

(Aus dem Pathologischen Institut der deutschen Universität in Prag
[Vorstand: Prof. Dr. A. Ghon].)

Zur Pathogenese des Diabetes mellitus. **Auf Grund morphologischer Untersuchung der endokrinen Organe.**

Von

Priv.-Doz. **Erik Joh. Kraus,**
I. Assistenten am Institut.

(Mit 8 Textabbildungen.)

(Eingegangen am 9. Juni 1923.)

Im Jahre 1920 habe ich in einer längeren Arbeit bestimmte Veränderungen in der Hypophyse bei Diabetes mellitus beschrieben, Veränderungen, die, wie ich zeigen konnte, zum Teil auch bei Erkrankungen des Pankreas, welche ohne Diabetes verlaufen, bei denen aber ein großer Teil des Organs, besonders des Inselapparates, zugrunde gegangen ist, vorkommen können.

Die diabetische Veränderung der Hypophyse, *die beim Diabetes jüngerer Menschen beinahe konstant, wenngleich in sehr verschiedenem Grade*, beim Diabetes der Alten hingegen viel seltener vorkommt, besteht in einer *Gewichtsabnahme* des Organs, die offenbar durch Verkleinerung des Vorderlappens bedingt ist, sowie in einer *Verminderung der Zahl und Größe der eosinophilen Zellen* und zum Teil in *degenerativen Veränderungen* derselben. Oft fällt der etwas lockere Bau der eosinophilen Bezirke und die abnorme, manchmal schmalzylindrische bis keulenförmige Form der den Gefäßwänden und Bindegewebssepten palisadenförmig aufsitzenden Eosinophilen auf, oft finden sich Anhäufungen der seinerzeit von mir beschriebenen „fötalen“ Zellen, seltener eigenartige bindegewebige, parenchymlose Herde in der Mantelschicht, Herde, deren Form und Lage an Folgezustände einer Infarktbildung denken lassen.

Auf Grund der Befunde an den eosinophilen Zellen beim Diabetes und der Tatsache, daß bei schweren chronischen Pankreaserkrankungen, die zu weitgehender Zerstörung des Parenchyms führen, selbst wenn diese keinen Diabetes erzeugen, gleichfalls eine Reduktion des eosinophilen Zellapparates von mir beobachtet wurde, habe ich den Rückschluß auf eine innige Wechselbeziehung der Funktion von Pankreas und Hypophyse gezogen, zumal Klinik und Experiment eine solche Annahme sehr gerechtfertigt erscheinen lassen. Vermehrung der eosinophilen Zellen setzt die Kohlenhydrattoleranz herab (Akromegalie), Verminderung derselben erhöht diese (Exstirpation des Vorderlappens

beim Tier). Die Verminderung der eosinophilen Zellen der Hypophyse beim Diabetes habe ich in meiner damaligen Arbeit als Ausdruck einer regulatorischen Funktionseinschränkung der genannten Zellart zwecks Entlastung des insuffizienten Inselapparates aufgefaßt. — Das Fehlen der diabetischen Hypophysenveränderung in einem Großteil der Fälle von Altersdiabetes versuchte ich, mit gewissen, durch das Alter bedingten regressiven Veränderungen und einer dadurch verursachten Funktionsverminderung der die Zuckerbildung fördernden Organe zu erklären, wodurch die Hypophyse der Aufgabe, die Funktion ihrer eosinophilen Zellen einzuschränken, enthoben würde¹⁾.

Daß die Veränderungen in der Hypophyse, vor allem die Reduktion des eosinophilen Zellapparates, eine Folge der Diabetes- bzw. der Pankreasinsuffizienz ist, glaube ich in einer später erschienenen, tierexperimentellen Arbeit bewiesen zu haben, indem es mir gelang, durch Exstirpation des Pankreas bei der Katze hochgradige Verminderung der eosinophilen Zellen in der Hypophyse zu erzielen.

Wenn ich nun in der vorliegenden Arbeit eine weitere Anzahl von Diabetesfällen auf das Verhalten der Hypophyse und der übrigen endokrinen Organe der morphologischen Untersuchung unterzogen habe, so geschah dies, teils um gewisse wichtige Befunde zu ergänzen²⁾, teils um die seinerzeit beschriebenen Hypophysenveränderungen an einem noch größeren Material zu prüfen, zumal in einer Arbeit über die Bedeutung der Hypophyse in der Pathogenese des Diabetes mellitus *Verron* aus dem *Jenaer* Pathologischen Institut behauptet, die von mir beschriebenen Veränderungen in der Hypophyse bei Diabetes auf Grund der Untersuchung des allerdings sehr kleinen Materials von 3 Fällen nicht bestätigen zu können.

Es soll hier versucht werden, durch systematische Untersuchung des ganzen endokrinen Systems die Pathogenese des Diabetes unserem Verständnis näherzubringen, zumal in dieser Frage die Ansichten der Autoren noch stark auseinandergehen, ferner auf Grund vollständiger endokrinologischer Untersuchung einer größeren Anzahl von Fällen nochmals die Rolle des Pankreas in der Pathogenese des Diabetes zu beleuchten; endlich die Frage zu beantworten, ob wir berechtigt sind, auch noch anderen endokrinen Drüsen als dem Pankreas beim Zustandekommen des Diabetes mellitus eine dominierende, etwa *primäre* Rolle einzuräumen, und welche Blutdrüsen es sind, die außer dem Pankreas als diabetogene Organe in Betracht kommen.

¹⁾ Diese Vermutung habe ich aus später zu erörternden Gründen inzwischen fallen gelassen.

²⁾ In meiner ersten Arbeit habe ich mein Augenmerk hauptsächlich auf Hypophyse und Pankreas gerichtet, während die übrigen Blutdrüsen nicht regelmäßig untersucht worden sind.

Ferner möchte ich der Frage nähertreten, ob die morphologische Untersuchung des Blutdrüsensystems beim Diabetes es rechtfertigt, diesen als echte pluriglanduläre Erkrankung aufzufassen, oder ob die Veränderungen im Blutdrüsensystem, die sich außer der Pankreas-erkrankung nachweisen lassen, bloß als eine Folge dieser bzw. des durch sie bedingten Diabetes sind. — Es wird sich endlich als notwendig erweisen, in Kürze auch auf die Bedeutung des Nervensystems für die Pathogenese des Diabetes einzugehen, zumal in den letzten Jahren gewissen Zentren im Gehirn und dem sympathischen Nervensystem eine immer größere Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel zugeschrieben wird.

Zur Untersuchung gelangten die endokrinen Organe von 19 Diabetikern aus *allen* Altersklassen, da ich auch auf die Frage eingehen wollte, ob der verschiedenartige Charakter des Leidens bei jungen und bei alten Menschen vielleicht durch eine Verschiedenheit der Veränderungen in den Blutdrüsen erklärt werden könnte.

Ich lasse die untersuchten Fälle von Diabetes dem Alter nach geordnet folgen, mit einem kurzen Auszug aus den Krankengeschichten, die mir in dankenswerter Weise von den Kliniken zur Verfügung gestellt wurden.

Bei den klinischen Angaben wurde hauptsächlich auf etwa überstandene Infektionskrankheiten geachtet, ferner die Dauer der Zuckerkrankheit sowie die der antidiabetischen Behandlung berücksichtigt, ebenso der chemische Harnbefund, die tägliche Harnmenge, alle Veränderungen, die auf eine endokrine Störung hinweisen, und der Ernährungszustand der Patienten. In der pathologisch-anatomischen Diagnose sind der Kürze halber bloß die wichtigen Veränderungen notiert. Zur histologischen Untersuchung kamen nach vorheriger Wägung (ausgenommen einige Fälle von Altersdiabetes) *alle* endokrinen Organe, von denen Hypophyse, Zirbeldrüse und Epithelkörperchen in Stufenserien zerlegt wurden. Von den größeren Organen gelangten zahlreiche Schnitte aus verschiedenen Teilen zur Untersuchung, namentlich vom Pankreas, wo in den allermeisten Fällen Stücke dem Kopf, Körper und Schweif entnommen wurden. Bei der *Hypophyse* erscheint es geradezu *unerlässlich, Horizontalschnitte aus zahlreichen Höhenabschnitten zu durchmustern, um sich von der zelligen Zusammensetzung des VL¹⁾ ein richtiges Bild zu machen*, da die Zellverhältnisse hier sehr großen lokalen Schwankungen unterliegen. *Für die quantitative Schätzung der eosinophilen Zellen empfehlen sich Schnitte, die mit der von mir angegebenen Chrom-Hämatoxylinlack-Methode gefärbt sind, da sich die Eosinophilen infolge der Schwarzfärbung scharf von dem gelblichen Grund abheben.* — Auch bei der Untersuchung des Pankreas, besonders der

¹⁾ VL = Vorderlappen.

Langerhansschen Inseln, ist es nach den Erfahrungen von *Weichselbaum* sowie *Heiberg* dringend geboten, viele Schnitte aus den verschiedensten Regionen zu durchsuchen, namentlich wenn man halbwegs verlässliche Inselzählungen vornehmen will. — Pankreas, Nebennieren und Keimdrüsen wurden im *Orthschen* Gemisch fixiert, die übrigen endokrinen Drüsen in der Regel in 4proz. Formalin, seltener in *Orthschem* Gemisch.

Fall 1. Anna H., 14 Jahre alt. I. Medizinische Klinik (*Prof. Schmidt*).

Klinische Angaben: Im April 1921 an Halsentzündung erkrankt; seither anhaltendes Durstgefühl und Abmagerung. In kurzer Zeit 7 kg Gewichtsverlust. Zahnfleischblutung und Lockerung der Schneidezähne. Zucker im Harn positiv. Im August diätetische Kur, darauf Zucker negativ. In der Familie angeblich keine Zuckerkrankheit. Als Kind Scharlach, Masern, Keuchhusten und Schafblattern durchgemacht. In der Klinik keine Menses. Im Harn Zucker, Aceton, Acetessigsäure stark positiv. Pentosurie, Lävulosurie. Blutdruck 83—84 mm Hg. Erkrankt in der Klinik an Typhus abdominalis und stirbt in der ersten Woche im diabetischen Koma. Angeblich 7 Monate zuckerkrank gewesen; $3\frac{1}{2}$ Monate in klinischer Behandlung.

Sektion am 2. XI. 1921, 10 Stunden post mortem.

Auszug aus dem Protokoll: 160 cm lang, mager, von sehr grazilem Knochenbau, Genitale schwach behaart, noch spärlicher die Achselhöhlen. Brüste sehr klein und flach, Herz kleiner als die Faust der Leiche. Aorta am Abgang $4\frac{1}{2}$, am Arcus $3\frac{1}{2}$ und oberhalb der Arteriae iliacae 3 cm.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Frischer Ileotyphus im Stadium der markigen Schwellung. Kleiner Milztumor. Atrophie und partielle Verfettung der Leber. Hypoplasie des Herzens und Aorta angusta. Hypoplasie des Uterus. Embryonale Lappung der Nieren. Ein hellerstückgroßer Naevus pilaris pigmentosus am linken Unterschenkel.

Histologischer Befund der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,33 g. *Vorderlappen:* Die EZ¹⁾ mäßig reichlich, durchschnittlich kleiner als normal, zum Teil ganz auffallend klein. Die eosinophilen Zellgebiete etwas lockerer gefügt als sonst. Die Zahl der EZ von oben nach unten ständig abnehmend. Um so reichlicher erscheinen in der unteren Hälfte die HZ¹⁾. Die BZ¹⁾ in entsprechender Menge, ziemlich viele mit gerbsäurefester Kolloidreaktion²⁾. In der Marksubstanz spärliche kleine Kolloidcystchen mit vorwiegend fuchsinophilem Kolloid²⁾. Degenerative Veränderungen an den Zellen des VL nicht nachweisbar. *Hinterlappen:* Spärliche basophile Zellwucherungen; anscheinend kein Pigment.

Zirbeldrüse: 0,2 g. Läppchenbau fehlt fast ganz, die Pinealzellen bilden fast überall eine ungegliederte, zusammenhängende Zellmasse und zeigen fast durchweg lichte, distinkt gezeichnete, oft eingeschnittene Zellkerne. Die bekannten homogenen Kerneinschlüsse äußerst spärlich. Spärliche glöse Herde mit zentraler Verflüssigung. Fast gar keine Corpora arenacea.

Schilddrüse: 12 g. Histologisch das Bild einer chronischen Thyreoiditis, vielfach mit starker Atrophie des Parenchyms, Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes und Infiltrate aus Lymphocyten, weniger aus Leukocyten. Stellenweise auch stark erweiterte Schilddrüsenbläschen. Das Epithel der meisten Follikel,

¹⁾ EZ = eosinophile Zellen, BZ = basophile Zellen, HZ = Hauptzellen.

²⁾ Diese Nomenklatur für die verschiedenen färbechemisch gut charakterisierten Kolloidarten habe ich seinerzeit in einer Arbeit über das Kolloid der menschlichen Hypophyse und Schilddrüse vorgeschlagen.

namentlich der atrophischen, erscheint ganz zart verfettet. Das Kolloid zum allergrößten Teil gerbsäurefest, der Rest fuchsinophil.

3 *Epithelkörperchen* (zusammen): 0,06 g. Das Parenchym teils ungegliedert, teils in Form ungleich großer Läppchen. Die HZ auffallend protoplasmaarm, mit kleinen, dunklen, undurchsichtigen Zellkernen, die dicht aneinandergerückt erscheinen, so daß sie stellenweise fast den Eindruck von lymphatischem Gewebe erwecken. In einzelnen Schnitten eine geringe Menge von HZ mit etwas reichlicherem, farblosem Protoplasma. WZ¹⁾ sowie Kolloidfollikel nicht nachweisbar.

Thymus: 3,6 g. Zwischen gefäßführenden, kernarmen Bindegewebszügen, die bis 1½ mm breit sind, meist unscharf begrenzte schmale Läppchen von Parenchym ohne erkennbare Gliederung in Rinde und Mark, vielfach mit Fettgewebszellen und einer mäßigen Zahl ungleich großer *Hassalscher* Körperchen. Die Parenchymzellen entsprechen den kleinen Thymuszellen. Größere epitheliale Elemente kaum nachweisbar, ebensowenig eosinophile Zellen.

Pankreas: 35 g. Das Interstitium und die Wand der Ausführungsgänge ein wenig verdickt, kernarm und hyalin. Die Läppchen eine Spur verkleinert. Die Tubuli stellenweise etwas atrophisch. Die Inseln, 64 pro 50 qmm, meist sehr klein, teils mit anscheinend nackten, aber nicht sehr veränderten Zellkernen, teils mit verkleinerten Zellen und geschrumpften, undurchsichtigen Zellkernen. Im Corpus neben atrophischen ziemlich viele, große Inseln ohne pathologischen Befund.

Nebennieren (zusammen): 6 g, ziemlich dünn.

Rinde: Die ZG²⁾ mit wabigen, von großen Lipoidtropfen dicht durchsetzten Zellen und pyknotischen Zellkernen. Die Zellen der gleichfalls diffus verfetteten ZF²⁾ und ZR²⁾ vorwiegend mit kleinsten Fetttropfchen und normalen, distinkt gezeichneten Kernen. Am reichlichsten verfettet erscheint die ZG. Die ZR nicht pigmentiert, etwas hyperämisch. *Marksubstanz*: Das Protoplasma der Zellen verschieden reichlich, meist solid und gut färbbar, weniger von wabiger Beschaffenheit. Die Zellkerne so gut wie durchweg normal mit distinkter Zeichnung. Der größte Teil der Markzellen chromaffin, wenngleich in verschiedenem Grade.

Ovarien (zusammen): 6 g, mit spärlichen hanfkorngroßen Cysten. Die Zahl der Primordialfollikel deutlich vermindert, sehr wenig heranreifende Follikel und wenig reife *Graafsche* Follikel. Bloß in zweien sieht man je eine allerdings abgestorbene Eizelle. Mäßig viele Corpora atretica. Um diese sowie um die wenigen *Graafsch*en Follikel meist eine schmale, oft unterbrochene Zone verfetteter Thecazellen.

Fall 2. Lorenz P., 16 Jahre alt. II. Med. Klinik (*Prof. Jaksch*).

Klinische Angaben: Familienanamnese ohne Belang. Im Januar 1920 erste Beschwerden. Bei Haferkur konstant 6% Zucker im Harn sowie Aceton und Acetessigsäure. Allmähliche Abnahme der Harnmenge von 6 auf 2 l täglich. Exitus im Coma diabeticum am 25. III. 1920. Angeblich bloß 2½ Monate zuckerkrank gewesen.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Ödem des Gehirns. Chronischer Magenkatarrh. Geringe Struma diffusa colloides. Hyperplasie des *Waldeyerschen* Rachenrings, der mesenterialen, axillaren und inguinalen Lymphknoten. Hypoplasie der Hoden und der Prostata. Embryonale Lappung der Nieren. Abnorme Kerbung der Milz. Ein Ventriculus septi pellucidi. Fehlende Behaarung am Genitale und in den Achselhöhlen. Frische Bronchopneumonie im linken Oberlappen.

Histologischer Befund der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,47 g. *Vorderlappen*: Etwas hyperämisch, die EZ wesentlich

¹⁾ WZ = *Welshsche* Zellen.

²⁾ ZG = Zona glomerulosa, ZF = Z. fasciculata, ZR = Z. reticularis.

vermindert, stellenweise etwas kleiner als sonst. Die eosinophilen Bezirke etwas locker gefügt. Die Zellkerne der EZ unverändert. Die BZ an Zahl geringer als sonst. Die meisten mit gerbsäurefestem Kolloid im Protoplasma. Auffallend viele HZ, namentlich in der Mantelschicht, vielfach in geschlossenen Massen; ihre Kerne durchweg normal. Zwischen den HZ häufig kleine ÜZ¹⁾, seltener größere mit Übergängen in BZ. In der Marksubstanz eine 6 : 1 $\frac{1}{2}$ mm messende Cyste mit gerbsäurefestem Kolloid neben einigen kleinen Kolloidcystchen. *Hinterlappen*: Weder BZ, noch Pigment.

Zirbeldrüse: 0,15 g. Das Parenchym durch ein sehr kräftig entwickeltes Interstitium in runde, annähernd gleich große Läppchen gegliedert. Die Pinealzellen mit lichten, distinkt gezeichneten, häufig eingeschnittenen Zellkernen, die bekannten homogenen Kerneinschlüsse äußerst spärlich. Ganz vereinzelt kleine glöse Herde, augenscheinlich keine Corpora arenacea.

Schilddrüse: 38 g. Histologisch das Bild einer diffusen Kolloidstruma mit ganz niedrigem, oft geradezu plattem Epithel und ausschließlich gerbsäurefestem, dem Epithel eng anliegendem Kolloid. Das Bläschenepithel ganz zart verfettet.

Epithelkörperchen und *Thymus* nicht untersucht.

Pankreas: 33 g. Inseln in allen 3 Teilen äußerst spärlich, durchschnittlich 12 pro 50 qmm, fast durchweg im Stadium weit fortgeschrittener Atrophie. Die Tubuli wenig verändert. An vielen Stellen seröse Durchtränkung des Interstitiums und Infiltration mit neutrophilen und eosinophilen Leukocyten sowie mit Lymphocyten, sowohl interacinös als auch intraacinös.

Nebennieren (zusammen): 11 g. *Rinde* diffus, jedoch schwach verfettet, am stärksten die ZR. Doppelbrechendes Lipoid spärlich. Die ZR ganz zart pigmentiert, etwas hyperämisch. *Marksubstanz*: Die Zellen zum größeren Teil mit spärlichem, schlecht darstellbarem Zelleib, zum geringeren Teil mit mehr oder weniger gut abgrenzbarem, ziemlich reichlichem, gut färbbarem Zelleib. Die kleinere Hälfte der Markzellen zeigt Chromaffinität. Die Zellkerne von normaler Größe, mit distinkter Zeichnung. Stellenweise mehrere Rundzellen und eosinophile Zellen.

Hoden beiderseits 2,1 : 2,9 cm. Histologisch das Bild eines kindlichen Hodens ohne Spermatogenese. Die Hodenkanälchen ohne Lumen, dichtstehend, das Interstitium nicht verbreitert, die spärlichen Zwischenzellen stark verfettet.

Fall 3. Anton P., 17 Jahre alt. I. Med. Klinik (*Prof. Schmidt*).

Klinische Angaben: Pat. ist das jüngste von 8 Kindern, von denen 6 starben. Angeblich stets gesund gewesen. 5—6 Glas Bier wöchentlich. Beischlaf nie ausgeführt. Im September 1919 erkrankt mit Durstgefühl und Mattigkeit. 6 kg Gewichtsverlust. Häufig Zahnschmerzen infolge Zahncaries. Haut auffallend trocken und schuppig. Bei der Aufnahme im Harn 10% Zucker; Aceton stark, Acetessigsäure schwach positiv. Gewicht im April 1921 51 kg, im Januar 1922 48 kg. Blutdruck zwischen 95 und 110 mm Hg. Im Coma diabeticum 1% Zucker, Aceton schwach, Acetessigsäure stärker positiv. Exitus am 18. I. 1922. Angeblich 2 $\frac{1}{3}$ Jahre zuckerkrank gewesen. 9 Monate in klinischer Behandlung.

Aus dem Sektionsprotokoll: Mittelgroß, etwas mager.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas mit geringer Lipomatose. Hypertrophie der Nieren und Nephropathia diabetica. Ödem des Gehirns. Diabetische Katarakt. Käsig acinös-nodöse und kavernöse Tuberkulose im linken Unterlappen. Geringe Intimaverfettung der Aorta. Hyperplasie des *Waldeyer*-schen Rachenrings und der Follikel im Ileum. Offenes Foramen ovale. 13 cm langer Appendix. Spärlicher Bartwuchs der Oberlippe und des Kinnes.

¹⁾ ÜZ = Übergangszellen.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,55 g. *Vorderlappen:* Etwas hyperämisch, die EZ mäßig reichlich, im Durchschnitt wesentlich kleiner als normal und meist locker gefügt, in den hinteren Abschnitten des VL zum großen Teil mit pyknotischen Kernen, häufig schwächer färbbar, stellenweise dicht aneinandergerückt und gegeneinander unscharf abgegrenzt. Die BZ in entsprechender Menge, vorwiegend intakt; in der Mantelschicht jedoch vielfach auch schwach granuliert, weniger gut gefärbte BZ, die oft wie zusammengesintert erscheinen und pyknotische Zellkerne aufweisen. Ein Teil der BZ mit gerbsäurefestem Kolloid. Die HZ sehr reichlich, ohne Veränderungen. In der Marksubstanz wenige ganz schmale Cystchen mit gerbsäurefestem Kolloid. *Hinterlappen:* Augenscheinlich weder BZ noch Pigment.

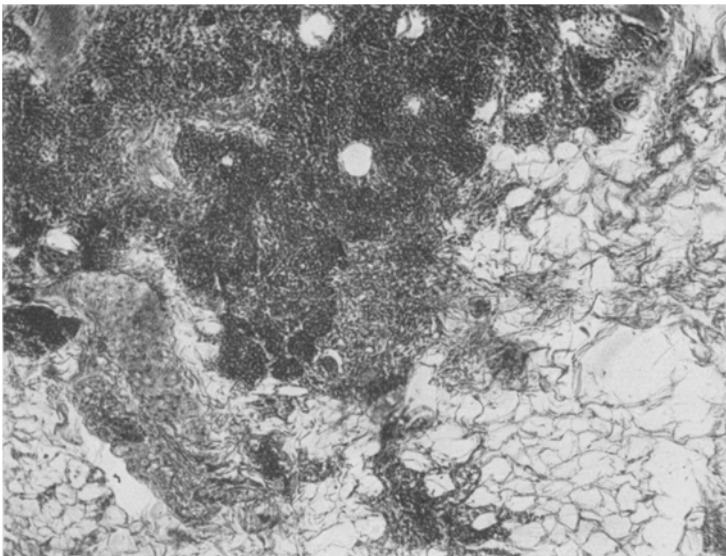


Abb. 1.

Zirbeldrüse: 0,13 g, mit einem 2 : 3,5 mm messenden glösen, partiell verflüssigten Herd, Läppchenstruktur teils angedeutet, teils fehlend. Die Pinealzellen mit lichten, distinkt gezeichneten, häufig eingeschnittenen Zellkernen, daneben auch Zellen mit geschrumpften dunklen Kernen; äußerst spärlich homogene Kerneinschlüsse, fast gar keine Corpora arenacea.

Schilddrüse: 38 g. Histologisch das Bild einer geringgradigen Struma diffusa colloides mit niedrigem, oft geradezu plattem, in Spuren verfettetem Epithel und durchweg zähem, dem Epithel eng anliegendem, gerbsäurefestem Kolloid. Stellenweise unter und in der Kapsel reichliche Rundzelleninfiltration.

3 Epithelkörperchen (zusammen): ca. 0,1 g. Das Parenchym reichlich von Fettgewebe durchwuchert, in verschieden großen Nestern und Strängen angeordnet, besteht fast durchweg aus kleinen, sehr protoplasmaarmen HZ mit kleinen, dunklen, zum großen Teil geschrumpften und undurchsichtigen Kernen. Durch die dichte Lagerung der Zellkerne erinnert das Parenchym stellenweise fast an lymphatisches Gewebe. Nur hier und da Komplexe etwas größerer, lichter HZ. WZ äußerst spärlich. (Abb. 1. Vergrößerung 1 : 100.)

Thymus: Ein Schnitt aus dem spärlichen Thymusrest zeigt ganz dünne Stränge aus kleinen Thymuszellen, in reichliches Fettgewebe eingelagert. Kein Mark und keine Hassalschen Körperchen sichtbar.

Pankreas: 72 g. Chronische interstitielle Pankreatitis mit Verdickung und rundzelliger Infiltration des inter-, weniger des intraacinösen Bindegewebes und mäßiger interacinöser Fettgewebswucherung. Die Tubuli zum nicht geringen Teil deutlich atrophisch, die Inseln spärlich, ungefähr 41 pro 50 qmm, in verschiedenem Grade atrophisch, daneben, wenngleich in sehr geringer Zahl, intakte Inseln von entsprechender Größe.

Nebennieren (zusammen): 8 g. *Rinde* diffus verfettet, starke Verfettung der ZG und der äußeren Anteile der ZF, schwach verfettet die übrigen Anteile. In den stark verfetteten Teilen ziemlich reichlich anisotropes Lipoid. Die Rinde ist an einer Stelle stark verschmälert und läßt keine Gliederung in Zonen erkennen. Die ZG an einzelnen, die ZR an vielen Stellen atrophisch und ziemlich stark pigmentiert, im übrigen nur zart pigmentiert und unverändert. *Marks substanz:* Reichlich, zeigt vorwiegend Zellen mit homogenem, gut färbbarem, zum geringeren Teil Zellen mit lichtem, schlecht darstellbarem Zelleib. Nur ein kleiner Teil der Markzellen ist chromaffin. Stellenweise lockere Rundzelleninfiltrate.

Hoden (ohne Nebenhoden) zusammen: 34 g. Die gut entwickelten Hodenkanälchen zeigen reichliche Spermatogenese und berühren sich fast durchweg gegenseitig. Dort, wo sie einander nicht erreichen, sind die durchweg stark verfetteten ZZ¹⁾ leicht vermehrt. Das Epithel der Hodenkanälchen nur sehr spärlich verfettet; eine ausgesprochene verfettete Randzone fehlt.

Fall 4. Karl P., 18 Jahre alt. I. Med. Klinik (*Prof. Schmidt*).

Klinische Angaben: Vater mit 52 Jahren in der Irrenanstalt gestorben. Als Kind Scharlach durchgemacht. Angeblich seit November 1919 zuckerkrank. Seither Zahnausfall. Anfangs 8%, in der Klinik 5—6% Zucker im Harn; Aceton und Acetessigsäure positiv. Tägliche Harnmenge 2500—4000 ccm. Tagesmenge des ausgeschiedenen Traubenzuckers bis 240 g. Haut trocken, *Chvostek*sches Phänomen angedeutet. Angeblich 1¼ Jahre zuckerkrank gewesen.

Sektion am 2. I. 1921.

Auszug aus dem Protokoll: 171 cm lang, von grazilem Knochenbau, muskelschwach, mager, bartlos, mit Defekt der Schneidezähne infolge Caries.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Dilatation des Magens und des Darms. Hyperplasie des *Waldeyer*schen Rachenringes. Embryonale Nierenlappung. 13 cm lange Appendix. Einige tuberkulöse, käsige, lobulärpneumonische Herde in beiden Lungen.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,55 g. *Vorderlappen:* Hyperämisch; die EZ mäßig reichlich, unter ihnen viele kleine Exemplare. Die eosinophilen Teile des VL etwas locker gefügt. Viele EZ mit pyknotischen Kernen. Die BZ recht reichlich. In der Mantelschicht sehr viel entgranulierte Zellen (augenscheinlich ehemals Basophile), zum Teil zusammengesintert und mit pyknotischen Kernen. Die HZ in entsprechender Menge. In den hinteren, seitlichen Teilen des VL stellenweise größere und kleinere Komplexe „fötaler“ Zellen. Gerbsäurefeste Zellen im VL in mäßiger Zahl (meist Basophile). In der Marks substanz einige bis über hirsekorngroße Cysten mit gerbsäurefestem Kolloid. Daneben stellenweise in kolloider Einschmelzung begriffene Zellmassen. *Hinterlappen:* Hyperämisch, augenscheinlich ohne BZ und ohne Pigment.

