur in den basalen Partien¹⁾.

Schilddrüse: braunrot, gleichmäßig gekörnt, rechter Lappen 6 : 3 cm, linker Lappen 5,5 : 3 cm.

Histologischer Befund: Ein großer Teil der Follikel erscheint weiter als normal, der Sekretgehalt reichlich. Follikel mit den drei verschiedenen Kolloidarten wechseln bunt in den einzelnen Schnitten ab. Der größere Teil des Kolloids ist gerbsäurefest, der kleinere fuchsinophil. Das fuchsinophile Kolloid vielfach auffallend dünn und schwach färbar, oft spinnwebenartig geronnen. Ziemlich reichlich Follikel mit fuchsinophobem Inhalt (E. J. Kraus).

Fall 4. Viktor v. P., 21 Jahre alt. II. med. Klinik. 30. III. bis 1. V. 1914.

Anamnese: Eltern leben, Vater gesund, Mutter leidet seit $\frac{1}{4}$ Jahr an Basendowscher Krankheit. Pat. hat sieben Geschwister, die alle gesund sind. Zwei Geschwister sind früh gestorben. Pat. hat als Kind Masern und Keuchhusten überstanden. Seit dem 14. Jahr fühlt Pat. allgemeine Schwäche und leidet an Durst. Potus früher 4—5 Glas Bier.

Harnbefund: Zucker positiv, Aceton in Spuren, Acetessigsäure negativ.

Dekursus: Zwischen 1. IV. und 24. IV. ergibt die Polarisation des Harnes 5,8 bis 8,2% Zucker und schwankende Mengen von Aceton und Acetessigsäure bei einer Harnmenge von 5500 bis 9000 ccm in 24 Stunden. Am 28. IV. 4,8% Zucker, Aceton und Acetessigsäure stark positiv. — Pat. erkrankt unter Schüttelfrost an einer eitrigen Periostitis der Mandibula. Augenbefund: Beiderseits beginnender Katarakt. — Starke Mattigkeit, Erbrechen und Diarrhöe. Am 30. IV. Coma diabeticum, 1,8% Zucker, Aceton und Acetessigsäure stark positiv. Blutdruck 95 mm. Am 1. V. Exitus letalis. Sektion 8 Stunden post mortem (Ghon).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Degeneration der Leber. Ödem des Gehirns. Suffusionen im periösophagealen Bindegewebe. Ekchymosen in der Pleura und im Epikard. Residuen von Appendicitis bei abnormer Länge der Appendix. Abnorme Lappung der rechten Lunge. Fensterung der Aortenklappen. Mächtige Hyperplasie der Zungengrundfollikel und der Follikel im Larynx. Eitrige Periostitis der linken Unterkieferhälfte. Mäßig starke Atherosklerose der Aorta, der Carotiden und der Coronargefäße. mehrere pigmentierte bis linsengroße Nävi in der Haut des Halses, der oberen Extremitäten und des Bauches. Ein hanfkörniges Fibrom in der Haut oberhalb des Schamburges.

Pankreas: 45 g schwer, 22,5 cm lang, Kopf und Körper bis 4 cm, Schweif 2,5 cm breit, kleingelappt und blaß-rötlich.

¹⁾ Dieser Befund ist in mancher Beziehung unvollständig. Derselbe stammt aus einer früheren Zeit und war ursprünglich für einen anderen Zweck bestimmt. Da ich nicht mehr im Besitze der Präparate bin, war es nicht möglich, denselben entsprechend zu ergänzen.

Histologischer Befund: Im Caput erscheinen die Inseln an Zahl etwas geringer und teils normal, teils hydropisch degeneriert. Im Korpus sind sie nicht nennenswert vermindert, zum geringeren Teil groß, mit intakten Zellen, zum größeren Teil in regeneriertem Zustand mit einreihig angeordneten, vielfach zylindrischen Zellen, oft nur aus wenigen, weit auseinanderstehenden Zellbalken bestehend. In der Cauda sind reichlich Inseln vorhanden, teils mit normalen Zellen (dabei oft auffallend groß, auch unregelmäßig geformt und in die Länge ausgezogen), teils mit hydropisch degenerierten Zellen, teils auch in regeneriertem Zustand, wie oben beschrieben. Die Tubuli erscheinen im Caput stellenweise atrophisch, in größerem Maße im Korpus, in sehr geringem Maße in der Cauda. Kleine Haufen „acidophiler Zellen“ (Wechselbaum) finden sich da und dort im Caput. Vereinzelt finden sich im Korpus mikroskopisch kleine Bezirke mit stark verdicktem intralobulärem Interstitium und hochgradiger Atrophie des darin eingebetteten Parenchyms.

Hypophyse: 14 : 11 : 5,5 mm, 0,53 g schwer.

Histologischer Befund: Die Eosinophilen erscheinen kaum weniger reichlich als normal, jedoch zum großen Teil von ganz auffallender Kleinheit und einem fast durchweg sehr lockeren Bau. Zwischen ihnen liegen ungleichmäßig verteilt sehr viele Hauptzellen, wobei sich fließende Übergänge zwischen diesen und ganz kleinen Eosinophilen nachweisen lassen. Relativ gering ist die Zahl derjenigen Eosinophilen, die normale Form und Größe aufweisen. Die meisten Eosinophilen liegen in den Seitenteilen, in geringerer Zahl in der Markschicht und vereinzelt in den vorderen Teilen der Mantelschicht. Die Zellkerne erscheinen nicht verändert, nur wenige Eosinophile zeigen etwas abgeplattete oder eckige, dunkle Kerne. Nicht selten sieht man in den von Eosinophilen und Hauptzellen eingenommenen Gebieten vereinzelte Zellstränge sowie kleine, dem Stroma radiär aufsitzende Büschel schmäler, länglicher Zellen vom Typus fötaler Zellen. — Die Basophilen sind recht reichlich namentlich in der vorderen Hälfte des Vorderlappens. In der Mantelschicht finden sich neben reifen Basophilen und wenigen Eosinophilen ungleich verteilt ziemlich viele Hauptzellen, schwach granulierte, anscheinend in Körnerelimination begriffene Basophile und vollständig entgranulierte Basophile. Im unteren Drittel der Hypophyse in der rechten Hälfte der Mantelschicht findet sich eine etwa $\frac{3}{4}$ mm lange und einen $\frac{1}{2}$ mm breite Hyperplasie, bestehend aus Hauptzellen und auch Zellen vom fötalen Typus mit fließenden Übergängen zwischen beiden Zellformen. Im vorderen Abschnitt der Mantelschicht liegt eine mikroskopisch kleine, sehr locker gebaute adenomartige Hyperplasie von Hauptzellen. — Gerbsäurefeste Zellen im Vorderlappen sehr spärlich, äußerst spärlich Kolloidfollikel außerhalb der Markschicht. Zwischen den beiden Lappen liegt in der unteren Hälfte des Organs die schmale spaltförmige Rathkesche Cyste mit geringen Mengen gerbsäurefesten Kolloids. — Basophile Wucherungen im Hinterlappen spärlich in der unteren Hälfte unmittelbar an der Vorderlappengrenze. Pigment äußerst spärlich. — An der vorderen Peripherie des Hinterlappens sind stellenweise einige kleine Rundzelleninfiltrate nachweisbar.

Schilddrüse: 17 g schwer; linker Lappen 4,5 : 4 cm, rechter Lappen 3,75 : 3 cm.

Histologischer Befund: Das Interstitium nicht verändert. Die Follikel in ihrer Größe sehr ungleich, indem neben ganz kleinen, stellenweise noch uneröffneten, abnorm weite Follikel liegen. Das Epithel erscheint so gut wie durchweg kubisch, mit einem lichten mehr oder weniger stark vakuolisierten Protoplasma und runden distinkt gezeichneten Kernen. Der Inhalt der Follikel ist fast durchweg gerbsäurefest, nur in vereinzelten Follikeln findet sich fuchsinophiles Sekret. Das Kolloid zeigt fast durchweg dort, wo es an die Follikelwand grenzt, zahlreiche gleich große, gleichmäßig dicht verteilte Schrumpfvakuolen. Nur an vereinzelten

Stellen finden sich Parenchymbezirke mit gerbsäurefesten Follikeln mit dem Epithel eng anliegendem Kolloid.

Epithelkörperchen: Von Fettgewebe mäßig durchwachsen, zeigen so gut wie durchweg lichte, wabige Zellen von sehr schwankender Größe, wobei sich vielfach sehr große blasige Zellen in größeren und kleineren Ansammlungen nachweisen lassen. Die Zellkerne sind meist normal, doch finden sich auch dunkle, unregelmäßig geformte Kerne. Eosinophile Zellen scheinen kaum vorzukommen.

Nebennieren: Zusammen 8,4 g schwer; rechte Nebenniere 4,4 : 3,8 : 0,4 cm, linke Nebenniere 6,5 : 2,1 : 0,7 cm.

Histologischer Befund: Lipoidgehalt mäßig reichlich, am stärksten in der Glomerulosa. Die Rinde sonst ohne Besonderheiten. Die Marksubstanz, ziemlich spärlich ausgebildet, zeigt zum Teil Zellen mit geschrumpften dunklen Kernen. (Da das Material lediglich in Formalin fixiert worden war, lässt sich über die Chromaffinität nichts Sichereres aussagen.)

Fall 5. Maria Z., 23 Jahre alt. II. med. Klinik. 12. V. bis 5. VIII. 1916.

Anamnese: Eltern leben und sind gesund. Ein Bruder lungenleidend, eine Schwester und ein Bruder gesund. Vor $\frac{3}{4}$ Jahr Bauchtyphus und Lungenentzündung. Seit dieser Zeit krank. Vermehrtes Hunger- und Durstgefühl. Namentlich am Morgen Wadenkrämpfe. Seit einiger Zeit auffallende Brüchigkeit der Zähne. Öfters Hautjucken. Im letzten $\frac{3}{4}$ Jahr 20 kg an Körpergewicht verloren. Menses seit dem 14. Jahr, regelmäßig.

Harnbefund: Zucker stark positiv, desgleichen Aceton und Acetessigsäure. Eiweiß schwach positiv.

Dekursus: In der Zeit zwischen 16. und 28. V. schwankt der Zuckergehalt des Harnes laut polarimetrischer Bestimmung zwischen 6,2 und 6,8%. — Pat. verlässt die Klinik. Wiederaufnahme am 13. II. 1917.

Anamnese: Pat. fühlt sich schwach, vermag nichts zu arbeiten. Ihr Zustand ist seit einem Monat besonders verschlechtert. Viel Hunger und Durst. Schmerzen in den Füßen. — **Augenbefund:** Sehr zarte Linsentrübungen, der hinteren Rinde angehörig; sonst normal.

21. II. Polarisation ergibt 7,2% Zucker. Harnmenge 8500 g.

10. III. Coma diabeticum. Zucker 5,8%. Aceton, Acetessigsäure und Eiweiß positiv. Exitus letalis. Sektion etwa 15 Stunden post mortem (Ghon).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Atrophie des Pankreas. Hypertrophie und Degeneration der Nieren (typische Diabetesnieren). Degeneration der Leber und des Herzmuskels. Ödem des Gehirns. Allgemeine Anämie und Kachexie. Diffuse Kolloidstruma. Eine über walnußgroße, tuberkulöse Kaverne im Unterlappen der linken Lunge und zwei haselnußgroße, tuberkulöse Herde im Oberlappen der rechten Lunge. Umschriebene adhäsive Pleuritis links. Tuberkulöse Lymphadenitis der bronchialen Lymphknoten links. Diffuse Bronchitis. Geringe Atherosklerose der Aorta über den Klappen. Ein hanfkorn großes Papillom des linken Ovariums. Mehrere pigmentierte Nävi in der Haut des Gesichtes und Abdomens. Embryonal gelappte Nieren. Zweilappige, rechte Lunge.

Pankreas: 42 g schwer, schmal, graurot, kleinlappig.

Hypophyse: 0,63 g schwer; 15: 10: 7 mm.

Histologischer Befund: Das Parenchym erscheint im großen ganzen, namentlich in der oberen Hälfte der Hypophyse, ziemlich locker und bezüglich des Zellcharakters recht gleichmäßig aufgebaut. Mit Ausnahme des vorderen Abschnittes der Mantelschicht und der angrenzenden zentralen Partien, wo sich vorwiegend — wenngleich in geringer Menge — Basophile in Körnerelimination, entgranulierte Basophile und Hauptzellen, in den basalen Teilen mehr reife Basophile vorfinden, besteht das übrige Vorderlappengenparenchym so gut wie durchwegs aus ziemlich locker gefügten, stellenweise scheinbar zusammenhanglosen Eosinophilen von sehr

schwankender Größe, wobei die Zellen zum größten Teile durch ihre ganz besondere Kleinheit und vielfach zylindrische Form und pallisadenförmige Anordnung auffallen. Ihre Kerne sind meist rund oder rundlich, bald größer und etwas lichter, bald kleiner und etwas dunkler. Zwischen den so veränderten Eosinophilen verstreut finden sich ziemlich viele Hauptzellen. Reichlicher erscheinen diese in der Marksicht, wo sie sehr lockere Verbände bilden. Zwischen Hauptzellen und kleinen Eosinophilen sind Übergänge wahrzunehmen. Die Gesamtzahl der Eosinophilen erscheint ziemlich groß, obzwar die Eosinophilen in den basalen Abschnitten an Menge deutlich zurücktreten. Hier treten etwas reichlicher basophile Zellen auf, und zwar namentlich im vorderen Abschnitt der Mantelschicht und in der Marksicht, während die Gesamtzahl der Basophilen ziemlich gering erscheint. Zwischen ihnen eingestreut finden sich Hauptzellen in mäßiger Menge und wenige Basophile in Körnerelimination. — Ungefähr in der halben Hypophysenhöhe treten auf der rechten Seite im hinteren an die Neurohypophyse angrenzenden Teil der Mantelschicht gegen das angrenzende Vorderlappengewebe unscharf abgesetzt gewundene, bandartig ausschende Stränge äußerst schmaler hochzylindrischer Zellen auf, die einem zarten Interstitium pallisadenartig aufsitzen und an vielen Stellen unter Verlust ihrer Zylinderform in typische Hauptzellen übergehen, wobei auch die charakteristische Anordnung der Zellen zu gewissermaßen quergestreiften Bändern verlorengeht. Es handelt sich hier um Zellwucherungen, die ich seinerzeit als fötale Hyperplasien der Hypophyse beschrieben habe. Im vorliegenden Falle erstreckt sich diese Zellwucherung hauptsächlich auf die benachbarten Partien der Marksicht, stellenweise bis in die linke Hälfte hinein, und erreicht in den Schnitten einen Flächeninhalt von 2,5: 4 mm. In den basalen Partien des Vorderlappens verlieren diese Zellen zum größten Teil ihre typische Form und Anordnung, zeigen ein etwas reichlicheres unregelmäßig begrenztes Protoplasma, meist geschrumpfte, dunkle Kerne und bilden unregelmäßige Stränge und Nester, die von einem, wie gequollenen, deutlich verbreiterten Interstitium, vielfach ziemlich scharf auseinandergehalten werden. — Die Menge der gerbsäurefesten Zellen im Vorderlappen ist infolge Mißlingens der elektiven Färbung nicht mit Bestimmtheit anzugeben, jedoch scheint der größere Teil der Basophilen gerbsäurefest zu sein. Gerbsäurefeste Follikel im Vorderlappengewebe nicht nachweisbar, nur in der Marksicht spärliche kleine gerbsäurefeste Cystchen. Im Hinterlappen spärliche, kleinste Komplexe entgranulierter basophiler Zellen. Pigment im Hinterlappen in sehr geringer Menge.

Fall 6. Else G., 25 Jahre alt. II. med. Klinik. 15. II. bis 18. IV. und 30. bis 31. XII. 1913.

Anamnese: Vater an Tuberkulose, ein Bruder an Gehirnhautentzündung gestorben. Sonst hereditäre Verhältnisse ohne Belang. Frühere Erkrankungen: Schafblattern und Masern in der Kindheit, Bauchfellentzündung mit 14 Jahren. Seit 6 Jahren Exophthalmus.

Harnbefund: 1,3% Zucker.

Dekursus: 16. II. Blutdruck (Riva-Rocci) 152 mm. Tachykardie. 1,2% Zucker im Harn. Infolge Diät verschwindet am 3. III. der Zucker aus dem Harn. Am 18. IV. wird Pat. mit negativem Zuckerbefund entlassen. Im Dezember desselben Jahres erkrankt sie an einer fiebigen Periostitis und Prostration. Am 30. XII. Aceton und Acetessigsäure positiv. Zucker und Eiweiß negativ. Am 31. XII. Exitus im Coma diabeticum. Sektion 9 Stunden post mortem (Ghon).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hochgradige Atrophie des Pankreas. Ödem des Gehirns. Vergrößerung und Degeneration der Nieren. Atrophie und Degeneration der Leber. Struma basedowica mit einem Lobus pyramidalis und einem abnormen Lappen darüber. Zweilappiger Thymus (10,4: 4,5 cm).

Eine Nebenmilz. Embryonale Lappung der Nieren. Eine Cyste im Corpus pineale (dasselbe 1,8 : 2,5 cm). Abnorme Lappung des rechten Unterlappens. Anomalie Coronarostien und der großen Gefäße am Arcus. Partielle Obliteration der Appendix nach Appendicitis. Ein kleinkirschengroßes Myom im Uterus. Ein Corpus luteum menstruationis im linken Ovarium nebst einer bohnengroßen Cyste (rechtes Ovarium 4,5 : 2 cm, linkes 4 : 2 cm). Hyperplasie der Tonsillen, der Zungengrundfollikel und der Follikel im Ileum. Geringe Residuen von Tuberkulose im rechten Oberlappen. Katarrhalische Bronchitis und Lobulärpneumonie in beiden Lungen. Verknöcherung der Rippenknorpel.

Pankreas: 28 g schwer, 16 : 2 cm, dünn, die Läppchen ungleich.

Histologischer Befund: Die Zahl der Inseln erscheint im allgemeinen nicht wesentlich vermindert zu sein. Sehr viele Inseln sind auffallend groß, nicht immer scharf begrenzt, das Protoplasma der Epithelien dünn und licht gefärbt, die Zellkerne gleichfalls recht licht, distinkt gezeichnet und manchmal besonders groß. Daneben zeigen viele Inseln auch verkleinerte Zellen mit schmalem, stärker färbbarem Protoplasma und zum Teil stark geschrumpften dunklen Kernen. Die Tubuli in manchen Läppchen deutlich atrophisch. Das Interstitium stellenweise von kleinen Rundzelleninfiltraten durchsetzt. Die Gefäße normal.

Hypophyse: 10 : 9 : 6 mm, 0,45 g schwer.

Histologischer Befund: Die Zahl der Eosinophilen ist auffallend gering; dabei erscheinen die meisten Eosinophilen ungemein klein, bald rund oder rundlich und ganz locker gefügt, scheinbar ohne Zusammenhang, bald unregelmäßig geformt, vielfach mit stark geschrumpften, dunklen Kernen und dicht zusammen gedrängt, bald wieder mit lichter gefärbtem, zerfasertem Zelleib, anscheinend in Entgranulierung befindlich. Allenthalben zwischen den in ihrer Größe variablen Eosinophilen finden sich reichlich Hauptzellen und Entgranulierte, die die nur zum Teil als Abkömmlinge von Eosinophilen zu erkennen sind, und endlich Entgranulierte mit zerfallenden Zelleibern. Stellenweise scheinen zwischen den Hauptzellen und den kleinen Eosinophilen Übergänge zu bestehen. Die Hauptzellen, die über den ganzen Lappen ungemein reichlich und ziemlich gleichmäßig verteilt sind, bilden in der Marksicht und in der Mantelsicht stellenweise sehr schütttere Verbände, in denen die Zellen anscheinend ohne jeden Zusammenhang liegen, bald nacktkernig erscheinen, bald wieder recht große unregelmäßig geformte, sehr lichte, bald geschrumpfte dunkle Kerne besitzen, Kernveränderungen, die auch die Hauptzellen anderer Abschnitte nicht gerade selten aufweisen. In den hintersten, an die Neurohypophyse angrenzenden Partien der Mantelsicht finden sich beiderseits spärliche Wucherungen fötaler Zellen in Form der erwähnten charakteristischen Zellbänder. — Was die Basophilen anbelangt, so fehlen diese fast ganz in der Marksicht und den zentralen Partien des Vorderlappens. In der Mantelsicht fällt im oberen Drittel die Armut an Basophilen auf, die sich außerdem meist in Körnerelimination befinden. Um so größer ist hier die Zahl entgranulierter Zellen (anscheinend vorwiegend basophiler Herkunft), weit geringer die der Hauptzellen. Je mehr nach abwärts gegen die Basis, desto mehr nimmt die Zahl reifer Basophiler zu, so daß diese in den Schnitten aus den unteren Partien mehr als die vordere Hälfte des Vorderlappens einnehmen, wobei ihre Abgrenzung gegen die von Basophilen so gut wie freien hinteren Partien in manchen Schnitten auffallend scharf ist. Die Gesamtzahl der Basophilen erscheint demnach nicht verringert. Kernveränderungen, wie wir sie an den Eosinophilen nachweisen konnten, treten hier im allgemeinen zurück, wenngleich analog veränderte Zellkerne auch bei den Basophilen nachweisbar sind. Der Gehalt an gerbsäurefesten Zellen ist ungemein gering; meist sind es nur basophile Zellen, die da und dort die betreffende Kolloidreaktion geben. Nicht selten sind gerbsäurefeste Follikel im Vorderlappenglykogen anzutreffen. Ganz besonders

gering ist der Kolloidgehalt der Markschicht. In der unteren Hälfte der Hypophyse finden sich einige kleine Cystchen mit gerbsäurefestem Kolloid neben kleinen spaltförmigen Cystchen mit dünnen, schwach fuchsinophilem Inhalt. — Im oberen Drittel der Hypophyse findet sich rechterseits an der Hinterlappengrenze nahe der Kapsel eine runde Cyste von 0,4 mm im Durchmesser, die von zylindrischen Flimmerepithel auskleidet und von ganz schwach fuchsinophilem Inhalt erfüllt erscheint. Als ein ziemlich seltener Befund in der Hypophyse sei eine etwa in der halben Höhe des Vorderlappens, und zwar in der linken Hälfte gelegene frische Blutung erwähnt, durch die das Parenchym in einem Bezirk von $2,5 \text{ mm}^2$ Durchmesser zerrissen erscheint. Im Hinterlappen finden sich äußerst spärliche Basophile und äußerst spärlich Pigment.

Schilddrüse: linker Lappen 7 : 3 cm, rechter Lappen 7,5 : 3,5, Lobus pyramidalis 3,5 : 2 cm.

Histologischer Befund der bereits makroskopisch als basedowkrank zu erkennenden Schilddrüse: Vorwiegend finden sich kleine, dicht gedrängte sekretlose Follikel, die durch spärliche, dünne Bindegewebssepten zu größeren Läppchen angedrängt sind. Die Epithelzellen erscheinen feinwabig, licht, von kubischer Form und reagieren bei Anwendung der spezifischen Kolloidfärbung (E. J. Kraus) durchweg fuchsinophil. Die Zellkerne sind meist rund und durchsichtig, mit zartem Chromatingerüst. Zwischen diesen Follikeln finden sich einzelne oder auch reichlicher größere, sehr unregelmäßig geformte Follikel mit zylindrischem Epithel von der gleichen Beschaffenheit wie oben und einem ganz dünnen, nur schwach fuchsinophilen Sekret. Stellenweise wird das Protoplasma der Epithelien spärlich und wie aufgefaserst. Im Stroma finden sich zahlreiche Lymphfollikel. Da und dort zeigt die Schilddrüse ein mikroskopisch ungefähr normales Aussehen; an anderen Stellen finden sich kleine adenomartige Hyperplasien mit nicht selten etwas erweiterten Follikeln. In den nicht basedowisch entarteten Partien prävaliert das gerbsäurefeste Kolloid, während das fuchsinophile stark zurücktritt.

Linkes oberes Epithelkörperchen: ziemlich reichlich von Fett durchwachsen. Die Hauptzellen in dichten Verbänden, auffallend schmalleibig, mit ziemlich gut färbbarem Protoplasma und etwas dunklen Kernen, die jedoch die Chromatinstruktur noch deutlich erkennen lassen. Wabige Beschaffenheit und mangelnde Färbbarkeit des Zelleibes zeigt nur ein ganz kleiner Teil der Hauptzellen. Eosinophile Zellen sind in den wenigen zur Verfügung stehenden Schnitten sehr spärlich.

Nebennieren: Rechte Niere 6,5 : 4 cm, linke Niere 5,5 : 2,8 cm; Rinde hellbraun, Marksubstanz überall sehr schmal (nirgends über 1 mm breit), auch die Rinde recht schmal, lipoidarm.

Histologischer Befund: Die Rinde sehr lipoidarm, die Zona reticularis sehr arm an Pigment. Die Rindenzellen zeigen durchweg runde, dunkle Kerne mit kaum erkennbarer Chromatinzeichnung. Die Zellen der spärlich entwickelten Marksubstanz besitzen entsprechende Chromaffinität und zeigen meist lichte, distinkt gezeichnete Kerne.

Fall 7. Franz V., 33 Jahre alt. II. med. Klinik. 31. III. bis 2. IV. 1916.

Anamnese: fehlt, da Pat. im Koma eingebracht wurde.

Harnbefund: 3,6% Zucker, Aceton, Acetessigsäure positiv. Spuren von Eiweiß. — Exstirpation im Coma diabeticum. Sektion 11 Stunden post mortem (Roman).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Atrophie des Pankreas mäßigen Grades. Degeneration der Nieren, des Herzens und der Leber. Ödem des Gehirns. Diffuse Bronchitis und konfluierende Lobulärpneumonie im linken Unterlappen. Käsige Pneumonie mit granularer Tuberkulose im rechten Unterlappen.

Subakuter Milztumor. Ulceröse Tuberkulose des Dickdarms. Chronischer Magenkatarrh und Dilatation des Magens. Geringgradige Atherosklerose der Aorta.

Pankreas: 68 g schwer.

Histologischer Befund: Die Zahl der Langerhansschen Inseln ist überall, namentlich im Caput und Korpus sehr stark reduziert. Mit Ausnahme einzelner Inseln im caudalen Teil, die einen ziemlich normalen Eindruck erwecken, zeigen so gut wie alle Inseln eine mehr oder weniger vorgesetzte Atrophie. Man sieht Inseln von annähernd normaler Größe, deren Zellen aber deutlich verkleinert sind, schmalleibig erscheinen und kleinere, dunkler gefärbte Kerne besitzen. Nicht selten sind die Inselzellen zu manigfach gewundenen Strängen, zwischen denen sich weite Spatien befinden, angeordnet. Die Form der Inseln ist oft recht unregelmäßig, wobei man nicht selten in die Länge gezogenen und gewissermaßen verzerrten Exemplaren begegnet. Viele Inseln sind auffallend klein und bestehen aus einem Häufchen dichter kleiner mit kleinen dunklen Kernen versehener Zellen. Neben der Atrophie der Inseln findet sich eine vielfach diffuse, stellenweise ziemlich hochgradige Atrophie der Tubuli, und zwar am meisten im Korpus. Die Kerne der atrophen Tubuluszellen sind nicht selten dunkel und pyknotisch. Da und dort sieht man kleine, unscharf begrenzte Anhäufungen mit Eosin blaßrosa gefärbter Zellen, die gegeneinander oft schwer abgrenzbar sind und kleine dunkle Kerne haben (acidophile Zellen von Weichselbaum). Das Interstitium erscheint ödematos durchtränkt und ziemlich reichlich von mononukleären Zellen durchsetzt.

Hypophyse: 12,5 : 9,5 : 4,5 mm; 0,42 g schwer.

