

(Aus der Prosektur des City Hospital, New York.)

Über Fettmetastase bei Diabetes mellitus.

Von

M. Goldzieher.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. September 1926.)

Störungen des Fettstoffwechsels bei Diabetes sind wohl bekannt. Der Fall jedoch, den ich unlängst zu obduzieren Gelegenheit hatte, scheint mir die Verhältnisse, die dabei in Betracht kommen, schärfer zu beleuchten.

Der Kranke, Martin F., 21 Jahre alt, gelangte am 14. IV. dieses Jahres zur Spitalsaufnahme im tiefen diabetischen Koma. Er war seit etwa 15 Monaten, aber nur unregelmäßig wegen des Diabetes in Behandlung. Während er sich sonst, bei Einschränkung der Carbohydrate, verhältnismäßig wohl fühlte, entwickelte sich bei ihm plötzlich im Verlaufe von etwa 6 Stunden kurz vor der Krankenhausaufnahme ein komatöser Zustand, mit stertoröser Atmung und starkem Acetongeruch.

Trotz mehrfacher Glucose-Insulineinspritzungen in die Vene starb der Kranke schließlich unter meningealen Symptomen, wie Nackensteifigkeit und Zuckungen, plötzlich, ungefähr 45 Stunden nach Aufnahme.

Der Urin enthielt 4% Zucker und reichlich Aceton. Blutzucker bei Aufnahme 365 mg. Weder Harn noch Blutbefund wurde durch die therapeutischen Maßnahmen beeinflusst. Im übrigen hatte der Harn ein spezifisches Gewicht von 1026, enthielt reichlich Eiweiß und granuläre Zylinder sowie zahlreiche Epithelien. Es bestand leichte Anämie: 3 610 000 Erythrocyten mit 70% Hämoglobin. Leukocytenzahl erhöht: bei einer Gesamtzahl von 15 800 fanden sich 70% Polynucleäre. Harnstoffretention war nicht nennenswert: es fanden sich 35 mg sowie 3,3 mg Kreatinin. Hingegen stieg CO_2 auf 16% und terminal bis 22%.

Bei der Leichenöffnung ergab sich der folgende Befund: Kräftig gebaute, wohlgenährte männliche Leiche. Die Haut ist blaß. Der Körper fällt durch Haarlosigkeit des Stammes, der Gliedmaßen und nur geringe Entwicklung der Achsel- und Schamhaare auf.

Von der Eröffnung der Schädelhöhle mußte Abstand genommen werden. Schilddrüse ziemlich groß, fest, von braunrötlicher Farbe, kolloidhaltig und dementsprechend durchscheinend. Läppchenzeichnung deutlich.

Pleura beiderseits glatt und glänzend; es bestehen keinerlei Verwachsungen. Beide Lungen gebläht und von graurötlicher Farbe mit deutlicher Marmorierung. Der untere hintere Teil des rechten Oberlappens rötlich hepatisiert, im übrigen die Schnittfläche stark ödematös.

Herz verhältnismäßig klein. Herzklappen sind dünn und gleich dem übrigen

Endokard glatt und glänzend. Herzmuskel braunrot und fest. Aorta im Verhältnis zur Körpergröße eher eng, übermäßig dehnbar. Innenfläche glatt.

Bauchfell glatt und glänzend. *Leber* bedeutend vergrößert, wiegt 2410 g. Kapsel dünn und gespannt, läßt das Parenchym mit blaß braunrötlicher Farbe durchscheinen, neben dem aber auch ausgedehnte hellgelbe Flecke auffallen. Die Leber fühlt sich eher fest an, ist jedoch etwas brüchig. Auf der eigenartig glänzenden Schnittfläche Lappchenzeichnung ganz verwaschen.

Milz gleichfalls wesentlich vergrößert, wiegt 280 g. Kapsel dünn und gespannt, Parenchym mit graurötlicher Farbe durchscheinend. Schnittfläche dagegen von gelbroter Farbe. Die gelbe Färbung anscheinend auf die Pulpa allein beschränkt, wodurch sich die übrigens eher kleinen Lymphknötchen in Form runder stecknadelkopfgroßer grauroter Tupfen oder feiner Streifen deutlich abheben. Im übrigen die *Milz* eher derb. Pulpa von der Schnittfläche nicht leicht abschabbar.

Beide *Nieren* deutlich vergrößert, weich und auffallend feucht. Kapsel leicht abstreifbar, läßt eine glatte, blaß graurötliche Oberfläche erkennen. Rinde auf dem Durchschnitt deutlich verbreitert, deutliche Zeichnung, feucht und glänzend. *Nebennieren* von mittlerer Größe, etwas abgeplattet. Auf der Schnittfläche fällt vor allem die blaßgraue Farbe der Rinde auf, die anscheinend ihren gewohnten Lipidgehalt entbehrt. Das Mark ist makroskopisch nicht verändert, scheint jedoch alles eher als reichlich zu sein.

Pankreas makroskopisch ohne Besonderheiten, vielleicht etwas verkürzt, sonst aber von durchschnittlichen Maßen, fühlt sich fest an, auf der Schnittfläche von blaßgelber Farbe und deutlicher Lappchenzeichnung.