Zirbeldrüse: 0,15 g. Läppchenstruktur gar nicht oder nur undeutlich vorhanden. Die meisten Pinealzellen mit ovalen oder runden, leicht gezeichneten, häufig eingeschnittenen Zellkernen und sehr spärlichem, kaum darstellbarem Zell-

¹⁾ ZZ = Zwischenzellen.

leib. Daneben in geringer Zahl Zellen ohne erkennbares Protoplasma mit kleinen dunklen Kernen. In den Zellkernen anscheinend keine homogenen Einschlüsse. Stellenweise Anhäufungen von Corpora arenacea.

Schilddrüse: 34 g. Histologisch das Bild einer diffusen Struma colloides, mit teils kubischem, teils abgeplattetem, äußerst zart verfettetem Epithel und so gut wie ausschließlich gerbsäurefestem, dem Epithel eng anliegendem Kolloid. Stellenweise geringe Blutung im Interstitium.

4 Epithelkörperchen, zum Teil sehr klein; zusammen ca. 0,1 g: Hyperämisch, in sehr ungleich große, oft sehr kleine und schmale Läppchen gegliedert. Die HZ zum allergrößten Teil klein, protoplasmaarm, mit verkleinerten, nicht immer ganz regelmäßigen, dunklen Zellkernen. Nur hier und da finden sich etwas größere HZ mit lichtem Zelleib. Die kleinen dunklen Zellkerne liegen stellenweise so dicht, daß sie fast den Eindruck von lymphatischem Gewebe erwecken. Äußerst spärlich WZ, keine Kolloidfollikel.

Pankreas: 50 g. Tubuli zum großen Teil deutlich atrophisch, Inselzahl durchschnittlich 75 pro 50 qmm. Neben sehr kleinen atrophischen Inseln auffallend viele große Inseln mit intakten Zellen, manche davon sehr unregelmäßig geformt und unscharf begrenzt. Hier und da große Inseln mit kleinen protoplasmaarmen Zellen. Die meisten Inseln zeigen gut erhaltene Zellen und keine regressiven Veränderungen.

Nebennieren (zusammen): 10 g. *Rinde:* In allen Zonen ganz zart verfettet, die ZF stellenweise etwas stärker. Augenscheinlich kein doppelbrechendes Lipoid. Die ZR schwach pigmentiert, hyperämisch. Sonst keine Veränderungen. *Marksubstanz:* Reichlich, die Markzellen vorwiegend mit spärlichem, schlecht darstellbarem Zelleib, nur zum kleinen Teil chromaffin. Zellkerne normal, mit distinkter Zeichnung.

Hoden (ohne Nebenhoden) zusammen: 52 g. Histologisch normal. mit erhaltener Spermatogenese und der entsprechenden Menge lipoidreicher Zwischenzellen. Das Epithel der Hodenkanälchen ganz zart verfettet; eine ausgesprochene verfettete Randzone fehlt.

Fall 5. Margarete K., 18 Jahre alt. I. med. Klinik (*Prof. Schmidt*).

Klinische Angaben: Im Sommer 1919 erkrankt mit abnorm starkem Hunger- und Durstgefühl und häufigem Urinieren, Zahnschmerzen und Zahnfleischblutungen. Starke Gewichtsabnahme. Frühere Krankheiten: Scharlach, Mumps, Masern, Schaffblattern. Haut der Unterschenkel trocken. Menses: früher unregelmäßig, in der Klinik keine Menses mehr. Libido sexualis herabgesetzt. Im Harn bis 5,5% Zucker, ständig Aceton und Acetessigsäure. Tägliche Harnmenge 2570 bis 5450 ccm. Körpergewicht 51,7 kg. Am 12. X. 1921 gestorben an einem Typhus abdom. in der 4. Woche. Dauer des Zuckerleidens angeblich 2 $\frac{1}{4}$ Jahre, Dauer der klinischen Behandlung 4 Monate.

Pathol.-anat. Diagnose: Ileotyphus mit gereinigten Geschwüren. Markige Schwellung der mesenterialen Lymphknoten. Kleiner weicher Milztumor. Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Partielle Verfettung der Leber. Hyperämie des Gehirns. Geringe Hypoplasie des Uterus.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,45 g. Der VL etwas hyperämisch. Die EZ deutlich vermindert, auffallend klein, sehr viele mit verkleinerten dunklen, oft undurchsichtigen Kernen. Ziemlich viele HZ, vielfach mit ganz kleinen ÜZ und sehr kleinen EZ vermischt. In der Mantelschichte sehr viele größere ÜZ und ganz schwach gefärbte BZ. Normal granulierten BZ im allgemeinen in recht geringer Zahl. Zellen mit gerbsäurefestem Kolloid spärlich. In der Marksubstanz spärliche kleine gerbsäurefeste Kolloidcysten. Im HL sehr spärliche BZ, noch spärlicher Pigment.

Zirbeldrüse: 0,1 g, besteht vorwiegend aus ungegliederten Zellmassen. Die Pinealzellen zeigen fast durchwegs ungefähr ovale, distinkt gezeichnete, häufig eingeschnittene Kerne augenscheinlich ohne homogene Zelleinschlüsse. Viele Pinealzellen enthalten spärliche feinste Pigmentkörnchen. Neben den beschriebenen Zellen in recht geringer Zahl kleine, runde, undurchsichtige Kerne. Ganz spärlich kleine glöse, zum Teil verflüssigte Herde und stellenweise zahlreiche Corpora arenacea.

Schilddrüse: 20 g. Ein großer Teil der Bläschen beträchtlich erweitert. Das Epithel der Bläschen namentlich der erweiterten fast durchwegs sehr atrophisch, äußerst zart verfettet. Das Kolloid fast durchwegs gerbsäurefest, dem Epithel eng anliegend, augenscheinlich etwas eingedickt. Das Interstitium stellenweise ein wenig verbreitert.

4 Epithelkörperchen (zusammen): weniger als 0,1 g; eins ungefähr normal groß, die 3 übrigen auffallend klein. Das erstgenannte ohne Läppchenstruktur. Die HZ entweder in diffusen Massen oder soliden Strängen, zwischen denen das Interstitium leicht verdickt erscheint. Die HZ sind fast durchwegs auffallend klein, sehr protoplasmaarm und zeigen kleine dunkle, zum Teil etwas unregelmäßige Kerne. Stellenweise erinnert das histologische Bild an lymphatisches Gewebe. Im Zentrum dieses Epithelkörperchens mehrere größere Kolloidcysten, in der Peripherie reichliche Fettzellen. Größere lichte Hauptzellen nur hier und da anzutreffen. WZ kaum nachweisbar. 2 Epithelkörperchen sind teilweise stark mit Fett bewachsen, so daß das Gesamtgewicht der 4 Epithelkörperchen etwas geringer zu veranschlagen ist als 0,1 g. Sie zeigen ebenso wie das 4. Epithelkörperchen fast durchwegs kleine protoplasmaarme HZ und viele Fettzellen. Etwa größere lichte HZ etwas reichlicher als im ersten Epithelkörperchen.

Thymus: 3,3 g, in reichliches Fett- und Bindegewebe eingebettet, besteht aus unregelmäßig geformten, bis $\frac{1}{2}$ mm breiten Thymusläppchen mit kleinen dichtstehenden Thymuszellen und wenigen, ziemlich großen, meist kernlosen Hassal'schen Körperchen.

Pankreas: 49 g. Teilweise geringe inter- und intraacinöse Bindegewebsvermehrung, stellenweise geringe interacinöse Fettgewebswucherung. Tubuli vielfach atrophisch. Die Inseln auffallend spärlich, 8,7 pro 50 qmm, meist sehr klein, hier und da auch etwas größer, fast durchwegs mit sehr atrophischen, lymphocytenähnlichen Zellen. Viele ähneln geradezu kleinen Rundzellenhäufchen. (Aus äußeren Gründen konnte nur eine Partie aus dem Pankreas untersucht werden.)

Nebennieren (zusammen): 9,0 g. *Rinde:* Die Rinde der linken Nebenniere erscheint an einer Stelle ganz auffallend verdünnt und zeigt hier nur das Bild einer ZG (Abb. 2. Vergrößerung 1 : 44). Im übrigen sind die Zellen der ZG vielfach etwas verkleinert und zeigen dunkle Kerne. Die ZR größtenteils durch Autolyse kernlos. Alle 3 Zonen diffus verfettet, am stärksten die ZG und die mittleren Anteile der ZF. Diese Teile sind sehr reich an doppelbrechendem Lipoid. *Marksubstanz:* Die Zellen derselben haben meist einen gut färbbaren und gut begrenzten Zelleib und teils lichte, distinkt gezeichnete, teils undurchsichtige Kerne. Mehr als die Hälfte der Markzellen erscheint stark chromaffin.

Ovarien. Linkes Ovarium 4,2 : 1,8 cm, rechtes Ovarium 3,5 : 2,7 cm, mit mehreren, bis kleinerbsengroßen Cysten, mit geronnenem, blaßgefärbten Inhalt ohne Epithel oder mit desquamiertem Epithelbelag. Die Primordialfollikel auffallend spärlich, keine reifenden Follikel, keine reifen Graaf'schen Follikel. Ziemlich viele Corpora fibrosa mit Slavjanski'scher Membran, augenscheinlich keine Corpora albicantia. Um die erwähnten Cysten ein dünner, stellenweise unterbrochener Saum verfetteter Thecazellen:

Fall 6. Johann Z., 24 Jahre alt. II. med. Klinik (*Prof. Jaksch*).

Klinische Angaben: Schuster von Beruf; angeblich stets gesund gewesen. Vater gesund, Mutter mit 54 Jahren an Grippe gestorben. Beginn des Leidens angeblich im September 1922 mit Harndrang und Durst. Am 12. X. 4,8% Zucker im Harn. Am 14. X. 4% Zucker, Aceton schwach, Acetessigsäure stark positiv. Harnmenge 3000 ccm pro die. Am 18. X. Exitus im Coma diabeticum.

Sektion 17 Stunden post mortem.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Ödem des Gehirns und der Lungen. Atrophie der Leber, Atrophie des Panniculus adiposus. Hyperplasie der Zungengrundfollikel. Eitrige Tonsillitis und Bronchitis.

Anmerkung: Körper 170 cm lang, stark abgemagert.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,46 g. *Vorderlappen:* Die EZ durchschnittlich kleiner als normal und stark vermindert. Häufig geschrumpfte EZ mit pyknotischen Kernen. Die BZ in normaler Zahl, zum großen Teil gerbsäurefest. Auffallend reichlich HZ, entweder diffus verteilt, namentlich zwischen den EZ oder mehr in geschlossenen Massen. Zwischen den HZ viele meist kleine Übergangszellen. In der Marksubstanz stellenweise entgranulierte Chromophile und vielfach kolloide Einschmelzung des Parenchyms. Die hier nachweisbaren EZ mit pyknotischen Kernen erweisen sich vorwiegend kolloid degeneriert. Die Kolloidcysten der Marksubstanz klein, mit gerbsäurefestem und schwach fuchsinophilem Kolloid. *Hinterlappen:* äußerst spärliche basophile Wucherungen; anscheinend kein Pigment.

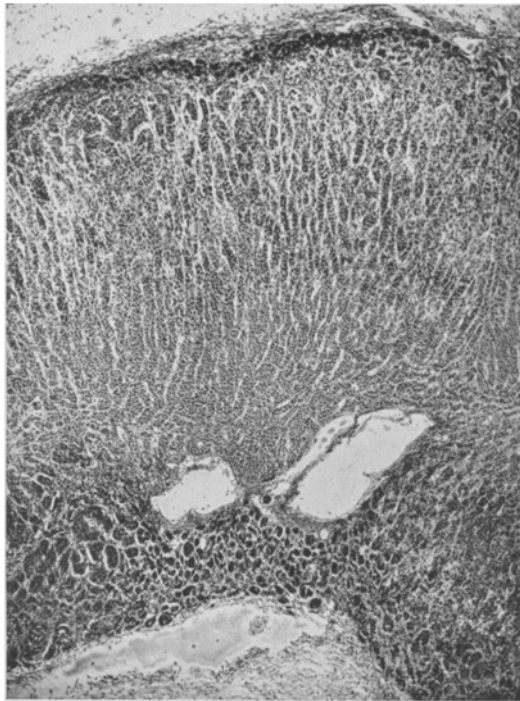


Abb. 2.

Zirbeldrüse: 0,15 g. Läppchenstruktur nur stellenweise erkennbar, der größte Teil des Parenchyms eine geschlossene, ungegliederte Zellmasse darstellend. Die Pinealzellen zeigen selten eingeschnittene Kerne und so gut wie gar keine homogenen Kerneinschlüsse. Stellenweise kleine Haufen von Corpora arenacea, keine glösen Herde.

3 Epithelkörperchen (zusammen): 0,04 g. Die HZ zeigen alle Übergänge von ganz kleinen protoplasmaarmen, fast lymphocytenähnlichen Zellen bis zu solchen, die ein ziemlich reichliches, farbloses Protoplasma besitzen. WZ kaum nachweisbar. Vereinzelt kleine und größere Follikel mit stark färbbarem Kolloid.

Schilddrüse: 28 g. Durch zahlreiche, stark verbreitete Bindegewebssepten in ungleich große Parenchymbezirke gegliedert. Die Bläschen in ihrer Größe ungleichmäßig wechselnd, mit fließenden Übergängen von kleinen, unentfalteten Follikeln bis zu normal weiten, kolloidgefüllten Bläschen, welche letztere an Zahl stark gegen die kleinen und nicht entfalteten Bläschen zurücktreten. Innerhalb dieser vielfach Zellen mit pyknotischen Kernen. Das Epithel der Bläschen für das Alter des Individuums sehr stark verfettet. Das Kolloid ausschließlich gerbsäurefest.

Pankreas: 31 g. Neben normalen und abnorm großen, zum Teil vielleicht neugebildeten Inseln mit vorwiegend wohl erhaltenen Zellen, finden sich Inseln in verschiedenen Stadien konsekutiver Atrophie bis zu den Stadien, in dem die Inseln nur noch als kleine Rundzellhaufen imponieren. Ziemlich häufig Inseln mit beginnender hydropischer Degeneration und in dem von *Weichselbaum* beschriebenen Vorstadium dieser. Die Durchschnittszahl der Inseln aus allen 3 Teilen beträgt pro 50 qmm 49. Die Tubuli an vielen Stellen stark atrophisch, das Zwischengewebe in den atrophischen Partien zum Teil deutlich verdickt.

Nebennieren (zusammen): 8 g. *Rinde:* Diffus verfettet, besonders stark die ZG, etwas weniger die ZR. Reichlich doppelbrechendes Lipoid. Mit Ausnahme einer ziemlich starken Pigmentierung der ZR keine besonderen Veränderungen an den Rindenzellen. *Marks substanz:* Sehr reich an chromaffinen Zellen; unter diesen viele kleine Exemplare. Ein Teil der Zellen mit spärlichem, oft zerfasertem Zelleib, andere Zellen mit reichlicherem Protoplasma, gegeneinander nicht scharf abgrenzbar. Im Mark der rechten Nebenniere ein ca. hanfkorngroßer Herd aus hyalinem Bindegewebe mit partieller Verkalkung.

Hoden (ohne *Nebenhoden*) zusammen: 22 g. Nur in einzelnen Hodenkanälchen spärliche Spermatozoen. Die Hodenkanälchen etwas schmaler als normal, sonst ohne besondere Veränderungen. Die verfettete Randzone etwas breiter und etwas weniger scharf nach innen begrenzt, als bei einem gleichaltrigen gesunden Manne. ZZ ungefähr gleich wie im Kontrollorgan. Das Zwischengewebe nur stellenweise etwas verbreitert ohne Vermehrung der ZZ. Kein doppelbrechendes Lipoid.

Anmerkung: *Nebenhoden* histologisch normal. *Prostata* drüsenarm, die meisten Drüenschläuche recht eng.

Fall 7. Gustav T., 26 Jahre alt. I. med. Klinik (*Prof. Schmidt*).

Klinische Angaben: Fleischer von Beruf, ist seit Februar 1922 infolge Schwäche arbeitsunfähig, leidet an abnorm gesteigertem Hunger- und Durstgefühl und hat 16 kg an Körpergewicht verloren. Vater und 4 Brüder starben an Tuberkulose. Mutter lebt. In ihrer Familie viele Fettleibige. Pat. war das 10. Kind der damals 40jährigen Mutter. Pat. war früher angeblich stets gesund. Seit dem Jahre 1918 leidet er an Zahncaries, seit 1920 an Haarausfall, seit 1922 bemerkt er Abnahme der Libido sexualis. Körpergewicht schwankt in der Klinik zwischen 46 und 48 kg. Die Hände zeigen Tremor. *Chvostek'sches* Phänomen positiv. Blutdruck 105 mm Hg. Im Harn 7,4% Zucker, der allmählich auf $\frac{1}{2}\%$ hinuntergeht, um später wiederum zuzunehmen. Ante exitum 2,4% Zucker. Aceton und Acetessigsäure stets positiv. Tägliche Harnmenge bis 7600 ccm. Im Blute $5\frac{0}{100}$ Traubenzucker und über 2% Cholesterine. Blutdruck einige Tage ante exitum 52 mm Hg. Tod im Coma diabeticum am 3. II. 1923. Dauer der Krankheit angeblich 1 Jahr; Dauer der klinischen Behandlung 3 Monate und 3 Wochen.

Pathol.-anat. Diagnose: Nephropathia diabetica und Hypertrophie der Nieren. Diffuse Verfettung der Leber. Hochgradige Lipämie. Ödem des Gehirns und der Lungen. Multiple Nekrosen im Pankreas und im benachbarten Fettgewebe. Aorta angusta mit mäßiger Intimaverfettung. Kleines Herz; kleine Nebennieren und kleine Zirbeldrüse.

Aus dem Sektionsprotokoll: Körper 158 cm lang, mager, muskelschwach. Gebiß defekt. Bartwuchs ziemlich spärlich; Schamhaare mäßig reichlich. Äußeres Genitale ohne Besonderheiten.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,5 g. von oben her auffallend tief, gleichsam kahnförmig ausgehöhlt, so daß die Horizontalschnitte durch die oberen zwei Drittel des Organs ringförmig erscheinen.

Vorderlappen: Sehr hyperämisch, zeigt im Bereiche der eben beschriebenen Exkavation ausgesprochen konzentrische Anordnung der Zellstränge; im unteren Drittel der Hypophyse verliert sich dieses Bild mit Ausnahme des vorderen Anteiles der Mantelschicht. Die EZ erscheinen in ziemlich reichlicher Menge, zahlenmäßig an erster Stelle, durchschnittlich eine Spur kleiner als normal und nur zum geringen Teil mit dunkeln, manchmal unregelmäßig geformten Kernen. Nur stellenweise sind die EZ auffallend protoplasmaarm, von unregelmäßiger Form, oft schwach gefärbt und sehr locker gefügt. Die BZ sind stark vermindert, oft kleiner als gewöhnlich und schwach granuliert. Die HZ sind ziemlich reichlich und finden sich namentlich in der Mantelschicht, vorwiegend in den vorderen Partien, und sind hier mit kleinen und größeren ÜZ und kleinen, oft etwas schwach gefärbten EZ sowie mit Basophilen innig vermengt. In den seitlichen Teilen der Mantelschicht und auch in der Marksubstanz finden sich im unteren Drittel der Hypophyse ziemlich viele Stränge „fötaler“ Zellen. Auffallend reichlich findet sich in kolloider Einschmelzung befindliches Parenchym in der Marksubstanz neben mehreren makroskopisch deutlich sichtbaren Kolloidcysten.

Hinterlappen: Hyperämisch; sehr spärliche BZ, anscheinend kein Pigment.

Zirbeldrüse: 0,04 g, stellt eine ungegliederte Zellmasse ohne Läppchenstruktur dar. Die Pinealzellen mit schlecht darstellbarem Zelleib, spärlichen braunen Pigmentkörnchen und distinkt gezeichneten Zellkernen. Sehr viele Zellkerne gekerbt, sehr wenige mit homogenen Einschlüssen. Keine glösen Herde, wenig Corpora arenacea.

Schilddrüse: 29,2 g. Ein Teil der Bläschen deutlich erweitert und mit ziemlich reichlichen ins Lumen abgestoßenen Epithelien, meist bei erhaltenem Wandbelag. Das Epithel der Bläschen teils kubisch, teils platt, ganz zart verfettet, vorwiegend mit runden, distinkt gezeichneten Kernen. Nur vereinzelt finden sich Herde atrophischer Bläschen. Das Kolloid so gut wie in allen Bläschen gerbsäurefest, oft mit fuchsinophobem Kolloid vermischt. Die Gefäße infolge der Lipämie mit sudanophilen Massen gefüllt (Lipämie).

4 Epithelkörperchen (zusammen): 0,1 g, sehr verschieden in ihrer Größe. Das größte der Epithelkörperchen stellt eine ungegliederte Zellmasse dar, teils aus größeren HZ mit farblosem Zelleib, teils aus ganz kleinen, sehr protoplasmaarmen HZ (mit Übergängen zwischen beiden Zellformen) und mit mäßig vielen Fettzellen, namentlich in den kleinzelligen Partien. — Das zweitgrößte Epithelkörperchen besteht zum großen Teil aus Fettgewebe, zeigt gleichfalls keine Läppchenstruktur und besteht so gut wie ausschließlich aus sehr kleinen, protoplasmaarmen Zellen, deren Kerne sich zu berühren scheinen, so daß das Bild fast an lymphatisches Gewebe erinnert (Abb. 3. Vergrößerung 1:87). Das 3. und 4. Epithelkörperchen enthält weniger Fettzellen und ist zum Teil in Läppchen gegliedert. Beide setzen sich fast nur aus sehr protoplasmaarmen HZ zusammen. Nur vereinzelt findet man in diesen beiden kleine mehr oder weniger scharf begrenzte Komplexe von WZ und in einem oder dem anderen Schnitt kleinste Kolloidfollikel.

Thymus: ein kaum nachweisbarer kleiner Fettkörper.

Pankreas: 81 g, zeigt eine akute seröse, bis serös-eitrige interstitielle Pankreatitis und multiple Nekrosen im Parenchym. Die Tubuli teilweise deutlich atrophisch;

stellenweise Anhäufungen acidophiler Zellen. Die Inseln äußerst spärlich, am reichlichsten in der Cauda, durchschnittlich 13 pro 50 qmm, teils hochgradig atrophisch, teils groß mit intakten Zellen (augenscheinlich regenerierte Inseln). Letztere meist in der Cauda. Die Tubuli gar nicht oder nur eine Spur verfettet, die intakten Inseln frei von Lipoid. In den Gefäßen reichlich sudanophile Massen, ebenso in dem serös durchtränkten Interstitium (Lipämie).

Nebennieren (zusammen): 9,9 g.

Rinde: Im allgemeinen nur mäßig verfettet; neben lipoidfreien Teilen ganz zart verfettete, aber auch intensiv verfettete Partien, namentlich in der ZG, weniger in der ZF. In den stark verfetteten Teilen auch anisotropes Lipoid nach-

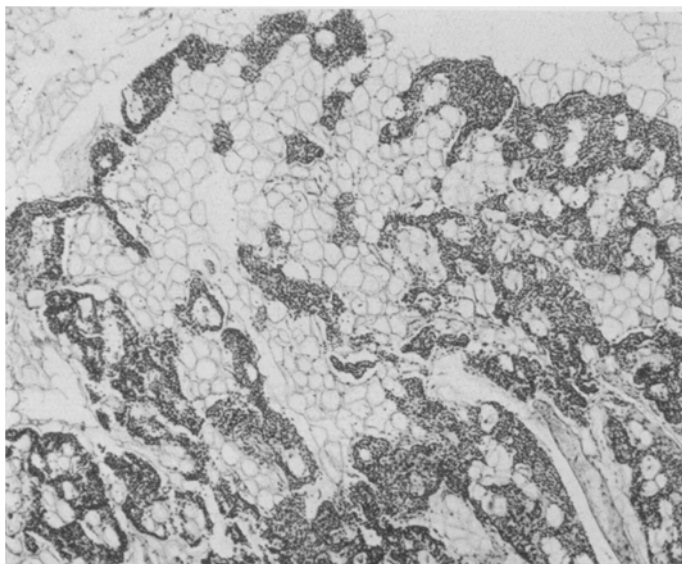


Abb. 3. (Vergr. 1:87.)

weisbar. Die ZR schwach pigmentiert, stellenweise mit etwas atrophischen Zellen teils leicht ödematös, teils hyperämisch und von Blutungen durchsetzt. In einer Nebenniere ein kleinbohnengroßer, schwielig-käsiger, zum Teil hyalin degenerierter tuberkulöser Herd.

Marksubstanz: Sehr spärliche chrombraune Zellen. Die Markzellen teils mit solidem, gut färbbarem, teils mit zerfasertem, schlecht darstellbarem Zelleib, vorwiegend mit runden oder ovalen distinkt gezeichneten Kernen.

Hoden (ohne Nebenhoden) zusammen: 29,5 g. Hodenkanälchen normal[breit, jedoch mit sichtlich verminderter Spermatogenese, mit schmaler verfetteter, peripherer Randzone. Die ZZ in normaler Menge und stark verfettet. Das Interstitium stellenweise etwas verbreitert, licht gefärbt, wie aufgelockert. Die Gefäße mit sudanophilen Massen prall gefüllt.

Anmerkung: *Nebenhoden*, *Samenblasen* und *Prostata* bis auf die lipoiden Massen in den Gefäßen nicht verändert.

Leber diffus verfettet. Die Leberzellen von großen, kleinen und kleinsten Fetttropfen durchsetzt; die Kerne der Leberzellen zum Teil ohne Chromatin farb-

los, bloß die blaugefärbte Kernmembran aufweisend (Glykogenschwellung von Askanazy).

Fall 8. Rosa H., 30 Jahre alt. Propädeutische Klinik (*Prof. Biedl*).

Klinische Angaben: Angeblich stets gesund gewesen, hat 2 gesunde Kinder. Vor 2 Jahren erkrankt mit vermehrtem Durst und Hunger und Abmagerung. Vom Jahre 1918 an nahm die Sehkraft ab. Im Juli 1920 beiderseitig Linsensextraktion wegen *Cataracta diabetica*. Im Oktober desselben Jahres Ödem der Füße und Alveolarpyorrhöe. In klinischer Behandlung 2 Monate im Jahre 1919 und ungefähr 3 Monate im Jahre 1920. Langsame Entziehung der Kohlenhydrate. Harnbefund: Zucker stark positiv, Aceton und Acetessigsäure schwach positiv. Tägliche Harnmenge 3000—6500 ccm. Am 14. X. 1920 unter Fieber und Sopor Exitus letalis.

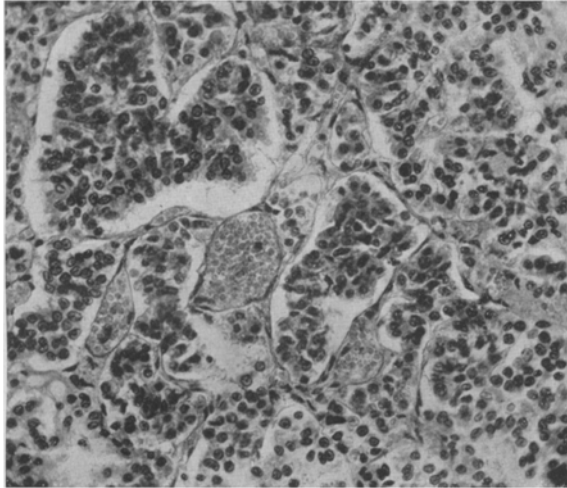


Abb. 4.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Balkenblase. Chronische Tuberkulose beider Lungen. Allgemeine Atrophie. Partielle Verfettung der Leber. Doppelnieren. Lobus pyramidalis der Schilddrüse. Anmerkung: Stark abgemagerte Leiche mit trockener Hautdecke.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,7 g. *Vorderlappen:* Die EZ stark vermindert, vielfach recht klein, fast überall stark mit HZ vermengt (Abb. 4. Vergrößerung 1 : 260). Die BZ reichlich, unter ihnen nicht selten schwach granulierte Exemplare und Übergangszellen. Die HZ ganz auffallend zahlreich. *In der Mantelschicht, aber auch weiter nach dem Zentrum zu, finden sich viele größere und kleinere, in den Schnitten schon makroskopisch sichtbare Herde anscheinend hydropisch degenerierter und zum Teil hochgradig atrophischer Zellen; Herde, die aus dünnen, weite Hohlräume maschenförmig umschließenden Protoplasmabrücken und spärlichen Resten von Zellen und Zellkernen zusammengesetzt sind* (Abb. 5). In den hinteren Abschnitten des Vorderlappens, namentlich in der Mantelschicht auffallend reichliche Wucherungen „fötaler“ Zellen. In der Marksubstanz wenige kleine Kolloideysten. *Hinter-*

lappen: Angrenzend an die Marksubstanz stellenweise Rundzelleninfiltrate. BZ kaum nachweisbar. Pigment in mäßiger Menge.