Histologischer Befund: Das Parenchym des Vorderlappens allenthalben gleichmäßig dicht gefügt. Die Zahl der Eosinophilen erscheint im allgemeinen stark vermindert, und zwar ist diese im oberen Drittel auffallend gering, etwas reichlicher im mittleren Drittel (hier vorwiegend in der hinteren Hälfte des Vorderlappens mit Ausnahme der Mantelschicht angehörigen Teile), wesentlich größer (jedoch noch immer unter dem Durchschnitt) in den basalen Teilen. Um so mehr sieht man in den sonst hauptsächlich von Eosinophilen eingenommenen Gebieten große Mengen von Hauptzellen und meist kleinen Übergangszellen, die mit einer geringen Menge kleiner, zart granulierter und größerer kräftig granulierter Eosinophiler und nur wenigen basophilen Zellen vermengt sind. Zwischen den Hauptzellen und den kleinen Eosinophilen finden sich fließende Übergänge. Die Menge der Basophilen hält sich in mäßigen Grenzen; sie sind ziemlich gleichmäßig verteilt, vorwiegend in der vorderen Hälfte des Vorderlappens und bilden meist kleine oder größere Gruppen, in denen sie mit typischen Übergangszellen vermischt liegen und wo man recht häufig die beginnende Granulierung der Übergangszellen (partiell granulierte Zellen) beobachten kann. Ein Teil der Übergangszellen erreicht fast die Größe reifer Basophiler und zeigt ein ganz fein poröses Protoplasma, so daß man oft schwer entscheiden kann, ob es sich hierbei um irgendwie veränderte Übergangszellen oder um entgranulierte Chromophile (und zwar Basophile) handelt. Groß ist der Gehalt an Hauptzellen, die namentlich in der Mantelschicht in sehr reichlicher Menge entweder allein vorkommen oder mit kleinen Übergangszellen und basophilen Zellen, wenigen entgranulierten und stellenweise auch einigen eosinophilen Zellen vermischt sind. Die Zellkerne bei allen Zellformen sind mit unbeträchtlichen Ausnahmen rund oder rundlich und distinkt gezeichnet. In der rechten Hälfte des Vorderlappens nahe der Basis findet sich im seitlichen Teil der Mantelschicht ein etwa 2 mm langer und $1/2$ mm breiter, knapp unterhalb der Kapsel gelegener und mit dieser annähernd parallel laufender Gewebsbezirk, in dem das Parenchym vollständig geschwunden erscheint und lediglich das zusammengesetzte Stroma mit den Gefäßen vorliegt. Gerbsäurefeste Zellen in mäßiger Menge fast ausschließlich basophiler Natur.

Kolloidfollikel im Vorderlappen sehr spärlich. In der Marksicht, und zwar im basalen Viertel, ein schmales, spaltförmiges Cystchen mit teils gerbsäurefestem, teils fuchsinophilem Kolloid. — Basophile Wucherungen im Hinterlappen spärlich, Pigment in geringer Menge. Im basalen Viertel zeigt der Hinterlappen an seiner vorderen Peripherie eine kleine, unscharf begrenzte Anhäufung von Lymphocyten.

Fall 8. Maria B., 35 Jahre alt. Augenklinik. 6. VIII. bis 18. VIII. 1913.

Anamnese: Drei Kinder in frühem Alter an unbekannter Krankheit gestorben; die übrigen Kinder gesund. Seit 1½ Jahren Schmerzen in allen Gelenken. Seit 1 Jahr angeblich zuckerkrank. Seit einigen Monaten schwere Sehstörungen.

Harnbefund: Zucker positiv, desgleichen Aceton und Acetessigsäure.

Dekursus: 16. VIII. 6,6% Zucker; nachts Coma diabeticum. Nächsten Tag Exitus. Sektion 23 Stunden post mortem (Lucksch).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Atrophie des Pankreas. Degeneration und Vergrößerung der Nieren. Degeneration des Myokards und der Leber. Residuen von Endokarditis an der Mitralis mit geringer Stenose des Ostiums und deutlicher Insuffizienz der Klappe und geringe Residuen von Endokarditis an den Aortenklappen und der Tricuspidalis. Geringgradige Atherosklerose der Aorta. Lobulärpneumonie in allen Lungenlappen. Schleimiger Magenkatarrh. Ein Adenom im linken Schilddrüsenlappen.

Pankreas: 50 g schwer.

Histologischer Befund: Die Zahl der Inseln erscheint namentlich im Schwanzteil sehr stark vermindert. So gut wie sämtliche Inseln zeigen mehr oder minder schwere Veränderungen im Sinne hydropischer Degeneration bzw. konsekutiver Atrophie. Daneben zeigen auch die Tubuli da und dort ausgesprochene Atrophie.

Hypophyse: 0,68 g schwer; 16 : 11 : 6,5 mm.

Histologischer Befund: Bereits bei schwacher Vergrößerung fällt es auf, daß der starke Eosinton, den normalerweise namentlich die Seitenteile des Vorderlappens infolge ihres großen Gehaltes an Eosinophilen besitzen, in den Schnitten im allgemeinen nur ganz schwach angedeutet ist, in den basalen Partien des Organs geradezu vollständig fehlt. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß der Vorderlappen fast durchweg sehr locker gebaut ist, wobei namentlich das Parenchym der Mantelschicht und Marksicht besonders aufgelockert erscheint, und daß die Zahl der Eosinophilen — wenigstens soweit es sich um reife Elemente von normaler Größe handelt — ganz auffallend vermindert erscheint. Nur ein geringer Teil der Eosinophilen zeigt bezüglich der Zellgröße ein normales Verhalten. Um so reichlicher begegnet man kleinen dürftigen Eosinophilen mit vielfach zerfasertem Zelleib und herabgesetzter Acidophilie. Mit der Chromhämatoxylinlackmethode kann man sich leicht überzeugen, daß ein Teil der Eosinophilen (hauptsächlich unter den letztgenannten) viel weniger dicht granuliert erscheint, als es der Norm entspricht. Zwischen den Eosinophilen findet sich eine ziemlich große Menge von Hauptzellen eingestreut, wobei sich zwischen diesen und den vielfach ganz besonders kleinen Eosinophilen fließende Übergänge nachweisen lassen. Ziemlich häufig begegnet man zwischen den Eosinophilen entgranulierten Zellen von denen ein Teil sicher eosinophiler Herkunft ist. Die Kerne der Eosinophilen weichen von der Norm nicht ab. Je weiter gegen die Basis, desto stärker nehmen die Eosinophilen ab, an ihre Stelle treten in erster Linie Hauptzellen und Zellen, auf deren Beschreibung sofort näher eingegangen werden soll. In der unteren Hälfte der Hypophyse, und zwar in der Marksicht, in der Mantelschicht und stellenweise auch in den Seitenteilen des Vorderlappens finden sich nämlich zahlreiche bandartige Zellstränge, die entweder einzeln oder in größerer Zahl, nahe der Basis geradezu in größeren geschlossenen Massen auftreten und sich aus un-

gemeinschmalen hochzyklindrischen Zellen, den bereits öfter erwähnten „fötalen“ Zellen, zusammensetzen. Sie erscheinen, wie ich seinerzeit beschrieben habe, nicht nur durch ihre schmale hochzyklindrische Form, sondern auch durch die palisadenförmige Anordnung, durch die sie ein an quergestreifte Bänder erinnerndes Aussehen erhalten, charakterisiert. Dadurch, daß sich von diesen Zellen zu den Hauptzellen der Umgebung so gut wie immer fließende Übergänge finden, läßt sich auch in diesem Falle nur schwer eine scharfe Abgrenzung dieser Zellkomplexe durchführen. An der Grenze des oberen und unteren Drittels treten die ersten fötalen Wucherungen auf, und zwar an der Hinterlappengrenze und in der hintersten an die Neurohypophyse grenzenden Teilen der Mantelschicht. Je weiter gegen die Basis, desto reichlicher werden diese Formationen. In der basalen Hälfte des Vorderlappens, wo sich eine schmale, spaltförmige Cyste in der Markschicht findet, besteht der vordere Epithelsaum desselben Organs fast durchweg aus einer Lage der beschriebenen fötalen Zellen, während der dem Hinterlappen anliegende Epithelsaum teils aus kubischen, teils etwas platten ungranulierten Zellen, wie sie normalerweise hier vorkommen, gebildet wird. In den untersten Teilen des Vorderlappens finden sich größere Komplexe fötaler Zellen in den hinteren Abschnitten der Mantelschicht, vereinzelt kleinere Gruppen auch in den weiter vorn gelegenen Teilen der genannten Schicht. Die Basophilen erschienen im allgemeinen in geringer Menge, besonders im oberen Drittel, wobei sie nach der Basis zu an Zahl zunehmen, so daß das unterste Drittel diesbezüglich ungefähr der Norm entspricht. Um so reichlicher finden sich in der allenthalben recht lockeren Mantelschicht entgranulierte Zellen und Entgranulierte mit in Zerfall begriffenem Zelleib, am reichlichsten jedoch Hauptzellen, die besonders lockere Zellgruppen bilden, in denen die einzelnen Zellen sehr locker und durch lange dünne Protoplasmabrücken miteinander verbunden erscheinen. Ihre Kerne erscheinen unregelmäßig geschrumpft und vielfach sehr dunkel oder ganz undurchsichtig. — Gerbsäurefeste Zellen äußerst wenig; es sind dies in erster Linie einige Basophile im unteren Drittel des Vorderlappens. Kleine gerbsäurefeste Follikel sind im Vorderlappengewebe nicht selten anzutreffen. In der unteren Hälfte der Markschicht befindet sich die vorhin erwähnte spaltförmige Cyste mit gerbsäurefestem, fuchsinophilem und fuchsinophobem Inhalt. — Basophile Wucherungen im Hinterlappen fehlen so gut wie vollständig. Etwa in der Mitte des Hinterlappens ein rundlicher, geschlossener Komplex entgranulierter Basophiler mit beginnendem Zerfall der Zelleiber. Pigment im Hinterlappen nicht reichlich; immerhin stellenweise, und zwar in der hinteren Hälfte etwas reichlicher und in größeren Haufen.

Schilddrüse: erscheint von normalem Kolloidgehalt. Das Kolloid vorwiegend gerbsäurefest, meist aber auffallend blaßviolett gefärbt, bedingt durch geringe Dichte des spezifischen Sekretgranula. Das in geringer Menge vorhandene fuchsinophile Kolloid erscheint vielfach sehr dünn und dementsprechend schwach gefärbt. Fuchsinophobe Massen finden sich im allgemeinen nur spärlich in einem oder dem anderen Follikel, meist den beiden anderen Kolloidarten beigemengt.

Fall 9. Leo W., 36 Jahre alt. Prager Handelsspital. 17. IV. bis 15. VI. 1916.

Anamnese: Seit $2\frac{1}{2}$ Monaten Mattigkeit, großer Durst und Hunger. Am 3. III. 1916 ist das erstmal Zucker im Harn konstatiert worden. Eltern in ziemlich hohem Alter gestorben, Geschwister gesund.

Harnbefund: 6,3% Zucker, Aceton positiv, Acetessigsäure negativ.

Dekursus: Nach 2 Monaten strenger Diät verschwindet allmählich Zucker und Aceton aus dem Harn. Pat. gebessert entlassen.

II. Spitalaufenthalt 28. VI. bis 27. VII. 1917.

Harnbefund: Zucker 4,7%, Aceton und Acetessigsäure positiv.

Dekursus: 29. VI. Gewicht 42 kg. Unter strenger Diät wird innerhalb eines Monats der Harn wieder normal. Pat. wird abermals gebessert entlassen.

II. Spitalaufenthalt 23. V. bis 6. VIII. 1918.

Harnbefund: Am 30. V. 3,8 % Zucker, Aceton und Acetessigsäure negativ. Am 10. VII. $\frac{1}{10}$ % Zucker. Am 18. VII. Zucker negativ. Der Harn bleibt bis zu dem am 6. VIII. infolge Lungentuberkulose verursachten Exitus negativ. — Sektion etwa 24 Stunden post mortem (Pototschnig).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Chronische Tuberkulose der Lungen mit mehreren bis walnußgroßen, glattwandigen Kavernen in beiden Lappen der linken Lunge und im Oberlappen der rechten Lunge sowie mit ausgedehnter käsiger Bronchopneumonie in der Umgebung der Kavernen und im rechten Mittel- und Unterlappen. Tuberkulöse Hyperplasie zahlreicher bronchialer Lymphknoten. Allgemeine Anämie mäßigen Grades. Atrophie des Pankreas. Braune Atrophie des Myokards und der Leber. Atrophie der Nieren. Seröse Atrophie des subepikardialen sowie mesenterialen Fettgewebes. Residuen von Endokarditis an der Mitrals. Alte Angina lacunaris.

Pankreas: 43,5 g schwer, 17,5 cm lang, 1,8 bis 4,7 cm breit.

Histologischer Befund: Die Inseln erscheinen im großen ganzen an Zahl kaum wesentlich vermindert, wenngleich sie namentlich in der Cauda sehr ungleichmäßig verteilt sind. Ihre Größe schwankt ungemein, indem sie sich neben stark verkleinerten, oft nur ein Häufchen von Zellen bildenden Inseln auffallend große Inseln finden. Fast sämtliche Inseln bestehen aus stark verkleinerten, sehr locker gefügten, oft scheinbar zusammenhanglosen Zellen mit ganz schmalem Zelleib und kleinen dunklen runden Kernen. Die Tubuli erscheinen nur hier und da in einem der Läppchen deutlich atrophisch. In der Cauda ist sowohl das inter- als auch intralobuläre Interstitium in geringem Maße von Rundzellen durchsetzt.

Hypophyse: 11: 11,8 mm, 0,45 g schwer, abnorm geformt, indem der Vorderlappen auf dem Horizontalschnitt eine ungefähr viereckige, auf dem Sagittalschnitt eine dreieckige Form aufweist.

Histologischer Befund: Die Eosinophilen erscheinen ganz auffallend stark vermindert, wobei sie (fast ausschließlich auf die hinteren Abschnitte der Seiten- teile beschränkt) entweder einzeln oder in kleinen, oft nur recht spärlichen und lose miteinander verbundenen Gruppen auftreten. Ein Teil zeigt verkleinerte und dunkler gefärbte Kerne und häufig — wo mehrere Zellen dicht beisammen liegen — verwischte Zellgrenzen. An Stelle der Eosinophilen treten in den sonst fast rein eosinophilen seitlichen Bezirken vorwiegend Hauptzellen, aber auch kleine schmaleibige Übergangszellen auf, wobei sich zwischen diesen und den Eosinophilen fließende Übergänge nachweisen lassen. Im oberen Drittel erscheint das Gewebe in den an den Hinterlappen angrenzenden Partien auffallend gelockert, indem die Bindegewebsmaschen, oft nur wenige zum Teil zusammengeballte und durch lange Protoplasmabrücken mit den Septen verbundene Zellen — meist Hauptzellen oder ganz kleine Übergangszellen — enthalten. Die Zellkerne innerhalb dieser Bezirke erscheinen meist klein und dunkel, vielfach auch unregelmäßig geformt. — Die Basophilen erscheinen gleichfalls sehr gering an Zahl und zeigen vielfach verkleinerte dunkle Kerne. Die Hauptmasse aller Zellen besteht aus Hauptzellen und kleinen Übergangszellen, die bald ziemlich dicht, bald wieder recht locker gefügt erscheinen und vielfach verkleinerte dunkle und auch unregelmäßig geformte Kerne besitzen. In der Mantelschicht finden sich hier und da auch etwas größere Übergangszellen mit Übergängen in Basophile. In der Mantelschicht der oberen drei Viertel der Hypophyse, und zwar in den seitlichen Anteilen, finden sich mehrere verschieden geformte Herde, die aus zusammengesintertem Interstitium (samt Gefäßen) bestehen und nur ganz ver einzelte Zellen und Zellschatten als Reste des ursprünglichen Vorderlappenglykogens enthalten. Es sind dies kleine schmaleibige Zellen, mit einem kleinen dunklen runden Kern, auch nackte solche Kerne, ferner größere, meist ovale

Zellen mit einem amphophilen, homogenen Zelleib und einem exzentrisch gelagerten kleinen dunklen Kern, endlich anscheinend die gleichen Zellen in gequollenem oder auch vakuolisiertem Zustand sowie kernlose vakuolisierte Zellschatten. Zellgehalt und Schärfe der Begrenzung sind verschieden, und zwar — wie aus den histologischen Bildern hervorgeht — abhängig vom Alter der Herde, wobei junge Herde recht unscharfe Grenzen zeigen und noch geringe Reste von spezifischem Hypophysenparenchym erkennen lassen, während ältere Herde scharf begrenzt und dichter gefügt erscheinen und nur spärliche Zellen und Zellschatten enthalten, deren Identifizierung mit spezifischem Hypophysenzellen nicht mehr möglich ist. Die Kerne des kollabierten Bindegewebes und der Gefäßendothelien sind aber in allen Herden erhalten, ebenso die Blutkörperchen innerhalb der Gefäße. Was die Größe, Form, Lage und Verteilung der beschriebenen Herde im vorliegenden Falle anbelangt, sei folgendes erwähnt: In der linken Hälfte finden sich zwei schmale, streifenförmige, subcapsulär gelegene Herde, die durch einen schmalen Parenchymsaum von der Kapsel getrennt sind. Rechts finden sich drei Herde; der größte und älteste, der eine Ausdehnung von 2 : 2,5 mm erreicht, liegt in der Mantelschicht dort, wo der seitliche Teil derselben in den vorderen Teil übergeht, und besitzt annähernd Rechteckform; zwei kleinere mehr runde oder ovale Herde liegen zwischen diesem und der Vorder-Hinterlappengrenze, gleichfalls knapp unter der Kapsel, aber durch einen dünnen Parenchymstreifen von dieser getrennt. Im vorderen Abschnitt der Mantelschicht, angrenzend an den erwähnten großen Herd, liegt eine 1,3 mm im Durchmesser haltende Cyste mit gerbsäurefestem Inhalt. Gerbsäurefeste Zellen sind im allgemeinen in geringer Menge, immerhin erweist sich der größte Teil der Basophilen als gerbsäurefest. In der Markschicht einige grießkorngroße Cystchen mit gerbsäurefestem Inhalt. Im Hinterlappen eine quergestellte, 3 : 1,5 mm messende Höhle ohne besondere Auskleidung, die von einer schwach färbbaren, fein geronnenen Masse erfüllt ist und stellenweise den Hinterlappen in eine vordere und eine hintere Hälfte halbiert. Basophile Wucherungen im Hinterlappen nicht nachweisbar. Pigment äußerst spärlich.

Zirbeldrüse: 8 : 5 mm, 0,1 g schwer. Diese erscheint durch das zarte, stark hyperämische Interstitium in annähernd gleich großen Läppchen geteilt. Die ungleich großen und mit ungleich großen und mannigfach geformten Kernen versehenen Zellen erscheinen zum großen Teil fein pigmentiert und zeigen nur selten Kernbuchtung und die kolloidähnlichen Einschlüsse in den Kernen.

Schilddrüse: Rechter Lappen 5 : 3 cm, linker Lappen 5,5 : 3 cm, 27,7 g schwer.

Histologischer Befund: Follikel meist von normaler Größe; Interstitium vorwiegend zart. Nur stellenweise finden sich Partien mit kleinen atrophischen Follikeln mit stark basophilem und intensiv färbbarem Kolloid innerhalb eines stark verbreiterten Interstitiums. Das Epithel zeigt eine mit der Weite der Follikel zunehmende Abplattung und meist runde, bald lichtere, bald dunklere Kerne. Das Kolloid erscheint größtenteils gerbsäurefest, vielfach mit einer großen, meist exzentrisch gelegenen Schrumpfvakuole, stellenweise in etlichen Follikeln sehr stark gefärbt und schwer schneidbar. Eine Reihe von Follikeln enthält fuchsinophobes und nur vereinzelte Follikel fuchsinophiles Kolloid.

Epithelkörperchen: linkes unteres 7 : 2,5 mm, rechtes unteres 5 : 4,5 mm, beide zusammen 0,03 g schwer. Beide zeigen Läppchenbau, keine Fettzellen und kein Kolloid. Das linke zeigt durchweg große, oft sehr große wabige Hauptzellen, das andere hingegen zum großen Teil neben größeren wabigen Zellen kleine schmalleibige, solide Hauptzellen, wodurch ihre Zellkerne sehr dicht aneinandergerückt erscheinen. Eosinophile finden sich im allgemeinen in geringer Menge und sehr ungleichmäßig verteilt. Hierbei handelt es sich fast ausschließlich um den Zelltypus mit homogenem, stark eosinophilem Protoplasma.

Nebennieren: rechte Nebenniere 5 : 4 cm, linke Nebenniere 5,5 : 2,3 cm, beide zusammen 9,25 g schwer, mit gut entwickelter Rinde und Marksubstanz.

Glomerulosa und Fasciculata ohne Besonderheiten, die Reticularis schwach pigmentiert. Die Marksubstanz in verschiedenen Teilen von schwankender Chromaffinität. Im Sudanschnitt erweist sich die Fasciculata dicht streifenförmig verfettet, wobei die Zellen von großen, zum Teil anisotropen Fetttröpfchen durchsetzt sind, während das übrige Rindenparenchym infolge zarter feintröpfiger Verfettung bloß schwache Fettreaktion gibt.

Hoden: beiderseits 4,5 : 2,5, zusammen 31 g schwer, mit normaler Spermatogenese.

Fall 10. Joseph K., 41 Jahre alt. II. med. Klinik. 17. X. bis 13. XII. 1913.

Anamnese: Vater starb an Schwindsucht, Mutter und sechs Geschwister leben und sind gesund. Pat. angeblich stets gesund gewesen. Verheiratet; vier Kinder leben, Frau nie abortiert. Seit etwa 10 Monaten fühlt sich Pat. schwach, leidet an großem Durst, trinkt manchmal 5–6 Liter Wasser. Seit 3 Wochen Husten und Blutspucken.

Harnbefund: Zucker, Aceton und Acetessigsäure positiv.

Dekursus: Am 19. X. Harnmenge in 24 Stunden 5000 ccm. Aceton und Acetessigsäure positiv. Polarisation ergibt 6,4% Zucker. Spezifisches Gewicht 1037. Bis Ende des Monats ungefähr der gleiche Befund. Am 2. IX. 2% Zucker im Harn. Husten, Auswurf und allgemeine Schwäche zunehmend. Am 17. IX. 8,8% Zucker, Aceton und Acetessigsäure negativ. Eine Woche relatives Wohlbefinden. Am 7. XII. große Schwäche, Zucker 9%, Aceton schwach positiv, Acetessigsäure negativ. Am 13. XII. Exitus. Sektion wenige Stunden post mortem (Heigel).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Chronische Tuberkulose beider Lungen mit zahlreichen Schwien, Kavernen, Konglomerattuberkeln und käsiger Lobulärpneumonie. Frische tuberkulöse Pleuritis beider Seiten neben alter adhäsiver Pleuritis. Ein lenticuläres, tuberkulöses Geschwür im Ileum. Hochgradige Atrophie des Pankreas. Hypertrophie der Harnblase. Braune Atrophie des Herzens und der Leber. Seröse Atrophie des epikardialen Fettgewebes. Geringe Atrophie der Milz. Kolloide Adenomknoten in der Schilddrüse.

Pankreas: 39 g schwer; Länge 21 cm, Breite am Kopfteil 4 cm, im übrigen 1–2 cm, Höhe 0,5–0,75 cm.

Hypophyse: 0,55 g schwer; 14 : 10 : 7 mm.

Histologischer Befund: Das Parenchym des Vorderlappens normal dicht gefügt. Die Zahl der Eosinophilen, und zwar in erster Linie der von normaler Größe und Granulierung, erscheint ganz auffallend gering. Um so reichlicher finden sich namentlich in den sonst fast ausschließlich von Eosinophilen eingenommenen Seitenteilen, aber auch in den zentralen Partien des Vorderlappens und in der Markschicht große Mengen dicht gefügter normaler Hauptzellen, zum größeren Teil allein, zum kleineren Teil mit recht kleinen Übergangszellen, weniger mit kleinen, schwach acidophilen Eosinophilen vermischt, mit fließenden Übergängen zwischen Hauptzellen und Übergangszellen einerseits und Eosinophilen andererseits. Nur in geringer Zahl und vorwiegend im oberen Viertel der Hypophyse finden sich normale Eosinophile zwischen den erwähnten Zellmassen. In den zentralen Teilen des Vorderlappens und in der Mantelschicht, namentlich im vorderen Abschnitt, liegen die im allgemeinen nicht sehr reichlichen (nur im bassalen Viertel der Hypophyse recht reichlichen), vollkommen normalen Basophile. Die Kerne aller drei Zellarten sind fast durchweg rund oder leicht oval, ziemlich licht und distinkt gezeichnet. Im vorderen Abschnitt der Mantelschicht finden sich stellenweise Basophile in Körnerelimination und entgranulierte Zellen basophiler Genese. Gerbsäurefeste Zellen im allgemeinen nicht sehr reichlich,

nur im basalen Viertel reichlicher, fast ausschließlich basophiler Natur. Gerbsäurefeste Follikel im Vorderlappenparenchym spärlich. In der Markschicht äußerst spärliche kleinste gerbsäurefeste Cystchen. Basophile Wucherungen im Hinterlappen sehr spärlich, vielfach mit gerbsäurefester Reaktion. Pigment im Hinterlappen äußerst spärlich.

Schilddrüse: Mit einigen kolloidreichen Knoten; rechter Lappen 7 cm, linker Lappen 5 cm messend.

Histologischer Befund: Die zum Teil stark erweiterten Follikel so gut wie ausschließlich mit gerbsäurefestem Kolloid prall gefüllt und von vorwiegend abgeplattetem Epithel ausgekleidet. Interstitium nicht verändert.

Fall 11. Franziska F., 46 Jahre alt. II. med. Klinik. 16. V. bis 16. VI. 1918.

Anamnese: Im Juli 1917 begann das Lungenleiden, um dessentwillen Pat. ins Spital kommt. Früher angeblich stets gesund gewesen. Trotz gutem Appetit ist Pat. stark abgemagert. Keine hereditäre Belastung.

Harnbefund: Zucker positiv, Aceton und Acetessigsäure negativ.

Dekursus: Während des Spitalsaufenthaltes sank der Zuckergehalt des Harns von 4% bis auf Spuren, die mittels Polarisation nicht mehr nachweisbar waren. Aceton und Acetessigsäure wurden nie gefunden. Exitus infolge von Tuberkulose. Sektion 13 Stunden post mortem (Kraus).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Chronische Tuberkulose der Lungen mit Schwielen, zahlreichen bis pflaumengroßen Kavernen, käsiger Bronchitis und Peribronchitis in beiden Lappen der linken Lunge und mit mehreren bis linsengroßen peribronchitischen Tuberkelkonglomeraten im Ober- und Unterlappen der rechten Lungen. Beiderseitige ausgedehnte adhäsive Pleuritis. Chronische, ulceröse Tuberkulose des ganzen Dickdarmes mit vielen bis hellerstückgroßen Geschwüren mit zum Teil konfluierenden, lenticulären Geschwüren. Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica bei geringer Atrophie der Nieren. Rekruzierende Endokarditis der Mitrals. Atrophie des Herzens. Atrophie der Leber und geringe periphere Fettinfiltration. Subakuter Milztumor. Atrophie der Ovarien. Abnorme Länge der Appendix (11,5 cm).

Pankreas: 38 g schwer, 20 cm lang, 2-3,5 cm breit.

Histologischer Befund: Im Caput chronische, inter- und intralobuläre Entzündung mit ziemlich starker Bindegewebsvermehrung. In dem stellenweise besonders verbreiterten Interstitium vielfach neben eingeschlossenen kleinen, zum Teil atrophischen Parenchyminseln mehr oder weniger starke Wucherung der Ausführungsgänge. Die Tubuli zum Teil atrophisch; die an Zahl stark vermindernden Inseln zeigen einerseits chronische, perinsuläre und intrainsuläre Entzündung, andererseits verschiedene Stadien konsekutiver Atrophie. Im Korpus und namentlich in der Cauda nehmen entzündliche Infiltration und Bindegewebsvermehrung ab, die Zahl der Inseln, unter denen sich ziemlich viele von normalem Aussehen befinden, zu. Die Tubuli erscheinen hier nur wenig atrophisch. In der Cauda zeigen vereinzelte Inseln Quellung und Zerfall des Protoplasmas. Recht reichlich finden sich in allen Teilen des Pankreas, namentlich im Caput und Korpus, „acidophile Zellen“ von Weichselbaum.

Hypophyse: 11,5 : 10 : 7,5 mm, 0,6 g schwer.