Magen mit deutlich geschwollener Schleimhaut, die mit reichlichem, zähem und leicht gallig gefärbtem Schleim bedeckt ist. Pfortnergegend etwas stärker blutgefüllt. *Darmschleimhaut* durchweg blaß.

Harnblase mit deutlich hypertrophischer Muskulatur; Schleimhaut blaß. Die Blase enthält etwa 100 ccm klaren Urin.

Geschlechtsorgane ohne Besonderheiten.

Das aus den eröffneten Gefäßen gewonnene Blut fällt durch seinen gelblichen Farbton auf. Beim Stehen sammelt sich rasch eine deutliche Fettschicht an der Oberfläche. *Anatomische Diagnose: Diabetes. Glykogenspeicherung der Leber und der Nieren, mit akutem Leber- und Nierenödem. Milztumor mit starker Verfettung. Lipämie. Fettschwund der Nebennierenrinde. Konfluierende Bronchopneumonie des rechten Oberlappens. Emphysem und Ödem der Lungen. Akute Gastritis. Arbeitshypertrophie der Blase.*

Die *mikroskopische* Untersuchung ergab nun folgende Befunde:

Leber. Nach *van Gieson* oder mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte Schnitte zeigen ein wohl erhaltenes Leberparenchym. Allerdings lassen sich in den Leberzellen reichlich Vakuolen erkennen. Dieselben sind teils ganz fein, teils groß und rund; ihre Anordnung ist ganz unregelmäßig sowohl in bezug auf die Zelle selbst als auch auf deren Lage im Leberlappchen. Die Leberzellkerne sind anscheinend o. B. Die intertrabeculären Capillaren sind im allgemeinen recht weit, trotz geringer Blutfülle. Die Weite der Capillaren erfährt übrigens bei näherer Betrachtung eine Reduzierung, da die beiden recht ansehnlichen Spalten, welche beiderseits zwischen Kupferzellen bzw. Gitterfaser und Leberzellen klaffen, in Abzug zu bringen sind. Die Kupferzellen selbst fallen durch ungewöhnliche Größe und wabigen Bau ihres Zelleibes auf.

Mit Hämatoxylin-Sudan oder mit Nilblausulfat gefärbte Gefrierschnitte ergänzen das obige Bild. Die Leberzellen enthalten etwas Fett, jedoch nur in geringen Mengen. Die einzelnen Fetttropfen sind zwar teilweise von ansehnlicher Größe, ihre Zahl ist jedoch verschwindend gering und entspricht keinesfalls der

Anzahl der im Paraffinschnitt beobachteten Vakuolen, die man übrigens auch in Sudan gefärbtem Gefrierschnitt teilweise findet. Im Gegensatz zu der Fettarmut der Leberzellen findet man die Kupferschen Sternzellen fast ausnahmslos vollgestopft mit ungeheuren Mengen von Fetttropfen, die teilweise zu ganz plumpen Kugeln zusammenfließen. Große und anscheinend freie Fetttropfen finden sich auch in den Capillarlumina, besonders aber in den Spalten zwischen Capillarwand und Leberzelle (Abb. 1).

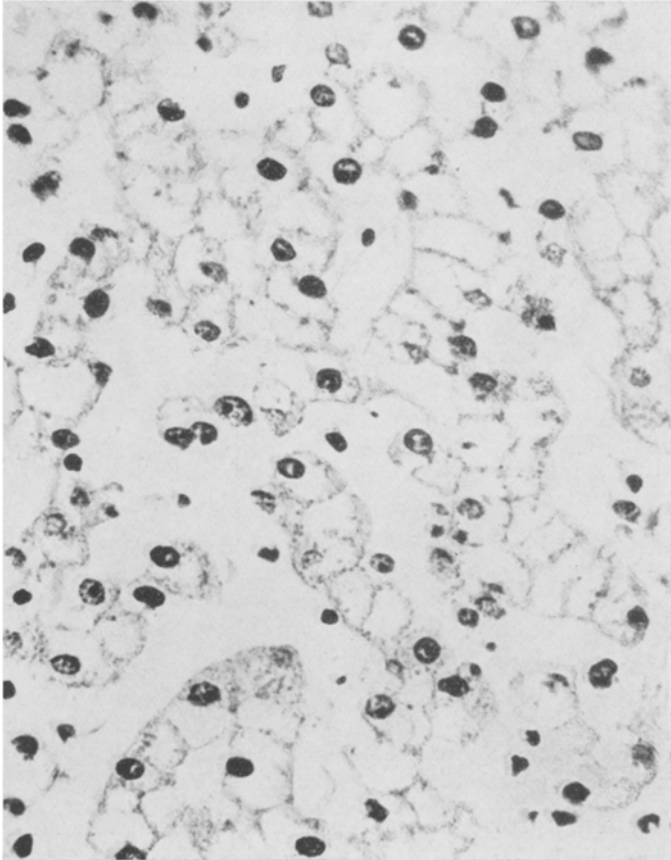


Abb. 1. Leber. Weite Capillaren mit wabigen Kupferschen Zellen. Leitz: Apoehr. 4 mm, Peripl. Okul. 10.