Zirbeldrüse: 0,35 g. Nur im Zentrum deutliche Läppchenstruktur. Die meisten Pinealzellen mit ovalen, distinkt gezeichneten, häufig eingeschnittenen Zellkernen. An der Peripherie erscheinen die Pinealzellen vielfach lockerer gefügt, ihre Zellkerne etwas kleiner und weniger häufig gekerbt. Wenig homogene Kern-einschlüsse. Vereinzelte kleine gliöse Herde, mäßig viele Corpora arenacea.

Schilddrüse: 20 g. Die Bläschen entsprechend weit, das Epithel kubisch mit distinkt gezeichneten Kernen. Das Kolloid vorwiegend gerbsäurefest, vielfach mit fuchsinophoben Massen vermenget. Interstitium zart.

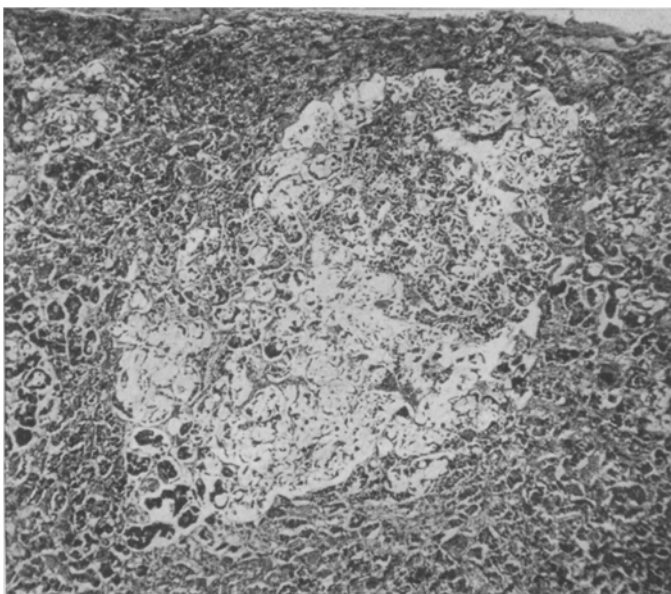


Abb. 5.

2 *Epithelkörperchen*, jedes ungefähr hanfkorngroß, vorwiegend mit lichten, verschieden großen HZ, daneben auch kleine protoplasmaarme HZ; zwischen beiden Zelltypen Übergänge. WZ nur stellenweise in kleinen Herden an der Peripherie der Epithelkörperchen.

Pankreas: 46 g. Ungefähr 27 Inseln pro 50 qmm, zum größten Teil hydropisch degeneriert, stellenweise mit beginnender konsekutiver Atrophie. Ein geringer Teil der Inseln normal oder kaum verändert. Die Tubuli nur an vereinzelter Stellen atrophisch. Hier und da ein größerer Komplex acidophiler Zellen im Sinne von *Weichselbaum*. Interstitium unverändert.

Nebennieren (zusammen): 10,5 g.

Rinde: Die mittleren Teile der ZF, stellenweise die ganze ZF scheinen augenscheinlich durch maximale Verfettung stark verändert. (Eine Fettfärbung konnte aus äußeren Gründen nicht mehr vorgenommen werden.) Die Zellen erscheinen hier sehr vergrößert, zeigen ein farbloses, wabiges Protoplasma mit undeutlicher oder gar nicht erkennbarer Abgrenzung. Die Zellkerne sind vielfach pyknotisch; ein Teil der Zellen erscheint kernlos und zerfallen. Die ZG ist mäßig verfettet, die deutlich pigmentierte ZR augenscheinlich nur schwach verfettet.

Marks substanz: Zeigt vorwiegend kleinere Zellformen mit zerfasertem, schlecht darstellbarem Zelleib; daneben auch größere gegeneinander nicht immer scharf abgrenzbare Zellen, mit solidem gut färbbarem Zelleib. Wenig chromaffine Zellen. An den Zellkernen keine regressiven Veränderungen wahrnehmbar.

Ovarien (zusammen): 14 g. Augenscheinlich keine Primordialfollikel. Keine Graafschen Follikel. Einige bis hanfkorngroße Cysten mit niedrigem, einreihigem Epithel. Reichlich Corpora atretica und Corpora candicantia. Vielfach hyaline Degeneration der Gefäße.

Fall 9. Marie T., 34 Jahre alt. II. Med. Klinik (Prof. Jaksch).

Klinische Angaben: Familienanamnese ohne Belang. In der Kindheit Schafblattern, Diphtherie und echte Blattern durchgemacht. Seit 2½ Jahren zuckerkrank. In dieser Zeit 12 kg an Körpergewicht verloren. Potus und Infektion negiert. Im Harn bis 9,4 % Zucker, Aceton und Acetessigsäure; tägliche Harnmenge zwischen 3000 und 5100 ccm. In klinischer Behandlung vom 1. bis 14. VII. 1921. Exitus im Coma diabeticum.

Sektion am 14. VII. 1921.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas, Hyperämie und Ödem des Gehirns. Nephropathia diabetica. Atrophie und partielle Verfettung der Leber. Eitrige Angina. Lobulärpneumonie im linken Oberlappen. Katarrhalische Gastroenteritis. Atherosklerose der Aorta am Arcus.

Aus dem Sektionsprotokoll: Körper klein, sehr stark abgemagert (40 kg), Haut trocken mit kleinen Schüppchen bedeckt, Brüste klein und welk, Gebiß defekt.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,65 g. *Vorderlappen* etwas hyperämisch, die EZ deutlich vermindert, die allermeisten auffallend klein, mit verkleinerten Zellkernen. Die eosinophilen Bezirke des VL weniger dicht gefügt als sonst. Die BZ sehr reichlich, zum großen Teil gerbsäurefest. In der Mantelschicht viele bis ½ mm im Durchmesser betragende, annähernd rundliche Herde, in welchen die Vorderlappenzellen, in erster Linie die Basophilen, eine eigenartige Degeneration aufweisen, analog der im Falle 7 beschriebenen, die ich am ehesten als *hydropische Degeneration mit nachfolgender Atrophie und Zelluntergang* auffassen möchte (Abb. 6. Vergrößerung 1 : 112). Wie im vorigen Falle, so finden sich auch hier in den Herden dünne, oft fadenähnliche Protoplasmastränge, die maschenartig weite Hohlräume umschließen, sowie verschieden geformte Zell- und Kernreste, die noch zum Teil basophile Reaktion zeigen, und zwischen denen sich stellenweise eine fein geronnene Flüssigkeit findet. In der Mantelschicht liegt an einer Stelle ein ungefähr ¾ mm im Durchmesser haltender cystischer Hohlraum mit schwach färbbarem, formlosem Inhalt, der vielleicht als Endzustand der soeben beschriebenen hydropischen Degeneration des Parenchyms aufzufassen wäre. Neben sehr reichlichen normal gefärbten BZ, namentlich in der Mantelschicht, ziemlich häufig kleine ÜZ und kleine schwach granulierte BZ, aber auch zusammengesinterte entgranulierte Zellen mit pyknotischen Kernen. Die HZ in mäßiger Menge. Auffallend reichlich, und zwar in den seitlichen Teilen des VL, im Bereich der Mantelschicht Wucherungen „fötaler“ Zellen (Abb. 7. Vergrößerung 1 : 115). In der Mantelschicht finden sich auch kleinste Kolloidfollikel und Corpora arenacea. In der Marks substanz mehrere kleine Cysten mit gerbsäurefestem Kolloid. *Hinterlappen:* Augenscheinlich keine BZ und kein Pigment.

Zirbeldrüse: 0,1 g. Durch ein zartes Stroma in ungefähr gleich große, runde Läppchen gegliedert. Die Pinealzellen fast ausschließlich mit distinkt gezeichneten und häufig eingeschnittenen Zellkernen und nur sehr spärlichen homogenen Kerneinschlüssen. Ein sehr großer Teil der Zellen enthält feine braune Pigmentkörnchen. Anscheinend keine glösen Herde, vereinzelte Corpora arenacea.

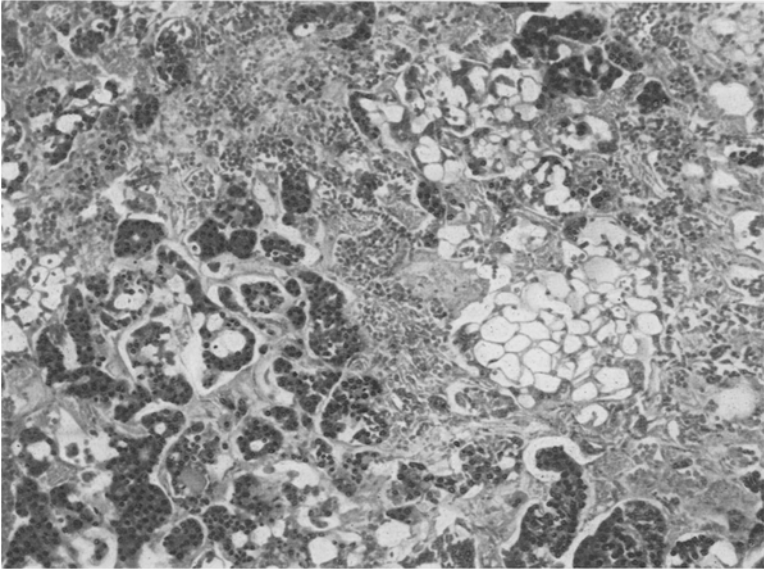


Abb. 6.

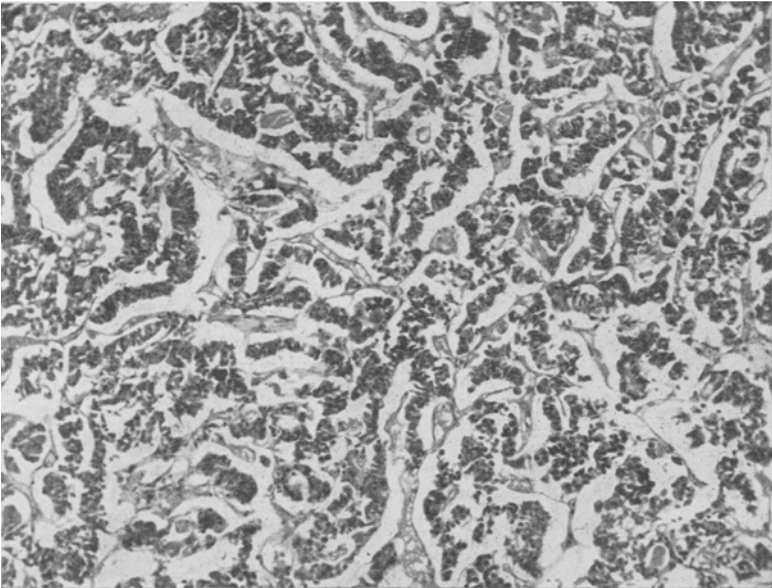


Abb. 7.

Schilddrüse: 13,5 g. Histologisch das Bild einer diffusen fibrösen Thyreoiditis, teils mit starker Atrophie der Bläschen, teils mit kolloider Degeneration und mit reichlicher kleinzelliger Infiltration des Interstitiums. Nur stellenweise kleine Partien mit unveränderten Bläschen. Das Kolloid anscheinend durchwegs gerbsäurefest und intensiv gefärbt. Das Epithel der Bläschen verschieden stark verfettet.

1 Epithelkörperchen: ca. 0,03 g. Neben kleinen protoplasmaarmen HZ ebenso viele größere HZ mit farblosem Zelleib. Fließende Übergänge zwischen beiden. Vereinzelt ein kleines Häufchen von WZ. Hier und da ein kleiner Kolloidfollikel. In der einen Hälfte eine strahlige Narbe.

Pankreas: 52 g. Die Inseln, 76 pro 50 qmm, zeigen ein recht mannigfaltiges Bild: neben wenigen, kaum veränderten Inseln reichlich Inseln in verschiedenen Stadien hydropischer Degeneration und konsekutiver Atrophie; daneben Inseln mit hyaliner Degeneration. Häufig auffallend große Inseln (augenscheinlich regenerierte Inseln) mit analogen Veränderungen. Die Tubuli in verschiedenem Maße atrophisch. Das Interstitium unverändert.

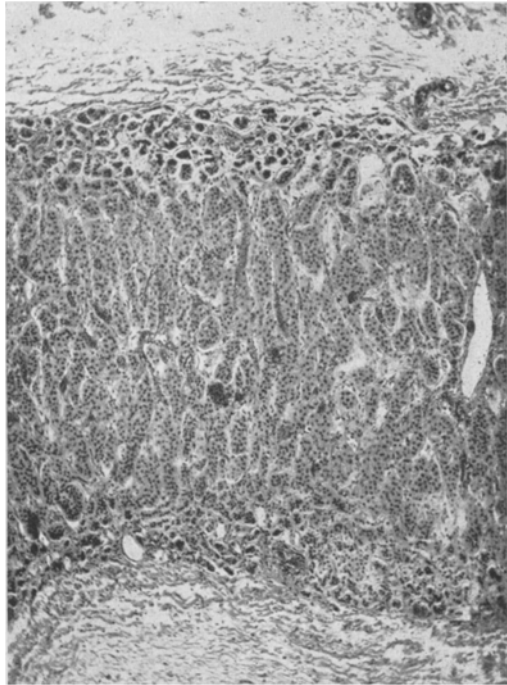


Abb. 8.

Nebennieren(zusammen):

9 g. *Rinde:* In der ZG meistens kleine, stark verfettete Zellballen mit undurchsichtigen geschrumpften Kernen. Die ZF und ZR ganz zart verfettet. Anisotropes Lipoid in mäßiger Menge, hauptsächlich in der ZG, viel weniger in der ZF. Die ZR schwach pigmentiert. Die Hälfte der linken Nebenniere erscheint auffallend platt und bis zu 1 mm verdünnt und besteht lediglich aus Rindenparenchym ohne Mark und ohne den mittleren Bindegewebsstreifen; vielmehr findet sich bloß eine doppelte ZG, die durch eine ganz schmale ZF verbunden erscheint. Die ZR fehlt vollkommen (Abb. 8. Vergrößerung 1 : 90). *Marks substanz:* Zeigt sehr vielgestaltige, zum großen Teil stark chromaffine Zellen, teils mit solidem gutgefärbtem, teils mehr wabigem, schlecht darstellbarem Zelleib. Die nicht chromaffinen Markzellen blaßrosa gefärbt, vielfach ohne deutliche Zellgrenzen und mit pyknotischen Kernen.

Ovarien (zusammen): 5,8 g. Fast gar keine Primordialfollikel. An einer Stelle ein hirsekorngroßes, epithelloses Cystchen. Keine reifenden und keine reifen Graaf'schen Follikel. Viele Corpora fibrosa teils mit Blutpigment in der Peripherie, teils mit *Slawjanskischer* Membran. Hier und da ein kleines Corpus candicans. Um einige Corpora fibrosa verfettete Thecazellen gelagert.

Fall 10. Rosa J., 41 Jahre alt. II. Med. Klinik. (*Prof. Jaksch*).

Klinische Angaben: Familienanamnese ohne Belang. 3 gesunde Kinder, 1 Abortus. Angeblich nie ernst krank gewesen. Im Mai 1920 erkrankt mit starker Abmagerung, Kältegefühl, abnorm gesteigertem Hunger und Durst. Ende desselben Jahres völlige Erblindung. Menses mit 19 Jahren, immer normal, seit 2 Jahren amenorrhöisch. Potus und venerische Infektion negiert. Im Harn 6—8% Zucker; Aceton und Acetessigsäure stets negativ. Tägliche Harnmenge 350—3400 cem. Vor dem Exitus 0,3% Zucker im Harn. 6 Wochen in klinischer Behandlung. Exitus im Coma diabeticum am 16. XII. 1921.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas. Doppelseitige diabetischer Katarakt. Braune Atrophie der Leber und des Myokards. Seröse Atrophie des subepikardialen Fettgewebes. Atrophie der Nieren und allgemeine hochgradige Atrophie. Geringe Struma diffusa parenchymatosa. Lobulärpneumonie im linken Unterlappen.

Aus dem Sektionsprotokoll: Der Körper klein, von grazilem Knochenbau, sehr mager. Haut trocken, rauh. Das Gesicht sehr gealtert.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,53 g. *Vorderlappen:* Die EZ klein und in auffallend geringer Zahl, nirgends größere geschlossene Komplexe bildend. Die BZ recht reichlich, meist mit gerbsäurefester Kolloidreaktion, vielfach mit verkleinerten, undurchsichtigen Zellkernen. Der größte Teil des VL wird von verschiedenen breiten Zellsträngen gebildet, die sich aus dichtgedrängten HZ und kleinen ungranulierten Zellen vom Typus der ÜZ zusammensetzen. Die Kerne dieser Zellen sind vorwiegend dunkel gefärbt und scheinen sich infolge des spärlichen, oft kaum nachweisbaren Protoplasmas zu berühren. An manchen Stellen, so in den hintersten Abschnitten der Mantelschicht, sind diese Zellstränge sehr dünn und werden von einem verbreiterten augenscheinlich gequollenen Interstitium auseinandergehalten. Auch sonst erscheint das Stroma stellenweise eine Spur verbreitert. In der Marksubstanz äußerst spärlich kleinste Kolloidbläschen. *Hinterlappen:* Nur spärliche BZ, augenscheinlich kein Pigment.

Zirbeldrüse wurde nicht untersucht.

Schilddrüse: 57 g. Die Bläschen fast durchwegs sehr verkleinert, zum Teil kaum entfaltet, nur vereinzelt normal große Bläschen. Das Kolloid homogen, teils das Lumen der Bläschen ganz ausfüllend, teils mit einer großen zentralen Vakuole, die oft so mächtig ist, daß das Kolloid bloß als schmaler Saum dem Epithel anliegt. In anderen Bläschen ist das Kolloid eingedickt und gleichmäßig vom Epithel abgehoben. Der allergrößte Teil des Kolloids erweist sich als gerbsäurefest; nur selten finden sich Bläschen mit dünnem, schwachgefärbtem Kolloid. Das Epithel der meisten Bläschen ist kubisch, das der größeren abgeplattet. Interstitium zart. Mikroskopisch finden sich mehrere ganz kleine kolloidarme oder kolloidfreie Adenome.

2 Epithelkörperchen: 5 : 3, bzw. 4 : 2 mm messend, in sehr ungleiche Läppchen geteilt. Die Mehrzahl der HZ mit spärlichem Protoplasma, der Rest mit reichlicherem, farblosem Protoplasma; zwischen beiden Typen Übergänge. Anscheinend keine WZ. Ziemlich viele kleine Kolloidfollikel.

Pankreas: 19 g. Die Läppchen ganz auffallend klein und sehr ungleich. Die Inseln zum geringeren Teil hydropisch degeneriert, zum größeren Teil in verschiedenen Stadien konsekutiver, meist hochgradiger Atrophie, 66 pro 50 qmm. Die Tubuli größtenteils hochgradig atrophisch. Hier und da geschlossene Komplexe acidophiler Zellen. Das Interstitium namentlich in den besonders stark atrophischen Teilen deutlich verdickt.

Nebennieren (zusammen): 7,8 g. *Rinde*: Die ZG stellenweise etwas atrophisch. In der ZF hier und da Zellen und Zellkomplexe mit Kernpyknose. Die ZR vorwiegend hyperämisch, stark pigmentiert. Die Rinde der rechten Nebenniere auffallend dünn und ohne charakteristische Struktur. Ein Teil der linken Nebenniere erscheint ganz auffallend verdünnt und läßt weder Mark noch den mittleren Bindegewebstreifen erkennen und besteht hier lediglich aus Rindenparenchym, und zwar einer doppelten ZG und einer einfachen durchlaufenden ZF. Die ZR fehlt. Die ZF ist stark und gleichmäßig verfettet, die übrigen Schichten viel schwächer und ungleich. Sehr reichlich doppelbrechendes Lipoid. *Marksubstanz*: Diese zeigt vorwiegend kleine Zellen mit schlecht darstellbarem, zerfasertem Zellleib, mit zum Teil verkleinerten dunklen Kernen. Annähernd die Hälfte der Markzellen ist chromaffin. Sehr reichlich finden sich dichte Rundzellenherde, die Teile des Markgewebes fast ganz substituieren.

Ovarien (zusammen): 4,7 g. Augenscheinlich gar keine Primordialfollikel, keine reifenden und keine reifen *Graafschen* Follikel. Ganz vereinzelte kleine Cysten mit niedrigem Zylinderepithel oder ohne Epithel. Reichlich verschieden große Corpora albicantia, etwas weniger reichlich kleine Corpora atretica mit *Slavjanski*cher Membran. Keine lipoidhaltigen Thecazellen. Die Gefäße mit verdickter hyalin-degenerierter Wand und verengtem Lumen.

Anmerkung: Die Leber zeigt neben brauner Atrophie eine diffuse Verfettung, stärker in der Peripherie, weniger stark im Zentrum der Läppchen.

Fall 11. Max R., 49 Jahre alt. II. Med. Klinik (*Prof. Jaksch*).

Klinische Angaben: Eine Schwester an Diabetes gestorben. Als Kind Masern und Scharlach durchgemacht. Im Februar 1921 Abnahme der Sehkraft. Wegen Zucker im Harn Karlsbader Kur. Im Mai 1921 Lungenentzündung, seither Fieber und Brustschmerzen, Schlaflosigkeit und mäßige Schweiß. Potus und Infektion negiert. Im Harn 6,5% Zucker, der allmählich bis auf 0,3% zurückgeht. Nie Aceton und Acetessigsäure. Tägliche Harnmenge wechselnd, bis 3800 ccm. Blutdruck 120 mm Hg. Sehnenreflexe schwer auslösbar.

Sektion am 30. I. 1922, dem Tage des Todes.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Chronische Tuberkulose der rechten Lunge mit Kavernen, käsigen Konglomerattuberkeln und Schwielen in allen 3 Lappen. Miliare Tuberkel und käsige Konglomerattuberkel in beiden Lappen der linken Lunge. Beiderseitige adhäsive Pleuritis. Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße. Kleine Struma nodosa mit 3 bis kirschgroßen Adenomen.

Aus dem Sektionsprotokoll: Körper sehr abgemagert (43 kg schwer). Gebiß sehr defekt.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,43 g. *Vorderlappen*: Die EZ stark vermindert, durchschnittlich von normaler Größe, häufig mit pyknotischen Kernen. Die BZ sehr reichlich, zum geringen Teil mit den gleichen Kernveränderungen. Ziemlich viele Chromophile mit gerbsäurefestem Zelleib. Die HZ ziemlich reichlich, ebenso entgranulierte Zellen. In der Mantelschicht viele zusammengesinterte entgranulierte Zellen mit pyknotischen Kernen. In den seitlichen Anteilen des VL im Bereiche der Mantelschicht findet sich beiderseits je ein ausgedehnter fibröser Herd, der durch einen schmalen Parenchymstreifen von der Kapsel getrennt ist, und der den seinerzeit vom Verfasser in der Hypophyse bei Diabetes beschriebenen infarktarnbenähnlichen Herden entspricht. In der Marksubstanz spärlich kleine gerbsäurefeste Kolloidcysten. *Hinterlappen*: Mäßig viele basophile Zellwucherungen, vorwiegend aus etwas kleinen Zellen mit verwischter Körnelung und pyknotischen Kernen. Reichlich Pigment.

Zirbeldrüse von normaler Größe, histologisch nicht untersucht.

Schilddrüse: 52 g, mit 3 bis kirschgroßen, stark regressiv veränderten Adenomen. Die Läppchen zum großen Teil atrophisch, mit winzig kleinen Bläschen neben normal großen und cystisch erweiterten Bläschen. Die Zellkerne etwas verkleinert und dunkler als sonst. Das Protoplasma fast durchwegs stark verfettet. Das Kolloid fast durchwegs gerbsäurefest. Häufig kleine adenomartige Wucherungen; zum Teil mit kolloider Degeneration.

1 Epithelkörperchen: Im histologischen Schnitt 1 : 3 mm messend, besteht durchwegs aus ganz kleinen Läppchen mit sehr protoplasmaarmen kleinen HZ mit vorwiegend dunklen Zellkernen. Größere lichte HZ treten ganz zurück. Häufig kleine Kolloidfollikel; sehr spärliche WZ. Das Interstitium an einer Stelle narbig verdickt.

Pankreas: 45 g. Das inter- und intraacinöse Bindegewebe stellenweise verdickt und sklerosiert. Interacinös ziemlich reichliches Fettgewebe. Die Tubuli stellenweise, namentlich im Bereiche der intraacinösen Bindegewebswucherung, atrophisch. Die Inseln vorwiegend von normaler Größe, 128 pro 50 qmm, histologisch meist ohne pathologische Veränderungen. Nur wenige Inseln mit hydropisch degenerierten oder atrophischen Epithelien. Daneben hier und da Riesens Inseln mit histologisch intakten Zellen. Ein Teil der Inseln entspricht augenscheinlich regenerierten Inseln.

Nebennieren (zusammen): 14,8 g. *Rinde* im allgemeinen recht wenig verfettet, die ZG und ZF herdförmig und stärker, die ZR hingegen mehr diffus und nur ganz zart. Sehr wenig anisotropes Lipoid. Die ZR mäßig pigmentiert, ziemlich stark hyperämisch. Ein kleiner Teil der Rindenzellen zeigt unscharfe Begrenzung sowie feinste, unregelmäßig geformte basophile Körnchen im Zelleib und vielfach pyknotische Zellkerne. *Marks substanz*: Sehr wenig chromaffine Elemente. Die meisten Zellen mit lichtem, wabigem Protoplasma. An den Zellkernen keine Besonderheiten.

Hoden normal groß. Ziemlich viele Kanälchen mit erhaltener Spermatogenese. Das Epithel der Hodenkanälchen stark verfettet. Spärliche, mäßig lipoidreiche ZZ.

Fall 12. Karl R., 54 Jahre alter ♂. I. Med. Klinik (*Prof. Schmidt*).

Klinische Angaben: Seit 8—10 Jahren zuckerkrank. Pat. wog früher 80 kg, nahm in den letzten Jahren stark ab. In der Verwandtschaft kein Diabetes. Pat. hat ein 10 Monate altes gesundes Kind. — In die Klinik in bewußtlosem Zustand eingeliefert, starb Pat. nach ca. 36 Stunden. Im Harn Zucker, Aceton und Acetessigsäure positiv. Pat. war während seiner Erkrankung 2 mal in Karlsbad zur Kur.

Sektion am 9. II. 1922.

Pathol.-anat. Diagnose: Nephropathia diabetica bei Hypertrophie der Nieren. Ödem des Gehirns. Geringe partielle Verfettung der Leber. Eitrige Bronchitis und Lobulärpneumonie im rechten Oberlappen. Akute Splenitis. Geringe Atherosklerose der Aorta.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,55 g. *Vorderlappen*: hyperämisch, die EZ stark vermindert und im allgemeinen deutlich verkleinert, oft mit spärlichem, zerfasertem Zelleib und pyknotischen Kernen. Die eosinophilen Bezirke des VL auffallend locker gefügt. Die EZ oft den Gefäßwänden und Bindegewebssepten pallisadenförmig aufsitzend, teilweise weniger eosinrot gefärbt. Überall finden sich Übergänge von den kleinen, sehr protoplasmaarmen EZ bis zu Zellen, die bloß aus nackten Kernen bestehen und am ehesten an HZ erinnern. Die HZ relativ reichlich, nicht selten mit pyknotischen Kernen. Die BZ mäßig reichlich, durchschnittlich kleiner als normal, zum Teil mit undurchsichtigen, verkleinerten Kernen. Im untersten

Anteil des VL große Mengen. entgranulierter Zellen, zum Teil mit Kernpyknose und Zerfall des Protoplasmas. In den obersten Teilen des VL Anhäufungen „fötaler“ Zellen in den seitlichen Teilen der Mantelschicht. In der Marksubstanz sehr spärliche kleine Kolloideysten.

Hinterlappen: Ziemlich reichlich basophile Wucherungen und Pigment.

Zirbeldrüse: 0,1 g. Das Parenchym in rundliche Läppchen gegliedert. Die Pinealzellen vielfach mit gekerbten Zellkernen, weit weniger häufig mit homogenen Kerneinschlüssen. Der Zelleib der meisten Pinealzellen verschieden stark pigmentiert. Vereinzelt kleine glöse Herde. Stellenweise größere Anhäufungen von Corpora arenacea.

3 Epithelkörperchen (zusammen): 0,1 g. Das größte besteht fast zur Hälfte aus Fettgewebe, die 2 übrigen enthalten nur wenig Fettzellen. Alle 3 deutlich hyperämisch. Der allergrößte Teil der HZ sehr protoplasmaarm, die Zellkerne daher dicht aneinandergerückt, wodurch beinahe der Eindruck von lymphatischem Gewebe erweckt wird. Die übrigen HZ mit lichtem, nur etwas größerem Zelleib. Häufig verschieden große Herde zart granulierter WZ mit kleinen, dunklen Kernen. Sehr spärlich kleine Kolloidfollikel. An einer Stelle eines Epithelkörperchen deutliche Bindegewebsvermehrung.

Schilddrüse: 55 g. Die Follikel sehr ungleich groß, zum Teil cystisch erweitert; daneben hier und da kleine, augenscheinlich atrophische Bläschen und deutlich verbreitertes Interstitium. Das Epithel der kleinen Bläschen meist kubisch, der großen abgeplattet, ziemlich reichlich von Lipoidtröpfchen durchsetzt. Das Kolloid so gut wie durchwegs gerbsäurefest.