Histologischer Befund: Die Eosinophilen mäßig reichlich, in der linken Hälfte reichlicher als in der rechten. Sie zeigen Durchschnittsgröße und nur zum ganz geringen Teil dunkle, etwas abgeplattete Kerne. Zwischen ihnen finden sich in geringer Menge sehr schwach färbbare, feingeronnene Massen mit vereinzelten Kernresten, aller Wahrscheinlichkeit nach aus zerfallenen, entgranulierten Zellen, vermutlich Eosinophilen, entstanden. Die Basophile erscheinen ziemlich reichlich, am reichlichsten in den vorderen und mittleren Partien des Vorderlappens, hier und da in Körnerelimination begriffen. Entgranulierte Basophile sind spärlich,

Hauptzellen recht reichlich, namentlich in der Mantelschicht, in den subkapsulären vorderen Partien recht locker und mit geschrumpften dunklen Kernen. In der rechten Hypophysenhälfte, und zwar in der Mantelschicht, findet sich ein vielgestaltiger, vorwiegend scharf begrenzter Herd, in dessen Bereich das Parenchym bis auf vereinzelte dürtige Zellen und Zellreste vollständig geschwunden ist und der sich lediglich aus dem zusammengesinterten, im übrigen jedoch wohl erhaltenen Interstitium samt Gefäßkapillaren besteht. Die darin anscheinend frei liegenden Zellelemente sind kleine, runde Zellen mit einem ganz schmalen Protoplasmasaum und einem kleinen dunklen Kern, daneben auch nackte solche Kerne und endlich vereinzelte, etwas größere, meist ovale Zellen mit homogenem, amphophilem Protoplasma und einem kleinen dunklen, exzentrisch gelegenen Kern. Der erwähnte Herd lässt sich in allen Schnitten aus den oberen drei Vierteln der Hypophyse nachweisen und erreicht eine maximale Ausdehnung von 2:3,5 mm. Er beginnt oben als schmaler sagittal und mit der Kapsel parallel verlaufender Streifen im seitlichen Teil der Mantelschicht und nimmt weiter nach unten Dreieckform an, wobei er mit der einen Spalte die Kapsel berührt, während die gegenüberliegende Seite des Dreiecks mit der Kapsel parallel verläuft. Noch weiter nach abwärts erhält er die Form eines schiefwinkligen Parallelogramms und nimmt die ganze Breite der Mantelschicht ein, wobei er durch einen ganz dünnen Streifen von Parenchym von der Kapsel getrennt erscheint. Gegen die Basis zu verändert er seine Form abermals, indem er ungefähr die Gestalt eines V annimmt, dessen Spitze nach vorn gerichtet erscheint und dessen linker Schenkel knapp unter der Kapsel und mit dieser parallel verläuft. In den untersten Abschnitten des Herdes verliert sich der medial gelegene Schenkel des V und es bleibt lediglich wiederum ein einziger schmaler Streifen von Form und Lage, wie vorhin beschrieben. Gerbsäurefeste Zellen sind im Vorderlappen recht reichlich, zum größten Teil basophiler Natur. An der Grenze der beiden Lappen vereinzelte mikroskopisch kleine Cystchen mit gerbsäurefestem Kolloid. Im Hinterlappen keine Basophilen nachweisbar, Pigment sehr spärlich.

Zirbeldrüse: 6,5 : 4,5 mm, 0,07 g schwer.

Das Parenchym durch zarte Septen in annähernd gleich große Läppchen geteilt. Die Zellen zeigen nur vereinzelt spärliche, braune Pigmentkörnchen und die bekannten Kernbuchtungen und kolloidähnlichen Kerneinschlüsse. Stellenweise finden sich mikroskopisch kleine Kalkkonkremente. Gliöse Plaques nicht vorhanden.

Schilddrüse: rechter Lappen 5,6 : 3,1 cm, linker Lappen 4,4 : 3 cm. 23 $\frac{1}{2}$ g schwer.

Histologischer Befund: Follikel im allgemeinen normal weit, entsprechend dicht gestellt, das Interstitium nirgends verdickt. Das Kolloid fast ausschließlich gerbsäurefest. Ein Teil der Follikel enthält lichter gefärbtes, leicht schneidbares Kolloid, der andere Teil dunkel, violettes, schwer schneidbares Kolloid, das sehr häufig den Kern des Follikelinhaltes bildet, um den herum das lichtere Kolloid gelagert erscheint. Das Epithel der Follikel ist verschieden nach dem Inhalt. Follikel, die das intensiv färbbare spröde (alte) Kolloid enthalten, besitzen ein niedriges, stark abgeplattetes Epithel mit dunklen, stark abgeplatteten Kernen, die übrigen Follikel dagegen meist ein kubisches, mehr minder lichtes Epithel mit runden distinkten Kernen. Ganz kleine (junge) Follikel zeigen ein besonders lichtes, wabiges Epithel und Schrumpfvakuen am Rande des Kolloids. Stellenweise finden sich in Bildung begriffene gerbsäurefeste Follikel. Follikel mit fuchsinophilem Kolloid sind nur vereinzelt anzutreffen.

Epithelkörperchen: rechtes oberes 4,5 : 7,5 mm, linkes oberes 4 : 5 mm, beide je 0,02 g schwer. Beide zeigen Andeutung von Läppchenbau, keine Fettzellen, mittelgroße und lichte Hauptzellen und mäßig viele eosinophile Zellen von beiderlei Typus.

Nebennieren: rechte Nebenniere 4,2 : 4,2 cm, linke Nebenniere 5 : 2,8 cm; Rinde bis 1,5 mm dick, Marksubstanz gut entwickelt. Gewicht beider Nebennieren 11,1 g.

Histologischer Befund: Glomerulosa und Faszikulata ohne Besonderheiten. Die Retikularis kaum pigmentiert, sehr stark hyperämisch. Die Zellen und Zellbalken vielfach teils durch prallgefüllte Gefäße teils durch Ödem des Interstitiums mehr oder weniger auseinandergedrängt und zum Teil atrophisch und mit schlecht oder auch gar nicht färbbaren Zellkernen. Die Marksubstanz gut entwickelt mit starker Chromaffinität ihrer Zellen. Die Zellkerne in Rinde und Mark von normalem Aussehen. Im Sudanpräparat erscheint die Rinde in allen drei Zonen gleichmäßig, wenngleich nicht stark verfettet, indem die Zellen so gut wie durchweg feinste orangefarbene Körnchen enthalten. Vereinzelte zirkumskripte Partien der Glomerulosa und Faszikulata erscheinen stark verfettet, indem die Zellen von großen Fetttropfen dicht durchsetzt sind. Doppelbrechendes Lipoid konnte in den untersuchten Schnitten nicht nachgewiesen werden.

Fall 12. Anton S., 48 Jahre alt. II. med. Klinik. I. Aufenthalt vom 17. II. bis 19. III. 1915.

Anamnese: Vater starb an Tuberkulose, Mutter an Altersschwäche. Zwei Geschwister sind gesund, ebenso Frau und fünf Kinder. Zwei Kinder starben mit 2 bzw. 6 Wochen. Pat. selber angeblich früher nie krank gewesen. Seit 2 Jahren leidet er an ständigem Durstgefühl und Harndrang, ist stark abgemagert und fühlt sich sehr schwach. Pottus: 2 bis 5, manchmal bis 7 Liter Bier täglich.

Harnbefund: Zucker positiv, Aceton, Acetessigsäure negativ.

Augenbefund: Zarte Linsentrübungen.

Am 19. I. 1916 neuerliche Aufnahme in die Klinik. Pat. fühlt sich sehr schwach; starker Durst und Hunger. Am 21. I. 8,4% Zucker. Am 25. I. 7,4% Zucker. Aceton positiv, Acetessigsäure in Spuren. Am 1. II. 4,8% Zucker, Aceton und Acetessigsäure positiv. Am 14. II. Exitus letalis. Sektion 26 Stunden post mortem (Roman).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Atrophie des Pankreas. Hochgradige Degeneration der Nieren, der Leber und des Herzens. Akutes Ödem des Gehirns. Chronische Tuberkulose der Lungenspitzen mit mehreren bis walnußgroßen schief- und indurierten Knoten in der rechten Lunge und mit teilweise käsigem Zerfall und Verkalkung; mit einigen Kavernen im Oberlappen der linken Lunge neben käsiger Pneumonie fast des ganzen linken Oberlappens und mit herdförmiger, käsiger Pneumonie des linken Unterlappens. Tuberkulöse Pleuritis links. Durchbruch einer Kaverne im linken Oberlappen in die Pleurahöhle und linksseitiger Pyopneumothorax mit fast totaler Atelektase des linken Unterlappens. Mäßige allgemeine Atherosklerose. Dilatation des Magens. Residuen von Appendizitis.

Pankreas: 60 g schwer.

Hypophyse: 16 : 11,5 : 6,5 mm; 0,70 g schwer.

Histologischer Befund: Das Parenchym im allgemeinen wenig dicht gefügt, besonders locker in der Mantelschicht. Die Eosinophilen mäßig reichlich, vorwiegend in den Seitenteilen, ziemlich gleichmäßig in den einzelnen Höhenabschnitten verteilt. Sie erscheinen ungleich groß und ungleich dicht, vielfach schwächer granuliert als normal, zum großen Teil mit dunklen runden, häufiger unregelmäßig geschrumpften, pyknotischen Kernen. Stellenweise begegnet man großen Komplexen eosinophiler Zellen, in denen die Zellen auffallend schwach granuliert und gegeneinander kaum oder gar nicht abgrenzbar sind, wobei es manchmal den Eindruck erweckt, als wären die einzelnen Zelleiber in eine syncytiale Zellmasse zusammengeflossen. Die Kerne sind dabei verschieden, entweder rund und mehr oder weniger distinkt gezeichnet oder dunkel und verschieden stark geschrumpft. Zwischen den Eosinophilen, die man vielfach in

Körnerelimination antrifft, liegen vielfach vollständig entgranulierte Zellen eosinophilen, aber auch basophilen Ursprungs, vereinzelt auch Hauptzellen. Die Basophilen finden sich so gut wie überall ziemlich gleichmäßig in nicht sehr reichlicher Menge. Sie erscheinen vielfach schwächer granuliert und häufig in Körnerelimination begriffen. Ein ziemlich beträchtlicher Teil besitzt dunkle, geschrumpfte Kerne. Namentlich in der Mantelschicht finden sich reichlich Basophile in Körnerelimination sowie aus Basophilen entstandene Entgranulierte, ferner Entgranulierte mit zerfallenden Zelleibern und reichlich Hauptzellen. Auch die Kerne der Hauptzellen erscheinen zum großen Teil, stellenweise fast ohne Ausnahme, geschrumpft und dunkel. Auch in der Markschicht, und zwar in der oberen Hälfte der Hypophyse finden sich reichlich Hauptzellen mit analog veränderten Kernen. Namentlich die vorwiegend aus Hauptzellen zusammengesetzten Partien erscheinen von besonders lockerem Bau. — Gerbsäurefeste Zellen im allgemeinen mäßig reichlich, sehr ungleich verteilt, am reichlichsten im oberen und basalen Viertel des Organs, vorwiegend basophiler Natur. Gerbsäurefeste Follikel im Vorderlappen spärlich, wenige gerbsäurefeste Cystchen in der Markschicht, bis $1/2$ mm im Durchmesser. — Basophile Wucherungen im Hinterlappen kaum nachweisbar. Pigment im Hinterlappen ziemlich reichlich.

Fall 13. Kamilla R., 49 Jahre alt. II. med. Klinik. 31. X. bis 1. XI. 1917.

Anamnese fehlt, da Pat. im tiefen Coma eingebracht wurde.

Harnbefund: Eiweiß schwach positiv. Zucker 6,8%; Aceton und Acetessigsäure positiv.

1. XI. Exitus im Coma diabeticum. Sektion 28 Stunden post mortem (Kraus).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Atrophie des Myokards, der Leber, Milz und Schilddrüse sowie der Ovarien. Geringe Atherosklerose der Aorta. Subakute Enterokolitis. Partielle Obliteration der Appendix.

Pankreas: 45 g schwer.

Histologischer Befund: Caput und Korpus zeigen eine ganz auffallende Armut an Langerhansschen Inseln. Die wenigen Inseln, die sich nachweisen lassen, sind meist klein und besitzen kleine, vielfach dunkle, manchmal unregelmäßig geformte, dicht stehende Zellkerne, die übrigen erscheinen annähernd normal groß und zeigen neben hydropisch degenerierten Zellen atrophische Zellen mit kleinen dunklen, oft unregelmäßig geschrumpften Kernen. Die Inseln in der Cauda sind ziemlich zahlreich, vielfach kaum verändert, etliche zeigen jedoch hydropische Degeneration, andere wiederum hochgradige Atrophie und erwecken infolge ihrer kleinen runden und dunklen Kerne beinahe den Eindruck von Lymphocytenhaufen. — Die zum großen Teil mehr minder stark atrophischen Tubuli besitzen stellenweise unregelmäßig geschrumpfte Kerne. Interstitium und Gefäße sind frei von Veränderungen.

Hypophyse: 15 : 13 : 6,5 mm; 0,7 g schwer.

Histologischer Befund: Die Zahl der Eosinophilen ist im allgemeinen etwas verringert, indem sowohl die obersten als auch die untersten Partien relativ arm an Eosinophilen erscheinen. Ihre Kerne sind fast durchweg von normaler Form und Zeichnung. Ein Teil befindet sich in Körnerelimination und zeigt eine mehr oder weniger schüttete Granulierung bei nicht immer ganz scharfer Zellgrenze. Zwischen den Eosinophilen finden sich ziemlich gleichmäßig verteilt viele Entgranulierte, von denen ein Teil sicher aus Eosinophilen hervorgegangen ist. Neben diesen liegen stellenweise zwischen den Eosinophilen zahlreiche Hauptzellen. Relativ gering ist die Menge der im übrigen vollständig normalen Basophilen. Sie liegen einzeln oder in Gruppen und befinden sich namentlich in den oberen Partien der Hypophyse reichlich in Körnerelimination. Den größten Gehalt an Basophilen zeigen die zentralen Partien des Vorderlappens. Namentlich in der Mantel-

schicht sind sie vielfach entgranuliert. Hier wie auch in den zentralen Partien und in der Marksicht liegen große Mengen von Hauptzellen, die besonders in der Mantelsicht weite Strecken einnehmen, wobei sie dichte Stränge und Nester bilden. Nicht selten beobachtet man unter ihnen Exemplare mit ganz auffallend großen Kernen. Im übrigen erscheinen die Kerne der allermeisten Hauptzellen normal, während nur einzelne kleine Komplexe dieser Zellen in der Marksicht dunkle, geschrumpfte Kerne aufweisen. In der unteren Hälfte der Hypophyse finden sich in der Mantelsicht ganz vereinzelt kleine Stränge schmäler, zylindrischer Zellen vom Typus der fötalen Zellen, wobei zwischen diesen und den Hauptzellen der Umgebung überall fließende Übergänge vorhanden sind. Ferner liegt in der basalen Hälfte, und zwar im vorderen Abschnitt der Mantelsicht, eine mohnkorngroße, adenomartige Hyperplasie aus Hauptzellen. Gerbsäurefeste Zellen finden sich nur in geringer Zahl, dagegen finden sich kleine gerbsäurefeste Follikel ziemlich reichlich im Vorderlappen verstreut. In der Marksicht der oberen Hälfte liegen einige bis einen $1/2$ mm messende Cystchen mit gerbsäurefestem Inhalt. Basophile Wucherungen im Hinterlappen nicht nachweisbar, Pigment im Hinterlappen in mäßig reichlicher Menge, namentlich in den zentralen Partien.

Zirbeldrüse: 8 : 7 : 4,5 mm; 0,15 g schwer.

Histologischer Befund: Überall sehr gleichmäßig gebaut, das Parenchym reich entwickelt, von zarten gefäßführenden Septen, die nur stellenweise das Organ in kleine unscharfe Läppchen teilen, durchzogen. Die Parenchymzellen zeigen verschiedene große, runde, rundliche oder ovale, fast durchweg recht distinkt gezeichnete Kerne, von denen die größeren mehr ovalen Formen vielfach die typische Kernbuchtung zeigen. Die bekannten kolloidähnlichen Einschlüsse in den Kernen sind nur äußerst selten anzutreffen. Der größte Teil der Parenchymzellen zeigt eine dunkelbraune, ziemlich feinkörnige Pigmentierung. Eosinophile Zellen scheinen nicht nachweisbar. Vereinzelt finden sich kleine unregelmäßig begrenzte, oft strahlige, gliöse Plaques und meist in ihrer Umgebung einige makroskopisch eben noch deutlich erkennbare Maulbeerförmige Kalkkonkremente.

Schilddrüse: Rechter Lappen 6,8 : 3,7 cm, linker Lappen 4,1 : 3 cm, mit einigen bis walnußgroßen Adenomknoten. Gewicht 32,2 g.

Histologischer Befund: Die Schilddrüse zeigt deutlichen Läppchenbau und enthält neben sehr ungleich großen, reichlich geschlossene, nicht entfaltete Follikel und solide Zellhaufen. Die Auskleidung der entfalteten Follikel besteht meist aus sehr lichten, blasigen oder vakuolisierten Zellen, die vielfach unregelmäßig geschrumpfte, dunkle Kerne aufweisen. Das Lumen dieser Follikel ist entweder leer oder enthält ganz dünnes spinnwebenartig geronnenes, schwach färbbares fuchsinophiles Sekret, in dem man nicht selten geringe kugelig geformte Massen gerbsäurefesten Kolloids nachweisen kann. Relativ spärlich sind meist größere Follikel mit einem homogenen, nicht geschrumpften, gut färbbaren, fuchsinophilen respektive gerbsäurefesten Kolloid. Das Epithel der nicht entfalteten Follikel und der geschlossenen Zellhaufen erscheint analog verändert wie das Epithel der entfalteten Follikel, nur daß die Zahl der dunklen geschrumpften Kerne hier noch bedeutender ist. Das Interstitium erscheint stellenweise leicht verdickt.

Epithelkörperchen: 3 : 3,5 mm, 4,5 : 1,5 mm (dieses sehr platt), 4 : 1 mm, 3,5 : 2 mm.

Histologischer Befund: Sie werden teils von diffusen, teils zu Läppchen angeordneten Zellmassen gebildet und enthalten Fettgewebe in mäßiger Menge. Neben Hauptzellen von verschiedener Größe mit runden oder auch unregelmäßigen wie geschrumpften Zellkernen finden sich ziemlich reichlich eosinophile Zellen mit zart gefärbtem, ziemlich reichlichem Protoplasma von staubförmiger Beschaffenheit und meist etwas kleinen, runden, dunklen Kernen. Der andere Typus

eosinophiler Zellen ist in mehreren Schnitten nicht nachweisbar. Kolloidfollikel und freie Kolloidtropfen fehlen anscheinend.

Nebennieren: rechte Nebenniere $5,3 : 3,8 : 0,7$ mm, Marksubstanz bis maximal 2 mm dick (nur an einer Stelle, sonst weit schmäler). Linke Nebenniere $5,7 : 2,2 : 0,65$ mm, Marksubstanz bis 4 mm dick. Gewicht beider Nebennieren 7,5 g.

Histologischer Befund: Die Zona glomerulosa erscheint streckenweise stark atrophisch mit kleinen gegeneinander schwer abgrenzbaren Zellen mit dunklen, geschrumpften Kernen und etwas verdicktem Interstitium. Die Zona fasciculata ohne Besonderheiten. Die Zona reticularis mäßig pigmentiert. Die Marksubstanz zeigt entsprechende Chromaffinität. Der Lipoidgehalt ziemlich reichlich, die Glomerulosa und Faszikulata fleckförmig, die Retikularis mehr diffus verfettet. Doppelbrechendes Lipoid in einigen darauf untersuchten Schnitten nicht nachweisbar.

Fall 14. Wilhelm P., 59 Jahre alt. Chirurgische Klinik. 30. X. bis 4. XII. 1917.

Anamnese: Pat. hat seit 3 Jahren Harnbeschwerden, hauptsächlich häufigen Harndrang, wobei er jede Viertelstunde urinieren muß. Pat. ist gestürzt und kann sich spontan nicht mehr erheben.

Harnbefund: Zucker positiv (4,4%), Aceton und Acetessigsäure positiv. Die klinische Untersuchung ergibt eine rechte Seite Schenkelhalsfraktur.

Dekursus: Am 20. XI. verfällt Pat. in einen somnolenten Zustand, der sich in den folgenden Tagen steigert. Am 4. XII. erfolgt der Exitus im Coma diabeticum. Sektion 3 Stunden post mortem (Kraus).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hochgradige Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße, namentlich der Hirn- und Kranzgefäß. Multiple bis linsengroße Erweichungscysten in den Stammganglien. Atrophie der Hirnwindungen an der Konvexität des Großhirns. Chronische Leptomeningitis. Zirkumskriptes Herzwandaneurysma des linken Ventrikels nahe der Spitze. Schwielen und myomalazische Herde im Myokard des linken Ventrikels. Degeneration des Myokard. Lipomatose des rechten Ventrikels. Lipomatose des Pankreas mäßigen Grades bei allgemeiner Fettleibigkeit. Chronische Tuberkulose beider Lungen spitzen. Substantielles Emphyse der Lungen. Lobuläre Pneumonie des rechten Unterlappens. Abgesackte eitrig-fibrinöse Pleuritis der linken Seite. Geringer, chronischer Milztumor. Chronischer Magenkatarh. Cholelithiasis. Einige dunkelpigmentierte, adenomartige Hyperplasien in der Rinde der rechten Nebenniere bei starker Pigmentierung beider Nebennieren. Doppelniere mit je zwei getrennten Ureteren. Diffuse Hypertrophie der Prostata. Alte Fraktur des rechten Femur. Gangrän der Haut an der rechten Fußsohle.

Pankreas: Gewicht und Maße nicht notiert.

Histologischer Befund: Interlobulär reichliche Fettgewebswucherung, innerhalb der Läppchen einzelne Fettzellen. Das intralobuläre Interstitium allenthalben in geringem Grade verdickt. Die Inseln an Zahl stark vermindert, zum Teil, so namentlich im Korpus, atrophisch. In der Cauda, wo die Zahl der Inseln etwas größer ist, finden sich Inseln in verschiedenen Stadien hyaliner Degeneration mit konsekutiver Atrophie der Inselzellen. Die Tubuli erscheinen stellenweise etwas atrophisch. Die Arterien zeigen nicht selten leichte Verdickung der Intima mit hyaliner Degeneration.

Hypophyse: $18,5 : 12 : 7$ mm, 0,65 g schwer, von oben ziemlich stark eingedellt.

Histologischer Befund: Die Eosinophilen an Zahl deutlich vermindert und zum Teil auffallend klein und dürftig. Lediglich in den zentralen Partien der Seitenteile finden sich Eosinophile von durchschnittlich normaler Größe, aber

auch hier liegen zwischen diesen in wechselnder Menge kleine und kleinste Eosinophile neben wenigen Hauptzellen, wobei sich zwischen diesen und den kleinen Eosinophilen Übergänge feststellen lassen. In geringer Menge finden sich ganz kleine Eosinophile auch in der Mantelschicht und in der Markschicht. Die meisten Eosinophilen — gleich ob groß oder klein — besitzen pyknotische, bald mehr eckige, bald mehr stäbchenförmige Kerne. Ein Teil der Eosinophilen — und zwar sind es die großen Formen — erscheint gegeneinander oft nicht scharf abgrenzbar. Die Zahl der Basophilen erscheint recht groß, wenngleich sie nach der Basis zu etwas geringer wird. Ein nennenswerter Teil erscheint in verschiedenen Stadien der Körnerelimination, während die Zahl der völlig entgranulierten Basophilen nur gering ist. Auch an den Basophilen finden sich stellenweise die gleichen Veränderungen, wie bei den Eosinophilen: Pyknose der Kerne und schwere Abgrenzbarkeit benachbarter Zelleiber. Bedeutend ist der Gehalt an Hauptzellen, die sich überall aber namentlich in der Mantelschicht finden. Wohl der größte Teil der stellenweise dicht zusammengedrängten Hauptzellen zeigt unregelmäßig geschrumpfte, dunkle Kerne. Das Interstitium der Mantelschicht erscheint in den oberen Partien sowohl als auch in den basalen Abschnitten stellenweise verbreitert und wie gequollen, das Parenchym, das an diesen Stellen vorwiegend aus Hauptzellen und wenigen eosinophilen Zwergformen besteht, auffallend gelockert. Daneben sieht man auch in vielen anderen Abschnitten der Mantelschicht Verdickung des Interstitium, aber ohne nennenswerte Atrophie des Parenchyms. — Bei Anwendung der elektiven Kolloidfärbung (nach E. J. Kraus) zeigt es sich, daß ein ganz auffallend großer Teil der Chromophilen beider Art gerbsäurefestes Kolloid enthält. Ziemlich groß ist stellenweise auch die Zahl der gerbsäurefesten Kolloidfollikel, namentlich in den basalen Teilen der Mantelschicht. In der basalen Hälfte findet sich im Zentrum des linken Seitenteils eine runde Cyste mit etwa 1 mm Durchmesser mit gerbsäurefesten und fuchsinophoben Massen. In den unteren zwei Dritteln der Markschicht liegen einige große Cysten mit vorwiegend gerbsäurefestem und nur zum geringen Teil schwach fuchsinophilem Kolloid, von denen die größte 6 mm im Breiten- und 2 mm im Sagittaldurchmesser beträgt. Im Hinterlappen finden sich auffallend große Mengen basophiler Wucherungen, durch welche dieser geradezu in lappchenförmige Bezirke geteilt erscheint. Ein großer Teil der Zellen zeigt pyknotische Kerne und erscheint gegeneinander nur schwer abgrenzbar. Die meisten geben gerbsäurefeste Kolloidreaktion. Hier und da findet sich ein größerer Haufen kernloser Zellschatten mit staubförmigem Protoplasma, zugrunde gegangenen Basophilen entsprechend. Sehr groß erscheint auch der Pigmentgehalt des Hinterlappens.

Zirbeldrüse: 10 : 9 : 4 mm; 0,2 g schwer.

Histologischer Befund: Reichlich entwickeltes Parenchym, hinter dem die glöse Stützsubstanz stellenweise wesentlich zurücktritt. Nur in einzelnen Abschnitten finden sich etwas stärkere, enge Maschen bildende Septa oder kleine glöse Platten. In der caudalen Hälfte liegt eine etwa 2 mm im Durchmesser betragende, mit fein geronnenen Massen erfüllte Höhle, die zur Hälfte von Gliafasern, zur Hälfte von Epithelzellen umgeben ist. Mäßig reichlich erscheint der Gehalt an feinem Hirnsand.

Schilddrüse: Gewicht und Maße nicht notiert.

Histologischer Befund: Interstitium zart, etwas ödematos, Drüsenbläschen von schwankender Größe, vielfach etwas erweitert. Das Epithel so gut wie durchweg sehr niedrig, die Zellkerne vielfach leicht abgeplattet und dunkel. Der Inhalt der Bläschen besteht aus einer fuchsinophoben, entweder staubartigen oder feinst vakuolierten, dem Epithel dicht anliegenden Masse, in der bei vielen Follikeln feinste gerbsäurefeste Granula teils diffus, teils mehr fleckförmig, meist aber nur in geringer Menge suspendiert erscheinen, so daß nur die wenigsten Bläschen

einen stärker violetten Farbenton aufweisen. Etliche Follikel zeigen eine oder mehrere größere exzentrisch gelegene Schrumpfvakuen im Kolloid.

Epithelkörperchen (linkes oberes): 9,5 : 4,5 mm, 0,05 g schwer.

Histologischer Befund: Dasselbe erscheint von ziemlich vielen Fettzellen durchsetzt. Die in ihrer Größe recht schwankenden, wabigen Hauptzellen zeigen vielfach dunkle, etwas unregelmäßig geformte Kerne. Recht reichlich finden sich zwischen den Hauptzellen einzeln oder in kleinen, dicht gefügten Komplexen die bekannten zart eosinophilen, mit einem staubartigen Protoplasma und kleinen runden, dunklen, zentral gelegenen Kernen versehenen Zellen.

Nebennieren sehr groß.

Histologischer Befund: Rinde mächtig entwickelt, alle drei Zonen gut erkennbar. Die Zona reticularis sehr stark pigmentiert. Die Verfettung (größtenteils durch anisotropes Lipoid bedingt) ist sehr stark, bald mehr diffus, bald mehr unregelmäßig, fleckförmig und auf eine der drei Zonen beschränkt. Die Zellkerne erscheinen so gut wie durchweg rund und distinkt gezeichnet. Die Marksubstanz ist reichlich entwickelt, stellenweise sehr reichlich von Sympathicusbildungszellen und recht vielen zentralen Nebennierenrindeninseln durchsetzt. Die Zellkerne sind durchweg rund oder rundoval und distinkt gezeichnet.

Fall 15. Friedrich H., 62 Jahre alt. Chirurgische Klinik. 4. XII. bis 18. XII. 1915.

Anamnese: Starker Biertrinker. Bis zu Beginn der jetzigen Erkrankung angeblich stets gesund gewesen. Vor 2 Jahren eine Nagelreiterung an der linken großen Zehe. Vor 3 Wochen wurde dieselbe Zehe schwarz. Daß Pat. zuckerkrank sei, wußte er bisher nicht.

Harnbefund: Zucker positiv. — Unter fortschreitender Gangrän erfolgt der Exitus am 18. XII. Sektion etwa 15 Stunden post mortem (Ghon).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hochgradige, allgemeine Atherosklerose mit ausgedehnter Verkalkung, namentlich der peripheren Gefäße. Gangrän des linken Fußes. Ein kleinnußgroßes, partielles, chronisches Herzaneurysma im Bereich des Ramus circumflexus der linken Kranzarterie. Atrophie der Nieren. Geringe Atrophie des Pankreas. Emphysem der Lunge mit diffuser, katarrhalischer Bronchitis und Lobulärpneumonie im linken Unterlappen. Ein kirschengroßer Grawitz-Tumor in der rechten Niere. Geringe Hypertrophie der Prostata. Cholelithiasis.

Pankreas: 70 g schwer.