Mit der Bestschen Carminfärbung ließ sich ziemlich reichlich Glykogen nachweisen. Der Großteil der im gewöhnlichen Paraffinschnitt beobachteten Vakuolen entspricht dem Glykogen, das in Körnern von ganz unregelmäßiger Größe, teils auch in Form plumper Schollen den Zelleib einnimmt. Kernglykogen ist nur ganz wenig zu sehen, dagegen ziemlich reichlich extracelluläres Glykogen.

Milz: Schon im von Gieson-Schnitt fällt die ungewöhnliche Struktur der Milz auf. Die wohlgefärbten und reichlich vorhandenen großen Lymphfollikel treten

deutlich hervor; der Gegensatz zu der wesentlich blasser gefärbten Pulpa ist in die Augen springend. Dies beruht offensichtlich auf einer verhältnismäßigen Kernarmut der Pulpa (Abb. 2). Bei stärkerer Vergrößerung erscheinen die Milzsinus recht gut mit Blut gefüllt und mit anscheinend normalen Endothelzellen besäimt. Zwischen dem Sinus hingegen findet sich ein weitmaschiges Netz, dessen Maschen auffallend große wabige Zellen enthalten, die ebenso verändert sind wie die Kupfer-schen Zellen, was aus den Sudanpräparaten, die eine völlige Vollstopfung der Zellen mit kleinen und größeren, zusammenfließenden Fetttröpfchen zeigen, hervor-

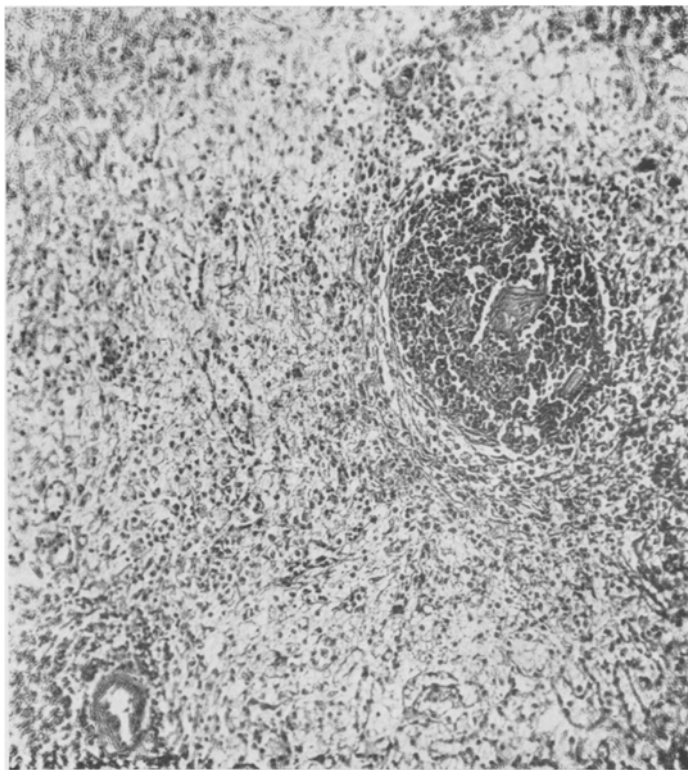


Abb. 2. Milz. Übersichtsbild. Leitz: Apochr. 16 mm, Peripl. Okul. 6.

geht (Abb. 3 u. 4). Nebst diesem intracellulären Fett findet sich auch massenhaft, anscheinend extracelluläres Fett in Form größerer Tropfen oder ähnlich wie das Fett bei capillärer Fettembolie. Auch diese Fetttropfen befinden sich ausschließlich in den Maschen des Pulpareticulums, während die Sinus keine freien Fetttropfen enthalten. Allerdings sind auch die Sinusendothelien fettfrei; die Fettspeicherung scheint also elektiv auf die Reticulumzellen beschränkt zu sein. In den Lymphknötchen ist nicht eine Spur von Fett zu entdecken.

Niere: Die Harnkanälchenepithelien zeigen, besonders schön bei Zenkerfixation, eine hochgradige tropfige Entmischung. Zahlreiche Tubuli sind voll von runden Tropfen, die zu einer homogenen hyalinartigen Masse zusammen-

fließen. Diese hyalintropfige Masse löst sich sichtlich von den Epithelien los. Diese selbst sind zumeist hoch, geschwollen, ohne Bürstensaum, die Zellgrenzen verwaschen, teilweise kernlos oder aber mit nur äußerst schwach gefärbtem Kern. Diese Veränderungen betreffen unterschiedlos alle Kanälchen bis auf die der Markstrahlen. In einigen gewundenen finden sich dichtere kolloidartige Massen, die sich auch stärker mit basischen Farbstoffen färben, auch die Bowmanschen