Pankreas: 79 g. Geringe Fettgewebswucherung; das interacinöse Bindegewebe stellenweise etwas verdickt und sklerosiert, zunehmend von der Cauda gegen das Caput. Im Caput auch Verdickung und Sklerosierung des intraacinösen Bindegewebes und Atrophie der Tubuli. Diese sonst kaum verändert. Auch die Wand der Ausführungsgänge überall verdickt und sklerosiert. Die Inseln stark vermindert, 20,6 pro 50 qmm, fast durchwegs atrophisch, mit protoplasmaarmen, dunkelkernigen Zellen; hier und da auch hyalin degenerierte Inseln. Sehr reichlich, namentlich in der Cauda, acidophile Zellen in oft ganz auffallend großen (fast $\frac{1}{2}$ mm messenden) Herden.

Nebennieren (zusammen): 12,45 g, sehr platt. *Rinde:* Meist sehr dünn, stellenweise mit Verkleinerung der Rindenzellen sowie Kernpyknose und Zerfall und Verbreiterung des Interstitiums. Die Verfettung der Rinde ist ungleichmäßig, meist fleckförmig und vorwiegend auf die ZF beschränkt, im allgemeinen nicht hochgradig. Relativ reichlich doppelbrechendes Lipoid. Die ZR stark pigmentiert und hyperämisch. *Marksubstanz:* Augenscheinlich gegen die Norm vermindert, mit wenig chromaffinen Zellen. Die Markzellen sehr pleomorph, meist mit gut färbbarem und scharf abgegrenztem Zelleib.

Hoden (ohne Nebenhoden) zusammen: 19 g. Die Hodenkanälchen annähernd von normaler Breite, die Tunica propria eine Spur verdickt. Das Interstitium nur stellenweise deutlich verbreitert mit hellbraun pigmentierten, stark verfetteten ZZ. Vereinzelt fibrös-atrophische epithellose Hodenkanälchen, die allermeisten Hodenkanälchen jedoch mit normaler Spermatogenese. Im Lumen vieler Hodenkanälchen abgestoßene Zellen. Die periphere Randzone der Hodenkanälchen sehr stark verfettet.

Fall 13. Marie M., 58 Jahre alt. II. Med. Klinik (*Prof. Jaksch*).

Klinische Angaben: Angeblich stets gesund gewesen. Menses vom 20. bis zum 50. Lebensjahr. 3 Geburten. Angeblich seit einer Woche krank. 7% Zucker im Harn sowie Aceton und Acetessigsäure. Marantisch, mit defektem Gebiß und erloschenen Sehnenreflexen. Exitus im Coma diabeticum am 10. XII. 1920 nach 5 tägiger klinischer Behandlung.

Pathol.-anat. Diagnose: Nephropathia diabetica. Eitrige Bronchitis. Bronchopneumonie in beiden Unterlappen. Degeneration der Leber und des Myocards. Atheromatose der Aorta.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,5 g. Die EZ etwas vermindert, sonst ohne pathologische Veränderungen. Die BZ und HZ in entsprechender Menge, gleichfalls ohne Besonderheiten. Ziemlich reichlich kolloidhaltige Follikel im VL. Das Interstitium in den seitlichen Anteilen stellenweise gequollen und etwas verbreitert. In der Marksubstanz spärliche kleine Kolloidcysten. Im HL sehr spärlich BZ und augenscheinlich kein Pigment.

Schilddrüse: Vielfach mit deutlich verdicktem Interstitium und stellenweise mit atrophischen Bläschen. Dieselben überhaupt etwas verkleinert, zum Teil mit kleinen, undurchsichtigen, oft unregelmäßigen Zellkernen.

Pankreas: 70 g. Die allermeisten Inseln hochgradig hyalin degeneriert, die übrigen in hyaliner Umwandlung begriffen 55 pro 50 qmm. Die Tubuli sowie das Interstitium nicht verändert; spärlich Fettzellen.

Fall 14. Josef M., 61 Jahre alt. II. Med. Klinik (Prof. Jaksch).

Klinische Angaben: Pat., von Beruf Magazineur, war bis zu seinem 50. Lebensjahr angeblich stets gesund, erlitt dann eine Blutvergiftung mit Lungenentzündung und ist seither zuckerkrank; im ganzen 11 Jahre. 12 Stunden nach Aufnahme in die Klinik Exitus im Coma diabeticum. Im Harn reichlich Zucker und Aceton.

Sektion am 2. III. 1923. 3½ Stunden post mortem.

Pathol.-anat. Diagnose: Lipomatose des Pankreas bei allgemeiner Fettleibigkeit mittleren Grades. Atherosklerose der Aorta und der großen Körperarterien. Nephropathia diabetica, glatte Cirrhose der Leber, ein Karbunkel am Nacken.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,4 g. *Vorderlappen:* Die EZ mäßig reichlich, von normalem Aussehen; nur wenige mit pyknotischen Kernen. Die BZ etwas weniger reichlich als sonst, ohne pathologische Veränderungen. Relativ reichlich ÜZ und HZ. Viele kleine Kolloidfollikel im VL. Stellenweise Verdickung des Interstitiums. In der Marksubstanz spärliche kleine Kolloidcysten. *Hinterlappen:* Wenig BZ, mäßig reichlich Pigment.

Zirbeldrüse: 0,08 g, sehr reich an Glia und Kalk. Die Pinealzellen stark pigmentiert, vielfach mit eingeschnittenen Zellkernen; wenig homogene Kerneinschlüsse.

Schilddrüse: 27 g, teils mit stark erweiterten Bläschen und abgeplattetem Epithel, teils mit kleinen atrophischen Bläschen. Das Epithel ziemlich reichlich verfettet. Das Kolloid fast ausschließlich gerbsäurefest, spärlich fuchsinophiles Kolloid. Das Interstitium stellenweise verdickt. Ein haselnußgroßes zum Teil kolloidhaltiges Adenom.

3 Epithelkörperchen (zusammen): 0,14 g. Sehr reichlich von Fettgewebe durchwachsen. Die HZ teils sehr klein und protoplasmaarm, teils etwas größer, HZ mit reichlichem, farblosem Zelleib nur stellenweise in geringer Menge. Sehr reichlich WZ, einzeln, in kleinen unscharf begrenzten Haufen sowie in größeren scharf begrenzten, adenomähnlichen Herden. Stellenweise reichlich ganz kleine Kolloidfollikel. Das Interstitium überall zart.

Pankreas: 115 g. Sehr starke Lipomatose. Die Tubuli hier und da etwas atrophisch; das inter- und intraacinöse Bindegewebe stellenweise etwas verdickt. Im Kopf und Körper eine akute, zum Teil hämorrhagische Pankreatitis. — Die Inseln 37 pro 50 qmm, erscheinen nur zum geringen Teil normal; der größere Teil zeigt Zellen mit wohl erhaltenen Kernen, jedoch mit spärlichem, schlecht darstell-

barem, vielfach zerfasertem und sehr lichtem Zelleib. Nur vereinzelte Inseln erscheinen auffallend klein mit atrophischen Zellen; daneben ganz vereinzelt Riesensinseln. Ein Teil der Inseln zeigt eine deutliche intrainsuläre Bindegewebswucherung. In dem stellenweise verdickten interacinösen Bindegewebe finden sich hier und da Ansammlungen von augenscheinlich regenerierten Inseln. Das Inselepitheil ganz zart verfettet.

Nebennieren (zusammen): 12,45 g, mit reichlicher Rinde und Mark. *Rinde* stark diffus verfettet, sehr reich an doppelbrechendem Lipoid. Die ZR zart pigmentiert, Rinde sonst ohne nennenswerte Veränderungen. *Marks substanz* stark chromaffin. Die Zellen zum großen Teil mit schlecht darstellbarem und zerfasertem Zelleib, durchwegs mit wohl erhaltenen, distinkt gezeichneten Zellkernen. Das Interstitium stellenweise etwas verdickt. Im Mark, weniger in der Rinde reichliche Anhäufungen kleiner runder dunkelkerniger Zellen (Sympathicusbildungszellen?).

Hoden (ohne Nebenhoden) zusammen: 30 g. Mit reichlicher Spermatogenese, verfetteter peripherer Randzone und eine Spur verdickter Tunica propria. Die ZZ in entsprechend geringer Menge, stark verfettet.

Anmerkung: Die Leber zeigt eine geringe Cirrhose, zentrale Verfettung der Acini und starke Verfettung der Kupfferschen Sternzellen.

Fall 15. Karl F., 64 Jahre alt. II. Med. Klinik (*Prof. Jaksch*).

Klinische Angaben. Keine Kinderkrankheiten durchgemacht; bis zu seinem 63 Lebensjahr stets gesund gewesen. Eltern an Altersschwäche gestorben. 4 Kinder leben und sind gesund. Pat. fühlt sich seit einer Woche krank. Im Harn bis 5,8% Zucker, reichlich Aceton und Acetessigsäure; tägliche Harnmenge bis 4000 ccm.

Pathol.-anat. Diagnose: Starke Lipomatose des Pankreas bei allgemeiner Fettleibigkeit. Atherosklerose der Aorta geringen Grades, starke Atherosklerose der peripheren Arterien. Arteriosklerotische Schrumpfnieren. Hypertrophie des linken Ventrikels. Chronische ulceröse Tuberkulose im Dickdarm. Rechtsseitige eitrige Pneumonie. Partielle Verfettung der Leber. Akute Splenitis. Cholelithiasis.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,6 g. *Vorderlappen:* Die EZ wesentlich vermindert, durchschnittlich etwas kleiner als normal und vielfach mit pyknotischen Kernen. Sie sind in der oberen Hälfte der Hypophyse zwar recht reichlich, in der unteren dagegen ganz auffallend vermindert. An ihrer Stelle finden sich sehr reichliche HZ und im unteren Drittel der Hypophyse auffallend reichlich BZ in den sonst von Eosinophilen eingenommenen Anteilen. Die BZ erschienen überhaupt sehr reichlich und zeigen nur vereinzelt pyknotische Kerne. Vorwiegend in der Mantelschichte finden sich stellenweise rundliche oder auch unregelmäßig begrenzte, lichte Herde, in denen die Zellen (scheinbar nackte Kerne, HZ und BZ mit spärlichem zerfasertem Zelleib) sehr locker gefügt und durch dünne Protoplasmabridgen miteinander verbunden, beisammen liegen. In der Marks substanz finden sich stellenweise Stränge pyknotischer HZ mit deutlich verdicktem Interstitium; daneben mehrere kleinste Kolloidcysten. Im unteren Viertel der Hypophyse, und zwar in der Marks substanz eine kleine frische Hämorrhagie nahe der Hinterlappengrenze. *Hinterlappen:* Die basophilen Wucherungen sehr reichlich, namentlich in der unteren Hälfte der Neurohypophyse, hier und da mit pyknotischen Kernen. Pigment reichlich.

Zirbeldrüse: 0,15 g. Reichlich von glösen Herden durchsetzt, mit sehr reichlichen Corpora arenacea. Die Kerne der Pinealzellen deutlich eingeschnitten, die homogenen Kerneinschlüsse sehr spärlich.

Schilddrüse: 48 g. Ein kleiner Teil der Bläschen stark erweitert, mit niedrigem bzw. abgeplattetem Epithel. Die übrigen Bläschen normal weit oder auch sehr

klein, stellenweise nur mangelhaft entfaltet. Das Epithel kubisch, mit lichtem, meist geradezu farblosem Protoplasma, zum Teil mit farblosen Sekretvakuolen und durchwegs wohl erhaltenen, distinkt gezeichneten Kernen. Im Zelleib der Schilddrüsenepithelien ziemlich reichlich sudanophile Körnchen.

4 *Epithelkörperchen* (zusammen): 0,15 g. Alle stark von Fettgewebe durchwachsen. Das Interstitium des einen Epithelkörperchen zum Teil deutlich verdickt. Die HZ vorwiegend recht klein und protoplasmaarm. Nur stellenweise Ansammlungen größerer lichter HZ. Die WZ sehr reichlich, einzeln oder in kleinen unscharf begrenzten Herden zwischen den HZ verstreut oder in Form größerer, scharf umgrenzter, geradezu adenomähnlicher Herde. Stellenweise mehrere kleine Kolloidfollikel.

Pankreas: 95 g. Sehr starke Lipomatose. Das intra-, weniger das interacinöse Bindegewebe vielfach etwas verdickt, letzteres stellenweise von Rundzellen durchsetzt. Die Tubuli zum geringen Teil leicht atrophisch. Sowohl im Fettgewebe als auch in dem verdickten Interstitium finden sich hier und da, einzeln oder in kleinen Haufen, neugebildete Inseln. Auch sonst relativ viele, oft unregelmäßig geformte, neugebildete und gegen die Tubuli vielfach unscharf begrenzte Inseln, augenscheinlich mit nicht pathologisch verändertem Epithel. Daneben viele Inseln mit schlecht färbbarem spärlichen und zerfasertem Zelleib sowie in geringer Menge Inseln mit hydropischer Degeneration und Inseln mit Atrophie der Zellen. Durchschnittliche Zahl der Inseln pro 50 qmm 66. Stellenweise deutliche Vermehrung der zentroacinären Zellen und augenscheinlich Neubildung von Inseln aus diesen.

Nebennieren (zusammen): 12,10 g. *Rindensubstanz*: Reichlich, mit einigen akzessorischen Rindenknotten, die ZR mäßig stark pigmentiert, vielfach leicht ödematös. Die Verfettung der Rinde sehr ungleich; neben fettfreien finden sich schwach, aber auch sehr stark verfettete Teile. Ziemlich reichlich doppelbrechendes Lipoid. *Marksubstanz*: Chromaffinität fraglich wegen Formolfixierung. Die Zellen zum großen Teil mit schlecht darstellbarem, zerfasertem Zelleib, mit wohl erhaltenen, distinkt gezeichneten Zellkernen. In Mark und Rinde häufig Herde von kleinen dunkelkernigen Zellen vom Typus der Sympathicusbildungszellen.

Hoden (ohne Nebenhoden) zusammen: 16,10 g. Hodenkanälchen mit zum Teil stark reduziertem, ziemlich verfettetem Epithel, mit äußerst spärlicher Spermatogenese. Interstitium vielfach stark verbreitert, augenscheinlich ödematös durchtränkt, mit sehr spärlichen, nicht verfetteten ZZ.

Anmerkung: Die *Leber* zeigt hochgradige Glykogenschwellung der Leberzellkerne im Sinne von *Askanazy* und zentrale Verfettung der Acini.

Fall 16. Heinz S., 64 Jahre alt. Chirurgische Klinik (*Prof. Schloffer*).

Klinische Angaben: Pat. wird in benommenem Zustand in die Klinik gebracht. An der 5. Zehe des rechten Fußes eine schwärzliche Verfärbung. Temperatur 39,5 bis 40,5°. Im Harn reichlich Zucker. Fortschreitende Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Exitus im Coma diabeticum am 23. III. 1920.

Pathol.-anat. Diagnose: Atherosklerose der Aorta und der peripheren Arterien. Gangrän des rechten Fußes. Substantielles Emphysem der Lungen. Chronische Tuberkulose des rechten Oberlappens. Chronische Cholecystitis und Cholelithiasis. Hypertrophie der Prostata. Hämorrhagische Cystitis. Weicher Milztumor. Ein kirschgroßes Adenom der Schilddrüse.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,6 g. Die EZ mäßig reichlich, von normalem Aussehen. Die BZ und HZ in entsprechender Menge desgleichen ohne Besonderheiten. In der Marksubstanz viele kleine Kolloidcystchen. Im Hinterlappen reichlich Pigment, spärlich BZ.

Schilddrüse normal groß. Bläschen zum großen Teil atrophisch mit vermehrtem Interstitium, daneben auch Bläschen von normaler Größe. Das Schilddrüsenepithel sehr stark verfettet. Außerdem ein typisches Schilddrüsenadenom.

Pankreas: 87 g, sehr lipomatös. 22 Inseln pro 50 ccm, teils klein mit atrophischen Zellen, teils hyalin degeneriert, teils von normaler Größe und kaum verändert. Die Tubuli teilweise etwas atrophisch, das intraacinöse Bindegewebe etwas verdickt.

Nebennieren (zusammen): 15 g, mit stark diffus verfetteter Rinde, die Zellen stellenweise maximal verfettet, mit pyknotischen Kernen. Die ZR sehr stark pigmentiert. Die Marksubstanz reichlich entwickelt, die Markzellen ohne Chromaffinität groß, mit wohl erhaltenen, distinkt gezeichneten Kernen.

Fall 17. Rosalie D., 67 Jahre alt. II. Med. Klinik (Prof. Jaksch).

Klinische Angaben: In der Familie kein Diabetes, keine Kinderkrankheiten durchgemacht. Menses vom 14. bis 51. Lebensjahr; 5 Geburten. Bald nach dem Sistieren der Menses ist Zucker im Harn aufgetreten. In klinischer Behandlung ungefähr $3\frac{1}{2}$ Wochen. Im Harn bis 7% Zucker; Aceton und Acetessigsäure erst negativ, dann positiv. Tägliche Harnmenge 1500—2100 ccm, sinkt später auf 900 ccm.

Sektion am 16. III. 1920, dem Tage des Todes.

Pathol.-anat. Diagnose: Stenose des linken venösen Ostiums. Partielle fettige Degeneration des Myokards. Lipomatose des Herzens bei allgemeiner Fettleibigkeit. Fetteirrhose. Milztumor. Allgemeiner Hydrops. Stauungsorgane. Atherosklerose der Aorta und der peripheren Arterien. Atrophie des Großhirns. Lipomatose des Pankreas. Cholelithiasis. Chronisches Ulcus pepticum duodeni.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,65 g, stark kahnförmig ausgehöhlt. Die EZ zwar stark vermindert, jedoch nicht wesentlich verändert. Die BZ sehr reichlich, stellenweise atrophisch, die HZ recht reichlich. In der oberen Hälfte des Vorderlappens relativ sehr reichlich Stränge aus fötalen Zellen. Das Interstitium des VL vielfach verdickt. Spärliche kleine Kolloidbläschen in der Marksubstanz. Im HL spärliche BZ und mäßig reichliches Pigment.

Pankreas: 92 g, ziemlich stark lipomatös, stellenweise mit geringer inter- und intraacinöser Bindegewebswucherung, die nur hier und da etwas stärker hervortritt. Inseln sehr spärlich, augenscheinlich nicht sehr schwer verändert. (Ein genauere Befund läßt sich wegen Selbstverdauung des Parenchyms nicht erheben.)

Fall 18. Emilie P., 69 Jahre alt. II. Med. Klinik (Prof. Jaksch).

Klinische Angaben: Ein Bruder an Diabetes gestorben. Bis auf einen Rheumatismus angeblich stets gesund gewesen. Menses vom 14. bis 49. Lebensjahr. Keine Kinder, kein Abortus. Vor $\frac{1}{2}$ Jahr Beginn des Leidens mit starkem Durst (6—7 l Wasser täglich) und Abmagerung. In klinischer Behandlung 17 Tage. Im Harn 5,2 bis 7,6% Zucker sowie Aceton und Acetessigsäure. Tägliche Harnmenge bis 4600 ccm. Blutdruck 165 mm. Haut trocken, Fettpolster geschwunden, Gebiß defekt. Exitus am 19. XI. 1920 an Pneumonie.

Pathol.-anat. Diagnose: Geringe Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica und Hypertrophie der Nieren. Geringgradige Atherosklerose der Aorta und peripheren Gefäße. Geringe Atrophie des Gehirns. Atrophie der Leber und Milz, Atrophie des inneren Genitales. Cholelithiasis. Ein über pflaumengroßes Adenom im rechten Schilddrüsenlappen mit starken regressiven Veränderungen und Atrophie der Schilddrüse. Eitrige Pneumonie der linken Lunge.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,75 g. *Vorderlappen:* In der Mantelschicht eine Cyste von $3\frac{1}{2}$ mm im Durchmesser mit niedrigem Epithel und zerfallenen Zellmassen im Lumen neben schwach gefärbtem fädigen Inhalt. Die EZ mäßig reichlich, vielfach klein und schwächer granuliert. Übergänge zwischen den HZ und den kleinen Eosinophilen. Die BZ reichlich. Stellenweise viele HZ. In den vorderen Anteilen der Mantelschicht teilweise Atrophie des Parenchyms und Verdickung des Interstitiums. Ziemlich häufig kleine Kolloidfollikel im VL außerhalb der Marksubstanz. Dasselbst einige kleine Cystchen mit gerbsäurefestem Kolloid. *Hinterlappen:* Wenig BZ, ziemlich reichlich Pigment.

Zirbeldrüse: Von entsprechender Größe ohne deutliche Läppchenstruktur. Die Pinealzellen mit lichten, sehr häufig eingeschnittenen Zellkernen; diese nicht selten mit homogenen Einschlüssen. Stellenweise leichte Gliawucherung. An einer Stelle reichlich Corpora arenacea.

Schilddrüse: Nach Ausschälung eines pflaumengroßen Adenoms 20,5 g. Die Bläschen sehr ungleich, die allermeisten auffallend klein, oft ohne erkennbare Lichtung; nur wenige von annähernd normaler Größe. Das Epithel der Bläschen vorwiegend kubisch mit runden, teils distinkt gezeichneten, teils undurchsichtigen Kernen. Ein sehr kleiner Teil der atrophischen Bläschen mit pyknotischen Zellkernen. Das Epithel stark verfettet. Im Lumen mancher Bläschen reichlich abgestoßene und verfettete Epithelien. Das Kolloid so gut wie ausschließlich gerbsäurefest. Das Interstitium sowohl zwischen wie innerhalb der stark verkleinerten Läppchen größtenteils deutlich verdickt.

Pankreas: 61 g. Mäßige Lipomatose. Die Tubuli nur stellenweise atrophisch, sonst unverändert. Das interacinöse weniger das intraacinöse Bindegewebe vielfach verdickt und sklerosiert, ebenso die Wand der Ausführungsgänge. Stellenweise finden sich im Interstitium Fibroblasten und Rundzellen. Die Inseln sehr ungleich groß, oft verkleinert, oft sehr mächtig. Das Epithel der verkleinerten Inseln, vielfach protoplasmaarm. Die übrigen Inseln kaum verändert, nur in einzelnen Inseln Zeichen von hydropischer Degeneration. Durchschnittlich 82,5 Inseln pro 50 qmm.

Nebennieren (zusammen): 12,5 g. *Rinde:* Die ZG größtenteils atrophisch mit verdickten Interstitium. Die Kapsel gleichfalls etwas verdickt. In der ZF und ZR stellenweise Infiltrate aus Lymphocyten, Plasmazellen und spärlichen Leukocyten. Die ZR recht stark pigmentiert, alle 3 Zonen diffus verfettet; doppeltbrechendes Lipoid in mäßiger Menge. *Marksubstanz:* fast nirgends chromaffin. Die Zellen teils mit solidem, teils mit mehr wabigem Zelleib, mit distinkt gezeichneten Kernen.

Ovarien (zusammen): 2 g. Ohne Follikel mit sehr reichlichen Corpora candidantia sowie mit verdickten, hyalin degenerierten und verfetteten Gefäßen. Die Zellen des Ovarialstromas erscheinen in der Rinde zum großen Teil herdförmig verfettet.

Fall 19. Johann W., 70 Jahre alt. I. Med. Klinik (*Prof. Schmidt*).

Klinische Angaben: Im Jahre 1913 Amputation des rechten Fußes wegen Gangräs. Bereits damals Zucker im Harn. Familienanamnese ohne Belang. Seit 1921 Magenbeschwerden. Im Harn bis 0,2% Zucker und wenig Acetessigsäure. Exitus im Coma diabeticum am 12. VI. 1922.

Pathol.-anat. Diagnose: Exulceriertes Carcinom des Pylorus mit mächtigen Lebermetastasen. Schwere Atherosklerose der Aorta und der peripheren Arterien, namentlich der Coronargefäße. Schwielen im Myokard. Defekt des linken Unterschenkels nach Amputation. Geringe Struma diffusa colloidis. Schlappe Pneumonie im rechten Unterlappen.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,6 g. *Vorderlappen:* In der oberen Hälfte desselben, einige 2 zu 5 mm messende fibröse Herde mit völligem Schwund des Parenchyms, vornehmlich in den seitlichen Teilen der Mantelschicht, subkapsulär gelegen und durch einen ganz schmalen Parenchymstreifen von der Kapsel getrennt. Die EZ zum Teil recht klein mit kleinen dunklen Kernen, an Zahl beträchtlich vermindert. Die BZ sehr reichlich, zum Teil mit kleinen undurchsichtigen Kernen und vielfach gerbsäurefest. Die HZ auffallend reichlich, meist sehr klein, mit kleinen dunklen Kernen. In der vorderen Hälfte des VL ein Hauptzelladenom von 2 mm Durchmesser. In der Marksubstanz mehrere bis $\frac{1}{2}$ mm messende Kolloideysten. Das Interstitium stellenweise verdickt, besonders in der Marksubstanz. *Hinterlappen:* In mäßiger Menge basophile Wucherungen und mäßig reichliches Pigment.

Zirbeldrüse: 0,15 g, zum großen Teil stark verkalkt. Die Pinealzellen meist mit feinsten dunkelbraunen Pigmentkörnchen; ein kleiner Teil zeigt Kerneinschnürung und homogene Kerneinschlüsse.

Schilddrüse: 65 g. Die Bläschen sehr ungleich in ihrer Größe; neben sehr kleinen deutlich vergrößerte. Da und dort solide Zellhaufen ohne Lumen. Das Epithel niedrig, zum großen Teil abgeplattet, stark verfettet; das Kolloid so gut wie durchwegs gerbsäurefest. Das Interstitium vielfach stark verdickt.

4 Epithelkörperchen (zusammen): 0,2 g. Hyperämisch, stark mit Fettzellen durchsetzt. Die HZ fast ausschließlich klein, protoplasmaarm; nur vereinzelt Haufen großer lichter HZ. WZ bald einzeln, bald in größeren oder kleineren Komplexen. Die Fettzellen bräunlich pigmentiert.

Pankreas: 79 g, zum Teil durch Autolyse zerstört. Man erkennt starke Lipomate und deutliche Bindegewebsvermehrung.

Nebennieren: Groß. *Rinde* breit, mit beginnender postmortaler Autolyse, diffus, wenngleich mäßig verfettet. Doppeltbrechendes Lipoid spärlich. Die WR stark pigmentiert. Die *Marksubstanz* zum kleineren Teil gut chromierbar, zum größeren Teil ohne Chromaffinität. Die Markzellen vorwiegend protoplasmaarm, nicht immer scharf begrenzt; die Zellkerne meist licht und distinkt gezeichnet.

Hoden (ohne Nebenhoden) zusammen: 23,2 g. Die Hodenkanälchen in verschiedenem Ausmaß atrophisch, ohne Spermatogenese, die Epithelien zart bräunlich pigmentiert, durchwegs sehr stark verfettet. Die Tunica propria verdickt, das Interstitium stellenweise verbreitert, hier und da von Rundzelleninfiltraten durchsetzt. Die ZZ nur stellenweise vermehrt, ziemlich stark verfettet.

Wenn wir die eben zitierten Befunde nach Organen gesondert zusammenfassen, so ergibt sich folgendes:

Hypophyse.

Vorerst einige Worte über das Gewicht. Aus allen größeren Zusammenstellungen geht hervor, daß das Gewicht der Hypophyse beträchtliche Schwankungen aufweist, Schwankungen, die zum Teil als physiologisch anzusehen sind, zum Teil jedoch sicher von krankhaften Zuständen des Organismus abhängen. Nach den Angaben *Erdheims*, der bei seinen Untersuchungen über die Schwangerschaftshypophyse zu Kontrollzwecken 109 Hypophysen von Männern und 23 Hypophysen von nulliparen Frauen gewogen und histologisch untersucht hat, beträgt das Durchschnittsgewicht bei Männern für das II. Dezennium 0,56 g,

für das III. 0,59, das IV. 0,64 g, um in den weiteren Dezennien wieder um eine Spur abzunehmen, ohne aber unter 0,6 g zu sinken. Bei Nulliparen im Alter von 21—40 Jahren beträgt das Durchschnittsgewicht 0,618 g, bei Frauen, die ein oder mehrmals geboren haben, wesentlich mehr. — Aus einer Zusammenstellung von *Uemura* (in seiner Arbeit über die Zirbeldrüse) geht nach meiner Berechnung hervor, daß sich für das Alter von 28—50 Jahren bei Individuen beiderlei Geschlechtes ein Durchschnittsgewicht der Hypophyse von 0,67 g ergibt, während bei Individuen von 51—89 Jahren dasselbe 0,70 g beträgt. Für das Pubertätsalter ergibt sich aus *Uemuras* Fällen ein Durchschnittsgewicht von 0,43 g. — Ich selbst verfüge über ein Material von 70 genau gewogenen Hypophysen im Alter von 10—86 Jahren. Darunter sind einige Fälle von Schwangerschaftsvergrößerung der Hypophyse, denen jedoch mehrere Fälle mit auffallend niedrigem Hypophysengewicht (bei progressiver Paralyse, bei Idiotie usw.) gegenüberstehen. Es ergibt sich in diesen Fällen für das Alter von 18—50 Jahren ein Durchschnittsgewicht von 0,63 g, für das Alter von 51—86 Jahren ein Durchschnittsgewicht von 0,62 g.