Histologischer Befund: Die Zahl der Inseln erscheint überall, aber namentlich im Korpus, deutlich verminderd. Die einen zeigen hydropische Degeneration, die anderen, unter denen sich etliche stark verkleinerte Inseln finden, Atrophie der Zellen verschiedenen Grades. Einzelne der hydropisch degenerierten Inseln erscheinen sehr groß und lang gestreckt, anscheinend regenerierte und neuerlich erkrankte Inseln. Stellenweise zeigen die Tubuli deutliche Atrophie. Sowohl inter- als auch intralobulär findet sich Fettgewebe in mäßig reichlicher Menge eingelagert. Das interstitielle Bindegewebe stellenweise leicht vermehrt, die kleinen Arterien und die Arterien mittlerer Dicke nicht verändert.

Hypophyse: 14: 11 : 5 mm; 0,55 g schwer.

Histologischer Befund: Das Interstitium des Vorderlappens erscheint stellenweise deutlich verdickt, oft schlecht färbar und wie gequollen, das Parenchym daselbst recht locker gefügt. In der Medianebene findet sich ein annähernd keilförmiger, ziemlich breiter Bezirk, der mit der Spitze die Mitte der Vorderlappen-Hinterlappengrenze berührt und mit der Basis die vordere Zirkumferenz der Hypophysenkapsel erreicht. Dasselbe erscheint das Interstitium besonders stark verdickt, mit zahlreichen weiten Gefäßlichtungen und einem mehr oder weniger reduzierten Maschenwerk, in dem sich das atrophische Parenchym (bestehend aus

Hauptzellen und wenigen Chromophilen, vorwiegend Basophilen, und solchen in Körnerelimination) nachweisen läßt. — Die Eosinophilen, zwischen denen sehr viele Basophile eingelagert erscheinen, sind deutlich vermindert; lediglich im mittleren Drittel der Hypophysenhöhle finden sich größere, geschlossene Mengen in den hinteren Abschnitten des Vorderlappens, namentlich in den Seitenteilen. Sie sind vielfach auffallend durch ihre Kleinheit und den häufig wenig scharf begrenzten, leicht aufgefaserter Zelleib und das stellenweise recht lockere Gefüge. Ihre Kerne sind vielfach recht dunkel und undeutlich gezeichnet. — Die Basophilen sind ziemlich reichlich, namentlich in der oberen Hälfte des Organs. Ihre Kerne erscheinen vielfach dunkel und abgeplattet, eckig oder ganz unregelmäßig geschrumpft. In der Mantelschicht liegen namentlich subkapsulär größere Mengen entgranulierter basophiler Zellen meist mit zerfallenden Zelleibern und dunklen unregelmäßig geschrumpften Kernen. — Hauptzellen finden sich in geringer Menge da und dort unter den anderen Zellen verstreut. Unter den Chromophilenmäßig viele gerbsäurefeste Zellen. Im Parenchym verstreut einzelne Kolloidfollikel, in der Markschicht einige makroskopisch noch deutlich erkennbare Cystchen mit gerbsäurefestem Inhalt. In der Medianebene liegt hier, in den Vorderlappen hineinragend, eine etwa mohnkorngröÙe Cyste ohne epitheliale Auskleidung mit einem feingeronnenen, ganz schwach fuchsinophilen Inhalt. Im Hinterlappen spärliche, basophile Wucherungen unmittelbar an der Vorderlappengrenze. Pigment in geringer Menge.

Fall 16. Katharina K., 63 Jahre alt. I. med. Klinik. 14. I. bis 23. II. 1918.

Anamnese: Vor 10 Jahren wurde bei der Pat. von ärztlicher Seite Diabetes festgestellt. Bei entsprechender Diät fühlte sich Pat. die ganzen Jahre hindurch vollkommen wohl. Im Dezember 1917 setzte eine Furunkulose ein; seither liegt der Appetit darnieder, dagegen besteht ständiges Durstgefühl. Pat. ist während ihrer Krankheit nicht sehr abgemagert. Sie hat dreimal geboren; alle drei Kinder sind im zarten Alter gestorben.

Harnbefund: Zucker positiv.

Dekursus: Im Monat Januar schwankt der Zuckergehalt zwischen 2,2% und 4,5%, in der ersten Hälfte des nächsten Monats sinkt der Zuckergehalt von 4,5% auf 2,6%, in den nächsten Tagen auf 1% und 3 Tage vor dem Tode auf 0,4%. Exitus im Coma diabeticum. Sektion 11 Stunden post mortem (Kraus).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Lipomatose und Atrophie des Pankreas. Eitrige Cystitis und beiderseitige aufsteigende eitrige Pyelonephritis mit zirkumskripter, eitriger Perinephritis der rechten Niere und multiple, bis faustgroÙe ältere Abszesse im retroperitonealen Gewebe der rechten Seite. Zahlreiche bis kirschengröße, zum Teil in Vereiterung begriffene lobulär-pneumonische Herde im linken Unterlappen und Lobulärpneumonie an der Basis des rechten Unterlappens. Degeneration des Myokards. Akute Splenitis. Geringe Verfettung der Leber. Atrophie des Gehirns (1170 g). Seniles Emphysem der Lungen. Atherosklerose der Aorta und der CoronargefäÙe. Residuen von Endokarditis an der Mitralis. Atrophie des Myokards. Cholelithiasis. Einige bis bohnengröße Kolloidknoten in der Schilddrüse. Embryonal gelappte Doppelnielen.

Pancreas: 63 g schwer, gleichmäßig stark von Fett durchwachsen.

Histologischer Befund: Sowohl interlobulär als auch intralobulär sehr starke Fettgewebswucherung. In der Cauda spärliche Rundzelleninfiltration des intralobulären Bindegewebes. Die Inseln in allen drei Teilen an Zahl mehr oder weniger vermindert, teils von normalem Aussehen, teils in verschiedenen, vielfach stark vorgeschrittenen Stadien hydropischer Degeneration. In der Cauda begegnet man stellenweise kleinen, schütteren Haufen pyknotischer Zellkerne, aller Wahrscheinlichkeit nach Resten durch Atrophie zugrunde gegangener Inseln. Die Tubuli erscheinen in allen drei Teilen da und dort mehr oder weniger atrophisch. Im

Korpus und Caput, weit weniger in der Cauda, ziemlich häufig größere und kleinere Gruppen Weichselbaumscher „acidophiler Zellen“. Die kleinen Arterien sind frei von Veränderungen, die mittlerer Stärke zeigen stellenweise Atherosklerose.

Hypophyse: 16 : 9 : 7 mm, 0,65 g schwer.

Histologischer Befund: Der Gehalt an Eosinophilen erscheint ziemlich gering, indem die geschlossenen, vorwiegend von Eosinophilen eingenommenen Gebiete lediglich auf die dem Hinterlappen angrenzenden Abschnitte der Seiten- teile beschränkt bleiben, während sich einzelne Eosinophile allenthalben verstreut finden. In den geschlossenen eosinophilen Bezirken finden sich neben Eosinophilen von Durchschnittsgröße stellenweise kleine Formen und auch Hauptzellen mit Übergängen zwischen diesen und jenen. Die Zellkerne der Eosinophilen erscheinen teils größer und lichter, teils etwas kleiner und dunkler. Ganz auffallend groß ist die Menge der Basophilen, die mit Ausnahme der stark reduzierten, fast rein eosinophilen Bezirke so gut wie überall, am reichlichsten in den zentralen Partien des Vorderlappens inklusive der Marksicht vorkommen. Sie treten bald in geschlossenen, dicht gefügten, aus reifen, stark färbbaren Elementen zusammengesetzten Komplexen auf, bald in diffusen Massen, innerhalb deren sich neben wenigen reifen Basophilen kleine und kleinste, schwächer granulierte Formen sowie auch Hauptzellen und gelegentlich auch kleine Übergangs- zellen nachweisen lassen. Ganz vereinzelt in diesen Zellmassen verstreut finden sich kleine eosinophile Zellen, ebenso wie größere eosinophile Formen auch in den ersterwähnten basophilen Zellkomplexen vorkommen. Ziemlich groß ist auch die Zahl der Hauptzellen, namentlich in den seitlichen Teilen der Mantelsicht und stellenweise, auch in der Marksicht. Stellenweise bestehen die oben beschriebenen, aus Hauptzellen und Basophilen verschiedensten Alters zusammen- gesetzten diffusen Zellmassen, die auf Grund der bestehenden fließenden Übergänge zwischen beiden Zellarten kaum anders denn als Bildungszentren basophiler Zellen gedeutet werden können, fast nur aus Hauptzellen und nur sehr wenigen kleinen (jungen) Basophilen, wobei der überaus lockere Bau dieser Gewebsbezirke auffällt. Durch diese stellenweise ganz besonders lockere Struktur, die langen Protoplasmabrücken, die sich von Zelle zu Zelle spannen, und die dunklen, kleinen Zellkerne unterscheiden sich diese Hauptzellen recht wesentlich von den oben erwähnten (normalen) Hauptzellen. An einigen zirkumskripten Stellen in den seitlichen Teilen der Mantelsicht finden sich kleine, schwach granulierte, allem Anschein nach junge, basophile Zellen, selten kleine Übergangszellen, die kubische oder kurzzylindrige Form besitzen und pallisadenförmig den Bindegewebssepten aufsitzen. Diese kleinen schwer abgrenzbaren Herde gehen allmählich in den Hauptzellmassen der Umgebung auf. Auch hier lässt sich das Entstehen Basophiler aus Hauptzellen, das eine Mal aus diesen direkt, das andere Mal aus Hauptzellen unter Einschaltung der Übergangs- zellen beobachten. In der oberen Hälfte der Hypophyse findet sich in den hinteren, an die Neurohypophyse angrenzenden Teilen der Mantelsicht, knapp unterhalb der Kapsel, rechts und links je ein scharf begrenzter atrophischer Herd, wie solche im vorigen bereits eingehend beschrieben wurden, wobei der auf der rechten Seite ein ungefähr gleichschenkliges Dreieck bildet, dessen Basis ganz nahe unter der Kapsel und mit dieser parallel verläuft und ebenso wie die Höhe des Dreiecks etwa 2 mm beträgt. Der Herd auf der linken Seite ist kleiner, hat Streifenform und verläuft gleichfalls knapp unterhalb der Kapsel und mit dieser parallel. Das Interstitium erscheint an einigen Stellen der Mantelsicht, und zwar gleichfalls in der oberen Hälfte ganz leicht verdickt. Gerbsäurefeste Zellen sind recht reichlich anzutreffen, namentlich in den hinteren und zentralen Abschnitten des Vorderlappens, und sind so gut wie ausschließlich basophiler Natur; und zwar sind es die reifen, zu dichten geschlossenen Komplexen gruppierten Basophilen, die die genannte Kolloidreaktion geben, während die kleinen jungen Formen frei von

Kolloid erscheinen. Kleine und etwas größere Kolloidfollikel finden sich ziemlich reichlich in den genannten Abschnitten und an der Grenze der beiden Lappen. Basophile Wucherungen mäßig reichlich, namentlich in der oberen Hälfte, vielfach mit gerbsäurefester Kolloidreaktion. Pigment gleichfalls in mäßig reichlicher Menge vorhanden.

Zirbeldrüse: 8,5 : 7 : 4 mm, 0,2 g schwer.

Histologischer Befund: Parenchymreich, mit schwach ausgebildetem Interstitium. Die Parenchymzellen zum größten Teil fein pigmentiert, mit ungleich großen distinkt gezeichneten Kernen, von denen ein Teil die bekannten runden, kolloidähnlichen Einschlüsse, ein Teil die typischen Kernbuchtungen aufweist. Stellenweise, und zwar vornehmlich im Zentrum, sehr ausgedehnte Verkalkungen.

Schilddrüse: 24 g schwer, schlaff, blaß, wenig kolloidreich.

Histologischer Befund: Das Interstitium stellenweise ganz leicht verdickt. Die Größe der Follikel ungemein schwankend: von den kleinsten eben entfalteten bis zu geradezu cystisch erweiterten Bläschen finden sich in buntem Wechsel alle Übergänge. Das Epithel der kleinen Bläschen erscheint kubisch und licht, das der großen abgeplattet und dunkler, die Kerne der ersteren rund und distinkt gezeichnet, die der letzteren vielfach abgeplattet und dunkel. Den Inhalt der Follikel bildet so gut wie durchwegs gerbsäurefestes Kolloid, das dem Epithel dicht anliegt. Fast die Hälfte aller Follikel enthält je eine meist sehr große Schrumpf-vakuole, in der sich ein spinnwebenartiger, ganz schwach fuchsinphiler Inhalt findet. Ziemlich reichlich finden sich kleine, unscharf begrenzte, geschlossene Zellhaufen, aus denen vielfach durch gerbsäurefest-kolloide Einschmelzung der Zellen neue Follikel in Bildung begriffen sind. Ein verschwindend kleiner Teil der Bläschen zeigt fuchsinphiles Kolloid.

Epithelkörperchen (beide obere): 6 : 4 mm, je 0,05 g schwer.

Histologischer Befund: Sehr stark von Fettgewebe durchwachsen. Hauptzellen ohne Besonderheiten. Sehr reichlich finden sich einzeln oder in größeren oder kleineren Gruppen die bekannten, ganz schwach eosinophilen Zellen mit ihrem staubartig beschaffenen Protoplasma und den kleinen dunklen Kernen. Wesentlich geringer an Zahl erscheint der andere eosinophile Zelltypus vertreten, nämlich kleinere, stark eosinophile Zellen mit homogenem Protoplasma. Zwischen beiden Zelltypen lassen sich fließende Übergänge feststellen.

Nebennieren: zusammen 16 g schwer, mit breiter Rinde und spärlich entwickelter Marksustanz.

Histologischer Befund: Die Rinde gut entwickelt, die Glomerulosa stellenweise atrophisch, die Retikularis im allgemeinen wenig und nur stellenweise stärker pigmentiert, stark hyperämisch, hie und da von kleinsten Blutaustritten durchsetzt. Die Verfettung ist sehr ungleich, teils sehr gering, teils recht stark, am stärksten in der Faszikulata. Der größte Teil des Lipoids zeigt Doppelbrechung. Die Kerne der Rindenzellen sind rund und distinkt gezeichnet. Die Marksustanz in vielen Schnitten aus verschiedenen Partien des Organs überhaupt nicht nachweisbar, im übrigen nur mäßig reich entwickelt. Trotz der üblichen Chromierung ließ sich keine Chromaffinität nachweisen.

Fall 17. Ludwig H., 64 Jahre alt. Chirurgische Klinik. 17. XII. bis 24. XII. 1914.

Anamnese: Seit mehreren Monaten stechende Schmerzen im rechten Fuß, seit 14 Tagen fortschreitende Schwarzfärbung der Zehen. Klagt über starkes Durstgefühl. Früher angeblich stets gesund gewesen.

Harnbefund: Zucker positiv, Eiweiß positiv.

Dekursus: Fortschreitende Gangrän des rechten Fußes. Benommenheit. Nach einwöchigem Spitalsaufenthalt Exitus im Coma diabeticum. Sektion 20 Stunden postmortem (Kraus).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hochgradige Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße. Gangrän des rechten Fußes. Atherosklerotische Assumptionen in beiden Nieren. Subakute, parenchymatöse Nephritis. Hypertrophie beider Herzventrikel. Chronische Lungenspitzenberkulose. Chronische Leptomeningitis. Chronischer Hydrocephalus internus mit Ependymgranulationen in allen Ventrikeln. Zwei kleine Ependymgliome im IV. Ventrikel. Lipomatose des Pankreas bei allgemeiner Fettleibigkeit. Chronischer Magenkatarrh. Chronisches Ulcus pepticum im Duodenum mit Blutung in den Darmtrakt. Fettinfiltration der Leber. Subakuter Milztumor. Multiple Oberndorfer Tumoren im Ileum. Obliteration der Appendix nach Entzündung.

Pankreas: stark fett durchwachsen, 18 cm lang, der Kopf 5 cm, der Körper 3,5 cm, der Schweif 4 cm breit.

Hypophyse: 14 : 11 : 7,5 mm, 0,75 g schwer.

Eosinophile im ganzen ziemlich reichlich, sehr reichlich in den Seitenteilen der unteren Hälfte der Hypophyse, meist in geschlossenen Massen, sehr stark nach oben abnehmend, im oberen Viertel nur in geringer Menge. Die wenigen Eosinophilen in der Marksicht und den zentralen Partien des Vorderlappens vielfach auffallend klein und meist von gleicher Größe. Wenige Eosinophile in Körnerelimination. In den vorderen Abschnitten der Mantelsicht stellenweise ziemlich reichlich Bildung kleiner Eosinophiler aus Hauptzellen. Die Kerne der Eosinophilen bald größer und lichter, bald kleiner und dunkler. Basophile recht reichlich, vorwiegend in der Marksicht und den zentralen Partien des Vorderlappens, meist in kleinen, seltener größeren Zellgruppen, weit weniger einzeln zwischen den anderen Zellen verstreut. Sie zeigen meist große, lichte Kerne und recht große Fettvakuolen. In der Mantelsicht mäßig viele Basophile in Körnerelimination, reichlicher vollständig entgranulierte Stellen, der Lokalisation und Größe nach zu schließen, basophiler Provenienz; daneben reichlich Hauptzellen. In der Marksicht, namentlich im oberen und unteren Viertel, gleichfalls viele Hauptzellen, nahe der Hinterlappengrenze vielfach mit Übergängen in junge Basophile, die sich von der Marksicht aus an manchen Stellen kontinuierlich auf den Hinterlappen erstrecken. Sehr reichlich gerbsäurefeste Zellen im Vorderlappen unter den Eosinophilen, relativ noch viel häufiger unter den Basophilen. In der Marksicht wenige kleine Cystchen mit gerbsäurefestem Kolloid neben in gerbsäurefest-kolloider Einschmelzung begriffenen Komplexen basophiler Zellen. Basophile Wucherungen im Hinterlappen ziemlich reichlich, meist fleckförmig ausgebreitet in der Nachbarschaft basophiler Wucherungen.

Schilddrüse: von gelbroter Farbe, mittlerem Kolloidgehalt; rechter Lappen 6 : 3 cm, linker Lappen 7 : 4,5 cm.

Interstitium deutlich verbreitert, Follikel ungleich groß, mit Übergängen von kleinsten Follikeln ohne Inhalt bis zu stark erweiterten prallgefüllten Follikeln. Mit Ausnahme vereinzelter kleiner Bläschen mit fuchsinophilem und fuchsinophobem Inhalt durchweg gerbsäurefestes Sekret.

Fall 18. Marie Z., 65 Jahre alt. Chirurgische Klinik. 5. X. bis 11. X. 1915.

Anamnese: Leidet seit 4 Wochen an einer schmerhaften Schwellung in der Nackengegend (Karbunkel). Angeblich stets gesund gewesen.

Harnbefund: Zucker stark, Eiweiß schwach positiv.

Dekursus: Geht binnen wenigen Tagen im Coma diabeticum zugrunde. — Sektion 13 Stunden post mortem (Roman).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Geringe Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Ödem des Gehirns. Mächtiger Karbunkel über der ganzen Hinterfläche des Halses. Allgemeine, periphere Atherosklerose. Atrophie und Degeneration der Leber. Braune Atrophie des Myokards. Residuen von Tuberkulose in der linken Lungenspitze. Chronische Endometritis.

Pankreas: 70 g schwer.

Histologischer Befund: Die Zahl der Langerhansschen Inseln stark reduziert. Die vorhandenen, teils hydropisch degeneriert, teils in verschiedenen Stadien konsekutiver Atrophie. Manche Inseln erscheinen besonders groß, sind jedoch oft fast ganz umgewandelt in eine kaum färbbare, bald mehr homogene, bald fein vakuolisierte Masse, in der man vielfach noch Schatten von Inselepithelien erkennen kann. Die restierenden Inselepithelien, die vorwiegend in der Peripherie der Inseln, weniger in den zentralen Partien der Inseln liegen, erscheinen atrophisch und zeigen meistens leicht abgeplattete, manchmal unregelmäßig geschrumpfte Kerne ohne erkennbare Zeichnung. Die Tubuli zeigen stellenweise gleichfalls atrophische Veränderungen. Das Interstitium ist zart, an den kleinen Arterien keine Veränderungen (größere Arterien in den vorhandenen Schnitten nicht nachweisbar).

Hypophyse: 14 : 8 : 7 mm, 0,53 g schwer.

Histologischer Befund: In den obersten Partien des Vorderlappens findet sich ein keilförmiger, mehr minder zellarmer Gewebsbezirk, mit stellenweise deutlich verbreitertem, wie gequollenem Interstitium und zahlreichen weiten und recht dicht stehenden Kapillaren. Dasselbe ist genau median gelegen und reicht mit der Basis bis an die Hypophysenkapsel und mit der Spitze bis zur Hinterlappengrenze. Das hier deutlich reduzierte Parenchym besteht in erster Linie aus großen, lichten, entgranulierten Zellen, anscheinend durchweg basophiler Herkunft, aus in Körnerelimination begriffenen Basophilen, aus vollständig Entgranulierten, zum Teil mit zerfallenden Zelleibern und vereinzelten Hauptzellen. Die Zahl der wenig gleichmäßig verteilten Eosinophilen ist sehr groß; namentlich in der oberen Hälfte, besonders in den Seitenteilen, aber auch in den zentralen Partien des Vorderlappens, nach der Basis zu aber ständig an Zahl abnehmend. Ein Teil der Zellkerne erscheint dunkel, ohne Zeichnung, dabei vorwiegend von normaler Größe, seltener unregelmäßig geschrumpft. Zwischen den Eosinophilen sehr reichlich entgranulierte Zellen, anscheinend fast alle basophiler Genese, daneben auch entgranulierte Zelleiber ohne nachweisbaren Kern und in Zerfall begriffene Zelleiber. Reife Basophile nur in geringer Menge, am reichlichsten noch in den vorderen Partien der Mantelschicht, meist groß, normal gekörnt, mit großen Fettvakuolen und lichten, distinkt gezeichneten Kernen. In der Mantelschicht außerdem sehr reichlich entgranulierte Basophile, weniger Hauptzellen, die stellenweise recht lockere Verbände bilden; diese auch einzeln zwischen den Eosinophilen verstreut. Gerbsäurefeste Zellen mäßig reichlich, ungleich verteilt, hauptsächlich im mittleren Drittel, und zwar vorwiegend basophiler Natur. Daneben stellenweise ziemlich viele gerbsäurefeste Follikel im Vorderlappen. In der Markschicht sehr wenige kleine gerbsäurefeste Cystchen. Basophile Wucherungen im Hinterlappen nicht nachweisbar; Pigment sehr spärlich.

Fall 19. Wilhelm M., 66 Jahre alt. II. med. Klinik. 31. VII. bis 13. VIII. 1915.

Anamnese: Eltern waren stets gesund, starben in hohem Alter. Ein Bruder starb an Blutsturz, die übrigen sind gesund, ebenso die Kinder des Patienten. Pat. hat nie Kinderkrankheiten mitgemacht. Mit 58 Jahren zuckerkrank geworden. In letzter Zeit erkältete sich Pat., dabei schwollen ihm die Füße an.

Harnbefund: Eiweiß positiv; Zucker und Aceton positiv, Acetessigsäure schwach positiv.

Dekursus: Am 8. VIII. Polarisation ergibt 2,2% Zucker. Am 11. VIII. komatoser Zustand. Am 12. VIII. Erysipel am Mund. Tags darauf Exitus letalis. Sektion 4 Stunden post mortem (Ghon).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Chronische, parenchymatös-hämorrhagische Nephritis mit beginnender Atrophie der Nieren. Hochgradige Atherosklerose

der Aorta und der peripheren Gefäße. Hypertrophie des linken Ventrikels. Atrophie des Pankreas. Ödem des Gehirns. Chronische Leptomeningitis. Geringer, allgemeiner Hydrops. Ödem und Degeneration der Leber. Emphysem der Lungen. Knotige Struma mit kolloider Degeneration. Partielle Obliteration der Appendix. Adenom der Hypophyse.

Pankreas: 50 g schwer.

Hypophyse: 16,5 : 18 : 16 mm; 3,35 g schwer.

Histologischer Befund: Die stark vergrößerte Hypophyse zeigt einen über haselnußgroßen, rundlichen, scharfbegrenzten Adenomknoten, der in den basalen Teilen des Vorderlappens nur in den zentralen Partien der linken Vorderlappenhälfte liegt, bald jedoch die Vorder-Hinterlappengrenze erreicht und sich weiter nach oben auch auf den größten Teil der anderen Vorderlappenhälfte erstreckt. Eine Zeitlang sieht man in den Serienschnitten den zentral im Vorderlappen gelegenen Tumor rechts und links flankiert von je einem kleinen Bezirk von Vorderlappengrenzparenchym, an der vorderen Peripherie lediglich einen ganz schmalen Saum desselben. Ungefähr in der halben Hypophysenhöhe findet sich nur noch ein ganz schmaler Parenchymsaum um den Tumor, der mit Ausnahme der hintersten Partien überall dem Hinterlappen eng anliegt. Das obere Drittel des Vorderlappens besteht lediglich aus Tumor. Trotz seiner beträchtlichen Größe erscheint das Nachbargewebe fast nirgends nennenswert komprimiert und atrophisch, wenngleich die konzentrische, fast zwiebelschalenartige Anordnung der Parenchymstränge in der Umgebung des Tumors einen gewissen Grad von Druckwirkung verrät. Cytologisch entspricht der Tumor einem homotypischen, gemischtzelligen Hypophysenadenom, das sich aus verschieden großen Hauptzellen und Übergangszellen mit fließenden Übergängen zusammensetzt, Zellen, die eine solide, von mäßig reichlichen, ungemein zarten Trabekeln durchzogene Zellmasse darstellen. In dem erhaltenen Vorderlappengrenzparenchym finden sich relativ reichlich Eosinophile, ziemlich gleichmäßig verteilt; sie erscheinen in den basalen Teilen des Vorderlappens, und zwar in den vom Tumor verschonten Seitenteilen fast durchweg klein, ziemlich gleichmäßig, meist rund und gegeneinander gut abgegrenzt zum Unterschied von den Eosinophilen in der Umgebung des Tumors, die normale Form, Größe und Lagerung aufweisen. Die Kerne der kleinen eosinophilen Zellen sind meist rund und distinkt gezeichnet, während letztere häufig dunkle, mehr oder weniger stark geschrumpfte Kerne besitzen. Vereinzelt sieht man Eosinophile in Körnerelimination. Zwischen den Eosinophilen finden sich reichlich entgranulierte Zellen, namentlich in den basalen Partien, allem Anschein nach vorwiegend basophilen Ursprungs. Basophile finden sich in relativ ziemlich großer Menge, meist mit großen Fettvakuolen, am reichlichsten um den Tumor herum. Auch Basophile in Körnerelimination sind nicht selten anzutreffen. In den basalen Partien des Vorderlappens erscheint das bindegewebige Maschenwerk verdickt und wie gequollen, und zwar um so stärker, je weiter vom Tumor entfernt; in diesem Sinne am meisten verändert sind Teile der Markschicht in den vom Tumor verschonten Partien der rechten Hypophysenhälfte. In den fibrösen Abschnitten besteht das stark reduzierte, in kleinen Gruppen angeordnete Parenchym, zum Teil aus normalen Basophilen, zum Teil aus entgranulierten Zellen mit dunklen, geschrumpften Kernen, zum Teil aus schwach granulierten Eosinophilen mit vielfach analog veränderten Kernen. Atrophie des Parenchyms und Verdickung des Interstitiums nehmen nach oben stark ab, und zwar um so mehr, je dünner die den Tumor umschließende Parenchymsschicht wird. Gerbsäurefeste Zellen sind sehr reichlich, die meisten unter den Basophilen; auch im Tumor sind zahlreiche gerbsäurefeste Elemente unter den Übergangszellen. Sehr spärliche gerbsäurefeste Follikel finden sich im Vorderlappengrenzparenchym. Basophile Wucherungen im Hinterlappen wenig reichlich, zum großen Teil mit gerbsäure-

fester Reaktion. Pigment im Hinterlappen wenig, vorwiegend in den basalen Partien.

Fall 20. Anton P., 70 Jahre alt. I. med. Klinik. 29. IV. bis 30. IV. 1914.
Pat. wird bewußtlos eingebracht.

Anamnese: Angeblich seit Mitte Februar krank.

Harnbefund: 4% Zucker. — Exitus im Coma diabeticum. — Sektion 18 Stunden post mortem (Roman).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Lipomatose des Pankreas bei allgemeiner Adipositas. Degeneration der Nieren. Ödem des Gehirns. Degeneration der Leber. Rekrudeszierende Nephritis. Geringe Residuen von Tuberkulose in beiden Lungen. Magenkatarrh mit Etat mameleonné. Allgemeine periphere Atherosklerose. Multiple Erweichungsherde im Gehirn. Offenes Foramen ovale.