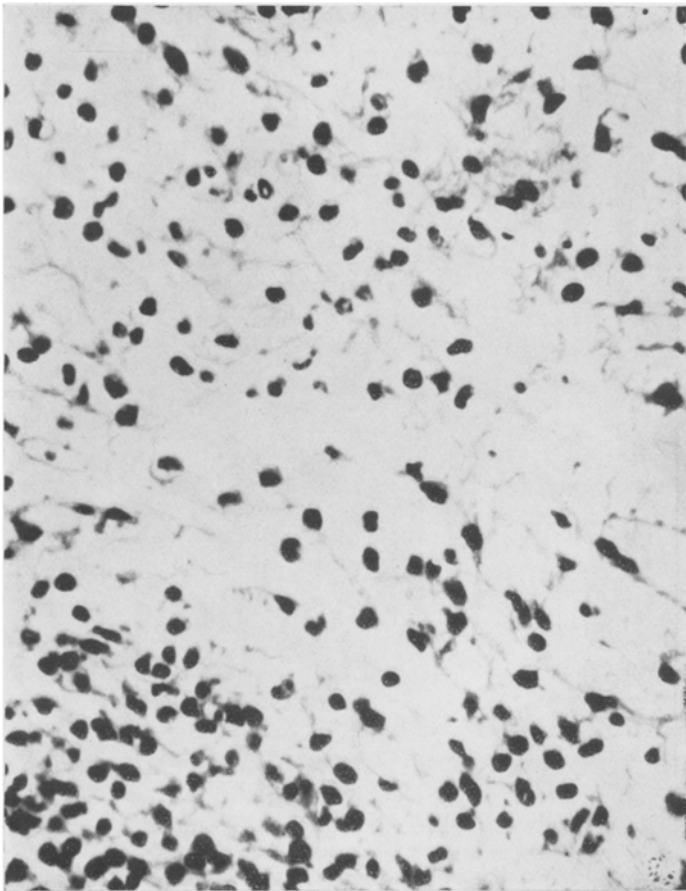


Abb. 3. Milz. Randpartie eines Follikels mit wabigen Pulpazellen. Leitz: Apoehr. 4 mm Peripl. Okul. 10.

Kapseln enthalten stellenweise, obwohl in geringerer Menge tropfig-hyaline Massen. Die Kapsel­epithelien scheinen dann ebenfalls geschwollen und abgestoßen oder fehlen schon. Hingegen sind keinerlei Leukocyten oder rote Blutkörperchen im Kapselraum. Die Glomeruli sind reichlich groß, ihre Schlingen sind gut durchgängig und mit roten Blutkörperchen gefüllt. Veränderungen der Glomerulus­endothelien fehlen, auch lassen sich keine Leukocyten daselbst nachweisen. Fett war nur in ganz geringen Mengen in einigen Kanälchenepithelien vorhanden.

Auch das Interstitium der Niere ist sozusagen fettfrei. Die Glykogenfärbung der Niere hatte gleichfalls ein sozusagen negatives Ergebnis.

Nebennieren: In den Übersichtspräparaten scheint die Marksubstanz o. B. Die Rinde fällt durch besondere Schmalheit der Glomerulosa auf. Stellenweise ist fast gar keine Glomerulosa vorhanden, so daß die Fasciculata unmittelbar an die Oberfläche grenzt. Sonst besteht die äußerste Schichte nur aus wenigen, kleinen Gruppen recht kleiner Zellen, mit fein granuliertem und etwas basophilem Protoplasma. Auch die gut entwickelte Fasciculata fällt durch völligen Fett-

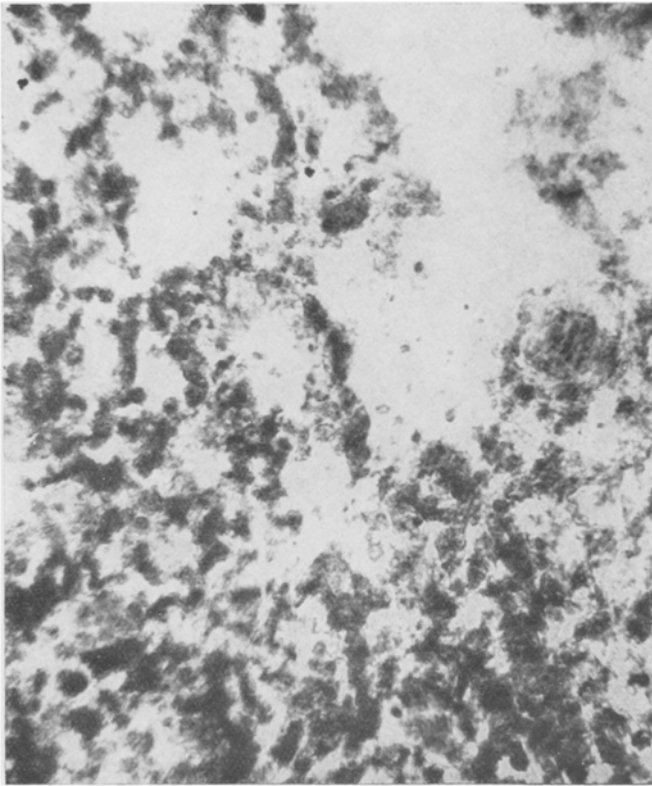


Abb. 4. Milz. Gefrierschnitt. Färbung mit Sudan. Leitz: Apochr. 4 mm, Peripl. Okul. 10.

mangel auf. Nirgends eine Spur von Vakuolen. Das Cytoplasma ist durchweg körnig und leicht basophil, die Zellen sind klein, ebenso auch der Kern der chromatinreicher scheint. Die Reticularis ist breiter als gewöhnlich und enthält gelbbraunes Pigment in mäßiger Menge. Die intertrabeculären Capillaren enthalten nicht viel Erythrocyten, doch sind sie verhältnismäßig weit und zeigen auffallend große und reichliche Endothelauskleidung.