Das Durchschnittsgewicht der Hypophyse bei 9 Diabetikern meines Materials im Alter von 17—49 Jahren beträgt 0,54 g, bei den 8 Diabetikern im Alter von 54—70 Jahren 0,58 g, *so daß sich im Durchschnitt für alle Diabetiker, namentlich für die des jugendlichen und mittleren Lebensalters eine deutliche Gewichtsverminderung der Hypophyse feststellen ließ*, was namentlich bei einzelnen Fällen sehr auffallend erscheint, so im Falle 5 (0,45 g), im Falle 6 (0,46 g), im Falle 11 (0,43 g) und im Falle 14 (0,40 g). Die 2 Diabetiker aus dem Pubertätsalter (Fall 1 und 2) zeigen gegenüber einigen Kontrollfällen eine deutliche Gewichtsverminderung, doch erscheint mir die Zahl dieser Fälle, wie auch die der dazu gehörigen Kontrollfälle zu gering, um angesichts der bekannten Schwankungen im Hypophysengewicht überzeugend genug zu wirken.

Was die *histologischen* Veränderungen in den untersuchten 19 Fällen anbelangt, so finden sich diese in erster Linie an den *eosinophilen Zellen*. Diese erscheinen in 7 Fällen stark vermindert, im Falle 10 sogar ganz auffallend stark; deutlich, wenngleich nicht hochgradig vermindert in 5 Fällen und relativ nicht vermindert in 7 Fällen. Namentlich bei den jüngeren Diabetikern, seltener bei den älteren sind die EZ zum Teil, in manchen Fällen fast durchwegs *auffallend klein* und zeigen in einem Teil der Fälle oft *geschrumpfte, undurchsichtige Zellkerne*. Der Kleinheit der EZ und der Vermengung mit HZ verdanken die normalerweise rein eosinophilzelligen und fest gefügten Bezirke des VL teilweise den oft erwähnten, etwas lockeren Bau.

Für die quantitative Schätzung des eosinophilen Zellapparates der Hypophyse kommt neben der Zellzahl die Größe der Zellen und das Gewicht

des Organs in Betracht. Bei Berücksichtigung all dieser Faktoren ergibt sich, daß in den meisten untersuchten Fällen eine Reduktion des eosinophilen Apparates in der Hypophyse nachweisbar ist, wozu in einem Teil der Fälle noch gewisse regressive Veränderungen der EZ hinzukommen, so die Pyknose der Kerne, Schrumpfung des Zelleibes, verminderte Färbbarkeit desselben usw. —

An Stelle der verminderten EZ finden sich gewöhnlich, viele HZ, deren Gesamtzahl meist erhöht ist.

Die BZ bewegen sich zahlenmäßig in den meisten Fällen in normalen Grenzen, sind vorwiegend bei den älteren Individuen reichlicher, manchmal sogar sehr reichlich, weniger reichlich bei den jüngeren Diabetikern und nur im Falle 7 (26 a ♂) stark vermindert. Sie zeigen fast in einem Drittel der Fälle stellenweise dunkle, geschrumpfte Zellkerne und in 3 Fällen ein im allgemeinen etwas schwächere Granulierung. — Ganz eigenartig sind die Veränderungen der BZ im Falle 8 und 9, wo wir das meines Wissens nirgends beschriebene Bild einer *augenscheinlich hydropischen Degeneration der Basophilen mit Ausgang in Verflüssigung oder Atrophie, analog der hydropischen Degeneration der Langerhansschen Inseln im Pankreas vor uns haben dürften*¹⁾. In beiden Fällen, in denen sich diese eigenartige „hydropische“ Veränderung der Basophilen fand, war im Pankreas hydropische Degeneration der Inseln nachweisbar. Analoge Herde fanden sich auch in der Hypophyse eines 64jährigen Diabetikers (im Falle 15), der gleichfalls hydropische Degeneration der Inseln im Pankreas aufwies. Ob die hier beschriebene Basophilen-Veränderung mit der hydropischen Degeneration der Inseln identisch ist, und wie weit sie als spezifisch für den Diabetes anzusehen ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Bei Nichtdiabetikern sah ich eine derartige Veränderung bisher nicht. — Es kommen demnach nicht nur in den EZ, sondern auch in den BZ der diabetischen Hypophyse regressive Veränderungen, selbst schwerster Art vor.

In 7 von 19 Fällen fanden sich oft auffallend reichlich *Wucherungen „fötaler“ Zellen*, gewöhnlich in den seitlichen Anteilen der Mantelschicht, in einem Fall auch in der Marksubstanz.

Bei 2 älteren Diabetikern konnte ich die in meiner ersten Arbeit beschriebenen *fibrös-atrophischen Herde*, die, wie ich seinerzeit annahm, auf zirkulatorische (?) Störungen zurückzuführen sein dürften, in typischer Weise feststellen, ohne auch in diesen Fällen *sichere* Anhaltspunkte für die Genese dieser Herde zu gewinnen. Bei 7 älteren Diabetikern war das *Interstitium* des VL in verschiedenem Ausmaße *verdickt*, wie dies in höherem Alter öfters beobachtet wird.

Die Kolloidbläschen in der Marksubstanz, die basophilen Zellwuche-

¹⁾ Im Falle 8 waren von diesem Vorgang auch entgranulierte Basophile ergriffen.

rungen im HL sowie das Pigment daselbst zeigen bezüglich ihrer Reichlichkeit deutliche Schwankungen, wie wir es auch in anderen Fällen zu sehen gewohnt sind.

Im Falle 10 zeigte die Hypophyse ein von allen anderen Fällen abweichendes Bild. Hier fanden sich u. a. reichlich dichtgefügte Zellstränge aus hauptzellähnlichen Elementen und kleinen protoplasma-armen ungranulierten Zellen mit undeutlichen Zellgrenzen und kleinen dunklen Kernen. Die EZ waren auffallend spärlich und klein, die BZ recht reichlich und nicht wesentlich verändert.

Auf Grund dieser sowie der bereits in meiner ersten Arbeit über Hypophyse und Diabetes mellitus mitgeteilten Befunde, die ich zusammen an einem Material von 42 Diabetikerhypophysen erheben konnte, halte ich mich, entgegen der Ansicht *Verrons*, der nach Untersuchung von 3 Fällen behauptet, die von mir beschriebenen Veränderungen in der Hypophyse bei Diabetes mellitus nicht bestätigen zu können, für berechtigt zu der Behauptung, daß die Hypophyse in erster Linie beim Diabetes jüngerer Menschen fast immer pathologische Veränderungen aufweist, Veränderungen, die allerdings in einem oder dem anderen Falle nur wenig hervortreten, in den meisten Fällen jedoch ganz evident und zum großen Teil gleichartig sind; ebenso wie auch die Veränderungen an den *Langerhansschen* Inseln im Pankreas beim Diabetes in ihrer Intensität und Ausdehnung sehr schwanken.

Zirbeldrüse.

Dieselbe zeigt bei meinen Diabetikern ein Durchschnittsgewicht von 0,14 g, gegen 0,17 g nach *Uemura* für die gleichen Altersklassen. Auffallend niedrig war das Gewicht im Falle 7 (0,04 g) und im Falle 14 (0,08 g), auffallend hoch im Falle 8 (0,35). Besondere Veränderungen histologischer Natur waren in keinem Fall nachweisbar, bis auf das Fehlen bzw. sehr spärliche Vorkommen der runden homogenen Kerneinschlüsse in den Pinealzellen bei den Diabetikern des jüngeren Lebensalters, in dem nach *Uemura* der Gehalt an diesen Gebilden am größten sein soll. Ob diese Veränderung mit der Störung im Zuckerstoffwechsel in Zusammenhang steht, läßt sich derzeit nicht beantworten. — 2 Altersdiabetiker zeigten sehr reichliche Gliawucherung und Verkalkung der Zirbeldrüse, doch ist dieser Befund bei alten Menschen nichts Auffälliges.

Schilddrüse.

Dieselbe zeigt in den einzelnen Fällen ein sehr verschiedenes Verhalten. Das Gewicht schwankt zwischen 12 und 57 g. In 3 Fällen findet sich bei jugendlichen Diabetikern eine diffuse Kolloidstruma im Gewichte von 34–38 g (Fall 2, 3 und 4). Im Falle 10 eine diffuse par-

enchymatöse (kolloidarme) Struma. Eine Struma nodosa mit ein bis mehreren Adenomknoten zeigen 4 ältere Diabetiker. Im Falle 12 und 19 erscheint die Schilddrüse ziemlich stark vergrößert (55 bzw. 65 g) und bietet das Bild einer Kolloidstruma, stellenweise mit Zeichen von Atrophie des Parenchyms und Verbreiterung des Interstitiums. Im Falle 15 sind deutliche Zeichen einer gesteigerten Sekretionstätigkeit in der deutlich vergrößerten Thyreoidea (48 g) nachweisbar. Atrophie der Bläschen und Verdickung des Zwischengewebes zeigt ferner die adenomatöse Schilddrüse in den Fällen 11, 16 und 18, sowie die Schilddrüse im Falle 13 und 14; letztere daneben auch kolloid degenerierte Bläschen. Im Falle 1 findet sich eine chronisch rekrudeszierende Thyreoiditis mit lymphocytärer und leukocytärer Infiltration und Atrophie des Parenchyms und Bindegewebswucherung. Eine chronische fibröse, und zwar diffuse Thyreoiditis mit starker Atrophie findet sich im Falle 9 bei einer 34jährigen Diabetikerin. Beide Fälle hatten in der Kindheit eine Reihe von Infektionskrankheiten, vor allem Scharlach. Verdickung des Interstitiums bei normaler Schilddrüsengröße neben Zeichen von Atrophie des Parenchyms (möglicherweise als Ausdruck abgelaufener Thyreoiditis) zeigen 2 jugendliche Diabetiker im Falle 5 und 6. Auch im Falle 5 hat Patient Scharlach, Mumps und andere Infektionen durchgemacht. Nur 1 Fall, und zwar eine 30 Jahre alte ♀, zeigte eine anatomisch und histologisch unveränderte Schilddrüse, während im Fall 7 die Schilddrüse (allerdings nur stellenweise) histologisch verändert erscheint, und zwar teils im Sinne einer geringen kolloiden Degeneration, teils im Sinne einer einfachen Atrophie der Bläschen.

Epithelkörperchen.

Diese erscheinen namentlich bei den Diabetikern des jugendlichen und mittleren Lebensalters zum großen Teil auffallend klein, so daß in einigen Fällen ein oder das andere trotz genauer Präparierung selbst dem Geübten entging. Bei 3 jugendlichen Diabetikern wogen die 4 Epk. zusammen 0,1 g. Bei 4 anderen wurden nur 3 Epk. gefunden, die zusammen 0,04 bis 0,1 g wogen. In den übrigen Fällen von Diabetes jüngerer Menschen gelangten bloß 1 oder 2 Epk., von denen zum Teil nur die Maße und nicht das Gewicht ermittelt wurden, zur Untersuchung. Durchschnittlich ergab sich bei den ersten 12 Fällen (14—54 Jahre) ein Gewicht von ungefähr 0,025 g pro Epk., wobei sich in den einzelnen Fällen neben einem oder 2 annähernd normal großen ganz auffallend kleine Epk. nachweisen ließen. Trotz der bekanntermaßen recht großen Schwankungen in der Größe bzw. dem Gewicht der Epk. muß wohl das für diese Fälle ermittelte *Durchschnittsgewicht als recht niedrig* bezeichnet werden. Bei den Diabetikern des Greisenalters fehlen zum Teil die Epk.-Befunde bzw. die Gewichtsangabe. Das Durchschnitts-

gewicht für ein Epk. (berechnet aus 3 Fällen) beträgt für diese 0,044 g gegen 0,025 g bei den jüngeren Diabetikern.

Bemerkenswert erscheint das *histologische Bild* namentlich bei den *jüngeren Diabetikern*, das fast durchwegs von auffallend kleinen, protoplasmaarmen, dunkelkernigen Hauptzellen beherrscht wird, so daß das Parenchym dieser Epk. stellenweise fast an lymphatisches Gewebe erinnert. Diesen Befund zeigen besonders die Fälle 1, 3, 4, 5, 7 und 12, weniger ausgesprochen Fall 6, 9, 10 und 11. Im Falle 3 findet sich außerdem stellenweise Kernpyknose in den stark verkleinerten Hauptzellen. Bloß im Falle 8 zeigen die 2 untersuchten Epk. vorwiegend den gewöhnlichen lichten, wabigen Hauptzellentypus. — Auffallend ist die *Armut an Welshschen Zellen* bei den *jüngeren Diabetikern* (14—49 Jahre). Im Falle 1 und 10 fehlen dieselben augenscheinlich ganz, sind bei 4 und 6 kaum nachweisbar, bei 3 und 5 äußerst spärlich, bei 7 und 11 spärlich, bei 8 und 9 nur stellenweise in kleinen Gruppen vorhanden. — Auffallend erscheint ferner die oft sehr *reichliche Fettgewebswucherung*, die augenscheinlich mit der Kleinheit der Epk. zunimmt, so im Falle 3 und 5 und besonders im Falle 7 und 12.

Bei den Diabetikern des Greisenalters finden sich auch in 3 von 4 Fällen zum größten Teil kleine protoplasmaarme Hauptzellen, wenngleich nicht so hochgradig wie bei den jüngeren Fällen. Zum Unterschied von diesen sind die *Welshschen Zellen* in 3 Fällen sehr reichlich, in 1 Fall nur in geringer Menge. Die Lipomatose der Epk. ist bei den Altersdiabetikern noch stärker als bei den des jugendlichen und mittleren Alters, wodurch vielleicht das höhere Durchschnittsgewicht der Epk. bei den Altersdiabetikern bedingt ist.

Teilweise *Verdickung des Interstitiums* findet sich im Falle 5, 9, 11, 12 und 15, teils mehr diffus, teils in Form circumscripiter Narbenbildung. *Kolloidfollikel* bzw. *kleine Kolloidcysten* zeigen die meisten Fälle, mit Ausnahme vom Falle 1, 3, 4 und 8.

Wenn aus Größe, Gewicht und histologischem Bilde eines Organes ein Rückschluß auf dessen Funktionstüchtigkeit gestattet ist, so glaube ich besonders auf Grund der bei den *jüngeren Diabetikern* erhobenen Befunde, die am ehesten einer Atrophie der Epk. entsprechen, eine verminderte Funktion derselben annehmen zu dürfen. Zu dieser Annahme berechtigt das *verringerte Gewicht*, das *spärliche Protoplasma der HZ* und die in etlichen Fällen vorhandene, oft sehr *starke Fettgewebswucherung*, die als Vakattwucherung aufzufassen wäre. — Der häufige Befund von Kolloidfollikeln, die normalerweise erst in höherem Alter reichlicher zu werden pflegen, und in denen wir wohl eine regressiv Veränderung der Epk. zu erblicken haben, und der Befund von Bindegewebswucherung in einem Teil der Fälle sprechen für die gleiche Annahme. Ob die auffallende Verarmung der Epk. jüngerer Diabetiker an *Welshschen Zellen*

einfach als die Folge der Atrophie der Hauptzellen, aus denen ja die WZ hervorgehen, aufzufassen ist oder ob hier eine Veränderung vorliegt, die durch die schwere Störung im Zuckerstoffwechsel hervorgerufen ist, getraue ich mich nicht zu entscheiden. Die Annahme, daß die atrophischen Hauptzellen die Fähigkeit, *Welsh'sche Zellen* zu produzieren, zum großen Teil oder ganz eingebüßt haben, wäre nicht unverständlich und würde die Verarmung an oxyphilen Zellen erklären.

Thymus.

Dieses Organ wurde bei 3 jugendlichen Diabetikern untersucht und zeigte keine bemerkenswerten Veränderungen. Im Falle 1 waren neben physiologischen Involutionerscheinungen auch Zeichen akzidenteller Involution festzustellen, in geringem Maße vielleicht auch im Falle 5.

Pankreas.

Die pathologischen Befunde erscheinen hier ebenso mannigfaltig und wechselnd, wie sie bei jedem größeren Material angetroffen werden. Bei den jüngeren Diabetikern begegnen wir teils den Veränderungen, die *Weichselbaum* als elektives Inselleiden bezeichnet hat, hydropische Degeneration der Inseln mit konsekutiver Atrophie, teils bloße Atrophie der Inseln und Tubuli, ohne daß hydropische Degeneration als Vorstadium der Inselatrophie festgestellt werden konnte. Da sich in mehreren Fällen mit hochgradiger Atrophie der Inseln trotz genauer Untersuchung keine hydropisch degenerierten Inseln nachweisen ließen, *glaube ich die Existenz einer genuinen, primären Inselatrophie nicht ausschließen zu können.* — In einigen Fällen findet sich neben der Atrophie der Inseln und Tubuli stellenweise Verdickung des Interstitiums, in anderen Fällen interstitielle Veränderungen entzündlicher Natur mit Atrophie des Parenchyms im Sinne einer Pankreascirrhose. — Bei älteren Individuen zeigt das Pankreas inter- und intraacinöse Bindegewebswucherung bzw. Cirrhose, Lipomatose, Atrophie der Tubuli und von Inselveränderungen vorwiegend hyaline, jedoch auch hydropische Degeneration und Atrophie. —

Bei den 10 jüngeren Diabetikern schwankt das Pankreasgewicht zwischen 19 und 62 g. Im Falle 1 wies die Verdickung und Hyalinisierung des Interstitiums und der Wand der Ausführungsgänge auf einen abgelaufenen entzündlichen Prozeß, was um so wahrscheinlicher erscheint, als das Mädchen mehrere Infektionskrankheiten überstanden hatte, so namentlich Scharlach, der analog den entzündlichen Veränderungen in Nieren, Herz und Leber auch eine Pankreatitis verursacht haben konnte. Die teilweise Atrophie der Inseln und Tubuli kann die Folge der überstandenen Pankreatitis sein, aber auch als der Ausklang eines elektiven Inselleidens, das sich vielleicht an die

Pankreatitis angeschlossen hat, aufgefaßt werden. Im Falle 2 und 7 war die Rarefizierung der Inseln ganz besonders groß (12 bzw. 13 Inseln pro 50 qmm), dieselben durchwegs oder zum Teil hochgradig atrophisch; die Tubuli sehr wenig bzw. nur partiell atrophisch. Während das Pankreas im Falle 2 eine starke Gewichtsverminderung aufweist, ist das Gewicht im Falle 7 normal. Bemerkenswerterweise findet sich in beiden Fällen eine *akute interstitielle Pankreatitis*, die selbstredend für den hochgradigen Schwund der Inseln in beiden Fällen nicht verantwortlich gemacht werden kann, vielmehr einen *akzidentellen* Prozeß darstellt. Da auch in diesen 2 Fällen keine hydropische Degeneration der Inseln nachgewiesen werden konnte, so ist es schwer zu entscheiden, ob hier *Weichselbaums* konsekutive Atrophie vorliegt oder eine *primäre, genuine Atrophie als Ausdruck der Erschöpfung des Inselapparates*. Leicht zu deuten ist der Befund des Pankreas im Falle 3, wo sich eine chronische interstitielle Pankreatitis findet, auf die auch die Atrophie der Inseln und Tubuli zurückzuführen ist. Infektionskrankheiten hat der Patient angeblich nie durchgemacht. Ob die Pankreascirrhose mit der chronischen Lungentuberkulose in Zusammenhang steht, ist schwer zu sagen. Im Falle 4 zeigt das Pankreas neben auffallend vielen großen und intakten Inseln sehr atrophische kleine Inseln und Atrophie der Tubuli und ebenfalls keine hydropische Degeneration und im Falle 5 neben Atrophie der sehr stark verminderten Inseln und Atrophie der Tubuli geringe Bindegewebswucherung und stellenweise Lipomatose. Beide Individuen hatten in der Kindheit Scharlach, Fall 5 außerdem Mumps, Masern und Schafblattern. Die Bindegewebswucherung läßt die Vermutung zu, daß auch hier vielleicht einmal eine Pankreatitis bestanden hat, zumal bei Mumps bekanntermaßen Pankreatitis vorkommt. Im Falle 6, 8, 9 und 10 findet sich hydropische Degeneration der Inseln mit konsekutiver Atrophie und auch vielfach Atrophie der Tubuli. 2 Fälle davon, die angeblich nie Infektionskrankheiten durchgemacht hatten, zeigen auch Verdickung des Interstitiums. Vielleicht ist auch diese auf überstandene möglicherweise akzidentelle Entzündungen zurückzuführen, denn die Bindegewebswucherung in atrophischen Bauchspeicheldrüsen, namentlich bei jungen Menschen (ohne Atherosklerose der Gefäße), lediglich als die Folge der Atrophie aufzufassen, bereitet gewisse Schwierigkeiten, da wir in den meisten drüsigen Organen die einfache Atrophie nicht von *aktiver* Bindegewebsvermehrung gefolgt sehen. — Der Fall 11 nimmt unter unseren Fällen eine gewisse Sonderstellung ein, da hier der Inselapparat nicht sehr schwer verändert erscheint. Nur ein kleiner Teil der Inseln zeigt pathologische Veränderungen usw. vorwiegend im Sinne der Atrophie. Die Hauptmasse der Inseln ist morphologisch normal und die Inseln relativ eher vermehrt als vermindert (128 pro 50 qmm). Das Interstitium ist stellenweise etwas

verdickt, daneben besteht eine geringe Lipomatose. In Anbetracht der Gewichtsverminderung (45 g) und der erwähnten, wenngleich nicht starken Lipomatose muß immerhin eine beträchtliche Verminderung der *absoluten* Inselzahl und somit eine Insuffizienz des Inselapparates angenommen werden. Wir wissen allerdings, daß Individuen mit *normalem* Zuckerstoffwechsel oft ein auffallend geringes Pankreasgewicht aufweisen, und zwar sowohl unter normalen als auch pathologischen Verhältnissen. So erwähnt *Heiberg*, daß unter 6 normalen Hingerichteten im Alter von 22—45 Jahren mit einem Körpergewicht von 105—150 Pfund das Pankreasgewicht zwischen 55,9 und 103 g geschwankt hat. Bei Annahme einer in allen diesen Fällen konstanten relativen Inselzahl würden diese Fälle nur beweisen, wie sehr verschieden das individuelle Bedürfnis des Organismus in bezug auf den Umfang des Inselapparates ist. — Wir hätten bei 11 somit den immerhin seltenen Fall von Diabetes vor uns, wo das Pankreas bis auf die Gewichtsverminderung nicht sehr schwer verändert ist, wo sich zumindest keine *schwereren* Veränderungen finden als in einer großen Zahl von Fällen *ohne* Zuckerstoffwechselstörung. Denn all die verschiedenen Veränderungen, die wir im Pankreas von Diabetikern finden, können bekanntlich auch bei Nichtdiabetikern vorkommen, worauf ja von den Gegnern der Inseltheorie auch immer wieder hingewiesen wird. Daß der Kranke im Falle 11 nie Aceton und Acetessigsäure im Harn ausschied, hängt vielleicht mit der relativ leichten Pankreaserkrankung zusammen.

Bei den Fällen 12 bis 19 finden wir einmal bei einer 58 a ♀ hochgradige hyaline Degeneration der allermeisten Inseln bei starker Verminderung, die Tubuli kaum verändert, das Interstitium normal; in den übrigen Fällen Lipomatose, interstitielle Bindegewebswucherung mit oder ohne Sklerosierung, bzw. Cirrhose des Pankreas mit Atrophie und Verminderung der Inseln und zum Teil mit Atrophie der Tubuli. Bemerkenswerterweise besteht auch im Falle 14 eine *akute interstitielle Pankreatitis*, ein Beweis, daß *akzidentelle*, akut-entzündliche Veränderungen im Pankreas bei Diabetikern nicht selten neben dem chronischen Leiden vorkommen. *Sie dürften in manchen Fällen von genuinem Inselleiden*, wie bereits erwähnt, *die bestehende Bindegewebsvermehrung bzw. Sklerose erklären, ohne daß man genötigt wäre, dieselbe als Folge einer reinen Parenchymatrophie anzusehen.* — Der Fall 15 erscheint beachtenswert als der einzige, in dem sich ziemlich reichlich (neugebildete) Inseln nachweisen lassen, die gegen die benachbarten Tubuli zum Teil schwer oder gar nicht abgrenzbar sind, so daß man von regelrechten *Übergängen zwischen beiden Formationen* sprechen kann. Leider gestatten die Bilder keine sichere Entscheidung, ob sich hier Tubuli aus Inseln oder Inseln aus Tubuli neubilden. Da im vorliegenden Falle ein Diabetes mit einem stark reduzierten Inselapparat vorliegt, so ist

es schwer, sich vorzustellen, daß die verminderten und zum Teil erkrankten Inseln zur Neubildung des überdies vorwiegend intakten Drüsenparenchyms verwendet würden. Leichter verständlich wäre die Neubildung der Inseln aus Tubuli, zumal in diesem Falle reichlich regenerierte Inseln vorhanden sind. In Anbetracht der in diesem Falle stellenweise nachgewiesenen, nicht unbeträchtlichen Vermehrung der zentroacinarären Zellen wäre auch an Neubildung der Inseln aus diesen zu denken, wenngleich der morphologische Beweis hierfür nicht gelang. Trotz des hohen Alters findet sich in diesem Falle hydropische Degeneration der Inseln im geringen Ausmaße.

Die Fälle 11 bis 19 betreffen Diabetiker von 49—70 Jahren, durchwegs mit Atherosklerose der Gefäße, zumindest der Aorta. Das Pankreasgewicht schwankt zwischen 45 und 115 g; das Durchschnittsgewicht beträgt 80,33 gegen 42 g bei den jüngeren Diabetikern.

Wir sehen demnach auch bei diesem Material wohl einen gewissen Gegensatz zwischen den Pankreasveränderungen beim Diabetes jüngerer Menschen und beim Greisendiabetes; was aber eine allzu strenge Einteilung in 2 anatomisch-histologisch verschiedene Kategorien nicht zuläßt, ist der Umstand, daß die gleichen Veränderungen wie beim Altersdiabetes auch bei jugendlichen Diabetikern vorkommen, wie dies der 17jährige Diabetiker mit Pankreascirrhose und relativ hohem Pankreasgewicht im Falle 3 zeigt, weniger markant der Fall 1. — Ferner ergibt sich beim Versuche einer strengen Einteilung der Pankreasveränderungen in solche, die für den jugendlichen Diabetes, und solche, die für den Altersdiabetes charakteristisch sind, die Schwierigkeit, daß zwischen jugendlichen Fällen und Fällen von Altersdiabetes Fälle liegen, von denen der pathologische Anatom nicht recht weiß, in welche Kategorie sie gehören, wie der Fall 11 (49 a ♂) und der Fall 12 (54 a ♂), von denen der letztgenannte 10 Jahre hindurch diabetisch war, also bereits mit 44 Jahren erkrankt ist. Die bei Altersdiabetikern sonst fast regelmäßig nachweisbare Atherosklerose der Gefäße war in diesem Falle gering und nur auf die Aorta beschränkt, so daß man annehmen kann, daß dieselbe zu Beginn seines Diabetes wohl kaum vorhanden war und daher als ätiologischer Faktor nicht in Betracht kommen dürfte. Was die Veränderungen im Pankreas bei diesen 2 Fällen anlangt, so erscheinen dieselben recht verschieden. In dem ersten Falle sind die Inseln pro 50 qmm nicht vermindert und zum größeren Teil intakt, im zweiten Falle sind sie stark vermindert und atrophisch oder hyalin degeneriert, das Interstitium in beiden Fällen stellenweise etwas verdickt bzw. sklerosiert, die Fettgewebswucherung das eine Mal ziemlich reichlich, das andere Mal sehr gering.

Diese Tatsachen verbieten es, *auf Grund der anatomisch-histologischen Veränderungen des Pankreas eine starre Klassifizierung* der Diabetesfälle

in 2 verschiedene Gruppen vorzunehmen. Doch soll deshalb nicht ge-
leugnet werden, daß es genügend Fälle gibt, die eine solche Scheidung,
wie sie auch *Weichselbaum* vornimmt, geradezu erheischen, wobei den
Fällen von elektivem Inselleiden bei jüngeren Menschen die Fälle
von Cirrhose und Lipomatose des Pankreas mit sekundärer Erkrankung
der Inseln bei alten Menschen mit Arteriosklerose und Fettleibigkeit
gegenüberzustellen sind.

Nebennieren.