Pankreas: 23 cm lang, 2,5—5 cm breit, das Parenchym stark von Fett durchwachsen, die Läppchen dadurch stark auseinandergedrängt.

Histologischer Befund: Das Parenchym erscheint durch mächtige Fettgewebswucherung in kleine, unregelmäßig geformte Bezirke zerrissen und meist ziemlich stark, stellenweise geradezu hochgradig atrophisch. Die Inseln sind an Zahl wesentlich herabgesetzt, oft klein oder mit kleinen dunkelkernigen Zellen. Das Interstitium erscheint an vielen Stellen deutlich verdickt, die arteriellen Gefäße atherosklerotisch.

Hypophyse: 17 : 10,5 : 6,5 mm; 0,71 g schwer.

Histologischer Befund: Die Eosinophilen erscheinen wenig reichlich, noch am reichlichsten im oberen Viertel, nach der Basis zu stark an Zahl abnehmend. Sowohl in den etwas locker gefügten, rein eosinophilen hinteren Partien der Seitensteile, als auch in den übrigen Teilen des Vorderlappens, namentlich in der oberen Hälfte des Organs, finden sich in verschieden großer Menge auffallend kleine, besonders locker gelagerte, eosinophile Zellen, die vielfach auch mit Hauptzellen mit Übergängen in letztere untermischt sind und kleine, dunkle Kerne aufweisen, wie auch unter den übrigen Eosinophilen solche mit dunklen, eckigen und stäbchenförmigen, oft exzentrischen Zellkernen häufig anzutreffen sind. Basophile Zellen sind ziemlich reichlich, namentlich in der vorderen Hälfte des Vorderlappens. Sie liegen meist in größeren Herden oder bilden mehr diffuse Massen oder erscheinen einzeln verstreut meist zwischen den vorhin genannten kleinen Eosinophilen. Dort, wo sie in größeren Massen auftreten, erscheinen sie namentlich in der basalen Hälfte meist sehr locker gefügt, oft ganz auffallend klein und intensiv farbbar; das Interstitium dazwischen vielfach mehr minder stark verdickt. In der Mantelschicht stellenweise viele entgranulierte Basophile. Daneben da und dort wenig scharf begrenzte Ansammlungen von Übergangszellen und aus diesen durch Körneraufnahme entstandene, meist erst partiell (und zwar am Rand) granulierte, junge Basophile. Hauptzellen finden sich in mäßiger Zahl allenthalben verstreut. In der unteren Hälfte liegt subkapsulär im vorderen Abschnitt der Mantelschicht ein etwa hanfkorn großes, gemischtzelliges Adenom, bestehend aus Zellen, die sehr an den fötalen Typus erinnern, ferner aus Hauptzellen und kleinen Übergangszellen. Daneben liegt ein zweites, ungefähr grieskorn großes Adenom aus Hauptzellen. Gerbsäurefeste Zellen finden sich in geringer Zahl und sind meist eosinophiler Natur. Kleine gerbsäurefeste Follikel liegen in mäßiger Zahl im Vorderlappen verstreut. In der Markschicht mehrere mit bloßem Auge eben noch erkennbare Cystchen mit gerbsäurefestem Kolloid. Im Hinterlappen ziemlich reichlich Pigment, dagegen keine basophile Wucherungen.

Fall 21. Jakob N., 70 Jahre alt. I. med. Klinik. 18. III. 1914.

Klinische Diagnose: Coma diabeticum. — Sektion 5 Stunden post mortem (Kraus).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße. Geringgradige Hypertrophie des linken Ventrikels. Atrophie des Pankreas. Atrophie des Gehirns mit geringem Hydrocephalus chronicus internus. Chronische Leptomeningitis. Altersemphysem der Lungen. Schlaffe Pneumonie im rechten Unterlappen. Akutes Lungenödem. Atrophie der Leber und peripherer Verfettung der Leber. Cholelithiasis. Atrophie der Milz. Atherosklerotische Atrophie der Nieren. Knotige Hypertrophie der Prostata und Balkenblase. Fibrose des linken Hodens. Hyperplasie der Follikel am Zungengrund und in den Sinus pyriformes.

Pankreas: 49 g schwer, ziemlich stark von Fett durchwachsen.

Hypophyse: 12,5 : 11 : 6 mm; 0,53 g schwer.

Histologischer Befund: Die Eosinophilen reichlich, vorwiegend in den Seitenteilen, vielfach auch in den zentralen Partien. Sie erscheinen durchschnittlich von normaler Größe, ihre Kerne sind vielfach dicht und dunkel und unregelmäßig geformt. Zwischen den Eosinophilen namentlich der Seitenteile viele entgranulierte Zellen, ein kleiner Teil davon in den basalen Abschnitten des Vorderlappens sicher eosinophiler Provenienz, die übrigen wohl vorwiegend aus Basophilen hervorgegangen. Die Basophilen reichlich, vorwiegend in den zentralen Partien, weniger im vorderen Teil der Mantelschicht, meist zu kleinen Gruppen angeordnet. Mit Ausnahme einzelner Riesenformen erscheinen sie von normaler Größe, besitzen meist runde, lichte Kerne und enthalten vielfach recht große Fettlücken. Ein ziemlich großer Teil — meist sind es eine oder mehrere Zellen in einer basophilen Zellgruppe — sind nur zum Teil basophil granuliert, wobei entweder nur die eine Hälfte oder nur die Peripherie oder manchmal nur vereinzelte Stellen die spezifischen Granula zeigen, während das übrige Protoplasma amphophil erscheint und manchmal ein ganz feinwabiges Aussehen besitzt. Es ist zuweilen schwer zu sagen, ob es sich hierbei um die Basophile in Körnerelimination handelt oder um Übergangszellen, die im Begriffe stehen, sich zu Basophilen umzuwandeln. Ein Teil dieser Zellen — es sind dies die mit ausgesprochenem Wabenbau und vielfach etwas kleinen, dunklen Kernen — entsprechen zweifellos entgranulierten Basophilen. Zwischen den Basophilen liegen aber auch ziemlich reichlich Hauptzellen und kleine, weniger häufig größere Übergangszellen, von welch letzteren ein Teil gleichfalls einem feinwabigen Zelleib besitzt. Auch hier wird die Unterscheidung schwer, ob es sich um entgranulierte, ehemals chromophile Zellen handelt oder um Übergangszellen, deren Zelleib aus irgendeiner Ursache (Verfettung?) eine feinwabige Beschaffenheit erhalten hat. Die Kerne dieser Zellen unterscheiden sich durch nichts von den Kernen der Chromophilen. Die Zahl der vorwiegend in der Mantelschicht gelegenen Hauptzellen ist nicht groß. Vereinzelt finden sich Gruppen von Hauptzellen, deren Kerne auffallend groß sind und ungemein dicht gedrängt liegen, so daß sie sich geradezu berühren. In den basalen Partien sieht man stellenweise ganz deutlich Übergänge zwischen kleinen und größeren Übergangszellen und Eosinophilen. In den oberen zwei Dritteln, und zwar in der linken Hälfte, findet sich ein ungefähr 1 mm im Durchmesser haltender, wenig scharf begrenzter Herd mit sehr stark verdicktem gequollenem Interstitium und meist recht engen Maschenräumen, in denen recht schütter Hauptzellen und kleine oft zusammengeballte, intensiv gefärbte undeutlich gekörnte Basophile liegen. Analoge, wenngleich nicht so hochgradige und vor allem diffus ausgeweitete Veränderungen finden sich in den mittleren Partien der Marksicht der oberen Hypophysenhälfte. Im unteren Drittel der Hypophyse, und zwar in der rechten Hälfte, findet sich eine etwa 1 mm im Durchmesser betragende adenomatöse Hyperplasie, vorwiegend aus Hauptzellen bestehend, zwischen denen sich einige basophile und entgranulierte Zellen nachweisen lassen. In der Marksicht finden sich sehr spärlich einige kleine gerbsäurefeste Kolloidcysten, daneben finden sich

ziemlich reichlich gerbsäurefeste Kolloidfollikel in den beschriebenen atrophischen Partien des Vorderlappens. Basophile Wucherungen im Hinterlappen spärlich und nur in den basalen Partien; Pigment mäßig reichlich, vorwiegend in den oberen zwei Dritteln.

Schilddrüse: Mäßig kolloidreich, mit einigen haselnussgroßen Kolloidknoten; rechter Lappen 6 : 3,5 cm, linker Lappen 5 : 3 cm.

Histologischer Befund: Die Schnitte zeigen eine Reihe hanfkorn- bis bohnengroßer, mehr minder scharf begrenzter, gerbsäurefester Kolloidknoten. Im übrigen erscheint das Parenchym teils sekretreich, wobei die Follikel gut gefüllt sind, teils sekretarm, wobei die Follikel klein erscheinen, meist abgestoßene Epithelien und kein Kolloid enthalten und wobei nur vereinzelte, etwas größere Follikel dünnes fuchsinophiles Sekret besitzen. Auch nicht entfaltete Follikel finden sich nicht selten. Im großen ganzen ist das gerbsäurefeste Kolloid reichlich und fast ausschließlich vorhanden, namentlich in den genannten kolloiden Knoten und Knöpfchen.

Epithelkörperchen: makroskopisch ohne Besonderheiten.

Histologischer Befund: Alle vier Epithelkörperchen stellen diffuse Zellmassen dar, die teilweise von recht viel Fettgewebe durchwuchert erscheinen. Die Hauptzellen zeigen mittlere Größe und normale Kerne. Eosinophile Zellen sind reichlich, in einigen Epithelkörperchen bis 8 in einem Gesichtsfeld bei Immersion, und erscheinen im Hämatoxylin-Eosin-Präparat teils mehr homogen und dunkler gefärbt, teils feinst gekörnt und blaßrot, wobei sie in letzterem Zustand vielfach in größeren und kleineren Gruppen eng beisammen und nicht immer scharf gegeneinander abgegrenzt liegen. Hier und da begegnet man einem Kolloidfollikel, der von eosinophilen Zellen gebildet wird.

Fall 22. Rosalie K., 72 Jahre alt. Chirurgische Klinik. 26. bis 29. III. 1917.

Anamnese: Vor 6 Wochen Gefühlosigkeit und Schmerzen im rechten Fuß; später blauschwarze Verfärbung. — Exitus an Gangrän. — Sektion 10 Stunden post mortem (Freund).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Lipomatose des Pankreas und geringe Atrophie bei allgemeiner Fettleibigkeit. Nephropathia diabetica. Hochgradige, allgemeine Atherosklerose. Schwielen im Myokard des linken Ventrikels. Thrombose der Arteria poplitea und Gangrän des rechten Beins bis oberhalb des Knies. Geringer, weicher Milztumor. Geringe Atrophie des Gehirns und chronische Leptomeningitis. Verfettung der Leber. Chronische Cholecistitis mit Cholelithiasis. Struma nodosa colloides.

Pankreas 80 g schwer.

Hypophyse: 16 : 11,5 : 6,5 mm; 0,55 g schwer.

Histologischer Befund: Die Zahl der Eosinophilen deutlich vermindert, namentlich in den oberen und basalen Partien, am reichlichsten in den Seiten-teilen des Vorderlappens. Sie weichen im großen ganzen von der Norm nicht ab, erscheinen jedoch sehr reichlich vermischt mit entgranulierten Zellen, in geringerer Zahl mit Hauptzellen und nur wenigen reifen Basophilen und Basophilen in Körner-elimination. Aus der Größe, Reaktion und dem fast vollständigen Fehlen von Eosinophilen in Körnerelimination kann man mit ziemlicher Sicherheit schließen, daß es sich bei diesen entgranulierten Zellen um entgranulierte Basophile handelt, zumal Basophile in Körnerelimination zwischen den Eosinophilen, wie erwähnt, nachweisbar sind. Basophile sind im allgemeinen mäßig reichlich, in der oberen Hälfte reichlicher als in der unteren, und zwar vorwiegend in den vorderen Abschnitten der Mantelschicht sowie in den zentralen Vorderlappenpartien; in der oberen Hälfte auch in der Markschicht. Auch sie weichen zum größten Teil von der Norm nicht ab. Auffallend groß ist namentlich in der Mantelschicht und den zentralen Partien der Markschicht die Zahl entgranulierter Basophiler, weit ge-

geringer die Zahl in Entgranulierung begriffener Basophiler. Hauptzellen finden sich in mäßiger Menge, und zwar hauptsächlich in den eben genannten Gebieten. An einzelnen Stellen der Mantelschicht erscheinen die entgranulierten Zellen ziemlich dicht zusammengedrängt, die Zelleiber in Zerfall begriffen, gegenüber nicht abgrenzbar, die Kerne aneinandergerückt, unregelmäßig geschrumpft und dunkel. In der unteren Hälfte der Hypophyse zeigen die an den Hinterlappen angrenzenden Abschnitte der Mantelschicht, namentlich auf der rechten Seite, und zwar nach der Basis zunehmend, ein stark verdicktes, wie gequollenes Interstitium, in dessen verengten Maschen das atrophische Parenchym, bestehend aus Basophilen in Körnerelimination, entgranulierten Basophilen und Hauptzellen, eingebettet erscheint. Auch hier finden sich sehr häufig zusammen gedrängte, entgranulierte Zellen mit zerfallendem Protoplasma und geschrumpften dunklen Kernen. An einer ganz zirkumskripten Stelle in der Mantelschicht, und zwar in ihrem seitlichen Anteil links, findet sich ein schmaler Strang fötaler Zellen in typischer, pallisadenartiger Anordnung. Gerbsäurefeste Kolloidfollikel finden sich im Parenchym verstreut nicht selten. (Über Zahl und Anordnung der gerbsäurefesten Zellen lässt sich infolge der relativ geringen Dünne der Schnitte nichts mit Sicherheit aussagen.) In der Markschicht liegen mehrere makroskopisch eben noch erkennbare Cystchen mit gerbsäurefestem Kolloid. Basophile Wucherungen im Hinterlappen nicht nachweisbar, Pigment äußerst spärlich.

Fall 23. Salomon K., 77. Jahre alt Chirurgische Klinik. 4. IV. bis 9. IV. 1914.

Anamnese: Vor 3 Wochen an einem Furunkel im Nacken erkrankt. Früher angeblich nie ernst krank gewesen.

Harnbefund: Zucker stark positiv. — 3 Tage nach der Aufnahme in die Klinik Exitus. — Sektion etwa 4 Stunden post mortem (Kraus).

Pathologisch-anatomische Diagnose: Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße. Schwienen im Myokard des linken Ventrikels. Residuen von Endokarditis an den Klappen des linken Herzens. Concretio cordis cum pericardio. Chronische parenchymatöse Nephritis mit Atrophie und atherosklerotische Assumptionen in beiden Nieren. Hypertrophie der Prostata und katarrhalische Cystopyelitis. Atrophie des Gehirns mit chronischem Hydrocephalus internus. Struma nodosa mit kolloider Degeneration und Verkalkung und Säbelscheidentrachea. Degeneration des Myokards und der Leber. Atrophie der Milz. Lipomatose des Pankreas bei allgemeiner Fettleibigkeit. Akutes Lungenödem.

Pancreas: stark mit Fettgewebe umwachsen, von wenig Fettgewebe durchwachsen, 81 g schwer, 20 cm lang. Die Arteria lienalis verdickt und rigid.

Histologischer Befund: Die größeren Arterien zeigen ausgesprochene, atherosklerotische Veränderungen. Interlobulär mäßige Fettgewebswucherung. Das Interstitium stellenweise verdickt, stellenweise wie gequollen, hier und da von Rundzellen infiltriert. Die Tubuli sind im Bereich der Bindegewebsverdickung atrophisch, während an den in ihrer Größe recht schwankenden Langerhans-Zellinseln im allgemeinen keine pathologischen Veränderungen nachweisbar sind. Immerhin lassen sich in einigen besonders großen Inseln kleine, stärker färbbare Zellen mit kleinen dunklen Kernen feststellen. Eine auffallende Verminderung der Inselzahl lässt sich in den wenigen Schnitten, die für die Untersuchung zur Verfügung stehen, nicht nachweisen.

Hypophyse: 0,47 g schwer; 13,5 : 9,5 : 5,5 mm.

Histologischer Befund: Eosinophile ungemein reichlich, etwas weniger reichlich nur im basalen Viertel, nicht nur die ganzen Seitenteile des Vorderlappens einnehmend, sondern vielfach auch in die zentralen Partien desselben hineinreichend. Neben Zellen von Durchschnittsgröße lassen sich sehr reichlich, meist in unscharf begrenzten, stellenweise großen Herden recht kleine ungefähr gleichgroße Eosinophile nachweisen. An vielen Stellen begegnet man verschiedenen großen

Komplexen eosinophiler Zellen, deren zentrale Partien von kleinen und kleinsten Zellen, die nach der Peripherie zu allmählich in normal große Eosinophile übergehen, eingenommen werden. Basophile, vielfach mit einer oder mehreren Fettvakuolen, im allgemeinen ziemlich reichlich, namentlich in den unteren zwei Dritteln. Sie liegen meist in der Mantelschicht, und zwar in den vorderen Abschnitten, weit weniger in den zentralen Partien des Vorderlappens; hier meist in kleinen Gruppen, in den von Eosinophilen eingenommenen Seitenteilen dagegen meist einzeln. Sie zeigen vielfach eine beträchtliche Größe, besitzen meist runde, ziemlich lichte, seltener unregelmäßig geschrumpfte, dunkle, exzentrisch gelagerte Kerne, die wie an die Zellwand angedrückt erscheinen. Basophile in Körnerelimination sind selten anzutreffen. Die Hauptzellen sind an Zahl sehr gering, meist nur im vorderen Abschnitt der Mantelschicht, und mit Basophilen vermischt. In den obersten Partien der Hypophyse, und zwar im vorderen Abschnitt der Mantelschicht, finden sich unscharf begrenzte, exquisit atrophische, subkapsulär gelegene Gewebsbezirke mit stellenweise stark gequollenem, blaßgefärbtem Interstitium, in dessen ungleich großen Maschenräumen vielfach nur wenige ungleich große und unregelmäßige, stellenweise auffallend lichte, chromatinarme Kerne in einem spinnwebenartigen Protoplasmametz gelagert erscheinen. In den unteren zwei Dritteln des Vorderlappens, und zwar in dem dem Hinterlappen angrenzenden Teil findet sich eine wenig scharf begrenzte adenomartige Zellwucherung (von 3 zu 8 mm im Durchmesser), die sich zum Teil aus hohen ungemein schmalen zylindrischen Zellen vom Typus der „fötalen Zellen“, zum Teil aus Hauptzellen mit fließenden Übergängen zwischen beiden Zellformen zusammensetzt. Das Stroma, dem die zylindrischen Zellen entweder pallsaden- oder büschelförmig aufsitzen, erscheint stellenweise sehr zart und weitmaschig, wodurch das Gewebe ein sehr lockeres Gefüge erhält, stellenweise dagegen deutlich verdickt, gequollen und engmaschig. In den basalen Partien der Hypophyse erhält diese Zellwucherung gegen das Vorderlappengewebe insofern eine etwas schärfere Abgrenzung, als das normale Nachbargewebe durch Verdrängung in konzentrisch angeordneten Zellreihen die genannte Zellhyperplasie umschließt. Ein häufiger Befund sind ziemlich große gerbsäurefeste Kolloidkugeln mitten in den gewucherten Zellmassen. Gerbsäurefeste Zellen im Vorderlappen finden sich mäßig reichlich, ziemlich gleichmäßig auf eosinophile und basophile Zellen verteilt. In der Markschicht spärliche kleine Cysten mit vorwiegend gerbsäurefestem Kolloid. Basophile Wucherungen im Hinterlappen im allgemeinen mäßig reichlich, sehr ungleich verteilt, meist nur im oberen Viertel vom Vorderlappen in den Hinterlappen einstrahlend. In den basalen Partien liegen vereinzelte kleine Gruppen basophiler Zellen auch in den hinteren Teilen des Hinterlappens. Pigment recht reichlich und gleichmäßig verteilt. Die ziemlich stark verdickte Kapsel ist stellenweise reichlich von Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt, noch stärker infiltriert erscheint das parahypophysäre Zellgewebe.

Was ist nun, kurz zusammengefaßt, der charakteristische Befund, den wir beim Diabetes mellitus in der Hypophyse erheben können?

Wie aus den ausführlich zitierten Befunden hervorgeht, sind es in erster Linie die eosinophilen Zellen, an denen sich die diabetische Veränderung abspielt, und zwar erscheinen sie in ausgesprochenen, typischen Fällen — und von diesen soll vorerst die Rede sein — in ganz auffallender Weise an Zahl vermindert, dabei zum größten Teil sehr klein, vielfach schwächer granuliert und unregelmäßig geformt, bald mit einem dürf-

tigen zerfaserten Zelleib, bald von ganz ungewohnter schmalcylindrischer oder auch keulen- und spindelförmiger Gestalt und in dieser

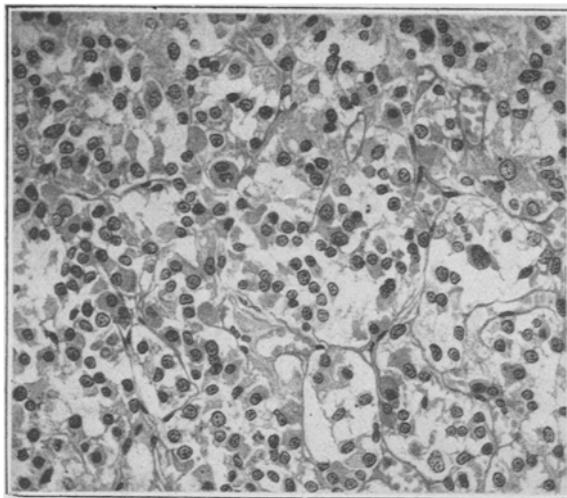


Abb. 1. Die Hypophyse eines jugendlichen Diabetikers (Partie aus den normalerweise vorwiegend von Eosinophilen eingenommenen Seitenteilen). Zeiss Obj. 4 mm Komp.-Ok. 4 Tubus 160.

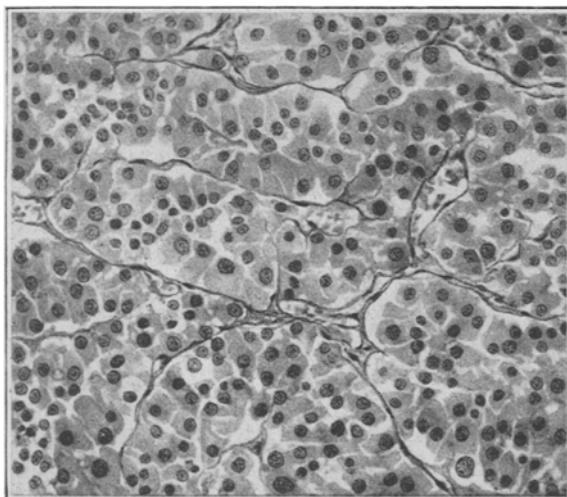


Abb. 2. Die Hypophyse eines gleichaltrigen normalen Individuums (Partie aus den vorwiegend von Eosinophilen eingenommenen Seitenteilen). Zeiss Obj. 4 mm Komm.-Ok. 4 Tubus 160.

Form meist paliadenförmig angeordnet. Was die cytologische Zusammensetzung der in normalen Fällen mehr minder rein eosinophilen Bezirke in den Seitenteilen des Vorderlappens anbelangt, so erscheint

es ferner für die diabetische Veränderung des Organs charakteristisch, daß die hier vorhandenen Eosinophilen von zahlreichen Hauptzellen dicht durchsetzt sind und daß sich zwischen diesen und Eosinophilen reichlich fließende Übergänge finden. Dieser Übergang erfolgt entweder direkt oder über kleine Übergangszellen, die sich zwischen Hauptzellen und Eosinophilen einschalten. In der Mehrzahl der Fälle erscheint das Gewebe auffallend locker gebaut, die Zellen schütter, stellenweise scheinbar zusammenhanglos durcheinander gewürfelt. Die Kerne der so veränderten Eosinophilen zeigen vielfach Pyknose in verschiedenem Grade. Basophile Zellen finden sich in sehr schwankender Zahl und meist ohne pathologische Veränderungen, wenngleich man

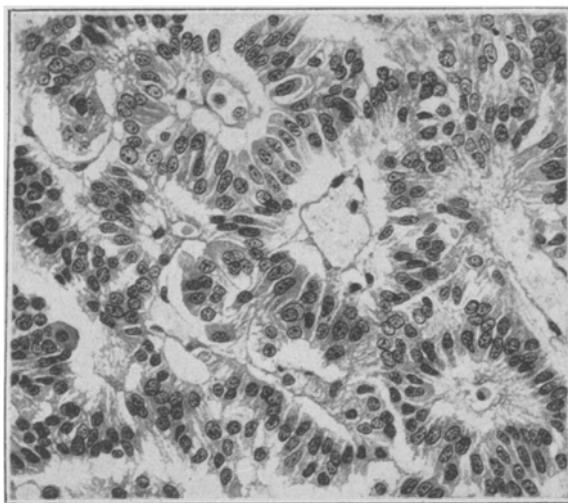


Abb. 8. Wucherungen „fötaler Zellen“ in der Hypophyse eines Diabetikers. Zeiss Obj. 4 mm Komp.-Ok. 4 Tubus 160.

nicht selten bei ihnen die gleichen Kernveränderungen wie bei den Eosinophilen beobachten kann. Die Hauptzellen sind — auf Kosten der Eosinophilen — sehr stark vermehrt, meist recht schütter, vielfach entweder durch dünne schwachgefärbte Protoplasmabrücken miteinander verbunden oder scheinbar ganz zusammenhanglos, zum Teil mit pyknotischen Kernen, nicht selten auch nacktkernig. Was den Gehalt an eosinophilen Zellen anbelangt, sei gleich hier erwähnt, daß derselbe selbst in ganz typischen Fällen nicht wesentlich unter der Norm zu sein braucht: ausschlaggebend erscheint in solchen Fällen hauptsächlich die qualitative Veränderung der Eosinophilen. Auch die schmalcylindrische Form und paliadenförmige Anordnung der Eosinophilen muß nicht gleich stark in allen Fällen ausgeprägt sein und kann

auch vollständig fehlen, ohne daß das Bild der diabetischen Hypophyse dadurch viel von seinem charakteristischen Gepräge verliert. Den auffallend lockeren, schütteren Bau des Parenchyms habe ich in zwei sonst recht charakteristischen Fällen vermißt.

Als sehr häufigen Befund wiederhole ich die in den Protokollen ausführlich beschriebenen Wucherungen schmale cylindrischer, zu palli-

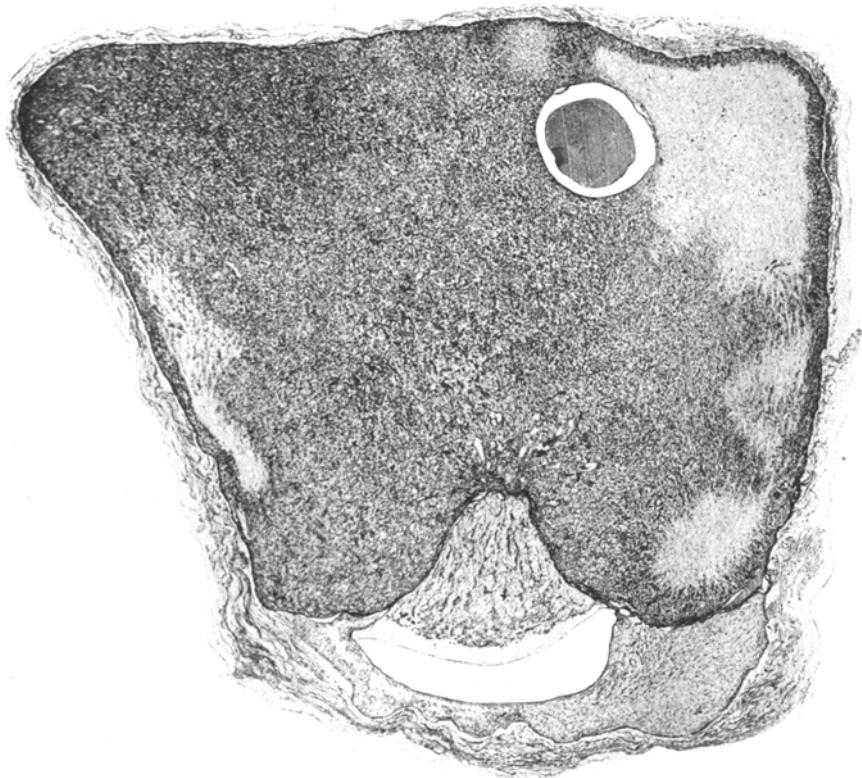


Abb. 4. Hypophyse eines jugendlichen Diabetikers mit multiplen „atrophischen Herden“ in der Mantelschicht. (Ungefähr 10 fache natürliche Größe.)

sadenförmigen Reihen angeordneter Zellen, die ich seinerzeit beschrieben und „fötale“ Hypophysenzellen genannt habe.