Sudan- und Nilblaufärbung am Gefrierschnitt bestätigen die völlige Abwesenheit von Fett in den 2 äußeren Rindenschichten. Nur die Reticularis enthält bescheidene Mengen feintropfigen sich mit Nilblau hellrot färbenden Fettes. Ähnliches jedoch ganz grobtropfiges Fett findet sich in den Endothelien der äußeren

Rindenschichten, auch lassen sich Fetttropfen frei in den Capillarlumina der Rinde nachweisen.

Pankreas: Im Pankreas fällt die Seltenheit der Langerhansschen Inseln deutlich auf. Auch sind die Inseln von sehr unregelmäßiger Gestalt und von wechselnder Größe. Einzelne sind übergroß und merkwürdig in die Länge gezogen, die meisten jedoch sind auffallend klein. Das sonstige Drüsenparenchym weist keine auffallenden Veränderungen auf. Auch im Stroma ist wenig Besonderes, bis auf umschriebene, meist perivenöse Leukocytenansammlungen. Diese Venen zeigen in ihrer Wand Leukocyten und in ihrem Lumen aus Fibrin und Leukocyten bestehendes Gerinnsel. Wahrscheinlich handelt es sich um Thromben. Mangels Serienschnitten konnte der Kopfteil der Thromben nicht gefunden werden. Auf alle Fälle kann es sich nur um einen recht frischen Prozeß gehandelt haben.

Die histologischen Befunde lassen sich also dahin zusammenfassen, daß wir bei diesem jugendlichen Diabetiker, nebst dem gewöhnlichen Befunde im Pankreas, eine hochgradige Lipämie vorfinden, welche mit Fettspeicherung in dem Reticulum der Milzpulpa einhergeht und auch von Speicherung der Kupferschen Zellen sowie der gleichartigen Endothelien der Nebenniere begleitet ist. Gleichzeitig schwand das Nebennierenfett vollkommen, bis auf etwas Fett (Lipoidpigment) der Reticularis. Auch das Fett der Leber ist größtenteils mobilisiert und auf Wegführung durch die Kupferschen Zellen begriffen. Im Gegensatz hierzu enthält die Leber noch bedeutende Mengen von Glykogen, während die Niere merkwürdigerweise glykogenfrei befunden wurde. Im übrigen zeigt die Niere schwere exsudativ-degenerative Erscheinungen, die diffus das ganze tubuläre Parenchym betreffen, jedoch keinerlei Wucherprozesse erkennen lassen. Das Vorkommen von Fett in der Milz ist wohl bekannt. *Kusunoki* hatte gezeigt, daß die Menge des in der Milz befindlichen Fettes im Verhältnis zum Fettgehalt des Blutes steht. Demnach ist es einleuchtend, daß wir bei Lipämie eine bedeutende Erhöhung des Fettgehalts gewärtigen können. Immerhin scheint es aber sich um ganz spezielle Verhältnisse zu handeln, wenn bei Diabetes ganz außerordentliche Mengen Fett in der Milzpulpa gefunden werden. Der erste einschlägige Fall ist von *Schultze* beschrieben worden, der seinen Befund als „großzellige Hyperplasie der Milz“ bezeichnet. Weitere Fälle sind von *Lutz*, *Marchand*, *Williams* und *Dresbach*, *Fahr* und *Stamm* und letzthin von *Schoendorf* mitgeteilt worden.

Morphologisch scheinen alle diese Fälle untereinander sowohl wie mit dem hier mitgeteilten Falle im wesentlichen übereinzustimmen. Allerdings herrschen Verschiedenheiten in der mikrochemischen Beurteilung der vorgefundenen Lipide. Ich selbst möchte auf diese Fragen hier nicht näher eingehen, und dies um so weniger, als nach den letzten Untersuchungen von *Kutschera* und anderen der Wert der färbereichen bzw. mikrochemischen Fettanalysen zumindest zweifelhaft scheint. So viel scheint jedenfalls festzustehen, daß in allen Fällen von Fettmilz ein Gemisch verschiedener Stoffe vorhanden war, welches teils einfach,

teils doppelt brechender Natur ist und neben neutralem Fett und Cholesterinestern auch phosphorhaltige Lipoide enthält.

In den meisten bisher mitgeteilten Fällen war der Fettgehalt der Milz so bedeutend, daß ihr Umfang dadurch ganz wesentlich vergrößert erschien. Nur in den beiden Fällen von *Lutz* war kein Milztumor vorhanden.