Das Gewicht der Nn. zeigt einen deutlichen Unterschied bei den
jüngeren Diabetikern einerseits und bei den älteren andererseits. In
den Fällen 2—10 erscheint das Durchschnittsgewicht gegen die Norm
etwas vermindert, und zwar 9,18 g bei den Männern (gegen 11,6 g)
und 9,07 g bei den Frauen gegen (10,6 g). Bei einzelnen Fällen, wie bei
3, 5, 6, 9 und 10, tritt das geringe Gewicht der Nn. noch deutlicher
zutage, indem dieses zwischen 7, 8 und 9 g schwankt. Dabei erscheint
das relative Mengenverhältnis von Rinde und Mark nicht gestört.
Der Lipoidgehalt der Rinde sowie der einzelnen Zonen derselben ist
bei den ersten 10 Fällen ziemlich wechselnd; immerhin überwiegen
solche mit starker Verfettung der Rinde. Im Falle 1 findet sich Pyknose
der Zellkerne in der ZG. Geringe Atrophie der Zellen der ZG zeigt Fall 5.
Zum größten Teil atrophisch und mit pyknotischen Kernen ist die ZG
im Falle 9, stellenweise etwas atrophisch im Falle 3 und 10. — Schwer
verändert ist im Falle 8 die ZF augenscheinlich durch maximale Ver-
fettung, die zu Zellenuntergang geführt hat, wie dies experimentell
durch Cholesterinfütterung beim Tier zu erzeugen geht (*Krylow*). —
Die ZR ist im Falle 3 etwas atrophisch und stark pigmentiert, etwas
atrophisch auch im Falle 7. In 3 Fällen (3, 9 und 10) findet sich eine
auffallende Verschmälерung der Rinde: im Falle 3 ist die Rinde nur
einseitig verschmälert und läßt stellenweise keine Gliederung in Zonen
erkennen. Im Falle 9 und 10 hingegen sind *größere Teile der Nn.*
ganz auffallend dünn und sind nur aus Rindenparenchym zusammen-
gesetzt ohne den mittleren Bindegewebsstreifen, wobei eine doppelte Zona
glomerulosa zu erkennen ist, die durch eine schmale Zona fasciculata mit-
einander verbunden erscheint. Nichts weist hier auf eine entzündliche
Genese dieser Veränderung hin, auch kann von einer einfachen Atrophie
hier nicht gesprochen werden, zumal diese nicht zum Verlust des mitt-
leren Bindegewebsstreifens führen können; vielmehr muß hier eine
Entwicklungsstörung mit partieller Hypoplasie der Nebenniere angenommen
werden. — Die Marksubstanz zeigt in unseren Fällen eine sehr schwan-
kende Chromaffinität, was jedoch von untergeordneter Bedeutung
erscheint, da dieselbe durch postmortale Autolyse stark beeinflusst
wird. Im Falle 2, der eine akute Pankreatitis mit Leukocyten, eosino-

philen Zellen und Lymphocyten aufweist, findet sich bemerkenswerterweise auch in der Marksubstanz der Nebenniere lymphocytäre und eosinophilzellige Infiltration. Im Falle 6 zeigt die Marksubstanz eine größere hyalin degenerierte und zum Teil verkalkte Narbe. Fall 9 zeigt teilweise Markzellen mit pyknotischen Kernen, Fall 10 gleichfalls zum Teil verkleinerte, undurchsichtige Zellkerne und sehr dichte Rundzelleninfiltration. Im Falle 7 findet sich ein kleinbohnen großer schwielig-käsiger Tuberkel in der einen Nn.

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, daß erstens bei den *jüngeren Diabetikern meines Materials meist eine Gewichtsverminderung der Nebennieren vorliegt, und zweitens, daß in den meisten Fällen atrophische und degenerative Prozesse namentlich im Rindenparenchym* nachweisbar sind. Fast ein Drittel der Fälle zeigt eine auffallende, wenngleich nur eine *partielle Verschmälerung der Rinde*, wobei diese in 2 Fällen am ehesten mit einer Entwicklungsstörung zu erklären wäre.

Vielleicht eher als auf Grund der Pankreasveränderungen ließe sich bei vorliegendem Material eine Scheidung zwischen jugendlichen und Altersdiabetikern auf Grund der Nebennierenbefunde durchführen. Vom Falle 11 (einem 49 a ♂) angefangen, begegnen wir durchwegs einem *erhöhten Nebennierengewicht*. In 5 Fällen von Altersdiabetes liegen Angaben über das Gewicht bzw. die Größe der Nebennieren vor, und dabei zeigt es sich, daß das geringste registrierte Nebennierengewicht (im Falle 15) 12,10 g beträgt, während die Nebennieren im Falle 16 den höchsten Wert von 15 g aufweisen. Das Durchschnittsgewicht der Nebennieren bei alten Diabetikern (aus 6 Fällen berechnet) beträgt 13,27 g. Im Falle 16 fehlt eine genaue Gewichtsangabe, doch ist die beträchtliche Größe der Nebennieren ausdrücklich im Protokoll betont. Zum Teil dürfte das recht hohe Gewicht der Nebennieren bei den Altersdiabetikern mit der Atherosklerose der Gefäße bzw. gewissen Momenten, die zur Atherosklerose führen, zusammenhängen, zumal wir ja auch sonst bei alten Leuten mit Gefäßsklerose oft große lipoidreiche Nebennieren sehen können.

Daß die Cholesterinämie des Diabetikers allein nicht genügt, um eine Hyperplasie der Nebennierenrinde mit starker Verfettung zu erzeugen, beweist der Fall 7, bei dem sich trotz einer gewaltigen Cholesterinämie (über 2% Cholesterin) das relativ niedrige Nebennierengewicht von 9,9 g und nur mäßige Verfettung der Nebennierenrinde feststellen ließ. Es müssen demnach beim Altersdiabetes noch andere Momente außer der Cholesterinämie vorliegen, die für das relativ hohe Nebennierengewicht verantwortlich zu machen sind.

Auch in den Nebennieren der älteren Diabetiker finden sich in der Rinde regressive Veränderungen, und zwar in 4 von 7 untersuchten Nebennierenpaaren: Zellen mit unscharfer Begrenzung und Kern-

pyknose, Atrophie der Zellen, Kernpyknose und Zellzerfall, maximale Verfettung der Zellen mit Kernpyknose sowie Atrophie der ZG mit Verdickung des Interstitiums, und zwar in einem Falle, wo sich außerdem in der ZF und der ZR stellenweise entzündliche Infiltrate von Lymphocyten, Plasmazellen und Leukocyten fanden. — Der Gehalt an isotropen und anisotropen Lipoid schwankt auch in diesen Nebennieren ziemlich bedeutend, weniger was die Verteilung als die absolute Menge anbelangt. Das höhere Nebennierengewicht ist in diesen Fällen gleichmäßig auf die Zunahme von Rinden- und Marksubstanz zu beziehen, mit Ausnahme des Falles 12 (54 a ♂), in dem augenscheinlich eine Verminderung der Marksubstanz nachgewiesen wurde. Regressive Veränderungen des Nebennierenmarkes wurden bei den Altersdiabetikern im allgemeinen nicht beobachtet.

Keimdrüsen.

Unter den jüngeren Diabetikern im Alter von 14 bis 41 Jahren befinden sich 5 Männer und 5 Frauen. Der 16jährige Jüngling im Falle 2 zeigt histologisch das Bild eines kindlichen Hodens (keine Spermatogenese, Hodenkanälchen ohne Lumen), jedoch keine Verbreiterung des Interstitiums, wie sie nach *Kyrle* für hypoplastische Hoden charakteristisch ist. In 2 Fällen (3 und 4) sind die Hoden anatomisch und histologisch bis auf die Verminderung des Lipoidgehaltes im Bereiche der Randzone der Hodenkanälchen als normal zu bezeichnen. Im Falle 6 und 7 sind sie untergewichtig (22 bzw. 29,5 g gegen 30—48 g nach *Krause*) und zeigen stark verminderte Spermatogenese, jedoch normale Zwischenzellen. — Von den älteren Diabetikern sind die Hoden normal mit erhaltener Spermatogenese im Falle 11; im Falle 12 (54 a ♂) sind die Hoden wesentlich kleiner als normal (19 g), jedoch mit größtenteils erhaltener Spermatogenese, und nur stellenweise verbreitertem Interstitium. Im Falle 14 besteht Atrophie der Hoden mit fast fehlender Spermatogenese (61 a ♂), im Falle 15 sind die Hoden kaum verändert und zeigen reichliche Spermatogenese (64 a ♂). Der 70 a ♂ im Falle 17 zeigt Hoden mit vermindertem Gewicht, deutlichen Zeichen von Atrophie mit Verlust der Spermatogenese und geringer Zwischenzellvermehrung.

Bemerkenswerter sind die Befunde an den weiblichen Keimdrüsen. Von den 5 diabetischen Frauen in geschlechtstüchtigem Alter zeigen alle mehr oder weniger schwere Veränderungen des Follikelapparates. Am geringsten sind diese bei dem 14jährigen Mädchen, das augenscheinlich noch nicht sehr lange zuckerkrank war. In den übrigen 4 Fällen sind die Veränderungen hochgradig, und zwar handelt es sich hier um *Schwund der Primordialfollikel und dementsprechend fehlende Follikelreifung und Fehlen der Corpora lutea*: In 2 Fällen sind die Primordialfollikel sowie

reifende und reife *Graafsche* Follikel gar nicht nachweisbar: in 1 Fall sind fast gar keine Primordialfollikel und keine reifenden Follikel, im anderen Fall ganz auffallend wenig Primordialfollikel und keine reifenden Follikel vorhanden. Im Falle 1 (14 a ♀) sind die Primordialfollikel deutlich vermindert, ebenso Follikel in Reifung. In allen Fällen finden sich Corpora atretica in ziemlich reichlicher Menge, dagegen keine Corpora candicantia bei dem 14 a ♀ (vermutlich infolge noch nicht eingetretener Geschlechtsreife) und bei dem 18 a ♀, die laut Krankengeschichte in der Klinik ohne Menses war. Die 34jährige Diabetikerin hatte spärliche, kleine, die 2 übrigen reichliche und größere Corpora candicantia. — Erwähnenswerte Befunde an der sog. interstitiellen Eierstockdrüse, die bei 3 Fällen in Form eines dünnen Saumes verfetteter Thecazellen um einzelene Corpora atretica oder kleine Follikelcysten vorhanden war, konnten nicht ermittelt werden. — Wenn wir das Durchschnittsgewicht der Ovarien erwachsener Frauen nach *Krause* mit 9,6 bis 13,2 g annehmen, so zeigen von 3 Keimdrüsenpaaren erwachsener Diabetikerinnen 2 eine auffallende *Gewichtsverminderung*, und zwar Fall 9 und 10, in denen die beiden Ovarien 5,8 bzw. 4,7 g wogen.

Die systematische, anatomisch-histologische Untersuchung der endokrinen Organe bei einer größeren Zahl von Diabetikern ergab somit in allen Fällen, namentlich bei den jüngeren Diabetikern, außer den pathologischen Veränderungen des Pankreas auch noch mehr oder weniger schwere Veränderungen in den meisten anderen endokrinen Drüsen, so daß die Frage nicht unberechtigt erscheint, ob wir auf Grund dieser Tatsache den Diabetes nicht als eine pluriglanduläre Erkrankung aufzufassen hätten. Die folgenden Ausführungen sollen eine derartige Annahme widerlegen.

Was die Veränderungen der *Hypophyse* anbelangt, so habe ich bereits in einer früheren Arbeit darauf hingewiesen, daß dieselben beim Diabetes *sekundärer* Natur sind, bedingt durch den Diabetes bzw. die Erkrankung des Pankreas, was durch meine an Katzen ausgeführten Experimente erwiesen erscheint, indem nach Totalexstirpation des Pankreas eine Verminderung und Verkleinerung der eosinophilen Zellen im Vorderlappen auftritt, ebenso wie in der menschlichen Hypophyse beim Diabetes. Gegen die Annahme, daß die Verminderung der eosinophilen Zellen und die augenscheinlich dadurch bedingte Verminderung des Hypophysengewichtes als ursächliches Moment für den Diabetes selbst (auch nur für einzelne Fälle) in Betracht kommen könnte, spricht die Tatsache, daß der *Ausfall* des Vorderlappens, wie das Experiment zeigt, keine Glykosurie hervorruft, vorausgesetzt, daß keine Läsion des Zwischenhirns gesetzt worden ist, während wir bei der Akro-

megalie, die mit Wucherung und *Hyperfunktion* der eosinophilen Zellen der Hypophyse einhergeht, Glykosurie und Diabetes als häufige Komplikation auftreten sehen. Endlich spricht gegen eine ursächliche Bedeutung der Hypophysenveränderung für die Entstehung des Diabetes die Tatsache, daß die gleichen Veränderungen in der Hypophyse auch bei Pankreaskranken ohne Diabetes zu finden sind, daß ferner eine beträchtliche Gewichtsverminderung des Organs mit teilweisem Schwund und Verkleinerung der EZ auch bei *Basedow*-Kranken und Verminderung sowie Verkleinerung der EZ auch bei *Morbus Addisoni* und anderen Prozessen, wie ich mich an meinen eigenen Material überzeugen konnte, vorkommt. Der Hinweis auf alle diese Momente genügt, um die Hypophysenveränderung bei Diabetes nicht als ein ätiologisches Moment für den Diabetes, sondern als eine *sekundäre* Veränderung aufzufassen, als den Ausdruck einer bestimmten Zustandsänderung des Organs, bedingt durch die geänderten Verhältnisse im Blutdrüsensystem. — Unaufgeklärt erscheint, warum die Veränderungen in der Hypophyse in ihrer Intensität so verschieden sind: das eine Mal hochgradig, das andere Mal kaum bemerkbar. Doch dieselbe Frage bleibt auch für das Pankreas offen, in welchem die Veränderungen in dem einen Fall sehr schwer, in dem anderen nur geringfügig sein können.

Die nachgewiesenen Veränderungen in den *Keimdrüsen*, namentlich die schwere Schädigung des Follikelapparates der Frau, sind gleichfalls zu den Folgeerscheinungen des schweren Leidens zu zählen und nicht als eine für den Diabetes spezifische Veränderung anzusehen. Finden sich doch die gleichen Veränderungen in den Ovarien auch bei anderen endokrinen Erkrankungen (*Akromegalie*, *Morbus Addisoni*, *Morbus Basedowi* usw.) sowie bei vielen schweren, namentlich lang dauernden und konsumierenden Prozessen.

Da in der Anamnese meiner männlichen Fälle fast gar keine Angaben über die Potenz vorliegen, kann ich zu der Frage, wieweit die Impotenz beim Diabetes mellitus auf anatomisch-histologisch nachweisbare Hodenschädigung zurückzuführen ist, keine Stellung nehmen. Da sich bei allen Diabetikern in geschlechtstüchtigem Alter Spermatogenese, wenngleich bei 2 Fällen in vermindertem Maße, nachweisen ließ, so glaube ich, daß die Impotenz der Diabetiker zum Teil wenigstens psychisch-nervöser Natur sein dürfte und weniger Folge einer organischen Keimdrüsenläsion. In den Zwischenzellen fanden sich keine pathologischen Veränderungen. Daß eine Rückbildung der sekundären Geschlechtscharaktere beim Diabetes nicht eintritt, ist nicht, wie *Falta* meint, dadurch zu erklären, daß der schädigende Einfluß nur den generatorischen Anteil der Keimdrüsen trifft (und nicht die Zwischenzellen), sondern weil eine Schädigung der Hoden durch den Diabetes entweder ganz fehlt oder, wie mein Material zeigt,

höchstens die Spermatogenese, jedoch nicht die Stammzellen der Spermatozoen trifft.

Ein Organ, das sich namentlich bei den *jüngeren* Diabetikern fast regelmäßig als verändert erwies, sind die *Epithelkörperchen*; und zwar sind die Hauptveränderungen einheitlicher Natur und entsprechen histologisch dem Bilde der Atrophie. Auch bei dieser Veränderung handelt es sich wohl um einen *sekundären* Vorgang, der sich erst im Verlaufe des Diabetes einstellt. Bekanntlich stehen auch die Epithelkörperchen in Beziehung zum Zuckerstoffwechsel, wobei wir aus dem Tierexperiment wissen, daß die Entfernung der Epithelkörperchen die Kohlenhydrattoleranz herabsetzt, im Gegensatz zu der Schilddrüse, durch deren Entfernung jene erhöht wird. Ob das beim Diabetes häufig beobachtete *Chvosteksche* Phänomen mit der nachgewiesenen Atrophie der Epithelkörperchen zusammenhängt, will ich nicht entscheiden. Auffallend ist es immerhin, daß auch noch andere Symptome der Tetanie beim Diabetes und umgekehrt beobachtet werden; so z. B. die Katarakt, dann die (allerdings nicht gleichartige) Schädigung der Zähne, der nach *Biedl* gesteigerte Durst bei parathyreoidektomierten Tieren und die Abmagerung. — Auf die Beziehungen zwischen Tetaniestar, Zuckerstar und Altersstar hat vor mehreren Jahren bereits *Pineles* hingewiesen, der nicht nur den Tetaniestar, sondern auch die beiden anderen Formen mit einer Störung der Blutdrüsen in Verbindung bringt. Da sich nun in der Tat beim Diabetes Epithelkörper-Schädigungen nachweisen lassen, so darf im Sinne von *Pineles* an einen Zusammenhang zwischen den genannten Starformen und einer endokrinen Störung immerhin gedacht werden. — Da die Epithelkörperchen die Zuckerassimilation fördern und mit dem Pankreas somit synergisch wirken, könnte man annehmen, daß bei Insuffizienz des Pankreas die Epithelkörperchen vikarierend für das Pankreas einspringen und hypertrophieren. Von vikarierender Hypertrophie wurde in der Endokrinologie schon öfter gesprochen; so hat man die Vergrößerung der Hypophyse nach Thyreoid-ektomie, die der Nebennierenrinde nach Ovari-ektomie usw. mit einer vikarierenden Hypertrophie zu erklären versucht. Ich glaube nicht, daß diese Vorstellung richtig ist. Es erscheint sehr unwahrscheinlich, daß zwei so grundverschiedene Organe wie die Hypophyse und die Schilddrüse oder das Pankreas und die Epithelkörperchen, selbst wenn beide an einem und demselben physiologischen Prozeß beteiligt sind, für einander eintreten können. Es ist deshalb selbst bei der Annahme eines Zusammenwirkens des Pankreas und der Epithelkörperchen bei der Zuckerassimilation nicht zu erwarten, daß die Epithelkörperchen hypertrophieren, wenn das Pankreas atrophisch wird. Dagegen entspricht es weit mehr der Vorstellung von der Zusammenarbeit zweier Organe, wenn beide streng bemüht sind, funktionell gleichen Schritt

zu halten und sich einander anzupassen, was dann auch morphologisch zum Ausdruck kommen muß. Dieser Auffassung entsprechend würde der Atrophie des Pankreas die der Epithelkörperchen über kurz oder lang nachfolgen, wie es auch in Wirklichkeit zu sein scheint. Der Umstand, daß die Veränderungen in den Epithelkörperchen nicht in allen Fällen gleich schwer sind, erinnert sehr an die graduelle Verschiedenheit der diabetischen Veränderungen im Pankreas und in der Hypophyse und entzieht sich hier wie dort einer sicheren Erklärung. *Eine Gesetzmäßigkeit in der Intensität der Veränderungen der genannten Organe in den einzelnen Fällen konnte überhaupt nicht ermittelt werden.* —

Was die *Schilddrüse* anlangt, so war dieselbe nur in 1 Falle ganz normal. Doch sind die Veränderungen dieses Organs durchaus nicht einheitlicher Natur und ihre Entstehung sicherlich auf verschiedene Ursachen zurückzuführen. Als kausales Moment für den Diabetes kommen sie nicht in Betracht. Die diffuse Kolloidstruma ist bei jugendlichen Menschen etwas so Häufiges, daß ihr gerade beim Diabetes eine besondere Bedeutung kaum zugeschrieben werden kann, ebensowenig wie der Struma nodosa bei den Altersdiabetikern. Die Fälle mit chronischer Thyreoiditis sowie mit starker Verdickung des Interstitiums und Atrophie der Bläschen, anscheinend nach Thyreoiditis, sind möglicherweise auf die in 2 Fällen erwiesenermaßen überstandenen Infektionskrankheiten zurückzuführen. Die in mehreren Fällen nachgewiesene kolloide Degeneration und Atrophie des Parenchyms mit oder ohne Verdickung des Interstitiums findet sich namentlich bei alten Menschen mit Atherosklerose so häufig, daß die Bedeutung dieser Veränderung beim Diabetes nicht allzu hoch zu veranschlagen wäre. Was mir wichtiger erscheint zu betonen, ist, daß *mit Ausnahme eines Falles Zeichen einer gesteigerten Schilddrüsenfunktion in keinem Falle histologisch festgestellt werden konnten.* — Die Schilddrüse paßt sich augenscheinlich in den meisten Fällen den geänderten Verhältnissen im diabetischen Organismus an, in dem Sinne, daß sie auf die Pankreasinsuffizienz eher mit *Einschränkung* ihrer Funktion antwortet, da mit abnehmender Funktionskraft des antagonistischen Pankreas für die Thyreoidea der Antrieb zur Gegenleistung geringer werden muß.

Bei den *Nebennieren* fällt es auf, daß das Gewicht derselben bei den jüngeren Diabetikern (vom 14. bis 41. Lebensjahr) in den allermeisten Fällen unter dem Durchschnittsgewicht liegt, während die Nebennieren der älteren Diabetiker (49. bis 70. Lebensjahr) durchwegs ein viel höheres Gewicht aufweisen. Da sich in sehr vielen Fällen regressive Veränderungen, namentlich Atrophie der Rinde, nachweisen läßt, so könnte damit die Kleinheit der Nebennieren zum Teil wenigstens erklärt werden, doch kommt in 2 Fällen daneben vielleicht auch noch ein hypoplastischer Vorgang in Betracht. Jedenfalls sind die regressiven

Veränderungen in den Nebennieren, die hauptsächlich die Rinde betreffen, bloß eine *sekundäre* Erscheinung, die höchstwahrscheinlich durch den Diabetes bedingt ist.

Die Veränderungen in der *Zirbeldrüse* sind nur sehr gering und wohl gleichfalls *sekundärer* Natur. Wieweit die homogenen Kerneinschlüsse nicht auch bei anderen Erkrankungen an Zahl verringert sind, dürfte nicht bekannt sein. Jedenfalls ist die Zirbeldrüse dasjenige endokrine Organ, das am allerwenigsten vom Diabetes in Mitleidenschaft gezogen wird. Die auffallende Kleinheit der Zirbeldrüse im Falle 7 dürfte mit einer Entwicklungshemmung zu erklären sein.

In allen Fällen verändert erscheint das *Pankreas*; doch sind die Veränderungen qualitativ und quantitativ sehr verschieden. Wenn man die Veränderungen im Pankreas mit den Veränderungen in den andern am Zuckerstoffwechsel beteiligten Organen (Nebennieren, Schilddrüse, Hypophyse und Epithelkörperchen) vergleicht, so gewinnt man in den meisten, wenngleich nicht in allen Fällen den Eindruck, daß das Pankreas und namentlich der *Inselapparat* am schwersten betroffen sind, und daß die Schädigung des Pankreas *allein* in den meisten Fällen genügt, um den Diabetes zu erklären. Nur in 1 Falle sind die Veränderungen im Pankreas vielleicht nicht ausreichend, um *allein* den Diabetes zu erklären, und solche Fälle sind es, welche immer wieder zu Zweifeln Anlaß geben, ob in der Pathogenese des Diabetes lediglich die Erkrankung des *Pankreas* eine ursächliche Rolle spielt, oder ob nicht hierbei noch andere Faktoren in Betracht kommen, ein Problem, auf das ich noch ausführlich zurückkommen werde.

Zur Frage der *sekundären Veränderung* bestimmter endokriner Organe beim Diabetes möchte ich folgendes näher ausführen: Wenn es richtig ist, daß Pankreas, Nebennieren, Schilddrüse, Hypophyse und Epithelkörperchen als Glieder des Zuckerstoffwechselapparates einander teils fördernd, teils hemmend beeinflussen, wie es die Versuche von *Falta* und seinen Schülern lehren, dann ist es begreiflich, daß bei dauernder Hypofunktion des Pankreas z. B. die Nebennieren sekundär atrophisch werden, da mit zunehmender Insuffizienz des antagonistisch wirkenden Pankreas der Antrieb zur Arbeitsleistung für die Nebennieren immer geringer wird, diese sich daher mit der Zeit auf eine geringere Tätigkeit einstellen und zwangsläufig ihren organischen Bestand vermindern. Die Kleinheit der Nebennieren, wie ich sie bei den schweren jugendlichen Diabetikern sehr oft gefunden habe, würde damit vielleicht eine Erklärung finden. — Warum bei den älteren Diabetikern die Nebennieren durchwegs viel größer gefunden wurden, kann ich nicht mit Sicherheit beantworten. Große lipoidreiche Nebennieren sind bei älteren Menschen häufiger als bei jungen, und diese Erscheinung ist vielfach mit dem Befund einer Atherosklerose der Gefäße verknüpft.

Wahrscheinlich steht auch bei den Altersdiabetikern die Nebennierenvergrößerung zu der in allen Fällen in verschiedenem Maße vorhandenen Atherosklerose oder gewissen Momenten, die zu dieser führen, in Beziehung. Mit dem Diabetes dürfte sie nichts zu tun haben.

Wie zutreffend die Vorstellung ist, daß mit abnehmender Funktionsstärke des Pankreas auch die Funktion der Nebennieren beeinträchtigt wird, beweist die Tatsache, daß beim Diabetes trotz Hypofunktion des Pankreas, das doch die Tätigkeit der Nebennieren hemmt, namentlich in den schweren Fällen von Diabetes bei jungen Menschen morphologisch keine Zeichen von Hyperfunktion der Nebennieren — auch nicht der Marksubstanz allein — nachweisbar sind. Auch ist weder der Adrenalingehalt der Nebennieren beim Diabetes erhöht (*Schmorl*), noch besteht beim Diabetes eine verstärkte Adrenalinämie (*Bittorf*). Meine Untersuchungen ergaben bei den jüngeren Diabetikern meist recht kleine Nebennieren, in denen Mark und Rinde gleichmäßig verteilt schien. Da Nebennierenrinde und -mark ein funktionell einheitliches Organ darstellen, so dürfte die Hypofunktion des einen Anteils von Hypofunktion des andern gefolgt sein, die Reduktion des Markes von der der Rinde.

Aus dem gleichen Grunde wäre bei Diabetes auch eine Funktionseinschränkung und sekundäre Atrophie der *Schilddrüse* zu erwarten. In sehr vielen Fällen fanden sich in der Tat atrophische Veränderungen, doch da die meisten Schilddrüsen durch strumöse Umwandlung und entzündliche Prozesse stark verändert waren, Atrophie der Schilddrüsenbläschen auch sonst nicht selten vorkommt, namentlich im höheren Alter häufig anzutreffen ist, so kann nicht mit Sicherheit behauptet werden, daß die nachgewiesenen atrophischen Vorgänge in der Schilddrüse als eine Folge der Pankreasinsuffizienz aufzufassen sind. *Im Tierexperiment folgt nach meinen Untersuchungen bei totaler Pankreasexstirpation auf eine vorübergehende Hyperplasie der Thyreoidea, die histologisch durch ein basedowähnliches Bild gekennzeichnet ist, später deutliche Atrophie, wie ich es auf Grund rein theoretischer Überlegungen verlangt habe.*

Was die Veränderungen der am Zuckerstoffwechsel wohl sicher beteiligten *eosinophilen Zellen der Hypophyse* anlangt, so ist in der Verminderung und Verkleinerung derselben offenbar der Ausdruck einer Anpassung der Hypophysenfunktion an die pathologisch geänderten Verhältnisse im Zuckerstoffwechsel zu erblicken. Daß die Reduktion des Hypophysengewichtes und besonders die Verminderung und Verkleinerung der EZ nicht eine gewöhnliche Atrophie bei einem konsumierenden Prozeß ist, wie ihn namentlich der Diabetes bei jüngeren Menschen darstellt, dafür spricht der Umstand, daß Größe und Strukturbild der Hypophyse von einer allgemeinen Atrophie, wofern

nicht irgendwelche Störungen endokriner Natur dabei sind, nicht wesentlich beeinflußt werden, und daß die diabetische Hypophysenveränderung auch bei gutgenährten Diabetikern vorkommt. —

Das gleiche gilt von den *Nebennieren*, deren Größe und Gewicht, wie aus *Leupolds* Arbeiten hervorgeht, von chronischen, konsumierenden Krankheiten nicht berührt wird, so daß wir um so eher berechtigt sind, die Kleinheit der Nebennieren bei jüngeren Diabetikern als Folge der Störung im Zuckerstoffwechsel anzusehen.

Bei der *Schilddrüse* sind die Verhältnisse, wie vorhin erwähnt, schwer zu beurteilen, da Struma und chronische Entzündung in sehr vielen Fällen das histologische Bild ganz beherrschen.

Und was die *Epithelkörperchen* anlangt, so wäre ich gleichfalls geneigt, die *Atrophie derselben eher mit der Störung im Zuckerstoffwechsel in kausale Beziehung zu bringen* als mit der in den meisten Fällen vorhandenen Abmagerung, da diese durchaus nicht immer sehr stark war, und andererseits ein Fall mit hochgradiger Kachexie nur wenig veränderte Epithelkörperchen besaß. Nach *Ritter* soll ein Einfluß des Ernährungszustandes auf das mikroskopische Bild der Epithelkörperchen überhaupt nicht zu erkennen sein; bei *Todyo* dagegen findet sich die entgegengesetzte Behauptung, daß nämlich die Hauptzellen bei *starker* allgemeiner Ernährungsstörung immer klein (also augenscheinlich atrophisch) gefunden werden, eine Ansicht, der ich zum Teil beipflichte. —

Wieweit die beim Diabetes gefundenen „sekundären“ Veränderungen in den endokrinen Organen nicht auch durch die in schweren Fällen bestehende Störung im Eiweißstoffwechsel und die Störung im Wasserhaushalt mitbedingt sind, wage ich nicht zu beantworten. Immerhin wäre daran zu denken, daß auch diese Störungen das morphologische Bild der Blutdrüsen beeinflussen könnten.