Auffallenderweise habe ich in mehreren diabetischen Hypophysen eigenartige atrophische Herde angetroffen, die mehr oder minder scharf begrenzt, eine verschiedene, bald streifenförmige, bald dreieckige oder viereckige Gestalt besitzen und durchweg in der Mantelschicht liegen, und zwar in ihren seitlichen Teilen, knapp unter der Hypophysen-

kapsel, aber von dieser stets durch einen schmalen Streifen von erhaltenem Parenchym getrennt (Abb. 4, 5 u. 6). Sie bestehen aus dem kollabierten gefäßführenden Interstitium mit ganz vereinzelten atrofischen Zellen sowie Zellschatten und dürften einen Folgezustand einer Zirkulationsstörung darstellen, wofür bezüglich der Lokalisation eine Analogie bei den anämischen Infarkten des Hypophysen-Vorderlappens existiert (Abb. 7). Auf Wesen und Ursache dieser Verände-

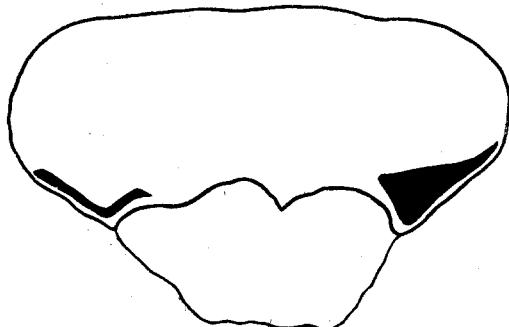


Abb. 5.
Atrofische Herde im Vorderlappen bei Diabetes mellitus (schematisch).

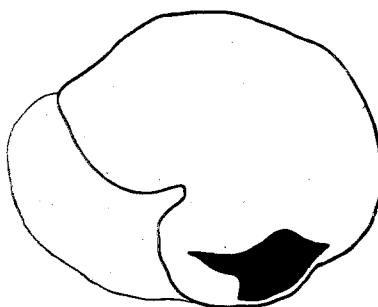


Abb. 6.
Anämische Infarkte des Vorderlappens (schematisch).

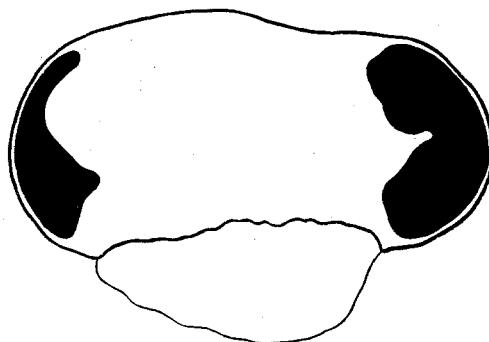


Abb. 7. Anämische Infarkte des Vorderlappens (schematisch).

rungen komme ich noch später zurück. Soviel über das histologische Bild der Hypophyse auf der Höhe der diabetischen Veränderung.

Was nun die Konstanz im Auftreten dieser Veränderungen beim Diabetes mellitus anbelangt, so hat die Untersuchung der 23 mir zu Gebote stehenden Fälle, von denen der jüngste einen 14jährigen Knaben, der älteste einen 77jährigen Greis betrafen, ergeben, daß von den jüngeren Diabetikern, angefangen bei dem 14jährigen Knaben und endend bei einem 41jährigen Manne (Fälle 1–10) sämtliche ausgesprochene, ganz charakteristische Veränderungen in obigem Sinne

aufwiesen, während von den übrigen, älteren Diabetikern (Fall 11—23) lediglich zwei Fälle, Fall 14 (57 a ♂) und Fall 20 (70 a ♀), analoge Veränderungen aufwiesen. Aus diesem Grunde und wegen anderweitiger Unterschiede, die sich zwischen den Hypophysen jüngerer und den Hypophysen älterer Diabetiker ergaben, hauptsächlich aber der kürzeren Ausdrucksweise halber möchte ich die Fälle in Gruppe I und Gruppe II einteilen, ohne damit eine prinzipielle Scheidung vornehmen zu wollen.

Bei den älteren Diabetikern waren die Eosinophilen bloß in 3 Fällen deutlich vermindert, in den übrigen Fällen meist mäßig oder sehr reichlich, in einem Fall sogar ungemein reichlich. Mit Ausnahme der bereits erwähnten Fälle 14 und 20 zeigen die Eosinophilen in Größe, Form und Anordnung für Diabetes nichts Charakteristisches und nur in 2 Fällen zum Teil pyknotische Kerne. In 4 Fällen finden sich mehr minder zahlreiche Eosinophile in Körnerelimination. Der Gehalt an Basophilen und ebenso der an Hauptzellen schwankt zwischen wenig und ungemein reichlich. Auch diese Zellen zeigen in einigen Fällen zum Teil geschrumpfte, dunkle Kerne. Der Fall 16 erscheint bemerkenswert durch massenhafte Neubildung basophiler Zellen aus Hauptzellen und kleinen Übergangszellen vielfach innerhalb ausgesprochener, herdförmiger Bildungsstätten. Was das Vorkommen „fötaler“ Zellwucherungen anbelangt, so sind solche bei den Fällen der I. Gruppe in 50% vorhanden, unter den übrigen 13 Fällen nur dreimal. Die vorhin beschriebenen atrophischen Herde sind in den zwei Gruppen je zweimal nachweisbar. Um so reichlicher finden sich, und zwar in den Hypophysen der älteren Diabetiker, gewisse Veränderungen an Parenchym und Interstitium, die als Altersveränderungen anzusehen sind und in einer mehr minder starken, manchmal anscheinend mit Quellung kombinierten Verdickung des Zwischengewebes und in verschiedengradiger Atrophie des Parenchyms bestehen. Diese Veränderungen des Vorderlappens befallen mit Vorliebe die obersten Partien des Organs, und zwar in einem keilförmigen oder dreieckigen, median gelegenen Bezirk, dessen Basis dem vorderen Abschnitt der Hypophysenkapsel anliegt, während die Spitze gegen die Mitte der Markschicht ausläuft. Neben dieser Lokalisation, die sich in erster Linie bei infolge von Atrophie von oben her stark ausgehöhlten Hypophysen findet, begegnet man derartigen Verdickungen des Interstitiums (die nicht immer mit einer nennenswerten Atrophie des Parenchyms einherzugehen brauchen) in verschiedenen Abschnitten der Mantelschicht, aber auch in den mehr zentralen Partien des Vorderlappens. Von den älteren Diabetikern zeigen die genannten Veränderungen in verschiedenem Grade und verschiedener Ausdehnung 9 Fälle, während bei der Gruppe I derartige Veränderungen fehlen. Gerbsäurefeste Zellen sind bei den älteren

Diabetikern entweder mäßig reichlich oder sehr reichlich, bei den jüngeren mit Ausnahme eines Falles meist nur wenig reichlich oder gar nur spärlich vorhanden. Der Kolloidgehalt in der Markschicht bei Gruppe I erscheint mit Ausnahme der Fälle 1 und 2 sehr gering. In der Gruppe II zeigt der Fall 14 reichlich, der Fall 16 etwas weniger reichlich Kolloid; im übrigen ist der Kolloidgehalt sehr gering. In allen Fällen handelt es sich vorwiegend um gerbsäurefestes Kolloid. Basophile Wucherungen und Pigment im Hinterlappen sind bei Gruppe I meist äußerst spärlich, bei Gruppe II in einigen Fällen gar nicht, in anderen mäßig reichlich und wieder in anderen Fällen ungemein reichlich vorhanden, Pigment spärlich bis sehr reichlich. Adenomatöse Hyperplasien und Adenome fanden sich im ganzen sechsmal, einmal in Gruppe I, fünfmal in Gruppe II. Unter den letztgenannten Fällen befindet sich ein größeres Adenom aus Haupt- und Übergangszellen, das zu einer beträchtlichen Vergrößerung der Hypophyse (3,35 g) geführt hat.

Um noch die Gewichtsverhältnisse zu berühren, sei erwähnt, daß das Durchschnittsgewicht der Hypophysen der jüngeren Diabetiker 0,55 g, das der älteren 0,65 g beträgt, wobei bei der Berechnung des arithmetischen Mittels die Hypophyse des 14jährigen Kindes und die durch Tumor stark vergrößerte Hypophyse im Falle 19 nicht eingerechnet wurde.

Was nun die Frage der Spezifität der gefundenen Hypophysenveränderungen beim Diabetes mellitus anbelangt, so läßt sich diese Frage nur an der Hand eines großen, histologisch genau verarbeiteten Materials beantworten. Um ganz objektiv vorzugehen, habe ich zum Zwecke eines exakten Vergleiches 100 Hypophysen von Individuen beiderlei Geschlechtes und aus verschiedenen Altersklassen in Stufenserien zerlegt und den histologischen Befund nebst Gewicht und Maßen der Hypophysen und der pathologisch-anatomischen Diagnose des Falles in kurzen Protokollen fixiert. Das Zerlegen der Hypophysen in Stufenserien erweist sich als unumgänglich notwendig, wenn sich der Untersucher ein klares Übersichtsbild über die histologische Beschaffenheit des Organs verschaffen soll, denn es gibt wohl kaum ein zweites Organ, in dem das mikroskopische Bild und speziell die celluläre Zusammensetzung derart schwankt wie in der Hypophyse.

Der Vergleich diabetischer Hypophysen mit einer großen Reihe von Hypophysen bei anderen Krankheitszuständen ergab nun, daß im Prinzip analoge oder ähnliche Bilder in einigen wenigen Fällen auch bei anderen Krankheitszuständen nachweisbar waren, wobei allerdings nicht in all den Fällen ein Diabetes mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Unter diesen Fällen verdient vor allem ein von Lucksch bearbeiteter und inzwischen publizierter Fall von Morbus Addisoni nach Cirrhose der Nebennieren bezüglich der Veränderungen in der

Hypophyse hier zitiert zu werden. Es handelte sich um einen 34 jährigen Mann, der seit 9 Jahren an Morbus Addisoni litt und bei dem innerhalb dieser Zeit nie Zucker, auch auf Adrenalin nicht, nachweisbar war. Die pathologisch-anatomische Diagnose (Ghon) lautete: Auffallende Kleinheit der Nebennieren, (Cirrhose), Pigmentierung der Haut sowie der Lippen- und Zungenschleimhaut, Atrophie der Leber und des Pankreas, Status lymphaticus, offenes Foramen ovale, Andeutung embryonaler Nierenlappung. Ein Adenom in der Schilddrüse.

Histologische Untersuchung der Hypophyse (E. J. Kraus): Ganz auffallend erscheint die große Armut an eosinophilen Zellen. Dieselben sind verschieden groß, meist auffallend klein und mit zahlreichen Hauptzellen innig vermengt, wobei sich zwischen diesen und den Eosinophilen überall fließende Übergänge nachweisen lassen. Die Kerne der Eosinophilen sind bald etwas größer und lichter, bald etwas kleiner und dunkler. In der Markschicht der unteren Hälfte finden sich Hauptzellen, sehr viele Übergangszellen und schwach granulierte Basophile. In der Mantelschicht, und zwar vorwiegend im mittleren Anteil (je weiter nach abwärts, desto mehr nach hinten vordringend) ungemein zahlreiche, verschieden große adenomartige Zellhyperplasien von rundlicher Form, die sich gegeneinander mehr oder weniger gut abgrenzen und von denen namentlich die größeren eine bindegewebige, wenngleich nicht immer vollständige Kapsel besitzen. Sie setzen sich meist aus drei verschiedenen Zellformen zusammen und imponieren, namentlich durch ihr spärliches Stroma, das auffallend lockere Gefüge und ihren pseudopapillären Bau. In einem kleineren Teil dieser an regenerierte Pseudoacini der Leber erinnernden Hyperplasien finden sich annähernd normale Hauptzellen, Übergangszellen und schwächer granulierte Basophile; in der Mehrzahl aber fallen die Zellen durch ihre Kleinheit und unregelmäßige Form auf, wobei namentlich die Basophilen oft eigentümlich eckig oder sehr schmal erscheinen; auch ist die Körnelung der letzteren eine nur recht mangelhafte. Die Kerne dieser so veränderten Zellformen sind zum größten Teile unregelmäßig geschrumpft und sehr dunkel. Normale reife Basophile erscheinen nur da und dort in der Markschicht nachweisbar, der Gehalt an mangelhaft gekörnten und durch Form und Größe abnormen Basophilien aber durchaus nicht gering. In den seitlichen Anteilen der Mantelschicht begegnen wir einer größeren Menge entgranulierter Zellen basophiler Herkunft, die in eine beinahe zusammenfließende feinwabige Masse mit durchweg kleinen geschrumpften dunklen Kernen umgewandelt sind. Neben diesen entgranulierten Zellmassen finden sich in diesen Teilen der Mantelschicht nur noch verschieden große ungranulierte Zellen (wahrscheinlich Übergangszellen) und ganz zart granulierte Basophile. Das Zwischengewebe erscheint vielfach deutlich verdickt.

Gerbsäurefeste Zellen kaum nachweisbar, gerbsäurefeste Follikel spärlich. In der Markschicht recht wenig Cystenkolloid.

Hinterlappen: Basophile Wucherungen sehr reichlich, nur zum geringsten Teil durch Kleinheit, Form und schwache Körnelung ihrer Elemente von der Norm abweichend. Pigment recht reichlich. An der Grenze des Vorder- und Hinterlappens mehrere verschieden große Ansammlungen lymphatischen Gewebes.

In einem jüngst untersuchten und inzwischen zur Publikation eingesandten Fall von Nanosomie bei einem 27jährigen weiblichen Idioten, der bis kurz vor dem Exitus an cerebraler Fettsucht litt, fand sich bei hochgradiger, höchstwahrscheinlich angeborener Kleinheit (Hypoplasie) der Neurohypophyse eine ganz besonders große Verarmung des Vorderlappens an eosinophilen Zellen, die nebenbei auch noch vielfach durch ihre Kleinheit und Dürftigkeit auffallend waren. Zucker war bei der Patientin nie nachgewiesen worden.

Eine recht geringe Menge normaler Eosinophiler, dagegen reichlich normale Hauptzellen und kleine, zart acidophile aufgefaserete, gegenüber einander oft nicht gut abgrenzbare Eosinophile zeigte ein 26a♂ mit chronischer Leukämie. In dieser Hypophyse, die 0,67 g schwer war, waren die Basophilen ungemein reichlich, vielfach in Körnerelimination, ebenso reichlich Entgranulierte basophile Genese und Hauptzellen, die aus den entgranulierten Zellen entstanden waren und meist pyknotische Kerne hatten. In der Markschicht eine große (9 : 3 mm messende) mit gerbsäurefestem Kolloid gefüllte Cyste. Gerbsäurefeste Zellen recht reichlich. Im Hinterlappen wenig basophile Wucherungen und wenig Pigment. (In diesem Falle ist Diabetes nicht ausgeschlossen.)

Ein weiterer Fall, der ähnliche Veränderungen in der Hypophyse aufwies, war folgender. Ein 39a♂ mit progressiver Paralyse und Lungengangrän. Die Eosinophilen in ganz auffallend geringer Menge, jedoch von normalem Aussehen. Zwischen ihnen außer vielen Hauptzellen zahlreiche Übergangszellen, wobei sich zwischen letzteren und den Eosinophilen fließende Übergänge nachweisen lassen. Basophile ziemlich reichlich. Nicht nur in den Seitenteilen zwischen den Eosinophilen, sondern allenthalben, namentlich in der Mantelschicht, sehr viele Übergangszellen verschiedener Größe und Hauptzellen. (Es handelt sich hier um die seinerzeit von mir beschriebene Veränderung der Hypophyse bei progressiver Paralyse.) Basophile Wucherungen ganz auffallend reichlich, Pigment im allgemeinen nicht reichlich. (Diabetes erscheint ausgeschlossen.)

Eine starke, wenngleich nicht hochgradige Verminderung der eosinophilen Zellen zeigten 2 Fälle: Ein 44a♂ mit einem Neurom im Rückenmark, Atrophie des Gehirns und einer ausgedehnten Strangdegeneration im Rückenmark, der wegen Lues mit Salvarsan behandelt

worden war und an Morphinismus litt. Hypophyse 0,63 g schwer. Die Eosinophilen auffallend weniger als normal, meist mit geschrumpften, eckigen Kernen, vielfach in Entgranulierung. Die Basophilen ungemein reichlich. In der Mantelschicht große Mengen entgranulierter Zellen mit vorwiegend geschrumpften, eckigen, meist dunklen Kernen. Hauptzellen nicht reichlich. Gerbsäurefeste Zellen wenig. In der Markschicht wenig, meist gerbsäurefestes Kolloid. Im Hinterlappen ziemlich reichlich basophile Wucherungen, Pigment wenig reichlich. In diesem Falle erscheint das Tertium comparationis, die geringe Zahl der Eosinophilen, im übrigen hat das Bild dieser Hypophyse mit der diabetischen Hypophyse keine Ähnlichkeit.

An diese erinnert eher die Hypophyse eines 45a♂ mit eitrig-fibrinöser Peritonitis nach Phlegmone des retroperitonealen Gewebes. Gewicht 0,63 g. Die Eosinophilen an Zahl stark herabgesetzt, vielfach schüttter und recht klein, oft mit zerfasertem Protoplasma und von Hauptzellen und Entgranulierten durchsetzt. Die Basophilen sehr reichlich, vielfach in Körnerelimination. Basophile im Hinterlappen auffallend reichlich. Pigment sehr reichlich. Wenig Kolloid in der Markschicht. (Diabetes erscheint ausgeschlossen.)

Deutlich, wenngleich nicht stark vermindert, waren die Eosinophilen in ungefähr 18 Fällen von hundert. Unter diesen 18 Fällen befinden sich Fälle, die außer der herabgesetzten Eosinophilenzahl nicht selten auch zum Teil recht kleine Eosinophile aufweisen oder etwas schüttiger gebaut sind, als es der Norm entspricht. In keinem dieser Fälle erscheint aber das histologische Bild der Hypophyse verdächtig auf Diabetes. Verminderung der eosinophilen Zellen finden wir häufig im höheren Alter, woselbst diese durch erhöhte Körnerelimination bedingt erscheint. So befinden sich unter den 18 genannten Fällen nur 6 im Alter von 33 bis 56 Jahren und 12 im Alter von 60 bis 86 Jahren. Die ältesten 7 Fälle (68 bis 86 Jahre) zeigten durchweg vermehrte Entgranulierung eosinophiler Zellen.

Unter diesen 18 Fällen befand sich auch ein Fall von Morbus Addisoni bei einem 36a♂, bedingt durch totale Zerstörung beider Nebennieren durch käsige Tuberkulose. Hypophyse 0,68 g schwer. Die Eosinophilen an Zahl etwas herabgesetzt, zwischen ihnen, im allgemeinen gleichmäßig verteilt, sehr reichlich Entgranulierte, zum größten Teil eosinophilen Ursprungs und ziemlich viele Hauptzellen. Die meisten Eosinophilen klein, vielfach mit zerfasertem Zelleib, mit den Hauptzellen innig vermischt, mit fließenden Übergängen von diesen zu jenen. Reife Basophile in geringer Menge, viele Basophile in Körnerelimination. In der Mantelschicht ungemein große Mengen entgranulierter Basophiler, ein Teil hiervon mit pyknotischen Kernen. In der Markschicht eine mächtige Cyste von 11:4,5 mm, das Kolloid vorwiegend gerb-

säurefest. Die benachbarten Partien des Vorderlappens sichtlich komprimiert. Basophile Wucherungen im Hinterlappen sehr spärlich, Pigment mäßig reichlich.

Zum Teil auffallend klein und oft schwach acidophil fand ich unter den 18 Fällen die Eosinophilen bei einem 42a♂ mit Mesaortitis luetica. Reichlich Eosinophile, vielfach aber auffallend klein, schwach acidophil, mit zahlreichen Übergängen von Hauptzellen zu kleinen Eosinophilen fanden sich bei einer 62a♀ mit Tabes dorsalis, Atrophie des Gehirns bei allgemeiner Atrophie, chronischer Nephritis und chronischer Tuberkulose der Lungen und des Darms.

Das so häufig beobachtete Vorkommen pyknotischer Kerne in der diabetisch veränderten Hypophyse, namentlich in den eosinophilen Zellen, kann an und für sich keineswegs als spezifisch für den Diabetes bezeichnet werden, da sich derartige Kernveränderungen bei vielen anderen Krankheitszuständen nachweisen lassen, wie überhaupt die diabetische Veränderung der Hypophyse nicht durch die geringe Zahl der Eosinophilen oder durch die Kleinheit und Dürftigkeit derselben oder den lockeren Bau usw. allein gekennzeichnet ist, sondern dadurch, daß alle die im Vorhergehenden ausführlich aufgezählten Veränderungen zusammen das histologische Bild der Hypophyse beherrschen. Aber nicht nur die Art der Veränderungen, sondern auch Grad und Ausdehnung derselben ist für den Diabetes bezeichnend. Geringe Grade oder nur stellenweises Auftreten der beschriebenen Veränderung können nicht als charakteristisch für Diabetes angesehen werden.

Bei der Frage der Spezifität dieser Veränderungen müssen wir uns vor allem klar darüber sein, welchem pathologisch-physiologischen Vorgang die histologischen Bilder in der diabetischen Hypophyse entsprechen. Das, was wir in erster Linie beim Diabetes in der Hypophyse gesehen haben, ist in erster Linie der Ausdruck mangelnder Anbildung eosinophiler Zellen, der Ausdruck des Unvermögens der Hypophyse, die genannte Zellart in normaler Menge und Qualität zu produzieren, so daß wir anstatt der reifen eosinophilen Zellen eine mehr oder weniger große Zahl von Hauptzellen, die ja die Matrix für beide chromophilen Zellarten darstellen, neben wenigen jungen, nicht ausgereiften Eosinophilen in den normalerweise fast ausschließlich von reifen Eosinophilen eingenommenen Bezirken auftreten sehen. — Der aufgelockerte Bau des Parenchyms, der sich in den meisten Fällen in verschiedenem Grade nachweisen läßt, dürfte als die Folge der verminderten Zellproliferation anzusehen sein. Die vielfach so unregelmäßige Form der Eosinophilen und namentlich die Kernveränderungen sind wohl der Ausdruck eines degenerativen Vorgangs.

Auch das Auftreten fötaler Zellwucherungen in der diabetischen Hypophyse kann gleichfalls nicht als eine spezifisch diabetische Er-

scheinung angesehen werden, denn dieselben finden sich auch bei Nichtdiabetikern, wenngleich es sehr auffallend erscheint, daß von 10 jüngeren Diabetikern die Hälfte, von 13 älteren 3 die genannten Zellwucherungen aufwiesen, während von 100 darauf untersuchten Kontrollhypophysen bloß 2 denselben Befund boten, und zwar ein 33a♂ mit Typhus abdominalis und einigen Konstitutionsanomalien sowie eine 68a♀ mit allgemeiner Atherosklerose; das sind 2% bei Nichtdiabetikern gegenüber 34,3% bei Diabetikern. Unter 25 mit Tumoren behafteten Hypophysen, die ich seinerzeit histologisch bearbeitet habe, fand sich ein Fall mit einer adenomartigen Hyperplasie aus fötalen Zellen bei einer 43a♀ mit Lungentuberkulose und ein Fall mit einem malignen fötalen Adenom bei einer 58a♀ mit einer Struma retrosternalis, mongoloidem Typus, abnorm kleiner Zirbeldrüse und kleinen Nebennieren.

Das so überaus häufige Vorkommen von Altersverdickung des Interstitiums mit oder ohne Atrophie des Parenchyms in den Hypophysen der II. Gruppe (Diabetiker von 46 Jahren aufwärts) veranlaßte mich, auch diesbezüglich eine Parallele mit anderen nichtdiabetischen Fällen zu ziehen, wobei ich feststellen konnte, daß von 39 Individuen (vom 46. Lebensjahr angefangen) bloß 8 Veränderungen in diesem Sinne aufwiesen. — Geringe Verdickung des Interstitiums der Marksschicht ohne nennenswerte Atrophie des Parenchyms zeigte ein 57a♂ mit Carcinom des Pylorus und allgemeiner Atrophie sowie eine 59a♀ mit allgemeiner Tuberkulose, Mesaortitis luetica und allgemeiner Atherosklerose. Ziemlich starke Verdickung des Interstitiums in der Mantelschicht und in den zentralen Partien des Vorderlappens mit Atrophie des Parenchyms zeigte ein 76a♂ mit allgemeiner Atherosklerose und Encephalomalacie. Verdickung des Interstitiums mit Atrophie des Parenchyms lediglich in den Seitenteilen der Mantelschicht, speziell in dem hinteren, an die Neurohypophyse angrenzenden Abschnitt zeigte ein 69a♂ mit progressiver Paralyse und allgemeiner Atherosklerose, eine gleichmäßige Verdickung und Quellung des Interstitiums mehr minder in allen Teilen des Vorderlappens eine 60a♀ mit substanziellem Emphysem und universeller Atherosklerose; den gleichen Befund, aber vornehmlich in der oberen Hälfte des Organs, ein 73a♂ mit Dysenterie und allgemeiner Atherosklerose. Mit Atrophie einhergehende Verdickung des interstitiellen Bindegewebes in den seitlichen und vorderen Abschnitten der Mantelschicht, namentlich in der vorhin beschriebenen Form eines keilförmigen, median gelegenen Bezirkes im oberen Viertel des Vorderlappens, zeigten zwei Frauen von 71 bzw. 79 Jahren, von denen die letztgenannte außerdem noch eine Verbreiterung des Interstitiums in der Nachbarschaft der Hauptgefäße des Vorderlappens aufwies. Wenn wir die Häufigkeit dieser Befunde

bei Diabetikern und Nichtdiabetikern verglichen, so ergibt sich, daß 69,2% der von mir untersuchten Diabetiker von 46 bis 77 Jahren die eben erörterten Altersveränderungen aufwiesen, während die vergleichende Untersuchung bei gleichaltrigen Individuen mit anderen Erkrankungen bloß 21% ergab.

Es erübrigt nur noch, einiges über das Vorkommen der im vorigen beschriebenen atrophischen Herde in der Mantelschicht einiger diabetischer Hypophysen zu erwähnen. Die genannten Herde habe ich beim Diabetes mellitus in 17,3%, zum Teil multipel und von ziemlicher Ausdehnung beobachtet, bei Nichtdiabetikern jedoch unter den 100 systematisch durchuntersuchten Hypophysen lediglich in 3 Fällen und nur von geringer Ausdehnung; so bei einem 42a♂ mit Mesaortitis luetica und 61a♂ mit einem Carcinom der Prostata und allgemeiner Atherosklerose und einem 59a♀ mit Carcinom des Pankreas. In allen Fällen fand sich in der Mantelschicht, und zwar vorwiegend in den seitlichen Teilen, ein bzw. zwei atrophische Herde von Streifenform, im letzten Fall von unregelmäßig strahliger Form unterhalb der Kapsel, mit dieser mehr oder weniger parallel laufend und in einem Fall durch einen ganz schmalen Streifen erhaltenen Parenchyms von dieser getrennt. Der 42a♂ zeigte außerdem einen kaum hanfkorngroßen, nicht ganz scharf begrenzten atrophischen Herd mit spärlichen Zellresten zwischen dem rechten Hauptgefäß und dem seitlichen Anteil der Mantelschicht, der 61a♂ einen kleineren solchen Herd gleichfalls rechts etwas weiter gegen die Mitte und zugleich weiter gegen die Hinterlappengrenze. Es stehen somit der Prozentzahl von 3 bei Nichtdiabetikern 17,4% bei Diabetikern entgegen.

Wenn wir uns nach dem bisher Gesagten die Frage vorlegen, ob die beschriebenen Veränderungen in der Hypophyse bei Diabetes mellitus für diese Erkrankung als spezifisch anzusehen sind, so sei daran erinnert, daß die charakteristischen Veränderungen des eosinophilen Apparates nicht bei sämtlichen Diabetikern vorkommen; nach meinen Untersuchungen bei allen jüngeren Diabetikern (der älteste von ihnen zählte 41a) und nur bei zwei Diabetikern aus der II. Gruppe, welche die älteren Menschen und Greise umfaßt. Diese Veränderungen sind ungemein charakteristisch und gestatten dem geübten Untersucher mit ziemlicher Leichtigkeit die Feststellung, daß hier eine mangelnde Anbildung eosinophiler Zellen vorliegt, zu der noch in den meisten Fällen degenerative Veränderungen, die sich an Zelleib und Zellkern manifestieren, hinzutreten. Die mangelnde Anbildung eosinophiler Zellen können wir nun freilich nicht als unbedingt spezifisch für den Diabetes mellitus ansehen, da diese, wie meine Kontrolluntersuchungen gezeigt haben, vereinzelt auch bei anderen Krankheitszuständen in fast analoger Weise, wenngleich meist nicht in so hohem Grade gefunden wurden.