Ein weiterer gemeinsamer Zug, der bei der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle bemerkenswert scheint, ist, daß der Tod im diabetischen Koma eintrat. Dies läßt sich bei den Fällen von *Schultze*, *Marchand*, *Williams-Dresbach*, *Schoendorf* sowie dem meinigen feststellen. Nichts diesbezüglich ist den Angaben *Lutz* zu entnehmen, während der von *Fahr* und *Stamm* mitgeteilte Fall einen ganz eigenartigen Verlauf hatte — die Glykosurie verschwand in den letzten Monaten vor dem Tode — und auch morphologisch von den übrigen abweicht.

Die Übersicht der Literatur ergibt als weitere Übereinstimmung, daß die Fettspeicherung in der Milz auf das Pulpareticulum beschränkt ist. Nur *Lutz* nimmt einen abweichenden Standpunkt ein, indem er auch Fettphagocytose der Sinusendothelien behauptet. Mit Recht weist jedoch *Schoendorf* darauf hin, daß das Vorkommen vereinzelter Lipoidzellen in der Lichtung der Milzsinus noch lange nicht die Abstammung von den Sinusendothelien beweist. Ein Durchbruch durch die Sinuswand oder eine Ausschwemmung dorthin läßt sich keinesfalls ausschließen. Überzeugende Übergangsbilder sind jedenfalls noch nicht beschrieben worden. Im übrigen ist das Mißverhältnis zwischen der Menge der Lipoidzellen im Reticulum und den evtl. vereinzelt in den Hohlräumen beobachteten so groß, daß letztere wohl füglich vernachlässigt werden können. In meinem Falle war eine Beteiligung der Sinusendothelien ganz auszuschließen.

Verhältnismäßig wenig Angaben finden sich über das Verhalten der sonstigen Retikulo-Endothelien. Bemerkenswert ist, daß *Schoendorf* an den Kupferzellen dieselben Befunde erhebt, die ich oben beschrieben habe, ohne jedoch auf deren Deutung einzugehen. In *Schoendorfs* Fall war die Leber übrigens gleichfalls von ansehnlicher Größe, enthielt in dem Parenchym fast gar kein Fett. Es muß demnach das erhöhte Volum ebenfalls, so wie in meinem Falle, durch Ödem oder Glykogen oder beides bedingt gewesen sein.

Dem Verhalten der Nebennieren ist von den verschiedenen Untersuchern nur wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden. *Schoendorf* beschreibt dieselben in seinem Falle als „frei“. Eine histologische Beschreibung fehlt, ebenso wie Angaben über den Fettgehalt. Die Anwesenheit von Fett in der Nebennierenrinde wird hingegen von *Williams* und *Dresbach* angegeben. Diese Untersucher beschreiben die Rinde als deutlich hyperplastisch, mit reichlichem Gehalt an Cholesterinfett.

Allerdings haben wir es in diesem Falle mit einer schweren Atherosklerose zu tun, bei welcher es bekanntlich hyperplastische Rindenprozesse, mit Speicherung von Cholesterinestern zu geben pflegt. Wie weit in den übrigen Fällen die Nebennieren sich dem von mir beschriebenen Falle entsprechend verhielten, läßt sich nicht feststellen; aus dem ganzen Bilde aber glaube ich annehmen zu müssen, daß in denselben, natürlich mit Ausnahme des nicht ganz hierher gehörigen Falles von *Fahr* und *Stumm*, der Lipoidgehalt der Nebennieren zumindest ein wesentlich verringerter war.

In meinem Falle waren die Fettsubstanzen der Nebennierenrinde und teilweise der Leber, vielleicht auch die anderer Organe, mobilisiert worden. Die Befunde in Nebenniere und Leber weisen darauf hin, daß die Fette aus den Organen ganz rasch abgeführt worden sind, wobei das mobilisierte Fett in das kreisende Blut überging. Ein Teil dieses Fettes nun gelangte zur Speicherung im Milzreticulum, ein Umstand, der die von mir vorgeschlagene Bezeichnung einer „Fettmetastase“ wohl angebracht sein läßt.

Über den Mechanismus der Fettmetastasierung sind wir wohl noch auf Vermutungen angewiesen. Wir wissen zwar, daß ein Großteil des Nebennierenfettes recht stabil ist und durch physiologische Stoffwechselvorgänge wohl im Sinne einer Speicherung, kaum aber im entgegengesetzten Sinne beeinflusst werden kann. Die Nebennierenfette werden selbst durch lang dauerndes Hungern nicht wesentlich verringert (*Jaffé* und *Sternberg*). Rege Beziehungen bestehen jedoch zu Vorgängen endokriner Natur, wie die Speicherung doppeltbrechenden Fettes in der Schwangerschaft nur zu deutlich beweist. Eine hochgradige Verminderung des Nebennierenfettes kommt nur bei schweren Vergiftungen oder Infektionen vor, die jedoch niemals so weit gehen wie in unserem Falle, und dann auch von schweren sonstigen Veränderungen, wie vakuoläre Degeneration, Nekrose usw. (*Dietrich*), begleitet sind. In unserem Falle hingegen war nichts dergleichen zu sehen; die Rindenzellen schienen vollkommen unbeschädigt und ihre völlige Fettlosigkeit sowie ihre Morphologie überhaupt ließen ihren Zustand als einen funktionellen auffassen. Kurz gefaßt, habe ich den Eindruck, daß die Rindenzellen sich unter irgendeinem Einfluß ihres Fettes entledigt haben, welches sodann durch die Endothelien aufgenommen und an den Kreislauf weitergegeben worden ist. Des weiteren besteht anscheinend ein Unvermögen der Rindenzellen, Fett aus dem Kreislauf aufzunehmen und zu speichern. Da dies wohl zweifellos mit zu der Funktion der Nebennierenrinde gehört, können wir wohl mit Recht von einer *Insuffizienz der Nebennierenrinde* sprechen, die allem Anschein nach akut eingesetzt hat.