Wie die obigen Ausführungen zeigen, gelingt es auf Grund systematischer morphologischer Untersuchung so ziemlich alle außerhalb des Pankreas gefundenen Veränderungen in den endokrinen Organen beim Diabetes, soweit es sich nicht um zufällige Befunde handelt, als Folgen einer *sekundären Schädigung durch den Diabetes* zu erkennen und auf Grund dieser Tatsache die *Annahme der pluriglandulären Natur des Diabetes zu widerlegen*.

Es bleibt noch die Frage zu beantworten, *ob der Diabetes stets auf eine Pankreaserkrankung, und zwar auf diese allein, zurückzuführen ist, oder ob man berechtigt ist, mehrere diabetogene Organe anzunehmen*. — Die rein pankreatogene Natur des Diabetes wird von vielen Autoren in Abrede gestellt, vor allem deshalb, weil das Pankreas in manchen Fällen von Diabetes angeblich gar nicht oder nur in geringem Maße verändert gefunden wurde, in manchen Fällen sogar eine auffallende Vermehrung (?)

der *Langerhansschen* Inseln nachgewiesen worden sei (*Herzheimer*). Dieser Umstand und noch andere Momente haben einen Teil der Autoren veranlaßt, mehrere diabetogene Organe anzunehmen, und *v. Noorden*, wohl einer der besten Kenner des Diabetes, sagt von diesem Leiden, daß es „aufhört, eine einheitliche Erkrankung zu sein“.

Namentlich die häufige Kombination der Akromegalie mit Diabetes sowie überhaupt das Zusammentreffen von Hypophysenläsion mit Diabetes veranlaßte manche Autoren, einen *hypophysären Diabetes* bzw. eine hypophysäre Form desselben annehmen zu müssen. Größere Untersuchungen über das Verhalten des Pankreas bei Akromegalie mit Diabetes liegen jedoch nicht vor. In den wenigen genau untersuchten Fällen fanden sich bei *Weichselbaum* und in meinen Fällen durchwegs Veränderungen, die hinreichend waren, um den Diabetes zu erklären, ohne auf die Hypophysenerkrankung als ätiologischen Faktor rekurreren zu müssen, während einwandfreie Fälle von Akromegalie mit Diabetes bei quantitativ *und* qualitativ suffizientem Inselapparat meines Wissens nicht bekannt sind. Vergrößerung des Pankreas oder der Befund reichlicher bzw. hyperplastischer Inseln, wie es in den Fällen von *Norris* und *Amsler* beschrieben ist, beweist bei der Akromegalie noch nicht, daß der Inselapparat in diesen Fällen kräftig genug ist, um dem in vermehrtem Maße arbeitenden eosinophilen Zellapparat der Hypophyse erfolgreich entgegenwirken zu können. Die bei der Akromegalie nachweisbare Hypertrophie des Pankreas, die man als Teilerscheinung der allgemeinen Splanchnomegalie anzusehen pflegt, ist möglicherweise nur die natürliche Folge der vermehrten Inanspruchnahme des Organs durch die gesteigerte Hypophysentätigkeit des Akromegalen und wäre somit als eine Arbeitshypertrophie aufzufassen. Deshalb ist es nicht ausgeschlossen, daß trotz der Hypertrophie des Pankreas der Inselapparat für die Dauer gegen die in verstärktem Maße arbeitende Hypophyse des Akromegalen nicht aufkommt und sich infolge Erschöpfung regressive Veränderungen an den Inseln einstellen und es auf diese Weise zur Glykosurie oder zum Diabetes kommt. Besteht bei einer Akromegalie a priori eine Pankreasaffektion, die an und für sich schon geeignet ist, den Zuckerstoffwechsel zu stören, so wird durch den Hyperpituitarismus der Ausbruch des Diabetes beschleunigt und das Leiden verschlimmert werden. Eine solche Annahme erscheint mir ohne weiteres gestattet, da ja die Hypophyse, wie *Brugsch* wohl mit Recht sagt, die Kohlenhydratmobilisierung fördert und somit zu den Antagonisten des Pankreas gehört, zumal bei der *blastomatösen* Natur der Hypophysenerkrankung des Akromegalen eine Anpassung an die geänderten Verhältnisse im Zuckerstoffwechsel im Gegensatz zur normalen Hypophyse, deren eosinophiler Zellapparat beim Diabetes eine Reduktion erfährt, nicht erwartet werden kann.

Brugsch bezeichnet vor allem diejenigen Fälle von Diabetes als hypophysäre Form, die mit starker Polyurie einhergehen. Meine Untersuchungen, die sich auf ein Material von über 42 Hypophysen von Diabetikern erstrecken, ergaben bisher für eine solche Auffassung keine Anhaltspunkte. Vielmehr waren in den Fällen mit stärkster Polyurie (bis 8 Liter täglich) die von mir beim Diabetes beschriebenen Veränderungen am geringsten ausgeprägt, abgesehen davon, daß eine Verminderung und Verkleinerung der EZ nicht zu Glykosurie führt. — Wenn nun *Verron* 3 Fälle von Diabetes, in denen einmal eine traumatische Nekrose des Hypophysenstiels nach Sturz vom Gerüst und 2 mal ein Tumor der Hypophyse vorlag, als echten hypophysären Diabetes bezeichnet, so geschieht dies wohl mit Unrecht, und zwar aus folgenden Gründen: Im 1. Fall von *Verron* fanden sich im Pankreas, und zwar in der Cauda, „vereinzelte hyalin verödete und in Sklerose begriffene Zellinseln“. Da weder das Gewicht des Pankreas noch die Zahl der Inseln angegeben ist, erscheint der Beweis nicht erbracht, daß keine Insuffizienz des Pankreas vorlag. Und wie soll die Nekrose des Hypophysenstiels einen echten Diabetes erzeugen? Nach *Verron* durch Erschwerung des Abflusses des Hypophysensekretes und dadurch bedingte Hypofunktion der Hypophyse. Selbst angenommen, daß ein solcher Sekretabfluß im Sinne *Edingers* tatsächlich besteht, so müßte meiner Überzeugung nach das Gegenteil von dem, was *Verron* annimmt, eintreten; nämlich eine durch die Hypofunktion der Hypophyse bedingte Erhöhung der Zuckertoleranz, denn die *Hypersekretion* der Hypophyse ist es, welche wahrscheinlich beim Akromegalen zu *Glykosurie* führt. Konnte doch *Kollarits* 51 Fälle von Hypophysentumor ohne Akromegalie, aber auch ohne Diabetes zusammenstellen, ein Beweis, daß es in erster Linie der spezifische eosinophile Hypophysentumor ist, der durch Hyperfunktion dieser Zellart zur Glykosurie führt, wenngleich von anderen Autoren auch bei Hypophysentumoren ohne Akromegalie Diabetes beobachtet worden ist (*Loeb*), doch darf nicht außer acht gelassen werden, daß jeder beliebige Tumor im Innern des Schädels, der durch Druck bestimmte Zentren, die den Zuckerstoffwechsel beherrschen (neben dem Boden des 4. Ventrikels auch die *Regio hypothalamica*¹⁾), reizt, zur *Glykosurie* Anlaß geben kann, am ehesten der *eosinophile Tumor der Hypophyse beim Akromegalen*, da hier zu der durch den Druck bedingten Reizwirkung auf den Boden des 3. Ventrikels noch die zuckermobilisierende Wirkung der gewucherten eosinophilen Zellen hinzukommt. — *Verrons* 2. Fall von „hypophysärem“ Diabetes zeigt ein „Carcinoid“ der Hypophyse, das zwischen Vorder- und Hinterlappen tief hineinreicht und stellenweise den Stiel ganz substituiert. Die Patientin war im ganzen 1 Jahr zuckerkrank und

¹⁾ *Loeb, Aschner, Leschke.*

bot eine Zeitlang außerdem Zeichen eines leichten *Basedow*. Das Pankreas war mikroskopisch normal. Auch hier fehlt die Angabe des Gewichtes und der Inselzahl. Der Hypophysentumor überragte nicht den Türkensattel, so daß auch eine Reizung der Regio hypothalamica nicht in Betracht kommt. — Falls eine Zerstörung des Hypophysenstiels genügt, um echten Diabetes zu erzeugen, dann müßten meiner Ansicht nach mehr solche Fälle bereits bekannt geworden sein, vor allem Fälle mit Tumoren des Hinterlappens, die denselben ganz durchsetzen, was namentlich bei metastatischen Carcinomen gar nicht selten vorkommt. In diesen Fällen findet sich wohl manchmal ein Diabetes insipidus, aber ein Diabetes mellitus wird bei dieser Veränderung, ein normales Pankreas vorausgesetzt, nicht beobachtet. In *Verrons* 3. Fall von „hypophysärem“ Diabetes erscheint der Hinterlappen und Hypophysenstiel vollständig zerstört durch die Metastase eines Bronchialcarcinoms. Da jedoch das Pankreas in diesem Falle überhaupt nicht untersucht wurde, so darf dieser Fall unter keiner Bedingung als Beispiel für einen echten hypophysären Diabetes angeführt werden. — Falls man derartige Fälle wie die 2 erstgenannten überhaupt als Beispiel für hypophysären Diabetes anführen will, so muß man wenigstens eine andere Erklärung versuchen: Nicht durch Reizung des Hypophysenstiels, wie *Verron* meint, sondern eher durch Reizung des Vorderlappens, der sein Sekret auf Grund der engen anatomischen Beziehung seiner Zellen zu dem dichten, weitmaschigen Capillarsystem wahrscheinlich vorwiegend in die Blutbahn abgibt, oder durch Reizung des Stoffwechselzentrums in der Regio hypothalamica. Erzeugt doch im Tierexperiment die Unterbrechung des Hypophysenstiels nach Durchschneidung gleichfalls keine Glykosurie, wenn eine Läsion des Zwischenhirns vermieden wird.

Da bisher noch von keiner Seite der Beweis erbracht worden ist, daß eine Erkrankung der Hypophyse bei morphologisch intaktem Pankreas zu echtem Diabetes führt, *so erscheint es nicht gerechtfertigt, von einem hypophysären Diabetes¹⁾ zu sprechen, wenngleich nicht geleugnet werden soll, daß bestimmte Veränderungen der Hypophyse unter gewissen Bedingungen von Einfluß auf die Entstehung und den Verlauf des Diabetes sein können.*

Es ist interessant festzustellen, daß *Brugsch*, der in seinen früheren vorwiegend klinischen Abhandlungen die Existenz eines hypophysären Typus des Diabetes besonders betont und ihn dem insulinären Typus gegenübergestellt hat, auf Grund seiner mit *Dresel* und *Levy* jüngst mitgeteilten Experimente das Vorkommen eines hypophysären Diabetes auf einmal ablehnt. — Leider läßt sich ein Hyperpituitarismus, wie er der

¹⁾ *Cushing, Brugsch, Koopman, Verron* usw.

Akromegalie zugrunde liegt, im Tierexperiment nicht so ohne weiteres erzeugen. *Am ehesten wäre dies vielleicht durch fortgesetzte Injektion von Extrakten aus eosinophilen Hypophysentumoren zu erreichen.* Möglicherweise hätten in diesem Sinne angestellte Versuche mehr Aussicht, die Frage des hypophysären Diabetes zu klären als *Reizungsversuche, denen vor allem der chronische Charakter fehlt, und die vielleicht eher geeignet sind, das Organ zu schädigen, als seine Funktion zu steigern.*

Ein Organ, das im Kohlenhydratstoffwechsel gleichfalls eine Rolle spielt und ebenfalls als diabetogenes Organ in Betracht kommt, ist die *Schilddrüse*. Glykosurie beim Morbus Basedowi ist bekannt, ebenso die nicht sehr seltene Kombination von Morbus Basedowi und Diabetes. Fortgesetzte Schilddrüsenmedikation vermag Glykosurie zu erzeugen und die Glykosurie beim Diabetes zu steigern. Andererseits sieht man mit dem Verschwinden bzw. der Besserung des Hyperthyreoidismus durch Röntgenbestrahlung die Zuckerstoffwechselstörung verschwinden, ebenso wie man bei Hypothyreoidismus die Zuckertoleranz erhöht findet. Die Bedeutung der Schilddrüse für den Zuckerstoffwechsel geht auch daraus hervor, daß der Zuckerstich keine Glykosurie erzeugt, wenn dem Tier vorher die Schilddrüse entfernt worden ist, ebenso wie beim schilddrüsenlosen Tier Adrenalinzufuhr nicht von Glykosurie gefolgt ist. Namentlich der Umstand, daß bei Hyperthyreoidismus Glykosurie beobachtet wird, dürfte *Falta* veranlaßt haben, von einer Kohlenhydratstoffwechselstörung *thyreogener Natur* zu sprechen. *Daß es jedoch einen echten Diabetes rein thyreogener Natur bei normalem Pankreas gibt, möchte ich bezweifeln, zumal sein Vorkommen, soviel ich weiß, anatomisch-histologisch nicht erwiesen ist.* Dagegen kann man sich vorstellen, daß bei minderwertigem oder geschädigtem Pankreas mit verminderter Funktionsbreite eine abnorm gesteigerte Tätigkeit der dem Pankreas antagonistisch wirkenden Thyreoidea nicht nur Glykosurie, sondern durch Erschöpfung des Inselapparates auch echten Diabetes erzeugen kann, *aber immer nur auf dem Wege über das Pankreas.* Die latente Hypofunktion des Pankreas wird, wie *Massaglia* sagt, patent. — Ich selber untersuchte einen Fall von Morbus Basedowi und Diabetes mellitus und fand eine schwere Schädigung des Pankreas in Form des elektiven Inselleidens von *Weichselbaum*. In solchen Fällen handelt es sich entweder um eine Kombination zweier selbständiger, koordinierter Prozesse, oder es scheint die im Übermaß funktionierende Schilddrüse des Basedow-Kranken imstande zu sein, einen minderwertigen Inselapparat durch Erschöpfung zur Degeneration und Atrophie zu bringen, so daß es zum Diabetes kommt, was wohl mutatis mutandis auch von dem mit Diabetes kombinierten Hyperpituitarismus gelten mag. — *Auch die Schilddrüse ist demnach nicht in dem Sinne zu den diabetogenen Organen zu zählen, daß ihre Hyper- bzw. Dysfunktion zum*

Diabetes direkt führt, sondern wenn überhaupt, erst nach vorangegangener Schädigung des Pankreas (A. Lorand).

Gar nicht berechtigt ist meines Erachtens die Annahme eines *Nebennierendiabetes*. Die Befunde der Nebennieren jüngerer Diabetiker verraten durchaus *keine Anzeichen gesteigerter Funktion des chromaffinen Teiles*. Auch ist, wie bereits erwähnt, die Adrenalinämie beim Diabetes nicht erhöht. Ebenso wenig konnte ich beim künstlich erzeugten Diabetes durch Totalexstirpation des Pankreas bei der Katze Zeichen von Hyperfunktion der Nebennieren oder speziell des Nebennierenmarkes beobachten. Eine Hyperfunktion der Nebennieren mit verstärkter Adrenalinämie und dadurch bedingter Glykosurie oder gar Diabetes bei intaktem Pankreas ist nie beobachtet worden, doch könnte man sich auch hier vorstellen, daß ein geschädigtes oder von Haus aus schwach angelegtes Pankreas selbst schon durch die physiologischen Adrenalinmengen der normal arbeitenden Nebennieren erschöpft werden könnte¹⁾. Beweise für diese Annahme fehlen jedoch. Eine derartige Erschöpfungsatrophie eines minderwertigen Pankreas könnte um so eher eintreten, je mehr antagonistisch wirkende Blutdrüsen gleichzeitig sich im Zustand dauernd erhöhter Funktion befinden, wobei diese Funktionssteigerung bloß eine relative und keine absolute zu sein brauchte. Aber auch diese Annahme erscheint mir etwas willkürlich, zumal wir mit Sicherheit keinen Zustand kennen, der durch dauernde Hyperfunktion des chromaffinen Systems gekennzeichnet ist mit Ausnahme von Fällen mit chromaffinem Tumor der Nebennieren, wie es *Helly* bei einem Kranken beschreibt, der an Herzhypertrophie, hohem Blutdruck und transitorischer Glykosurie (allerdings keinem Diabetes!) litt, und bei dessen Autopsie sich als einzige Ursache für die genannten Symptome ein apfelgroßes Phäochromocytom einer Nebenniere nachweisen ließ. Wir sind, solange der Beweis nicht erbracht ist, daß *Nebennierenhyperfunktion allein ohne Pankreasläsion echten Diabetes zu erzeugen vermag, nicht berechtigt, von einem Nebennierendiabetes, wie er von Blum angenommen wird, zu sprechen*.

Die *Epithelkörperchen* und *Keimdrüsen* kommen wohl trotz ihres Einflusses auf den Kohlenhydratstoffwechsel als diabetogene Organe ernstlich *nicht* in Betracht. Wie oben schon bereits erwähnt, ist Glykosurie bei der Tetanie des Menschen ein recht seltenes Ereignis, während sich im Tierexperiment durch Parathyreoidektomie Glykosurie leicht erzielen läßt. Was die Keimdrüse anlangt, so weiß man, daß nach Kastration von Frauen die Adrenalinglykosurie vermehrt ist, da nach *Christofletti* der Ausfall der Ovarien das chromaffine System und den Sympathicus in ihrer Funktion fördert.

Es bleibt also von den Blutdrüsen nur das *Pankreas* übrig, das

¹⁾ Im Sinne eines adrenalinogenen Diabetes von *Falta*.

als diabetogenes Organ *κατ' ἐξοχῆν* in Betracht kommt. Es ist das einzige endokrine Organ, dessen Ausfall, wie wir seit den klassischen Tierversuchen von *Minkowski* wissen, Diabetes zur Folge hat. Wenn- gleich zwischen dem experimentellen Pankreasdiabetes und dem genuinen Diabetes des Menschen große Unterschiede bestehen, so kann aus den Folgen der Pankreasexstirpation bei Tieren wohl doch der Schluß gezogen werden, daß auch dem menschlichen Diabetes eine Insuffizienz des Pankreas zugrunde liegt. Es ist nur die Frage, ob diese in allen Fällen von Diabetes als *alleinige* Ursache angesehen werden darf, und ob es daneben nicht noch anderer Momente bedarf, damit eine so schwere und dauernde Störung des Zuckerstoffwechsels zustande kommt.

Und da entsteht nun in der Tat die Schwierigkeit, wie man Fälle von Diabetes erklären soll, in denen die Veränderungen oft viel geringer sind als in anderen Fällen, die keinen Diabetes zeigen, und wo auch in den antagonistischen, die Zuckerbildung fördernden Blutdrüsen keine Zeichen von Hyperfunktion zu finden sind. Ich glaube, daß wir in diesen nicht häufigen Fällen ohne die Annahme *abnormaler Zustände im Nervensystem* nicht auskommen. Wir wissen ja, welche große Rolle das Nervensystem im Zuckerstoffwechsel spielt, wie leicht durch Reizung nervöser Zentren und Bahnen Glykosurie erzeugt werden kann, wie selbst psychische Momente von Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel sind; und so erscheint es nicht gezwungen, wenn wir annehmen, daß bei manchen Diabetikern abnorme Reizzustände in denjenigen Zentren und Bahnen bestehen, unter deren Einfluß der Kohlenhydratstoffwechsel steht. Reizung der nervösen Zuckerzentren in der Regio hypothalamica und im Boden des 4. Ventrikels durch grobe Störungen wie Tumoren, lokale Kreislaufstörungen usw. mit konsekutiver Glykosurie sind hinlänglich bekannt. Bei traumatischer Neurose, bei konstitutioneller Neurasthenie usw. wird Glykosurie beobachtet; Reizzustände im sympathischen Nervensystem, vor allem im Plexus solaris erzeugen Glykosurie usw. Es erscheint daher nicht ausgeschlossen, daß *bei einem vielleicht minderwertig veranlagten Inselapparat eine dauernde nervöse Reizung endlich zur Erschöpfung und selbst zu morphologisch nachweisbarer Schädigung desselben führen könnte*. Auch würde bei abnormen Reizzuständen in den nervösen Zentren und Bahnen vielleicht eine schon bestehende, wenngleich nur *geringe* Schädigung des Pankreas genügen, um Glykosurie oder selbst Diabetes hervorzurufen. Solche, durch abnorme Reizzustände im Nervensystem ausgelöste Fälle von Diabetes würden dem *nervösen Typus* desselben, wie ihn *Falta* annimmt, entsprechen.

Welcher Art allerdings die Veränderungen sein sollen, die für diese abnormen Reizzustände in den nervösen Zuckerzentren in *jenen* Fällen

verantwortlich zu machen wären, in denen sich keine *groben* Läsionen nachweisen lassen, ist derzeit unmöglich zu beantworten, da *diesbezügliche einwandfreie* Untersuchungen bisher nicht gemacht worden sind. Immerhin besteht die Möglichkeit, daß selbst bei subtilster morphologischer Untersuchung dieser nervösen Apparate keine morphologisch erkennbaren Veränderungen nachweisbar wären, wie das bei so vielen rein „funktionellen“ Störungen des Nervensystems der Fall ist. — Wieweit die von *Dresel* und *Lewi* im *Globus pallidus* bei 4 Diabetikern gefundenen Veränderungen, über deren Natur in den Referaten nichts zu erfahren ist, als diabetogenes Moment in dem oben erwähnten Sinne in Betracht kommen, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. —

Endlich käme als diabetogenes Organ die *Leber* in Betracht; und in der Tat zeigt diese, wie zahlreiche Versuche ergeben haben, beim Diabetes eine schwere Stoffwechselstörung. Die Leber, die die Regulierung des Kohlenhydratstoffwechsels besorgt, steht unter dem Einflusse der Nebennieren und des Pankreas, und zwar dürfte die schwere Stoffwechselstörung der Leber beim Diabetes, wie die Versuche an künstlich durchbluteten Lebern pankreasloser Hunde ergeben, eine Folge der Pankreasinsuffizienz sein. Trotz der großen Bedeutung der Leber für den Kohlenhydratstoffwechsel vermag eine Schädigung der Leber keinen Diabetes zu erzeugen. Vielmehr kann die Hyperglykämie und Glykosurie bei Diabetes, wie *Herzheimer* gezeigt hat, durch das Auftreten einer schweren Lebererkrankung zum Schwinden gebracht werden. — Die Veränderungen, die die in einem Teil meiner Fälle untersuchten Lebern zeigen, sind vorwiegend Verfettung der Leberzellen, Verfettung der *Kupffer*-schen Sternzellen und „Glykogenschwellung“ der Leberzellkerne im Sinne von *Askanazy* und *Hübschmann* und sind durchwegs als Folgeerscheinungen des Diabetes anzusehen. Daß die Leber ein diabetogenes Organ darstellt, dafür fehlt derzeit jeder Beweis. —

Auf Grund meiner eigenen Untersuchungen möchte ich *Weichselbaum* beipflichten, daß der *echte Diabetes mellitus* entgegen der *Annahme v. Noordens* stets pankreatogener Natur ist, wenngleich ich nicht behaupten will, daß die Pankreasschädigung allein ohne unterstützende Momente in allen Fällen genügt, um einen Diabetes zu erzeugen. Ich bin vielmehr der Ansicht, daß es, abgesehen von der Pankreasläsion, sehr auf den Zustand der übrigen Organe des Zuckerstoffwechselapparates ankommen dürfte, ob, unbekümmert um die Schwere der Veränderungen im Pankreas, ein echter Diabetes überhaupt entstehen wird. Solange der Beweis nicht erbracht ist, daß ein echter Diabetes bei einem anatomisch und histologisch völlig normalen Inselapparat möglich ist, haben wir keinen Grund, die von *Weichselbaum* vertretene und durch äußerst exakte Untersuchungen bestfundierte Inseltheorie des Diabetes mellitus zu verlassen. Außer dem

Pankreas noch anderen Organen mit innerer Sekretion eine diabetogene Bedeutung zuzusprechen, haben wir nur insofern Veranlassung, als gewisse Blutdrüsen, so besonders die Hypophyse und die Schilddrüse, bei abnorm gesteigerter Funktion den aus irgendwelcher Ursache geschädigten oder von Geburt aus schwachen Inselapparat möglicherweise durch Erschöpfung schädigen und den Ausbruch des Diabetes hervorrufen können. — Ohne Wägung des Pankreas, Zählung der *Langerhansschen* Inseln und genaue histologische Untersuchung zahlreicher Schnitte aus verschiedenen Teilen des Organs sollte man sich überhaupt enthalten, ein Urteil über die Funktionstüchtigkeit des Pankreas abzugeben. Die Intaktheit der Inseln allein, wenn ihre absolute Zahl zu gering ist, genügt nicht, um einen Diabetes zu verhindern. Es können in der Literatur daher diejenigen Fälle von Diabetes, bei denen die Inseln histologisch zwar normal oder sogar „vermehrt“ gefunden wurden (*Herxheimer*), ohne daß ihre Zahl und das Pankreasgewicht festgestellt worden wäre, nicht als beweiskräftig angesehen werden. *Bei Menschen mit einem bisher intakten Zuckerstoffwechselapparat wird es schwerer Veränderungen im Pankreas bedürfen, um einen Diabetes zu erzeugen; dagegen wird es weit geringerer Veränderungen bedürfen bei Menschen, bei denen sich gewisse, die Zuckerbildung fördernde und dem Pankreas antagonistische Blutdrüsen im Zustande gesteigerter Tätigkeit befinden (die Hypophyse bei der Akromegalie und die Schilddrüse beim Morbus Basedowi), oder bei Menschen, bei denen abnorme organisch oder auch nur funktionell bedingte Reizzustände in den nervösen Zentren und Bahnen des Zuckerstoffwechselapparates aus irgendwelcher Ursache vorliegen.* Daß eine gesteigerte Funktion des *chromaffinen Systems*, das dem Pankreas antagonistisch gegenübersteht, hier gleichfalls in Betracht kommen kann, ist einleuchtend und sogar wahrscheinlich, doch ist dies, wie bereits erwähnt, in keinem Falle einwandfrei als ätiologisches Moment für einen echten Diabetes bewiesen. — Abgesehen von den erwähnten Faktoren spielt beim Diabetes eine wesentliche Rolle die *konstitutionelle Disposition*, für die allerdings der pathologische Anatom kein morphologisches Substrat findet. Ein geringes Minus an Inselgewebe im Pankreas könnte bei disponierten Menschen mit einem von Geburt aus labilen Zuckerstoffwechselapparat schon genügen, um eine dauernde Störung des Zuckerstoffwechsels herbeizuführen. Trotzdem möchte ich denjenigen in der Literatur beschriebenen Fällen von Diabetes, in denen das Pankreas angeblich normal war, sogar auffallend reich an Inseln (*Herxheimer*) oder mit hypertrophischen Inseln gefunden wurde, mit *Skepsis* begegnen. Ich selber habe bei meinen Untersuchungen nie einen solchen Fall gesehen, wohl dagegen seltene Fälle, in denen die Veränderungen relativ gering waren, sogar geringer als in manchen Fällen ohne Diabetes, wie im Falle 11 der vorliegenden Arbeit.

Auf die Ursache der zum Diabetes führenden Pankreaserkrankungen will ich hier nicht eingehen, möchte jedoch auf die Tatsache hinweisen, daß von 11 meist jungen Diabetikern in der Anamnese 4 mal Scharlach, 2 mal Masern, 2 mal Schafblattern, 1 mal echte Blattern, 1 mal Mumps, 1 mal Diphtherie und 1 mal Keuchhusten verzeichnet ist, und daß hier ein schädigender Einfluß auf das Pankreas bzw. den ganzen Zuckerstoffwechselapparat durch diese Erkrankungen nicht von der Hand zu weisen ist.