Immerhin können wir von einer diabetischen Veränderung der Hypophyse mit Recht sprechen, namentlich wenn wir uns die häufige Kombination der eben genannten Veränderungen mit den übrigen abnormen Befunden in den Hypophysen der Diabetiker vor Augen halten. Ich erinnere an die schlanken, hohen, cylindrischen und paliadenförmig angeordneten Eosinophilen, an die „fötalen“ Zellwucherungen und die eigenartigen atrophischen Herde in der Mantelschicht. Ich möchte die Frage nach der Spezifität all dieser Veränderungen resp. die Frage: Gibt es eine spezifische „Diabetes-Hypophyse“ bejahen, und zwar unbedingt für die Fälle mit mangelnder Anbildung eosinophiler Zellen plus degenerativen Veränderungen, jedoch nur bedingt für die Fälle, wo die degenerative Komponente und der auffallend lockere Bau fehlt und lediglich die Verminderung der Eosinophilen vorliegt. Wie charakteristisch unter Umständen die Veränderungen in der Hypophyse jugendlicher Diabetiker sind, beweist nachstehendes Vorkommnis. Kurz vor Abschluß meiner Arbeit fand ich einem von mir verfaßten histologischen Befund über die Hypophyse eines 20a^o vom Januar 1914, aus einer Zeit, in der mir Hypophysenveränderungen bei Diabetes mellitus unbekannt waren. Die Präparate selber waren nicht mehr auffindbar. Ich stellte aus dem im vorigen an dritter Stelle zitierten, leider nur sehr kurzen Befund die Diagnose auf Diabetes mellitus. Im Sektionsprotokoll fand ich jedoch keinen Anhaltspunkt für Diabetes. Erst die Krankengeschichte, die ich mir kommen ließ, bestätigte meine Diagnose, da in der Tat im Harn des sterbend eingebrochenen und bald darauf an einer Hirnblutung infolge Ruptur eines Aneurysmas verschiedenen Mannes Zucker, Aceton und Acetessigsäure gefunden worden war. In der Tat erscheint das histologische Bild der Hypophyse beim Diabetes mellitus jüngerer Menschen derart prägnant und elektiv, daß man namentlich bei Vorhandensein mehrerer der oben beschriebenen Veränderungen die Diagnose auf Diabetes mellitus mit ziemlicher Sicherheit stellen kann, so daß dem pathologischen Anatomen durch den histologischen Befund der meist deutlich verkleinerten Hypophyse ein diagnostisch wertvolles Mittel an die Hand gegeben erscheint.

Was in dem eben erwähnten Falle einer besonderen Aufklärung bedarf, ist die Frage, ob wir es hier mit einem gewöhnlichen Diabetes mellitus und einer akzidentellen Gehirnblutung zu tun haben oder ob es sich hier um einen der seltenen Fälle von transitorischer Glykosurie, wie sie nach Commotio cerebri, Gehirnverletzungen und Gehirnblutungen usw. vorkommen, handelt. Wie ich der freundlichen Mitteilung des Herrn Prof. Schmidt entnehmen konnte, wurde der Fall, über den später Prof. Schmidt im Verein deutscher Ärzte in Prag berichtete, auf der Klinik in dem letzterwähnten Sinne gedeutet und der Befund von Aceton und Acetessigsäure im Harn als intestinal

bedingt anzusehen. Für eine derartige Auffassung sprach auch die Anamnese, der zufolge der Patient früher stets gesund gewesen sein soll. Auch das Fehlen der diabetischen Degeneration der Nieren bei der Sektion sprach eher gegen einen, namentlich länger dauernden Diabetes mellitus. (Das Pankreas wog 95 g, wurde aber histologisch leider nicht untersucht.) Andererseits zeigte die Hypophyse die spezifische, diabetische Veränderung, von der man sich schwer vorstellen kann, daß sie sich in den wenigen Tagen, die das Individuum mit seiner Hirnblutung gelebt hat, entwickelt haben konnte, wobei jedoch bemerk sei, daß der Kranke, wie aus der Anamnese hervorgeht, in den letzten 7 Wochen vor dem Tode wiederholt an Anfällen von heftigen Kopfschmerzen mit Erbrechen, die wohl cerebraler Natur gewesen sein dürften, litt. Meine Auffassung dieses Falles geht dahin, daß das betreffende Individuum, wie sich v. Noorden ausdrückt, „ein verkappter Zukunftsdiabetiker“ war mit verminderter Funktionsbreite des Pankreas, bei dem sich die Hypophyse vielleicht schon vor der Gehirnblutung im Sinen einer regulatorischen Funktionsverminderung der eosinophilen Zellen verändert hatte. Die durch die Blutung zustande gekommene Erregung des Nervensystems dürfte dann bei schon vorhandener Minderwertigkeit des Pankreas die Glykosurie resp. den Diabetes mellitus ausgelöst haben. Immerhin ist es nicht ausgeschlossen, daß doch ein gewöhnlicher Diabetes mellitus im Beginn vorgelegen war, womit namentlich der Befund von Aceton und Acetessigsäure gut übereinstimmen würde, doch fehlt dafür der Beweis, da das Pankreas histologisch nicht untersucht worden war. Wie immer wir den Fall auffassen mögen, eine jede Auffassung steht mit meiner Anschauung über Wesen und Bedeutung der diabetischen Hypophysenveränderung im Einklang, denn bei einer jeden Glycosurie handelt es sich letzten Endes um das gleiche: um das Übergewicht der die Zuckerbildung fördernden Hormone der Nebennieren und der Schilddrüse über das hemmende Hormon des Pankreas, wobei die Funktionsverminderung der eosinophilen Zellen der Hypophyse einen regulatorischen, den Inselapparat des Pankreas entlastenden Vorgang darstellen dürfte.

Was die Hypophysenbefunde bei älteren Diabetikern anbelangt, so ist nicht zu leugnen, daß sich hier Verdickung des Interstitiums und Atrophie des Parenchyms besonders häufig finden, viel häufiger als bei Nichtdiabetikern in dem gleichen Alter. Hier dürfte wohl in der Atherosklerose die gemeinsame Ursache für die Veränderungen im Pankreas und der Hypophyse zu suchen sein. Elektiv oder irgendwie bezeichnend für das diabetische Leiden sind diese Altersveränderungen, wenngleich sie beim Diabetes gehäuft vorzukommen scheinen, nicht.

Es sei nur noch erwähnt, daß besondere Beziehungen zwischen der diabetischen Veränderung der Hypophyse und der Art der Insel-

erkrankung nicht festgestellt werden konnten, wenngleich zugegeben werden muß, daß in der Reihe von Fällen das Pankreas nicht untersucht worden war. Meist fand ich die diabetische Veränderung der Hypophyse bei dem primären, elektiven Inselleiden, wie es Weichselbaum beschrieben hat.

Schwieriger als die Deutung des histologischen Bildes der Hypophyse beim Diabetes mellitus erscheint mir die Beantwortung der Frage nach der Ursache dieser Veränderungen. Wie im vorigen bereits ausgeführt wurde, entsprechen die Veränderungen am eosinophilen Zellapparat — wie aus den histologischen Bildern mit ziemlicher Sicherheit hervorgeht — einer mangelnden Anbildung der eosinophilen Zellen und dürfen somit als das histologische Substrat einer Hypofunktion derselben gelten. Da sich dieser zwar nur partielle, aber doch sehr bedeutende Ausfall eosinophiler Zellen bei sämtlichen jüngeren Diabetikern ausnahmslos und in einem oder dem anderen Falle auch bei älteren Diabetikern nachweisen ließ, so kann mit Sicherheit angenommen werden, daß diese Veränderungen in der Hypophyse mit dem diabetischen Leiden in Beziehung stehen, wobei in erster Linie die Frage zu beantworten ist, ob es sich hier um primäre oder sekundäre Veränderungen der Hypophyse handelt. Daß die diabetische Veränderung der Hypophyse einen primären, für den Diabetes ursächlichen Prozeß darstellt, kann von vornherein ausgeschlossen werden, denn seit den großzügigen Untersuchungen von Weichselbaum und von Heiberg wissen wir, daß die Ursache des Diabetes mellitus im Pankreas, und zwar in einer Insuffizienz des Inselapparates gelegen ist. Und in der Tat war auch in allen von mir untersuchten Fällen das Pankreas nicht nur anatomisch, sondern mit Ausnahme eines einzigen Falles (Fall 6), auf den ich noch weiter unten zurückkommen werde, auch histologisch mehr minder schwer verändert, während die Hypophyse nur ungefähr in der Hälfte der Fälle „spezifisch“ erkrankt war. Es liegt somit kein Grund vor, beim Diabetes mellitus an der primären Natur der Pankreasveränderungen gegenüber den Veränderungen in der Hypophyse zu zweifeln. Es bleibt ferner zu entscheiden, ob die Veränderungen in der Hypophyse sekundärer Natur sind oder eine dem Pankreasleiden koordinierte Erkrankung der Hypophyse darstellen. Es erschien von vornherein als wahrscheinlich, daß die gefundenen Veränderungen in der Hypophyse eine Folge des Inselleidens sein dürften, da bei dem innigen Wechselspiel der endokrinen Drüsen ein, wenn auch nur partieller Ausfall eines Organs abnorme Zustände in einem oder selbst mehreren anderen Organen des endokrinen Systems hervorrufen dürfte. Und so war auch die Vermutung naheliegend, daß dem Organ oder einer Zellart desselben, die beim Diabetes mellitus sekundär erkrankt befunden wird, eine wesentliche Rolle im Zucker-

stoffwechsel zukommen müsse. Und in der Tat geht aus zahlreichen Stoffwechselversuchen beim Menschen und aus dem Tierexperiment mit ziemlicher Sicherheit hervor, daß der eosinophile Zellapparat resp. die Hypophyse überhaupt einen wesentlichen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausübt. So fanden sowohl nach totaler als auch partieller Hypophysektomie Goelsch, Cushing und Jacobson eine starke Erhöhung der Assimilationsgrenze für Kohlenhydrate, und bei einem Tier, dem vorerst ein Teil des Pankreas exstirpiert worden war, begann schon eine Woche nach der Exstirpation der Hypophyse eine Erhöhung der Zuckertoleranz, wobei das Körpergewicht des Tieres gewaltig zunahm. Die große Zuckertoleranz konnte durch subcutane Injektion von Hinterlappenextrakt bis zur Norm zurückgeführt werden, während die gleiche Dosis von Vorderlappenextrakt weniger wirksam erschien. Aschner fand bei Hunden eine Herabsetzung der Adrenalinglykosurie nach Exstirpation der Hypophyse. Stoffwechseluntersuchungen bei der Dystrophia adiposogenitalis haben ergeben, daß die Zuckertoleranz bei dieser Erkrankung stark erhöht ist (v. Noorden, Cushing, Falta usw.), wodurch in erster Linie der abnorme Fettansatz bedingt sein dürfte. Wir finden also bei der durch Hypofunktion der Hypophyse bedingten cerebralen Fettsucht beim Menschen die gleiche Veränderung des Zuckerstoffwechsels wie beim hypophyseopriven Versuchstier. Hypoglykämie bzw. Erhöhung der Kohlenhydrattoleranz fanden Forischbach und Severin in 3 Fällen von Hypophysentumor ohne Akromegalie oder dystrophische Störungen, in Fällen, in den ebenfalls eine verminderte Hypophysenfunktion angenommen werden darf. Leider ist es weder beim spontanen Funktionsausfall der Hypophyse beim Menschen noch bei dem artifiziell erzeugten Ausfall der Hypophysenfunktion beim Versuchstier möglich, zu entscheiden, welcher Bestandteil der Hypophyse es ist, dessen mangelnde Funktion zur Erhöhung der Kohlenhydrattoleranz führt. Was nun die eosinophilen Zellen anbelangt, die uns wegen ihrer Veränderung beim Diabetes mellitus vor allen anderen Elementen der Hypophyse am meisten interessieren, läßt sich weder ein isolierter Ausfall derselben künstlich hervorrufen, noch auch sind in der menschlichen Pathologie Erkrankungen, die speziell auf den Ausfall der eosinophilen Zellen mit Sicherheit zu beziehen sind, bekannt. Um so größeres Interesse dürfte daher ein Fall beanspruchen, den ich in allerjüngster Zeit publiziert habe. Es handelt sich um einen 27jährigen weiblichen Idioten mit Nanosomie und typischer, cerebraler Fettsucht bei einer höchstwahrscheinlich angeborenen hochgradigen Hypoplasie der Neurohypophyse und einer ganz enormen Verarmung des Vorderlappens an eosinophilen Zellen. Diese Beobachtung am Menschen dürfte der einzige Hinweis darauf sein, daß es speziell der eosinophile Zellapparat ist,

dessen Hypofunktion die Erhöhung der Kohlenhydrattoleranz und somit die hypophysäre Fettsucht verursacht. Leichter gelingt es, den Einfluß des eosinophilen Zellapparates auf den Zuckerstoffwechsel bei der Akromegalie zu beweisen, wo die ausschließliche Vermehrung der Eosinophilen durch Hyperplasie oder Adenombildung eine krankhafte Steigerung der Funktion zur Folge hat; und in der Tat ist bei der Akromegalie die Zuckertoleranz verringert, und in einer großen Zahl der Fälle kommt alimentäre Glykosurie und noch weit häufiger Diabetes mellitus vor (Borchardt, Falta, Forschbach und Severin usw.). Daß in vielen Fällen nach längerem Bestehen der Akromegalie, die Zuckertoleranz wieder steigt und sogar abnorm hohe Werte erreichen kann, beweist nichts gegen die Anschauung, daß die Hypofunktion des eosinophilen Zellapparates die Zuckertoleranz herabsetzt, denn regressive Veränderungen, wie sie in Tumoren so häufig zu sehen sind, oder eine später einsetzende maligne Entartung, bei der es zum Auftreten unreifer undifferenzierter Elemente kommt, kann die Funktionssteigerung und hiermit die Hyperglykämie oder Glykosurie, wenigstens soweit es der Zustand des Pankreas gestattet, beseitigen, ohne daß sich die weit stabileren anatomischen Veränderungen beim Akromegalen dadurch zurückzubilden brauchen. Daß Injektion von Hypophysenextrakt (Cushing, Borchardt) gleichfalls Glykosurie erzeugen kann, ist ein Beweis mehr für die vorhin wiederholt geäußerte Ansicht.

Wie läßt sich nun die von mir gemachte Beobachtung, daß bei jüngeren Diabetikern konstant eine ganz auffallende Reduktion des eosinophilen Zellapparates der Hypophyse (gelegentlich ist die zahlenmäßige Verminderung der eosinophilen Zellen weniger hervorstechend als die ganz bedeutende Kleinheit der einzelnen Zellen) vorkommt, mit meiner Anschauung in Einklang bringen, daß es speziell die Eosinophilen sind, deren jeweiliger Zustand für die Zuckertoleranz des Individuums mitbestimmend ist?

Wir wissen auf Grund einwandfreier Untersuchungen (Weichselbaum, Heiberg), daß beim Diabetes mellitus stets krankhafte Veränderungen des Inselapparates in Pankreas vorhanden sind, Veränderungen, die wir als Ursache desselben anzusehen haben. Infolge der Insuffizienz der Pankreasinseln geht der die Zuckerbildung hemmende Einfluß des Pankreas in verschieden hohem Maße verloren, es kommt zur Glykosurie bzw. zum Diabetes mellitus. Automatisch hält meiner Vorstellung nach die am Zuckerstoffwechsel erwiesenermaßen mitbeteiligte Hypophyse mit der Bildung eosinophiler Zellen, die ich als die eigentlichen Träger der den Zuckerstoffwechsel regulierenden Funktion der Hypophyse anzusehen geneigt bin, zurück und wir sehen dementsprechend in der Hypophyse anstatt der normalerweise so reichlichen, reifen Eosinophilen vorwiegend Hauptzellen und neben

wenigen reifen Eosinophilen meist nur geringe Mengen kleiner und oft noch nicht ganz scharf begrenzter und schwächer granulierter, neugebildeter, eosinophiler Zellen, wobei das Organ infolge der mangelnden Zellproliferation bei verringertem Gewicht vielfach ein sehr lockeres Gefüge erhält. Der in einigen Fällen nebenbei beobachtete Vorgang gesteigerter Körnerelimination eosinophiler Zellen dürfte gleichfalls der Funktionseinschränkung dieser Zellart dienen. Daß wir die Körnerelimination der Eosinophilen als Ausdruck dieser Funktionseinschränkung beim Diabetes nicht öfter und in größerem Umfang sehen, hat wohl seinen Grund darin, daß wir die Hypophyse meist erst nach längerem Bestand des diabetischen Leidens zu Gesicht bekommen in einem Stadium, in dem das Gros der reifen eosinophilen Zellen bereits geschwunden ist und ihr Ersatz jetzt nur noch durch junge unreife Elemente und in geringer Menge erfolgt. Infolge der durch die Reduzierung des Bestandes bedingten Funktionseinschränkung der eosinophilen Zellen wird die Zuckertoleranz des Organismus erhöht und der erkrankte Inselapparat entlastet. Es dürfte sich demnach um einen Vorgang von regulatorischem Charakter handeln, der mit unserer Anschauung über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion gut in Einklang zu bringen ist und der eine Art Selbstschutz des Organismus darstellt. Auf die Einwendung, daß ein solcher Vorgang zwecklos sein dürfte, da ja alle diese Fälle trotz des dem Schutze des Organismus dienenden Eingreifens der Hypophyse ihrem Diabetes erlegen sind, möchte ich entgegnen, daß die durch die Erkrankung der Langerhansschen Zellinseln verursachte Insuffizienz des Pankreas selbstredend nur bis zu einem gewissen Grade durch das Eingreifen der Hypophyse wettgemacht werden dürfte und daß wir ein erfolgreiches Eingreifen in solchen Fällen annehmen dürfen, wo die gleichen Hypophysenveränderungen bei Erkrankungen des Pankreas bzw. des Inselapparates, aber ohne Diabetes nachweisbar sind, wie ich gleich weiter unten des näheren ausführen will. Das Auftreten von Glykosurie oder Diabetes dürfte demnach bei einer Erkrankung des Inselapparates als das klinisch erkennbare Zeichen dafür angesehen werden, daß es der Hypophyse nicht gelungen ist, den Ausfall des die Zuckerbildung hemmenden Inselapparates durch Erhöhung der Kohlenhydrattoleranz zu paralysieren. Als Beispiel für ein erfolgreiches Eingreifen der Hypophyse bei einem Individuum mit histologisch nachweisbarer Inselschädigung, aber ohne eine manifeste Störung des Kohlenhydratstoffwechsels sei der weiter unten ausführlicher beschriebene Fall erwähnt, wo sich bei einem 47 a ♂ ohne Glykosurie oder Diabetes bei Cirrhose des Pankreas und eitriger abszedierender Pankreatitis und Carcinom im Kopfteil Veränderungen in der Hypophyse fanden, die dem Bilde der Hypophyse bei Diabetes mellitus (ohne die beschriebenen degenera-

tiven Zellveränderungen wie in den Fällen 7 und 10) vollkommen gleichen. Ob in den wenigen, im vorigen zitierten Fällen ohne Diabetes, aber mit analogen Veränderungen in der Hypophyse diese nicht gleichfalls durch eine Schädigung des Inselapparates bedingt waren, lässt sich nicht mehr entscheiden, da eine Untersuchung des Pankreas nicht vorgenommen worden war.

Um mich zu überzeugen, bei welchem Grad der Pankreasschädigung die Hypophyse mit der histologisch erkennbaren Entlastung des Inselapparates einsetzt, habe ich folgende Fälle von Erkrankungen des Pankreas ohne Diabetes mellitus untersucht:

1. 45a ♂ mit Cholelithiasis und Pancreatitis haemorrhagica. Das Pankreas entsprechend groß, von dem Prozeß nur zum geringen Teil ergriffen, größtenteils unverändert. Hypophyse 14 : 12 : 7 mm, 0,75 g schwer. Die Eosinophilen entsprechend reichlich, darunter sehr viele Entgranulierte eosinophiler Natur. Wenig reife Basophile, große Mengen von Basophilen in Körnerelimination und völlig entgranulierte Basophile. Wenig Haupt- und Übergangszellen. Basophile im Hinterlappen ziemlich reichlich, Pigment wenig.

2. 77a ♀ mit fibrinös-eitriger Leptomeningitis und Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße. Das Pankreas vergrößert und sehr derb. Histologisch chronische, interstitielle Pankreatitis mit geringer Bindegewebswucherung und mäßiger Lipomatose. Inseln an Zahl entsprechend, ohne Veränderungen. Hypophyse 15,5 : 11 : 6,5 mm, 0,6 g schwer. Die Eosinophilen recht reichlich, mit normalen Kernen. Die Basophilen reichlich, namentlich in den vorderen Abschnitten der Mantelschicht. Dasselbe viele Hauptzellen, weit weniger Basophile in Körnerelimination. Das Interstitium in der Mantelschicht sowohl seitlich als auch vorne in verschiedenem Grade verdickt, das Parenchym innerhalb der verdickten Bindegewebsmaschen mehr minder atrophisch. Auch das Interstitium in den eosinophilen seitlichen Bezirken vielfach leicht gequollen und schlecht färbbar.

3. 59a ♂ mit einem etwa walnußgroßen Carcinom im Kopf des Pankreas mit Verschluß der Plica vateri und allgemeinem Ikterus. Hypophyse 15 : 10 : 7 mm, 0,49 g schwer. Die Eosinophilen recht reichlich, oft sehr klein. Die Basophilen nicht sehr reichlich. In der Mantelschicht sehr viele Hauptzellen und ziemlich häufig kleine Übergangszellen und nur stellenweise sehr viele in Körnerelimination begriffene Basophile. In der Mantelschicht ein kleiner unregelmäßig strahliger atrophischer Herd mit spärlichen Zellschatten. Im Hinterlappen wenig basophile Wucherungen und ziemlich reichlich Pigment.

4. 47a ♂ mit einem über faustgroßen verjauchten Carcinom des Pankreaskopfes und diffuser, jauchiger Peritonitis, Mesaortitis luetica und allgemeiner Atherosklerose. Körper und Schweif ist in einer Ausdehnung von 12 zu 3 resp. 3,5 cm wohl erhalten und ohne Besonderheiten. Die Inseln sind reichlich, vielfach (anscheinend vikariierend) vergrößert. Hypophyse 14,5 : 12,5 : 6,5 mm, 0,65 g schwer. Die Eosinophilen reichlich ohne Besonderheiten, Basophile ziemlich reichlich, Hauptzellen desgleichen. Im vorderen Abschnitt der Mantelschicht ein kaum hanfkorngrößer, ungefähr dreieckiger, nekrotisch-hämorrhagischer Herd knapp unterhalb der Kapsel, jedoch von dieser durch einen ganz schmalen Streifen erhaltenen Parenchyms getrennt.

5. 74a ♀ mit einem scirrhösen Carcinom des Pankreas bei Atrophie und Lipomatose desselben, mit universeller Atherosklerose, mächtiger, dreilappiger Struma mit kolloider und hyaliner Degeneration. Im Korpus des Pankreas ein hühnereigroßer Scirrus, vom Caput ein pflaumengroßes Stück erhalten, die

Cauda 7: 2 cm, schlaff und wie das Caput von Fettgewebe infiltriert. Histologisch: Im Caput neben starker interlobulärer und geringer intralobulärer Fettgewebswucherung deutliche Verdickung des intralobulären Bindegewebes; die Inseln intakt. Im Korpus ein scirrhöses Adenocarcinom. In der Kauda wehen der Lipomatose chronische inter- und intralobuläre Pankreatitis mit starker Bindegewebswucherung, die sich stellenweise als ausgedehnte Schwielenbildung darstellt, und massenhafter Neubildung Langerhansscher Inseln und Vermehrung und Dilatation der Ausführungsgänge. Hypophyse 18 : 14 : 4,5 cm, 0,65 g schwer. Die Eosinophilen mäßig reichlich, entsprechend groß, ohne Besonderheiten; daneben stellenweise, und zwar in den hinteren Abschnitten der Mantelschicht und in der Markschicht unmittelbar an der Hinterlappengrenze diffuse Massen entgranulierter Zellen eosinophiler Herkunft. Innerhalb der entgranulierten Zellmassen nicht selten dicht zusammengedrängte, vielfach geschrumpfte Zellkerne. Basophile sehr reichlich, Hauptzellen wenig reichlich. Das Interstitium in den obersten Partien des Vorderlappens im Bereich eines keilförmigen Bezirkes leicht verdickt mit gelockerten Hauptzellen in dem verdickten Maschenwerk.

6. 47a ♂¹⁾ mit Cirrhose des Pankreas und eitriger, zum Teil abszedierender Pankreatitis bei chronischem Ulcus pepticum duodeni und serös-eitriger Leptomeningitis der Großhirnkonvexität. Pankreas 11,8 cm lang, 5 resp. 4,5 cm breit, 82,5 g schwer. Kopf kleinapfelförmig, fibrös, mit einigen bis erbsengroßen Abszessen, ohne erkennbares Pankreasparenchym. Das übrige Pankreas von mäßig vielem Fettgewebe durchwachsen, etwas atrophisch und von zahlreichen bis über erbsengroßen Abszessen durchsetzt. Histologisch: Cirrhose des Pankreas mit mächtiger inter- und geringer intralobulärer Bindegewebswucherung, reichlicher kleinzelliger Infiltration, Atrophie des Parenchyms verschiedenen Grades und mäßiger Wucherung der Ausführungsgänge. Die Inseln zahlreich, ihr Epithel locker, teils wabig und in Zerfall befindlich, so namentlich im Kopf, teils — und zwar hauptsächlich in den übrigen Teilen — schmalleibig und dunkelkernig. Im Kopf ein junges, scirrhöses Plattenepithelcarcinom. In allen Teilen Vereiterung der Ausführungsgänge und diffuse, eitrige, stellenweise abszedierende Pankreatitis. Hypophyse 13 : 11 : 5 mm; 0,55 g schwer. Das histologische Bild gleicht vollkommen dem im Falle 7 und 10 von Diabetes mellitus bei einem 33 bzw. 41 jährigen Mann bis auf den Pigmentgehalt der Neurohypophyse, der hier im Gegensatz zu den genannten Fällen als reichlich zu bezeichnen ist.

Überblicken wir das Ergebnis der vergleichenden Untersuchungsreihe, so ergibt sich, daß bei dem 1. Fall mit akuter, hämorrhagischer Pankreatitis wegen des zu kurzen Krankheitsverlaufes eine Veränderung der Hypophyse nicht erwartet werden kann, ebenso wie im 2. Falle mit chronischer, interstitieller Pankreatitis, wo die Veränderungen zu gering sind und vor allem die Inseln intakt erscheinen. In den Fällen 3 und 4 handelt es sich um Carcinome, die sich lediglich auf den Kopf des Pankreas beschränken und den größeren Teil des Pankreas verschont lassen, so daß hier von einem praktisch bedeutsamen Ausfall der Inselfunktion kaum die Rede sein kann, zumal die Inseln, wie in dem einen Fall, vielfach vikariierende Hypertrophie zeigten. Es bleiben nun noch die beiden letzten Fälle, beide mit hochgradiger Reduktion und Alteration des Parenchyms durch Tumor, Cirrhose, Eiterung usw.

¹⁾ Der im vorigen bereits zitierte Fall ist der genaueren Beschreibung halber hier wiederholt.

Im Falle 6 finden sich in den stark atrofischen Azini die eben beschriebenen Inselveränderungen; in der Hypophyse analoge Veränderungen wie beim Diabetes mellitus. Der Fall 5 zeigt noch schwerere Veränderungen des Pankreas, die Inseln sind jedoch nicht nur intakt, sondern in dem fibrösen Kopfteil geradezu massenhaft neugebildet und durchweg mit intakten Epithelien. In der Hypophyse nichts von diabetischer Veränderung¹⁾.

Wir finden hiermit bei gewissen Fällen von Pankreaserkrankung ohne Diabetes insofern eine Bestätigung der oben geäußerten Ansicht, daß die regulatorische, den Inselapparat entlastende Funktion der eosinophilen Zellen der Hypophyse, als in der Tat auch bei recht schwerer Schädigung der Langerhansschen Inseln kein Diabetes aufzutreten braucht, wenn die Hypophyse zur Erhöhung der Kohlenhydrattoleranz das ihre tut. Daß bei Erkrankungen des Pankreas, wo ein Großteil der Inseln verschont geblieben ist oder wo eine starke Regeneration der Inseln stattgefunden hat, die Hypophyse keine spezifische Veränderung aufweist, erscheint begreiflich.