Mit der Annahme einer acuten Insuffizienz der Nebennierenrinde betreffs ihrer Funktion als Fett- und namentlich Cholesterinstoff-

wechsel regelndes Organ, ist die Frage jedoch nur von der einen Seite beleuchtet. Selbst bei einem Überschuß von Fett und Cholesterinestern im Blute zufolge einer Unfähigkeit der Nebenniere und im geringeren Maße der Leberzellen, die Lipide zu speichern oder zu verbrauchen, haben wir noch immer keine Erklärung für das eigenartige Verhalten der Retikulo-endothelialzellen. In Leber und Nebenniere sind dieselben offensichtlich mit dem Abschub der Lipide beschäftigt, während in der Milz eine ganz ungewöhnliche und vollkommen elektive Speicherung stattfindet. Es wäre nur müßige Spekulation, darüber zu sprechen, ob nicht dieselben endokrinen Einflüsse, welche für die Mobilisierung des Fettes aus Nebenniere und Leber verantwortlich waren, auch auf das retikulo-endotheliale System einwirken, und zwar derart, daß ein Teil derselben, der inniger mit der Drüsenzelle funktionell verknüpft ist, sich am Abschub betätigt, während das eigentliche Reticulum zur großartigen Speicherung angeregt wird. Jedenfalls scheint dies darauf hin zu weisen, daß trotz vielfacher Ähnlichkeiten und weitgehender Zusammengehörigkeit, doch wichtige funktionelle Verschiedenheiten zwischen dem eigentlichen Reticulum der Milz und den übrigen retikulo-endothelialen Gebilden bestehen. Die vollkommene Unfähigkeit, Fett zu speichern, wie sie in meinem Falle von den Sinusendothelien der Milz gezeigt wird, scheint auf eine funktionelle Sonderstellung hinzuweisen, die über den Rahmen der morphologischen Verschiedenheiten hinausgeht. Es dürfte jedenfalls lohnen, den Einfluß verschiedener endokriner Einflüsse auf das Speicherungsvermögen des Retikulo-Endothelialsystems zu untersuchen; über Versuche, die diesbezüglich im Gange sind, soll später und anderen Ortes berichtet werden.

Wie weit in dem beschriebenen Falle die Insulintherapie für die Befunde mit verantwortlich ist, läßt sich natürlich nicht entscheiden. Es mag ja die Lipämie und die Fettmetastase schon vor der Insulinbehandlung bestanden haben bzw. auch ohne dieselbe zur Entwicklung gekommen sein. Immerhin besteht auch die Möglichkeit, daß die fraglichen Vorgänge mit der Einwirkung massiger Insulindosen in Beziehung stehen.

Es scheint mir lohnend, hier einige kurze Bemerkungen einzuschalten, welche im Lichte der neueren physiologischen Forschung zur Klärung der mitgeteilten Befunde, sowohl wie der endokrinen Vorgänge bei Diabetes überhaupt beitragen. Es ist gezeigt worden, daß zwischen Säuregehalt des Blutes und Adrenalinwirkung, also Nebennierenfunktion, ein inniger Zusammenhang besteht. Adrenalineinspritzungen erhöhen die Acidität des Blutes (*Foà, Pulay-Richter*), während andererseits die erhöhte Blutacidität die Wirkung des einverleibten Adrenalins stärkt und verlängert. (*Kretschmer, Kleissel*). Acidose wirkt ferner als starker Nebennierenreiz der Adrenalinabsonderung, wie es vor allem die kräf-

tige Anregung der Adrenalinsekretion durch die sauren Stoffwechselprodukte der Muskelarbeit beweist.

Diese physiologischen Tatsachen scheinen darauf hinzuweisen, daß eine Acidose bei Diabetes einen Circulus vitiosus eröffnet, welcher nur durch starke entgegengesetzte Einwirkungen oder aber durch Erschöpfung der Nebennieren durchbrochen werden kann. Ein anderer Faktor, der namentlich in bezug auf den Fettstoffwechsel von Bedeutung sein könnte, ist die Acetonämie, worauf schon *Reicher* in Fällen lipämischen Diabetes hingewiesen hat. Es muß natürlich derzeit offen bleiben, ob bei der Entstehung der Lipoide bzw. der Lipidentblözung der Nebennieren die Wirkung des Acetons oder die Erschöpfung und Insuffizienz der Nebenniere mehr in den Vordergrund gehört.