Die Frage, ob die Erkrankung der *Inseln allein* für den Diabetes verantwortlich zu machen ist, oder, wie in der letzten Zeit namentlich von *Seyfarth* angenommen wird, eine Erkrankung des *ganzen Pankreas*, möchte ich im Sinne der Inseltheorie von *Weichselbaum* beantworten. Es ist zwar so gut, wie in allen Fällen meines Materials, außer den Inselveränderungen auch eine verschieden starke Atrophie der Tubuli nachweisbar, doch glaube ich nicht, daß daraus der Schluß gezogen werden darf, daß auch die Tubuli unbedingt in kausaler Beziehung zum Diabetes stehen. Daß die Tubuli in den meisten Fällen wenigstens stellenweise atrophisch gefunden werden, ist bei der Annahme *Seyfarths*, daß die Inseln die Brennpunkte darstellen, von denen sowohl im fötalen als auch im postfötalen Leben der allergrößte Teil des Drüsenparenchyms seinen Ausgang nimmt, leicht verständlich. Wenn die Inseln als physiologische Regenerationszentren schwer erkrankt sind und der Ersatz der verbrauchten Tubuli ausbleibt oder nur mangelhaft vor sich geht, muß über kurz oder lang eine Atrophie der Tubuli eintreten. — Ob beim Diabetes eine Regeneration der Tubuli aus Inseln oder von Inseln aus Tubuli oder beides stattfindet, wie es *Seyfarth* beschreibt, möchte ich nicht entscheiden. Übergänge zwischen den genannten Formationen sah ich nur in einem von 19 Diabetesfällen, andererseits bestand hier eine deutliche Wucherung der zentroacinären Zellen, so daß ich eher eine Neubildung von Inseln aus diesen annehmen möchte. —

Einerseits sollen nach *Seyfarth* die „Inseln besonders lebhaft neue Acini bilden als Ersatz für die zugrunde gegangenen“, andererseits ist die von *Seyfarth* beim Diabetes häufig beobachtete Umwandlung des Drüsenparenchyms in Inselgewebe „als ein reparatorischer Vorgang aufzufassen“. Es erscheint vom biologischen Standpunkt allerdings schwer verständlich, daß 2 Gewebsformationen, die ja nur eine besondere Erscheinungsform einer und derselben Gewebsart darstellen sollen, einander wechselseitig regenerieren. Aus dem Umstande allein, daß sich Übergänge von Inseln und Tubuli morphologisch feststellen lassen, kann man noch nicht mit Sicherheit schließen, daß hier wirklich ein Balancement vorliegt. Sehr wahrscheinlich, wenngleich beim *Diabetes* sicherlich nicht häufig, ist die Bildung von Tubuli aus Inseln, wie es

namentlich beim Fötus zu sein scheint, bei dem die Inselzahl größer ist als im postnatalen Leben, weil sich eben ein großer Teil der Inseln in Tubuli umwandeln soll. Sichergestellt ist ferner die Neubildung von Inseln aus Ausführungsgängen (*Weichselbaum, Heiberg, B. Fischer, Seyfarth*). Ferner glaube ich, *Seyfarth* beistimmen zu müssen bezüglich der *Neubildung der Inseln aus zentroacinarären Zellen*, die ja schließlich auch zum Ausführungsgangsystem gehören. Die Neubildung von Inseln aus fertigen Tubuli habe ich nie mit Sicherheit feststellen können.

Obzwar ich nicht wie die Anhänger der Inseltheorie die *Langerhansschen* Inseln als in jeder Beziehung selbständige Gebilde betrachten möchte, so glaube ich doch, daß die Inseln, in ihrer Eigenschaft als endokrines Organ, sicherlich eine *selbständige und spezifische Funktion* besitzen. Wenngleich ich nicht behaupten will, daß den Tubuli im Zuckerstoffwechsel keine Rolle zuzuschreiben ist, so bin ich doch der Ansicht, daß *die Erkrankung und Insuffizienz des Inselapparates die eigentliche Ursache des Diabetes ist*, und daß die Atrophie der Tubuli möglicherweise eine Folge der Inseln schädigung ist, soweit nicht cirrhotische Prozesse, Lipomatose, Lithiasis usw. als Ursache der Tubulusatrophie in Betracht kommen.

Bei meinen Versuchen an Katzen habe ich mich einigemal überzeugen können, daß nach Pankreasexstirpation der Diabetes bei den Tieren ausblieb oder bald verschwand, und zwar in solchen Fällen, in denen die Sektion am Duodenum oder Duodenalmesenterium kleinste Pankreasteile, die sich fast nur aus fertigen oder in Bildung begriffenen Inseln zusammensetzen, aufzudecken vermochte. — In einem Falle von Lithiasis des Pankreas bei einem 43 jähr. ♂ bestand vorübergehend Glykosurie, jedoch kein Diabetes. Das Pankreas war makroskopisch vollständig in einen länglichen Fettkörper umgewandelt, der von mächtig dilatierten und zum Teil mit Konkrementen verstopften Ausführungsgängen durchzogen war. Histologisch fanden sich keine Tubuli in etlichen Schnitten aus mehreren Teilen des Organs, dagegen in Fettgewebe eingebettet ziemlich reichlich Inseln, die allerdings nicht als ganz normal bezeichnet werden konnten, da das Protoplasma der Insel-epithelien auffallend licht, fast farblos und die Zellkerne etwas verkleinert und dunkel gefärbt erschienen. Man kann da wohl annehmen, daß, wenn die Inseln vollkommen intakt gewesen wären, das Individuum trotz des Mangels an Tubuli nicht einmal die transitorische Glykosurie gezeigt hätte.

Zum Schluß möchte ich noch auf die Frage eingehen, ob die Veränderungen, die wir an den endokrinen Organen beim Diabetes finden, die Verschiedenheit im Krankheitsbild bei jugendlichen Diabetikern und Altersdiabetikern zu erklären imstande sind. Trotzdem nicht in allen Fällen ein durchgreifender Unterschied zwischen den Verände-

rungen der Blutdrüsen bei jungen und alten Diabetikern besteht, es vor allem viele Grenzfälle gibt mit Veränderungen, die teils beim juvenilen, teils beim Altersdiabetes vorzukommen pflegen, so läßt sich doch in den meisten Fällen, nicht nur auf Grund des Alters und des klinischen Bildes, sondern auch auf Grund der anatomisch-histologischen Befunde eine Differenzierung in 2 extreme Kategorien vornehmen. Bei den jüngeren Diabetikern finden sich die von mir beschriebenen Hypophysenveränderungen viel häufiger als beim Altersdiabetes. Die Epithelkörperchen sind in der Regel nur bei den jüngeren Diabetikern in der von mir beschriebenen Weise verändert. Die Kleinheit der Nebennieren bei den jüngeren Diabetikern macht bei den Altersdiabetikern einer Vergrößerung der Nebennieren Platz. Das Pankreas zeigt bei den jüngeren Diabetikern meistens *Weichselbaums* elektives Inselleiden mit konsekutiver Atrophie oder, wie ich annehme, auch *eine genuine, primäre Atrophie des Inselapparates*, beim Altersdiabetes dagegen findet sich hyaline Degeneration der Inseln, Lipomatose des Pankreas sowie cirrhotische Prozesse (mit Atrophie und Lipomatose), wenngleich letztere, wie ich zeigen konnte, auch bei juvenilen Diabetikern vorkommen. In der Schilddrüse sind sowohl bei jungen als auch bei alten Diabetikern die Veränderungen sehr wechselnd und für keine der 2 Kategorien charakteristisch. Die Keimdrüsen sind bei den jugendlichen Diabetikern männlichen Geschlechtes nur zum Teil, bei den Frauen in allen Fällen mehr oder weniger schwer verändert; bei den Altersdiabetikern findet sich vor allem die physiologische Altersatrophie der Keimdrüsen in verschiedenem Grade. —

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die *Miterkrankung des ganzen oder fast des ganzen endokrinen Systems beim jugendlichen Diabetes im Gegensatz zum Greisendiabetes so gut wie in allen Fällen nachweisbar ist und für diesen charakteristisch zu sein scheint*. — Dieselbe ist nicht die Ursache des schweren Krankheitsverlaufes beim jugendlichen Diabetes, sondern wahrscheinlich eine Folge desselben. —

Worauf die Verschiedenheit in der Symptomatologie und Prognose des Diabetes bei jüngeren Menschen einerseits und den Altersdiabetikern andererseits im Grunde genommen beruht, ist schwer zu sagen. Wir kennen sehr viele Krankheitsprozesse, die beim jungen Menschen bösartiger verlaufen und rascher zum Tode führen als beim Greis. Junge Menschen reagieren augenscheinlich auf eine Störung der Pankreasfunktion empfindlicher als alte Menschen. Auch scheint die Erkrankung und Insuffizienz des Pankreas bei jungen Diabetikern viel rascher fortzuschreiten, so daß der Zusammenbruch des Zuckerstoffwechselapparates bei ihnen schon deshalb viel früher erfolgt. *Der stürmischere und schwerere Verlauf löst wahrscheinlich viel eher eine morphologisch erkennbare Reaktion in den einzelnen Organen des Zuckerstoffwechselapparates aus,*

und daraus dürften sich die morphologischen Differenzen in den Blutdrüsen bei jüngeren und älteren Diabetikern ergeben.

Es wären demnach die schwereren Veränderungen im endokrinen System beim Diabetes der jungen Menschen, vor allem das Befallen-sein fast aller endokriner Organe, eine Folge der schwereren und rascher fortschreitenden Erkrankung. Beim Altersdiabetes fehlen meist (abgesehen vom Pankreas) die bei den jugendlichen Diabetikern gefundenen Veränderungen in den verschiedenen endokrinen Organen; doch nicht deshalb verläuft der Altersdiabetes leichter als der jugendliche, sondern weil der Diabetes beim alten Menschen keine so bösartige Erkrankung ist. Und aus diesem Grunde dürften die Veränderungen meist auf das Pankreas beschränkt bleiben.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß bei meinem Material ein Einfluß der Therapie und der Dauer der antidiabetischen Behandlung auf die morphologischen Veränderungen der endokrinen Organe nicht mit Sicherheit festzustellen war. —

Ich habe mich in der vorliegenden Arbeit bemüht, nackte Tatsachen in Wort und Bild zu fixieren. Bei dem Versuche, sie zu erklären, war ich oft genötigt, zu Hypothesen Zuflucht zu nehmen. Leider sind wir von der endgültigen Lösung der Frage nach der Pathogenese des Diabetes mellitus noch weit entfernt, und es erscheint mir zweifelhaft, ob es je gelingen wird, sie auf dem Wege rein morphologischer Forschung zu finden. Die anatomisch-histologische Untersuchung des Blutdrüsen-systems beim Diabetes mellitus gewährt uns nur teilweise Einblick in das Wesen der Erkrankung, fördert immerhin unsere Kenntnis von der Wechselwirkung der endokrinen Organe. Nach der morphologischen Durchforschung des endokrinen Systems beim Diabetes mellitus sollte die des Nervensystems unsere nächste Aufgabe sein.

Nach Abschluß der Arbeit hatte ich noch Gelegenheit, 3 weitere Fälle von Diabetes mellitus zu sezieren und das endokrine System zu untersuchen. Dieselben seien in folgendem noch kurz mitgeteilt:

Fall 20. Anna B., 22 Jahre alt. Propädeutische Klinik (*Prof. Biedl*).

Klinische Angaben: Familienanamnese o. B. Keine Kinderkrankheiten. Menses seit dem 16. Jahr. Kein Partus. Seit Juli 1920 Cessatio mensium; gleichzeitig abnorm gesteigertes Hunger- und Durstgefühl und starke Gewichtsabnahme. Seit Januar 1922 Abnahme der Sehkraft. Körpergewicht 53 kg. Tägliche Harnmenge bis 2500 ccm; im Harn bis 9,9% Zucker und reichlich Aceton und Acetessigsäure.

Sektion am 14. IV. 1923.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Cataracta diabetica. Partielle Verfettung der Leber. Braune Atrophie des Myokards. Hyperplasie des Waldeyerschen Rachenringes. Hypoplasie des Uterus. Kleine Struma colloides mit einem kirschgroßen Adenom.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,6 g. Die EZ deutlich vermindert, durchschnittlich kleiner als normal, zum Teil mit verkleinerten und undurchsichtigen Kernen, vielfach recht locker gefügt. Die BZ etwas vermindert, sonst nicht wesentlich verändert. Die HZ etwas vermehrt. In der Marksubstanz mehrere Kolloidfollikel. Im Hinterlappen augenscheinlich keine BZ und nur spärliches Pigment.

Zirbeldrüse: 0,2 g, mit deutlicher Läppchenstruktur, etwas verdicktem Interstitium und mehreren kleinen Gliaherden. Spärliche Corpora arenacea. Die Pinealzellen mit großen, lichten Zellkernen, nur ein kleiner Teil zeigt einen eingeschnittenen Kern bzw. den homogenen Kerneinschluß.

Schilddrüse: Zeigt histologisch das Bild einer geringgradigen Kolloidstruma.

2 *Epithelkörperchen* ungefähr normal groß, sehr stark von Fettgewebe durchwuchert, die HZ vorwiegend sehr klein und protoplasmaarm, zum geringen Teil etwas größer, mit farblosem Zelleib. Die WZ in einer dem Alter entsprechenden Menge. Interstitium zart.

Pankreas: 41½ g. Die Inseln sehr stark vermindert. Neben normal aussehenden Inseln hydropisch degenerierte und atrophische Inseln, aber auch neugebildete Inseln. Atrophie der Tubuli. Circumscribte Wucherung der acidophilen Zellen. Interstitium unverändert.

Nebennieren (zusammen): 9,8 g, bis auf eine starke Pigmentierung der ZR o. B.

Ovarien (zusammen): 7,1 g. Sehr spärliche Primordialfollikel, keine reifenden und keine reifen *Graafschen* Follikel. Mehrere kleine, mit mehrschichtigem Epithel ausgekleidete Cysten. Einzelne Corpora fibrosa. Diese sowie die genannten Cysten vielfach von einem dünnen, teilweise unterbrochenen Saum verfetteter Thecazellen umgeben.

Fall 21. Marie K., 38 Jahre alt. I. Med. Klinik (*Prof. Schmidt*).

Klinische Angaben: Vater fettleibig. Keine Kinderkrankheiten durchgemacht. 2 Partus. Erkrankte im Jahre 1922 mit Müdigkeit, abnorm gesteigertem Durstgefühl und Harndrang; später Sehstörungen, Haarausfall, Zahnausfall und Gewichtsabnahme. Körpergewicht 38,5 kg. Tägliche Harnmenge 1000—3200 ccm. Im Harn reichlich Zucker, Aceton und Acetessigsäure.

Sektion am 25. IV. 1923, 4 Stunden post mortem.

Pathol.-anat. Diagnose: Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Cataracta diabetica. Ödem des Gehirns. Atrophie und partielle Verfettung der Leber. Braune Atrophie des Myokards und Atrophie der Milz bei allgemeiner Atrophie. Pneumonie im rechten Unterlappen. 2 atherosklerotische Plaques am Arcus aortae, einige solche in den Kranzarterien und in der Carotis interna. Geringgradige Struma adenomatosa. Kleine lipoidreiche Nebennieren. Atrophie der Ovarien. Geringe Osteoporose.

Aus dem Sektionsprotokoll: Körperlänge 157 cm, Fettpolster am Abdomen 8, am Oberschenkel 4, am Oberarm 2 mm. Haut trocken, am Stamm etwas schuppend. Gesicht sehr gealtert. Gebiß vollständig defekt. Mammae klein und schlaff. Keine Achselhaare, spärliche Schamhaare.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,5 g. Die EZ normal reichlich, ohne pathologische Veränderungen. Die BZ gleichfalls reichlich, zeigen in der Mantelschicht vielfach die bereits beschriebene eigenartige, augenscheinlich *hydropische Degeneration*. Man sieht, wie in den basophilen Zellsträngen große runde, scheinbar leere Hohlräume auftreten, wie das Protoplasma der diese Hohlräume einschließenden Basophilen immer mehr und mehr reduziert wird, bis zum Schluß bloß große runde Lücken übrigbleiben, die von ganz dünnen Protoplasmastrahlen eingerahmt sind, und in

denen sich vielfach kleine, pyknotische Zellkerne nachweisen lassen. Die HZ in geringer Menge o. B. — In der Marksubstanz mehrere Kolloidfollikel; im Hinterlappen augenscheinlich keine BZ und sehr spärliches Pigment.

Zirbeldrüse: 0,13 g. Histologisch ohne pathologischen Befund.

Schilddrüse: 47 g, mit mehreren bis haselnußgroßen Adenomen, zeigt Bläschen von sehr verschiedener Größe, zum Teil sehr kleine Bläschen und ein ziemlich stark verdicktes Interstitium. Das Epithel der Bläschen erscheint zum Teil auffallend leicht, viele Zellen wie gebläht, mit schön gezeichnetem, rundem Zellkern. Das Kolloid im Bereiche des Epithelbelags der Bläschen meist ziemlich stark vakuolisiert. Die Adenomknoten teils kolloidarm, teils kolloid degeneriert.

3 Epithelkörperchen (zusammen): 0,05 g. Die HZ nur zum Teil auffallend protoplasmaarm. Relativ wenig WZ. Stellenweise viele sehr kleine Kolloidfollikel.

Pankreas: 43,5 g. Die Tubuli meist stark atrophisch, die Inseln an Zahl beträchtlich verringert, zum größeren Teil klein mit atrophischem Epithel, zum geringeren Teil normal groß und ohne wesentliche Veränderungen. Augenscheinlich keine hydropisch degenerierten Inseln. Vielfach Vermehrung der zentroacinarären Zellen und größere Herde acidophiler Zellen. Interstitium o. B.

Nebennieren (zusammen): 7,7 g. Die ZG stellenweise etwas atrophisch, die ZR zum Teil ziemlich stark pigmentiert. Die Rinde reichlich verfettet. Das Mark sehr chromaffin, ohne pathologische Zellveränderungen.

Ovarien (zusammen): 3,75 g. Bis auf ganz spärliche Primordialfollikel erscheint der Follikelapparat vollständig geschwunden. Die Gefäße zeigen starke Sklerose.

Fall 22. Josef L., 49 Jahre alt. I. Med. Klinik (*Prof. Schmidt*).

Klinische Angaben: Bauer von Beruf, merkt in der letzten Zeit starke Gewichtsabnahme. Ehe kinderlos. Keine Kinderkrankheiten durchgemacht. Im Harn reichlich Zucker, Aceton und Acetessigsäure. Tägliche Harnmenge bis 5600 ccm.

Sektion am 22. III. 1923.

Pathol.-anat. Diagnose: Geringe Atrophie des Pankreas. Nephropathia diabetica. Ödem des Gehirns. Atrophie des Myokards bei starker, allgemeiner Atrophie. Geringgradige Atherosklerose der Aorta. Partielle Verfettung der Leber. Kleine Struma diffusa mit einem über erbsengroßen Adenom.

Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.

Hypophyse: 0,56 g. Die EZ zahlenmäßig nicht vermindert, jedoch fast durchwegs wesentlich kleiner als normal und zum Teil etwas schwächer granuliert, ohne pathologische Kernveränderungen. Die BZ weniger reichlich als sonst, von normalem Aussehen. Die HZ deutlich vermehrt, vielfach vermischt mit kleinen EZ. — Im Hinterlappen mäßig viele BZ.

Zirbeldrüse: 0,17 g, mit sehr reichlichen Corpora arenacea. Ein großer Teil der Pinealzellen mit eingeschnittenem Kern und viele Kerne mit homogenem Einschuß.

Schilddrüse: 48,5 g. Histologisch das Bild einer diffusen Kolloidstruma, stellenweise mit ausgesprochener Atrophie der Bläschen und mehreren kleinen, zum Teil kolloiddegenerierten Adenomen.

4 Epithelkörperchen (zusammen): 0,16 g. 2 entsprechend groß und histologisch o. B.; 2 aus sehr kleinen Läppchen zusammengesetzt, zum allergrößten Teil mit kleinen, sehr protoplasmaarmen Hauptzellen, die stellenweise fast an lymphatisches Gewebe erinnern. Da und dort mehrere kleine Komplexe von WZ. Zahlreiche kleine Follikel mit eingedicktem Kolloid. Das Interstitium an einzelnen Stellen deutlich verdickt.

Pankreas: 69 g. Die Inseln beträchtlich vermindert, in verschiedenem Grade atrophisch. Keine hydropische Degeneration der Inseln nachweisbar. Die Tubuli zum Teil deutlich atrophisch.

Nebennieren (zusammen): 9,9 g. Die Rinde herdförmig verfettet. Stellenweise leichte Atrophie der ZG. Die ZR stark pigmentiert. Das Mark nur zum kleinen Teil chromaffin, die meisten Markzellen klein, mit spärlichem, zerfasertem Zelleib und kleinen, oft dunklen Kernen.

Hoden (ohne Nebenhoden) zusammen: 21,5 g. Die Spermatogenese deutlich, wenngleich nicht stark vermindert. Die Tunica propria leicht verdickt. Die Randzone der Hodenkanälchen etwas weniger lipoidhaltig als normal. Die Zwischenzellen ein wenig vermehrt, bräunlich pigmentiert, zum Teil stark verfettet.

Eine kurze Zusammenfassung der Befunde in den 3 Fällen ergibt:

Hypophyse: Im Falle 20 zeigt dieselbe beim normalen Gewicht die vielfach erwähnten Veränderungen am eosinophilen Zellapparat, im Falle 21 eine deutliche Gewichtsverminderung (0,5 g für eine Multipara!), dabei normale cytologische Verhältnisse bezüglich der eosinophilen Zellen, dagegen sehr ausgesprochen die in der Arbeit in 3 Fällen beschriebene und als hydropische Degeneration aufgefaßte Veränderung der Basophilen, und im Falle 22 eine geringe Erniedrigung des Gewichtes unter das Mittel, keine Verminderung der eosinophilen Zellen, dagegen eine auffallende Kleinheit und zum Teil schwächere Granulierung derselben.

Die *Zirbeldrüse* erscheint in diesen Fällen nicht nennenswert verändert.

Die *Schilddrüse* zeigt in allen Fällen eine Struma, entweder eine diffuse Kolloidstruma oder eine Struma adenomatosa, zum Teil mit atrophischen Veränderungen.

Die *Epithelkörperchen* zeigen im Falle 20 sehr ausgesprochen die von mir beschriebene Veränderung der Hauptzellen und die starke Fettgewebswucherung, dagegen erscheinen die oxyphilen Zellen von *Welsh* in entsprechender Zahl. Die Epithelkörperchen im Falle 21 sind sehr klein (eines wiegt durchschnittlich 0,016 g!), zeigen jedoch histologisch nur zum Teil die beschriebenen Veränderungen. Im Falle 22 sind 2 Epithelkörperchen so gut wie normal, die 2 anderen in der charakteristischen Weise stark verändert.

Das *Pankreas* ist in allen 3 Fällen schwer erkrankt: im Falle 20 liegt das elektive Inselleiden von *Weichselbaum* vor, in den 2 anderen Fällen zeigt der Inselapparat lediglich rein atrophische Veränderungen, so daß hier eine primäre Atrophie nicht ausgeschlossen werden kann.

Die *Nebennieren* sind in allen 3 Fällen stark pigmentiert und zeigen im Falle 21 und 22 deutliche Zeichen von Atrophie der Zona glomerulosa; im Falle 22 weist auch das Mark regressive Veränderungen auf: sehr kleine, protoplasmaarme Zellen mit verkleinerten, dunklen Kernen.

Die *Keimdrüsen* sind bei beiden Frauen schwer verändert, indem der Follikelapparat so gut wie ganz verödet ist. Die Keimdrüsen im Falle 22 zeigen, wie dies meist bei männlichen Diabetikern der Fall

zu sein scheint, keine so schweren Veränderungen, indem die Spermatogenese noch erhalten, wenngleich deutlich vermindert ist.

Auch diese Fälle zeigen, daß die Veränderungen, die sich vor allem beim bösartigen Diabetes jüngerer Menschen außerhalb des Pankreas in den endokrinen Organen nachweisen lassen, in den einzelnen Fällen zwar in sehr wechselndem Grade auftreten können, und daß auch hier wie in den meisten Fällen der größte Teil des endokrinen Systems, wenn nicht das ganze, erkrankt erscheint, daß aber auch ein oder das andere endokrine Organ selbst in schweren Fällen völlig verschont bleiben kann. Wovon diese Differenzen im Verhalten der endokrinen Organe beim Diabetes abhängen, bleibt vorderhand allerdings unbekannt.

Literaturverzeichnis.

- Amster*, Zur Lehre der Splanchnomegalie bei Akromegalie. Berlin. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 34. — *Aschner, B.*, Zur Physiologie des Zwischenhirnes. Wien. klin. Wochenschr. 1912. — *Aschner, B.*, Über das Stoffwechsel- und Eingeweidezentrum im Zwischenhirn. Berlin. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 28. — *Aschner, B.*, Die Blutdrüsenkrankungen des Weibes. Wiesbaden 1918. — *Askanaazy und Hübschmann*, Über Glykogenschwellung der Leberzellkerne. Zentralbl. f. pathol. Anat. 18. 1907. — *Biedl, A.*, Die innere Sekretion. Urban & Schwarzenberg, Wien und Berlin 1922. — *Bittorf*, Ist beim Diabetes mellitus eine Überfunktion der Nebennieren nachweisbar? Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 42. — *Blum*, Über Nebennierendiabetes. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 71. 1901. — *Blum*, Weitere Mitteilungen zur Lehre des Diabetes mellitus. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 90. 1902. — *Borchardt*, Die Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei Akromegalie. Zentralbl. f. klin. Med. 66. 1908. — *Brugsch, Th.*, Die Frage des Diabetes mellitus in organ-ätiologischer Beziehung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 18. 1916. — *Brugsch, Dresel und Lewy*, Experimentelle Beiträge zur Frage des hypophysären Diabetes. Klin. Wochenschr. 1922. — *Dresel und Lewy*, Zitiert nach einem Referat in der Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 47. — *Edinger*, Die Ausführwege der Hypophyse. Arch. f. mikroskop. Anat. 78. 1911. — *Eppinger, Falta und Rudinger*, Über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Zeitschr. f. klin. Med. 66. 1908. — *Erdheim und Stumme*, Über die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 46. 1909. — *Falta, W.*, Weitere Mitteilungen über die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Wien. klin. Wochenschr. 1909, Nr. 30. — *Falta, W.*, Über Glykosurie und Fettstühle bei Morbus Basedowi. Zeitschr. f. klin. Med. 71. 1910. — *Falta, W.*, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Julius Springer, Berlin 1913. — *Fischer, B.*, Pankreas und Diabetes. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 17. 1915. — *Heiberg*, Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden 1914. — *Heiberg*, Über Atrophie der gewöhnlichen Pankreasdrüsenzellen bei Diabetes. Zentralbl. f. pathol. Anat. 25. 1914. — *Helly, K.*, Zur Pathologie der Nebennieren. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 33. — *Herxheimer, G.*, Weitere Untersuchungen am Pankreas von Diabetikern. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1905, 9. Tagung. — *Herxheimer, G.*, Der jetzige Stand der Pathogenese des Diabetes mit besonderer Berücksichtigung des Pankreas. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 19. — *Kollarits*, Zitiert nach *Borchardt*, Zeitschr. f. klin. Med. 66. 1908. — *Koopmann*, Hypophyseal Diabetes. Endocrinology 3. 1919. — *Kraus, E. J.*, Zur elektiven Darstellung der eosinophilen Zellen der Hypophyse. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 10. 1912. — *Kraus, E. J.*, Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der mensch-

lichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — *Kraus, E. J.*, Das Kolloid der Schilddrüse und der Hypophyse des Menschen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **218**. 1914. — *Kraus, E. J.*, Zur Kenntnis der Übergangszellen des menschlichen Gehirnanhangs mit besonderer Berücksichtigung der Befunde bei der progressiven Paralyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**. 1916. — *Kraus, E. J.*, Hypophyse und Diabetes mellitus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. 1920. — *Kraus, E. J.*, Pankreas und Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**. 1921. — *Krylow*, Experimentelle Studien über Nebennierenrinde. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — *Leschke*, Zur klinischen Pathologie des Zwischenhirnes. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 35. — *Leupold*, Beziehungen zwischen Nebennieren und männlichen Keimdrüsen. Gustav Fischer, Jena 1920. — *Loeb*, Hypophysis cerebri und Diabetes mellitus. Zentralbl. f. inn. Med. 1898, Nr. 35. — *Lorand*, zitiert nach *Borchart*, Zentralbl. f. klin. Med. **66**. 1908. — *Massaglia*, Beitrag zur Pathogenese des Diabetes mellitus. Zentralbl. f. pathol. Anat. **26**. 1915. — *v. Noorden, C.*, Über Theorie und Therapie des Diabetes mellitus. Med. Klin. 1911, Nr. 1. — *Norris*, zitiert nach *E. J. Kraus*. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. 1920. — *Pineles, F.*, Tetaniestarr, Zuckerstarr, Altersstarr. Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 23. — *Ritter, C.*, Über Epithelkörperchenbefunde bei Rachitis und anderen Knochenerkrankungen. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **24**. 1920. — *Seyfarth*, Neue Beiträge zur Kenntnis der *Langerhansschen* Inseln im menschlichen Pankreas. Gustav Fischer, Jena 1920. — *Schmorl* und *Ingier*, Über den Adrenalingehalt der Nebenniere bei verschiedenen Erkrankungen. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 19. — *Sserdjikoff*, Zur Frage der funktionellen Beziehung zwischen Drüsenparenchym des Ovariums und der Nebennierenrinde. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**. 1922. — *Todjo*, Über das Verhalten der Epithelkörperchen bei Osteomalacie und Osteoporose. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **10**. 1912. — *Uemura*, Zur normalen und pathologischen Anatomie der Glandula pinealis des Menschen und einiger Haustiere. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **20**. 1917. — *Verron*, Über die Bedeutung der Hypophyse in der Pathogenese des Diabetes mellitus. Zentralbl. f. pathol. Anat. **31**. 1921. — *Weed, Cushing* and *Jacobson*, Further studies on the role of the hypophysis in the metabolism of carbohydrates. Americ. Journ. of physiol. **31**. 1913. — *Weichselbaum*, Über die Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus. Sitzungsber. d. Akad. Wien, Mathem.-naturw. Kl. III, IIb, I **119**. 1910 und Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 5.