Noch schwieriger gestaltet sich die Frage, warum beim Diabetes mellitus älterer Menschen die charakteristischen Veränderungen in der Hypophyse meist fehlen. Ich möchte daran erinnern, daß neben Pankreas und Hypophyse zwei andere Organe mit innerer Sekretion, die Schilddrüse und die Nebennieren, am Zuckerstoffwechsel in hohem Maße beteiligt sind. Daß eine Steigerung der Schilddrüsenfunktion die Zuckertoleranz des Organismus herabsetzt und zur Glykosurie führen kann, ist von der Basedowschen Krankheit bekannt, ebenso, daß nach dem Gebrauch von Schilddrüsenpräparaten gelegentlich Glykosurie auftritt. Andererseits gelingt es in Fällen von Myxödem selbst nach Zufuhr großer Zuckermengen nicht, Glykosurie zu erzeugen, so wie auch bei Tieren nach Schilddrüsenexstirpation eine bedeutende Erhöhung der Kohlenhydrattoleranz erfolgt. Durch die ausführlichen Versuche von Eppinger, Falta und Rudinger dürfte es als bewiesen erscheinen, daß im Kohlenhydratstoffwechsel zwischen Pankreas einerseits, Schilddrüse und Nebennieren andererseits ein Antagonismus besteht, indem Schilddrüse und Pankreas sowie Pankreas und chromaffines System einander gegenseitig in ihrer Funktion hemmen, während Schilddrüse und chromaffines System einander gegenseitig fördern. Dabei soll die Hemmung intensiver sein als die Förderung. Da nun die Schilddrüse eine die Zuckerbildung steigernde Funktion besitzt, die nach den genannten Autoren in der Hemmung des Pankreas und Förderung des chromaffinen Systems beruht, so erscheint es mir auf Grund der Feststellung, daß beim Diabetes mellitus die Hypophyse mit einer

¹⁾ Daß auch hier das Alter wie beim Diabetes mellitus eine Rolle gespielt haben könnte, sei nicht übersehen.

Reduktion des eosinophilen Zellapparates, also mit einer Funktions einschränkung, reagiert, als recht wahrscheinlich, daß zwischen der Schilddrüse einerseits und der Hypophyse, und zwar speziell den eosinophilen Zellen andererseits ein Antagonismus besteht, der es erklärt macht, daß im Alter, wo die Schilddrüse so häufig durch regressiv veränderte Adenomknoten und namentlich bei kachektischen Zuständen, starker Atherosklerose, Marasmus usw. vielfach durch Atrophie geschädigt erscheint und dadurch von ihrer die Zuckerbildung fördernden Fähigkeit viel eingebüßt haben dürfte, die Hypophyse entlastet wird und (vielleicht infolge Wegfalls einer bestimmten Hemmung) eosinophile Zellen wiederum in entsprechender Zahl produziert. Und in der Tat zeigte die Schilddrüse bei 11 älteren Diabetikern ohne diabetische Veränderung der Hypophyse in 3 Fällen multiple Adenome, meist mit regressiven Veränderungen bei Atrophie der Schilddrüse und in 3 Fällen eine Struma nodosakolloides mit teilweiser Verkalkung. Zwei Altersdiabetiker mit diabetischen Veränderungen in der Hypophyse hatten eine makroskopisch normale Schilddrüse. Immerhin bleibt diese Erklärung vorläufig Hypothese. — Nach den Versuchen von Eppinger, Falta und Rudinger scheinen ja auch die Epithelkörperchen mit in den Kohlenhydratstoffwechsel einzugreifen, denn nach Exstirpation mehrerer Epithelkörperchen kann sich vorübergehend eine Störung desselben einstellen, und zwar in Form einer mehr oder weniger starken Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker. Auch die Epithelkörperchen erfahren im Alter gewisse Veränderungen; die Fettzellen werden reichlicher, die Zahl der Eosinophilen nimmt zu, auch sie werden im Alter atrophisch, und so wäre es denkbar, daß eine mit zunehmendem Alter eintretende Funktionsverminderung der Epithelkörperchen eine Entlastung der Hypophyse herbeizuführen imstande wäre. Was die Nebennieren anbelangt, die für die Kohlenhydratmobilisierung eine so große Bedeutung besitzen, wäre es gleichfalls denkbar, daß beim Diabetes der Alten eine durch das Alter oder die meist vorhandene Atherosklerose bedingte Hypofunktion des chromaffinen Systems zustande kommt, wodurch gleichfalls die Hypophyse entlastet und von der Aufgabe entbunden würde, durch die Funktions einschränkung der eosinophilen Zellen die Zuckertoleranz des Organismus zu steigern. Anscheinend im Widerspruch mit dieser Vorstellung stehen die Befunde der zwei im vorigen ausführlicher erwähnten Fälle von Morbus Addisoni, bei denen sich trotz der verminderten resp. fehlenden Nebennierenfunktion eine (namentlich in dem Fall von Nebennierencirrhose von Lucksch) ganz auffallende Verarmung der Hypophyse an eosinophilen Zellen feststellen ließ. Da genaue histologische Befunde von Hypophyse und Pankreas in einer größeren Zahl von Fällen mit Morbus Addisoni derzeit fehlen, läßt sich ein Grund

für dies anscheinend widersprechende Verhalten der Hypophyse nicht angeben. Es dürfte ja nach dem bisher Gesagten sehr viel auf den Zustand des Pankreas ankommen, und so wäre es auch denkbar, daß bei den zwei genannten Fällen eine Schädigung des Inselapparates vorgelegen und die Veränderung in der Hypophyse ausgelöst hat. Betont sei, daß in dem Falle von Lucksch mit Nebennierencirrhose das Pankreas im Protokoll als atrophisch bezeichnet wird (65 g bei 176 cm Körperlänge) und daß trotz postmortaler Veränderung des Pankreas eine Verminderung der Inseln zu konstatieren war.

In letzter Zeit wurde vielfach darauf hingewiesen, daß die Ansicht, der zufolge allen Fällen von Diabetes mellitus eine Erkrankung des Pankreas zugrunde liegt, nicht befriedigend ist. So spricht Falta auf Grund seiner Untersuchungen beim Menschen und Tier von mehreren diabetogenen Organen, und Brugsch teilt die Glykosurien ein in einen insulären Typ, einen hypophysären Typ und einen Typ, der durch Mischung beider Formen entsteht. — Ich glaube nicht, daß wir von der Anschauung Weichselbaums und Heibergs, daß bei einem jeden Fall von Diabetes mellitus eine zumindest quantitative Schädigung der Langerhanschen Inseln vorliegt, abzugehen brauchen. Trotz Festhaltens an dieser Anschauung glaube ich, daß es in allen Fällen von Diabetes oder Glykosurie bei genauerster Untersuchung aller endokrinen Drüsen gelingen müßte, eine zwanglose, dem jeweiligen histologischen Bilde der einzelnen endokrinen Drüsen entsprechende Erklärung für das Zustandekommen der Erkrankung abzugeben. Solange das Pankreas normal ist, wird weder die Steigerung der Schilddrüsenfunktion noch eine eventuelle Steigerung der Nebennierenfunktion Glykosurie oder Diabetes zu erzeugen vermögen. Eine bestimmte Funktionsbreite wird es dem Pankreas ermöglichen, auch eine stärkere Belastung seiner Inseln auszuhalten und mit seinen, die Zuckerbildung hemmenden Hormonen der Hyperfunktion der genannten antagonistischen Drüsen erfolgreich entgegenzuwirken. Nimmt aber die Funktionsbreite des Pankreas ab, dadurch, daß ein Teil der Inseln erkrankt oder ausfällt, dann können die im Zuckerstoffwechsel antagonistisch wirkenden Organe (Schilddrüse, chromaffines System) die Oberhand über den geschädigten Inselapparat erringen und, wenn nicht andere mit dem Pankreas harmonisch wirkende Drüsen eine Entlastung desselben bewirken, Glykosurie erzeugen.

Als eine mit dem Pankreas harmonisch wirkende, das Pankreas unterstützende Drüse mit innerer Sekretion fasse ich die Hypophyse auf, die durch Funktionseinschränkung der eosinophilen Zellen bei Insuffizienz des Pankreas die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate zu erhöhen vermag, ebenso wie sie bei krankhafter Steigerung ihrer Funktion (bei Akromegalie) die Assimilationsgrenze für Kohlehydrate herabsetzt.

Hat die Erkrankung des Inselapparates einen gewissen Grad und Umfang erreicht oder tritt bei einem Pankreas, das zwar histologisch normal erscheint, aber infolge angeborener Schwäche oder Kleinheit des Inselapparates eine reduzierte Funktionsbreite besitzt, Hyperfunktion eines die Zuckerbildung fördernden, also dem Pankreas entgegenwirkenden Organs ein, dann wird die Hypophyse nicht mehr imstande sein, diese Verschiebung des Gleichgewichtes im Zuckerstoffwechsel wettzumachen, und es wird zu Glykosurie oder Diabetes kommen. Hierfür ein Beispiel aus der Reihe der von mir untersuchten Diabetesfälle. Im Falle 6 besteht bei einem konstitutionell stark minderwertigem Individuum eine anscheinend kongenitale Hypoplasie des Pankreas (28 g) ohne nennenswerte histologische Veränderung der Inseln. Bis zum Einsetzen des Morbus Basedowi bestreitet der Organismus trotz der Hypoplasie des Pankreas und der damit einhergehenden Verminderung der Inseln den Zuckerstoffwechsel. Durch das Hinzutreten des Morbus Basedowi tritt eine Erschöpfung des ohne entsprechende Funktionsbreite ausgestatteten Inselapparates ein, es kommt zum Diabetes, ohne daß das Eingreifen der Hypophyse, die hochgradige diabetische Veränderungen aufwies, zugunsten des Pankreas den Diabetes zu verhindern imstande gewesen wäre. Ob und in welchem Maße die Hypophyse beim Morbus Basedowi, der eine starke Inanspruchnahme des Inselapparates bewirkt, zu dessen Entlastung eingreift, dürfte wohl in erster Linie von der Funktionsbreite des Inselapparates abhängen. Tatsächlich ist die Zuckertoleranz beim Morbus Basedowi durchaus nicht immer herabgesetzt, wie dies zum Beispiel aus den Stoffwechselversuchen von Förschbach und Severin hervorgeht. In einem Teil der Fälle dürfte das Pankreas allein imstande sein, einer gesteigerten Anforderung gerecht zu werden, in anderen Fällen mit Unterstützung von seiten der Hypophyse. „Es ist durchaus nicht sicher,“ schreiben Förschbach und Severin, „daß die von Falta für die echte diabetische Störung beim Morbus Basedowi vorausgesetzten Inselveränderungen des Pankreas nicht auch in geringerer Ausdehnung schon bei Fällen mit weniger hochgradig entwickelten Störungen des Kohlehydratstoffwechsels vorliegen. Es müßte zunächst in einer größeren Anzahl von Fällen von Basedow, bei denen zu Lebzeiten geringere Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bestanden, das Pankreas (nach den neuen Prinzipien von Weichselbaum usw.) histologisch untersucht werden. Dazu regt die Feststellung Pettavels gewiß an, der bei einem Basedowfall mit alimentärer Glykosurie hydropische Schwellungen der Langerhansschen Inseln feststellen konnte.“

In dem Falle Pettavels, der trotz der „hydropischen Schwellungen“ der Inseln (Pettavel meint wohl „hydropische Degeneration“) bloß

alimentäre Glykosurie gezeigt hat, erscheint die Vermutung berechtigt, daß nach dem bisher Gesagten die Hypophyse durch Entlastung des Inselapparates das Auftreten des Diabetes verhindert haben dürfte.

Es erscheint mir angezeigt, an dieser Stelle auch einiges über die Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Pankreas bei der Akromegalie, die in einem so großen Prozentsatz mit Diabetes mellitus (nach Borchardt in 30,5%) und (in 8%) mit Glykosurie einhergeht, zu erwähnen. Verlässliche Angaben über das Verhalten des Pankreas bei Akromegalie verdanken wir (leider nur in 2 Fällen) Weichselbaum, der bei einem Gewicht von 155 resop. 125 g bedeutende Veränderungen in den Inseln gesehen hat. Auch in einem meiner Fälle, die ich seinerzeit im Rahmen einer größeren Arbeit kurz mitgeteilt habe, finden sich die von Weichselbaum beschriebenen Veränderungen des Inselapparates, während das Pankreas in einem anderen Falle wegen postmortaler Veränderung für die histologische Untersuchung nicht in Betracht kam. Wenngleich die Möglichkeit des zufälligen Nebeneinandervorkommens von Akromegalie und Diabetes bei einem konstitutionell disponierten Individuum nicht geleugnet werden soll, kann doch andererseits schwer angenommen werden, daß es sich in allen Fällen um zwei voneinander in ätiologischer Beziehung unabhängige Prozesse handelt; vielmehr dürfte die Hyperfunktion der eosinophilen Zellen bei der Akromegalie durch andauernde Überbelastung in vielen Fällen den ursprünglich histologisch normalen Inselapparat zur Erschöpfung und schließlich zur Degeneration bringen. Den Angaben, die man des öfteren findet, daß das Pankreas in Fällen von Akromegalie mit Diabetes normal war, muß man wohl mit Skepsis gegenüberstehen, da exakte Inselzählungen, wie sie Weichselbaum und Heiberg für die Beurteilung der Funktionstüchtigkeit des Inselapparates mit Recht verlangen, nicht angestellt worden sind. Weder die Ansicht von Loeb, daß der Diabetes bei der Akromegalie durch den Druck des Hypophysentumors auf ein hypothetisches Zuckerzentrum im Gehirn in der Gegend des Tuber cinereum verursacht wird, noch die von Lorand, daß die Ursache des Diabetes in einer Funktionssteigerung der Thyreoidea zu suchen sei, erscheint mir haltbar, da, wie Kollarits festgestellt hat, von 51 Fällen mit Hypophysentumor ohne Akromegalie keiner mit Diabetes kompliziert war und andererseits der strumös veränderten Schilddrüse, wie wir sie so häufig bei der Akromegalie vorfinden, nicht ohne weiteres eine erhöhte Funktion zugesprochen werden darf. Die Annahme Borchardts daß für den Diabetes bei der Akromegalie die Hyperfunktion der Hypophyse verantwortlich zu machen ist, möchte ich für jene, praktisch wohl nur schwer abgrenzbaren Fälle reservieren, in denen aus einem der vorhin genannten Gründe die

Funktionsbreite des Inselapparates derart vermindert ist, daß infolge der die Zuckertoleranz des Körpers herabsetzenden Vermehrung der eosinophilen Zellen der akromegalischen Hypophyse, Glykosurie oder Diabetes ausgelöst wird, wobei selbstredend der Einfluß der anderen in den Zuckerstoffwechsel eingreifenden Drüsen mit innerer Sekretion (wie Schilddrüse und chromaffines System) durchaus nicht unterschätzt werden soll.

Ob im allgemeinen Glykosurie oder Diabetes überhaupt zustande kommt, hängt in erster Linie vom Zustand des Inselapparates ab und erst in zweiter Linie von den anderen am Zuckerstoffwechsel beteiligten Organen, Nebennieren, Schilddrüse und Hypophyse, unter deren Einfluß die Funktion der Bauchspeicheldrüse beim Kohlehydratstoffwechsel steht (Massaglia). In den meisten Fällen von Diabetes mellitus wird die Ursache in der Inselerkrankung allein zu suchen sein; oft aber dürfte eine latente Hypofunktion des Inselapparates offenbar werden durch Hyperfunktion von endokrinen Organen, die die Zuckerbildung fördern. Sie dürfte aber auch latent bleiben in Fällen, in denen die das Pankreas entlastende Hypophyse eine Störung des Gleichgewichtes im Kohlehydratstoffwechsel zu vermeiden imstande ist.

Bevor ich dieses Kapitel verlasse, möchte ich noch auf einen Befund im Pankreas hinweisen, den ich zweimal in der Literatur in Fällen von Akromegalie mit Diabetes mellitus zitiert fand. Es ist dies der Fall von Norris und der von Amsler, in denen eine auffallende Vergrößerung der Inseln im Pankreas, die im erstgenannten Falle geradezu adenomähnliches Aussehen besaßen, vorhanden war. Wenngleich eine derartige Vergrößerung der Langerhansschen Inseln, die wir wohl meist als vikariierende Hypertrophie auffassen dürfen, auch bei Diabetikern keine Seltenheit ist, so wäre es immerhin denkbar, daß der Inselapparat bei der Akromegalie eine besonders starke Tendenz zur Hyperplasie zeigt, zu dem Zwecke, der das Gleichgewicht des Kohlehydratstoffwechsels bedrohenden Wucherung der eosinophilen Zellen der Hypophyse entgegenarbeiten, ein Gedanke, den in ähnlicher Fassung auch Brugsch äußert.

Je mehr man sich mit der Pathologie der endokrinen Organe, speziell den mit Glykosurie und Diabetes mellitus einhergehenden Erkrankungen des endokrinen Organsystems befaßt, desto mehr wird man den Worten Heibergs beistimmen, daß systematische Untersuchungen über die anatomischen Verhältnisse des Pankreas bei der Akromegalie und dem Morbus Basedowi, wenn diese Leiden von chronischer Glykosurie oder von anderen Pankreasymptomen begleitet sind, sehr zu wünschen wären.

Die in den letzten Jahren vielfach herrschende Anschauung, daß die durch primäre Veränderungen der endokrinen Drüsen hervorgerufe-

nen Erkrankungen auf eine konstitutionelle Schwäche des Organismus zu beziehen sind, veranlaßte mich, eventuell vorhandenen Konstitutionsanomalien bei meinem Diabetikermaterial besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Die Bedeutung des konstitutionellen Momentes erscheint in der Tat, namentlich beim jugendlichen Diabetes, stark in den Vordergrund gerückt. Wie die ersten 6 Fälle von jugendlichem Diabetes im Alter von 14 bis 25 Jahren, bei denen sich durchweg ausgesprochene diabetische Veränderungen in der Hypophyse nachweisen ließen, zeigen, bestand in 3 Fällen ein ausgesprochener Status lymphaticus, in 2 Fällen davon mit persistierendem Thymus, und in sämtlichen Fällen eine mehr minder große Zahl anderer Konstitutionsanomalien, wie eine abnorm enge Aorta, Anomalie der Coronararterien und der Arterien am Arcus aortae, gefensterte Aortenklappen, offenes Foramen, ovale, abnorm gelappte Lungen, abnorme Kerbung der Milz, Nebenmilz, embryonale Lappung der Nieren, Dystrophie der Nieren, multiple Nävi usw. Diese Befunde, die sicherlich nicht zufälliger Natur sind, lassen es als wahrscheinlich erscheinen, daß — worauf schon Weichselbaum hingewiesen hat — einem großen Teil der Fälle von Diabetes, in erster Linie der mit elektivem Inselleiden, eine konstitutionelle Schwäche des Inselapparates zugrunde liegt.

Der Umstand, daß gerade die juvenilen Diabetiker mit ihren zahlreichen Konstitutionsanomalien die beschriebene diabetische Veränderung der Hypophysen aufweisen, legt den Gedanken nahe, ob diese nicht eher der Ausdruck einer konstitutionellen Schwäche des eosinophilen Zellapparates ist als der eines den Zuckerstoffwechsel regulierenden Vorgangs. Eine Reihe von Kontrolluntersuchungen von Hypophysen bei ausgesprochenem Status lymphaticus und thymicolympathicus ergaben jedoch völlig normale Verhältnisse, womit eine Auffassung der beschriebenen Hypophysenbefunde bei Diabetes in diesem Sinne abgetan erscheint. Immerhin müssen die auffallend häufig vorkommenden fötalen Zellwucherungen, die sich namentlich bei jüngeren Diabetikern (in 50%) nachweisen ließen und den Charakter einer kongenitalen Gewebsmißbildung tragen, wohl auch als eine Konstitutionsanomalie aufgefaßt werden. Ob die in manchen Fällen beobachtete schmale zylindrische Form und palisadenförmige Anordnung der Eosinophilen als die Folge wachstumsmechanischer Störungen anzusehen ist oder als eine Art Rückschlag in die erste Fötalzeit, in der sämtliche Hypophysenzellen schmal und hochzylindrisch erscheinen und reihenförmig den Septen und Capillaren aufsitzen, aufzufassen ist, die somit gleichfalls eine konstitutionelle Veränderung darstellt, möchte ich nicht mit Sicherheit entscheiden, neige aber auf Grund der Tatsache, daß analoge Bilder nicht selten in wenig reifen Tumoren der Hypophyse anzutreffen sind, mehr zu der zuletzt geäußerten Annahme hin.

Und nur noch einige Worte über die atrophischen Herde, die sich im Vergleiche zu ihrer Seltenheit auffallend häufig in diabetischen Hypophysen, auch bei jüngeren Individuen, nachweisen ließen. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß diese Herde, wie der Vergleich mit typischen anämischen Infarkten der Hypophyse (siehe Textfigur 7) ergibt, mit Gefäßveränderungen zusammenhängen. Da sich unter diesen Fällen auch zwei jüngere Individuen ohne Atherosklerose oder eine makroskopisch nachweisbare luetische Gefäßerkrankung befanden und auch kein Anhaltspunkt für einen embolischen Gefäßverschluß vorhanden war, so muß zumindest in diesen Fällen an die Möglichkeit einer durch toxische Einflüsse hervorgerufenen Gefäßschädigung bei einer wahrscheinlich anatomisch bedingten Disposition der die Seitenenteile der Hypophyse versorgenden Gefäße gedacht werden. Ich erinnere an die von Kolisko beschriebenen symmetrischen Erweichungsherde in den Linsenkernen, die in letzter Linie durch die anatomischen Verhältnisse (sehr enges Kaliber und langer Verlauf bei direktem senkrechten Abgang von einem großkalibrigen Gefäß, der Carotis) bedingt sind. Vielleicht, daß ähnliche Eigentümlichkeiten in der Gefäßversorgung der betreffenden Hypophysenteile auch für die Entstehung der erwähnten atrophischen Herde maßgebend sind. Es sei bloß daran erinnert, daß auch die Gefäße der Hypophyse sehr zart sind und gleichfalls von der Carotis direkt seitlich abzweigen. Soweit ich diese Herde bei Nichtdiabetikern¹⁾ angetroffen habe, hat es sich meist um ältere Individuen mit Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße gehandelt, und nur in einem Fall um einen Mann im mittleren Alter mit Mesaortitis luetica, so daß hier die Ätiologie der Gefäßveränderung wohl klargestellt sein dürfte.

Die an den übrigen endokrinen Drüsen, vor allem Schilddrüse und Nebennieren, vielfach gefundenen pathologischen Veränderungen erscheinen durchaus nicht einheitlicher Natur und stehen in keinem ursächlichen Zusammenhang mit dem diabetischen Leiden. Von den Nebennierenbefunden seien die im Falle 11 und 16 hervorgehoben. Es handelt sich im ersterwähnten Falle um eine ausgesprochene Stauungsatrophie der Zona reticularis, im zweiten Falle um starke Hyperämie und vereinzelte Blutaustritte in der gleichen Zone. Für die Stauungsatrophie im Falle 11 fand sich keine nachweisbare Ursache; die Hyperämie und Blutungen im 2. Falle dürften infektiös-toxischer Natur gewesen sein, bedingt durch den septischen Prozeß, an dem das Individuum zugrunde gegangen war.

Nicht unerwähnt möchte ich lassen, daß sich bei den 23 untersuchten Fällen von Diabetes in 39,1% Tuberkulose der Lungen und,

¹⁾ Bei Nichtdiabetikern zeigten diese Herde nie eine so große Ausdehnung.

was mir bei der Durchsicht der Fälle besonders auffiel, in 26% Residuen von Appendicitis nachweisen ließen.

Zusammenfassung.

Die Untersuchung von 23 Fällen von Diabetes mellitus bei Individuen von 14 bis 77 Jahren ergab bei den ersten 10 jüngeren Individuen im Alter von 14 bis 41 Jahren konstante, bei den übrigen, älteren Individuen in 2 Fällen charakteristische Veränderungen im Vorderlappen der gegen die Norm deutlich verkleinerten Hypophyse, die sich in einer auffallenden Verarmung an eosinophilen Zellen, in besonderer Kleinheit, abnormer Form und Anordnung derselben, sowie in Kernveränderungen im Sinne der Pyknose und in auffallend schütterem Bau der Eosinophilen und Hauptzellen dokumentieren.

Diese Veränderungen sind auf Grund der histologischen Bilder als der Ausdruck mangelnder Anbildung eosinophiler Zellen aus ihren Vorstufen, den Hauptzellen, aufzufassen; die degenerativen Veränderungen speziell als Ausdruck toxischer Schädigung durch den Diabetes.

Die Summe dieser Veränderungen, die ich der Kürze halber „diabetische Veränderung der Hypophyse“ nennen möchte, ist, soweit sich degenerative Veränderungen an den Zellen finden, als spezifisch, ohne diese und ohne den auffallend schütteren Bau des Parenchyms nur als bedingt spezifisch anzusehen.

In einem auffallend hohen Prozentsatz fanden sich in der Diabetikerhypophyse, namentlich bei jugendlichen Diabetikern, die seinerzeit von mir beschriebenen „fötalen“ Zellwucherungen und weniger häufig eigenartige, auf Gefäßveränderungen zurückzuführende atrophische Herde in den Seitenteilen der Mantelschicht, die wenigstens zum Teil auf toxische Schädigung der Gefäßwand zurückzuführen wären.

Auf Grund von klinischen Erfahrungen und Stoffwechselversuchen beim Menschen einerseits und zahlreichen Tierexperimenten andererseits, sowie auf Grund von anatomisch-histologischen Untersuchungsergebnissen dürfte in der Hypophyse, und zwar speziell im eosinophilen Zellapparat des Vorderlappens der Träger einer den Zuckerstoffwechsel regulierenden Funktion zu suchen sein. Vermehrung der eosinophilen Zellen (Hyperfunktion) setzt die Kohlehydrattoleranz herab, Verminderung derselben (Hypofunktion) erhöht dieselbe.

Die Verminderung der eosinophilen Zellen beim Diabetes mellitus dürfte der Ausdruck einer automatisch einsetzenden, regulatorischen Funktionseinschränkung der genann-

ten Zellart zwecks Entlastung des insuffizienten Inselapparates sein.

Das Fehlen der diabetischen Veränderung beim Diabetes älterer Menschen könnte durch gewisse Altersveränderungen in den die Zuckerbildung fördernden Organen mit innerer Sekretion (vor allem Schilddrüse und Nebennieren) bedingt und durch die infolge Hypofunktion derselben bedingte Entlastung der Hypophyse verursacht sein.

Literatur.

- 1) Amsler, Zur Lehre der Splanchnomegalie bei Akromegalie. Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 34. — 2) Biedl, Innere Sekretion. Berlin und Wien 1916.
- 3) Borchardt, Hypophysäre Glykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. Zeitschr. f. klin. Med. **66**, 1908. — 4) Brugsch, Die Frage des Diabetes mellitus in organiätiologischer Beziehung. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **18**, 1916. — 5) Eppinger, Falta und Rudinger, Über die Wechselbeziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. **66**, 1908 und **67**, 1909. — 6) Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — 7) Froschbach und Severin, Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels bei Erkrankungen von Drüsen mit innerer Sekretion. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **75**, 1914. — 8) Fry, The pituitary gland in diabetes mellitus and disorders of the glands of internal secretion. Quart. journ. of medic. vol. **8**, 1915.
- 9) Ghon, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft. 17. Tagung. München 1914. S. 237. — 10) Heiberg, Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden 1914. — 11) Kollarits, zitiert nach Borchardt. — 12) Kolisko, Die symmetrische Encephalomalazie in den Linsenkernen nach Kohlenoxydgasvergiftung. Beitr. z. gerichtl. Med. **2**, 1914. — 13) Kraus, E. J., Zur elektiven Darstellung der eosinophilen Zellen der Hypophyse. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **10**, 1912. — 14) Kraus, E. J., Die Lipoidsubstanzen der menschlichen Hypophyse und ihre Beziehung zur Sekretion. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **54**, 1912. — 15) Kraus, E. J., Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **58**, 1914. — 16) Kraus, E. J., Das Kolloid der Schilddrüse und Hypophyse des Menschen. Virchows Archiv **218**, 1914. — 17) Kraus, E. J., Zur Kenntnis der Übergangszellen des menschlichen Gehirnanhangs mit besonderer Berücksichtigung der Befunde bei der progressiven Paralyse. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **62**, 1916. — 18) Kraus, E. J., Zur Kenntnis der Nanosomie. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **65**. — 19) Loeb, zitiert nach Borchardt. — 20) Lorand, zitiert nach Borchardt. — 21) Lucksch, Untersuchungen über die Nebennieren. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **62**, 1916. — 22) Massaglia, Beitrag zur Kenntnis des Diabetes mellitus. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **26**, 1915. — 23) v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin 1917. — 24) Norris, zitiert nach Heiberg. — 25) Pettavel, zitiert nach Froschbach und Severin. — 26) Schmidt, Demonstration im Verein deutscher Ärzte in Prag, 6. Februar 1914. Ein Fall von juvenilem Hirnarterienaneurysma.