Als feststehend können wir derzeit nur so viel annehmen, daß Störung des Fettstoffwechsels, welche zu Lipämie und in extremen Fällen, wie in dem beschriebenen, zu Fettmetastase führt, zum Komplex des Diabetes gehört und nicht nur zufällig mit demselben vergesellschaftet ist. Darauf weisen übrigens schon die klinischen Erfahrungen hin, laut welchen die Lipämie zumeist mit der Schwere des Diabetes parallel geht und insbesondere Beziehungen zum Auftreten der Acidose verrät (*Noorden*).

Das Wesentliche in dieser eigenartigen Störung des Fettstoffwechsels aber scheint mir doch der Ausfall der Nebennierenfunktion zu sein. Daß wir mit Nebennierenstörungen bei Diabetes zu rechnen haben, dürfte auf Grund der physiologischen Erkenntnisse wohl über jeden Zweifel sein (*Zuelzer, Trendelenburg*). Fraglich bleibt allerdings nur, ob die Nebenniere stets nur sekundär von der Funktionsänderung des Pankreas in Mitleidenschaft gezogen wird, oder ob es sich unter Umständen um eine primäre Störung der Nebennierenfunktion handeln kann. Es ist äußerst schwer, an diese Frage heranzutreten, da die Physiologie der Nebenniere einstweilen nur in bezug auf die Adrenalinsekretion des Markes geklärt ist. Jedoch auch eine übermäßige Absonderung seitens des Marks, welche als Grundlage eines Diabetes wohl gelten könnte, läßt sich, morphologisch zumindest, nur schwer beweisen. Weit schwieriger ist dies dann, wenn es sich um eine Störung der Rindenfunktion handelt, deren Gegensätzlichkeit zu der des Markes von mir und anderen behauptet worden ist. Eine solche antagonistische Funktion der Rinde vorausgesetzt, die demnach der pankreatischen Insulinwirkung synergetisch zu sein hätte, würde ein Ausfall der Rindenfunktion einer Hypersekretion des Markes gleichkommen und Hyperglykämie und Glykosurie zur Folge haben. Um so wahrscheinlicher wäre es dann, daß die Rolle der Nebenniere für die Pathologie des Zuckerstoffwechsels stets dann zum Vorschein kommen würde, wenn das physiologische Gleichgewicht der beiden adrenalen Antagonisten gestört wird. Eine wesentliche Kräf-

tigung einer solchen Arbeitshypothese würde jede solche Beobachtung bedeuten, welche bei Diabetes eine Dysfunktion oder Ausfallserscheinung der Nebennierenrinde aufzeigt. Der hier mitgeteilte Fall nun dürfte in diesem Sinne gewertet werden können.

Zusammenfassend möchte ich folgendes feststellen:

1. In Fällen diabetischer Lipämie und Koma kommt es mitunter zu einer Fettspeicherung im Milzreticulum.

2. Die Fettspeicherung der Milz ist wohl eine Folge der Lipämie, jedoch scheint es sich um eine elektive Tätigkeit der Reticulumzellen zu handeln; eine gleiche scheint bei sonstigen Fällen von Lipämie nicht vorzukommen, weshalb eine Beziehung zu endokrinen Störungen angenommen werden soll.

3. Der Abtransport der Fette aus Nebenniere und Leber, sowie nachfolgende Speicherung anderen Ortes, rechtfertigt die Bezeichnung „Fettmetastase“ für diesen Vorgang.

4. Als wichtigsten Faktor der diabetischen Fettmetastase sehe ich ein Versagen der Nebennierenrinde an.

Nachtrag bei der Korrektur:

Die älteste Angabe über Lipoidzellenbildung in der Milz ist anscheinend die von *Coats*. Weitere Fälle sind neuerdings von *Oppenheimer* und *Fischberg*, *Smith*, sowie von *Warren* und *Root* mitgeteilt worden.

Coats, Glasgow med. Journal **32**, 95. 1889. — *Oppenheimer* und *Fischberg*, Arch. int. med. **36**, 667. 1925. — *Smith*, Bulletin Johns Hopkins Hosp. **36**, 203. 1925. — *Warren* und *Root*, Amer. Journ. Pathol. **2**, 60. 1926.

Literaturverzeichnis.

Dietrich, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**. 1918. — *Fahr* und *Stamm*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 1206. — *Foa* und *Gatin-Gruzevska*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **51**, 145. 1905. — *Goldzieher*, Die Nebennieren. Wiesbaden: Bergmann 1911. — *Jaffe* und *Sternberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **231**, 400. 1921. — *Kleissel*, Wien. med. Presse 1912, Nr. 7. — *Kretschmer*, Arch. f. Pharmakol. u. Pathol. **51**, 438. 1907. — *Kusunoki*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**. 1914. — *Lutz*, ibidem **58**. 1914. — *Marchand*, Münch. med. Wochenschr. 1915. — *Noorden*, Die Zuckerkrankheit. 1917. — *Pulay-Richter*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **48**, 582. 1926. — *Reicher*, Zeitschr. f. klin. Med. **65**, 235. 1908. — *Schoendorf*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **258**. 1925. — *Schultze*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1912. — *Trendelenburg*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **201**, 39. 1923. — *Williams* und *Dresbach*, Americ. journ. of the med. sciences **153**, 65. 1917. — *Zuelzer*, Berlin. klin. Wochenschr. 1901.