

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Odessaer Medizinischen Fakultät.
Leiter: Prof. M. M. Tiesenhausen.)

Zur pathologischen Anatomie des Diabetes mellitus.

Von
I. I. Medwedeff.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. August 1929.)

An den Prozessen des Kohlehydratstoffwechsels nehmen viele endokrine Organe teil. Ernste Störungen aber des Zuckerstoffwechsels hängen, wie das *Soboleff*²⁵ und *Schulze*²² gezeigt haben, von der Störung der Funktionen des Inselapparates der Pankreas ab. Die Entdeckung des Insulins und die Beobachtungen seiner therapeutischen Wirkung haben die Annahme einer dem Inselapparat bei der Entstehung der Zuckerkrankheit zukommenden vorherrschenden Bedeutung endgültig gefestigt.

Die Lehre von der Nervenregulation des Zuckerstoffwechsels, die zuerst von *Claude Bernard* aufgestellt und später durch eine ganze Reihe von Beobachtungen, wie Tierversuche bestätigt worden ist, fand ihre Begründung in den Arbeiten von *Brugsch*, *Dresel*⁷ und *Lewy*¹⁶. Diesen Forschern gelang es bei der Zuckerkrankheit das Vorhandensein von Veränderungen in den sich unter der Gehirnrinde befindlichen Nervenknoten nachzuweisen und ein Schema der Nervenregulation des Zuckerstoffwechsels vorzuschlagen. Sie vermuten, daß außer einer pankreatischen Diabetes auch eine sog. paläostriare Glykosurie vorkomme.

Um den Grad der Beteiligung dieser oder jener Organe an der Entstehung der Zuckerkrankheit festzustellen, unternahmen wir eine morphologische Untersuchung der Leichname von 9 im diabetischen Koma verstorbenen Personen (2 Frauen und 7 Männer im Alter von 12—44 Jahren). Alle Fälle zeigten das typische klinische Bild schwerer Zuckerkrankheit. Die Menge des Zuckers im Harne erreichte in einigen Fällen 3%, in anderen 7,5%; Aceton, Aceto-Essigsäure und β -Oxybuttersäure wurden klinisch in allen 9 Fällen vorgefunden.

I. Veränderungen in der Glykogenverteilung.

Greifen wir zu den klassischen Handbüchern, so finden wir Hinweise darauf, daß schwere Formen der Zuckerkrankheit von einem vollstän-

digen Schwund des Glykogens aus der Leber begleitet werden. Aber schon *Abderhalden*¹ unterstrich, daß bei schweren Formen nicht selten in der Leber auch Glykogen vorgefunden ist und verweist dabei auf die Arbeiten von *Kühne*¹⁵, *Jaffé*¹² u. a. An unserem Materiale konnten wir uns von dem Vorhandensein einer glykogenen Infiltration in allen Fällen überzeugen.

Methodik: Die Leichenöffnungen wurden bald nach dem Tode (2—4 Stunden darauf) vorgenommen, um der Auflösung des Glykogens in den Säften des Organismus vorzubeugen. Kleine Stückchen aus allen Organen wurden mit absolutem Spiritus + 5% Formalin fixiert, in Celloidin eingebettet und in 96 proz. Spiritus aufbewahrt. Die Schnitte wurden mit Jod und Bestchem Carmin, die Kerne ergänzend mit Hämatoxylin gefärbt.

In der Leber fanden wir Glykogen in oft die Norm stark übersteigenden Mengen vor (Vergleichbeobachtungen an drei nicht diabetischen Fällen). Es war in den Leberzellen in kleinen, manchmal zusammenfließenden, dann größere bildenden Tropfen verteilt. Da sie sich in größerer Menge an einem der Zellenränder gruppierten und gegen den gegenüberliegenden Rand allmählich schwanden, wies die glykogene Infiltration einen wellenförmigen Charakter auf.

In den *Nieren* wurde das Glykogen in allen Fällen gefunden, vorwiegend in den Henleschen Schleifen und in den geraden Kanälchen, sowohl in Epithelien als auch in den Zwischenräumen desselben, in der Form von ziemlich groben Körnern. Zuweilen gelang es, das Glykogen auch in den gewundenen Kanälchen, ja sogar in den Glomerulis festzustellen.

In den *Muskeln des Skeletts* und des *Herzens*, der *Rindensubstanz des Gehirns* und der *Marksubstanz der Nebennieren* kamen nur selten geringe Mengen von Glykogen in winzigen Tropfen vor.

In der *Bauchspeicheldrüse* wurden nur in einem Falle (Mann von 25 Jahren) einzelne Tropfen in den Langerhansschen Inseln vorgefunden.

In der *Thymus* fanden wir bei einem 12jährigen Knaben in den Hassalschen Körperchen bedeutende Mengen von Glykogen in der Form grober, großer Tropfen.

In der *Hypophyse*, in ihrem Mark- und besonders Drüsenteil, wurde eine scharfe und grobe glykogene Infiltration mit Zerstörung der Zellen (in 3 Fällen) festgestellt.

In den *Hoden*, sowohl den Epithelien, als auch in den Zwischenräumen der Kanälchen und in den interstitiellen Zellen *Leidigs* kamen bedeutende Glykogenmengen in kleinen Tropfen vor.

In der *Schilddrüse* konnte in keinem der Fälle das Vorhandensein von Glykogen festgestellt werden.

Diese Beobachtungen erlauben uns, alle Organe in Hinsicht auf die glykogene Infiltration bei der Zuckerkrankheit in drei Gruppen einzuteilen: 1. Organe mit beständig vorkommender glykogener Infiltration (Leber, Nieren). 2. Organe, welche manchmal glykogenhaltig, manchmal glykogenfrei sind (Bauchspeicheldrüse, Marksubstanz der Nebennieren u. a.) und 3. Organe, in welchen das Glykogen nicht vorkommt (Schilddrüse).

II. Die morphologischen Veränderungen der Organe.

Die *Bauchspeicheldrüse* wies makroskopisch keine bemerkbaren Veränderungen auf, ihre Größe und Gewicht waren selten etwas geringer als normal.

Mikroskopisch (es wurde immer der Kopf untersucht) konnte häufig Herdnekrose festgestellt werden, höchstwahrscheinlich infolge von Selbstverdauung wegen der nahen Nachbarschaft mit dem Zwölffingerdarm; entsprechende Veränderungen sind aber auch in nichtdiabetischen Fällen beobachtet worden. Die Langerhanschen Inseln wiesen immer verschiedene Veränderungen auf. Sie waren von starken Wucherungen von Bindegewebe umgeben, das öfters auch in

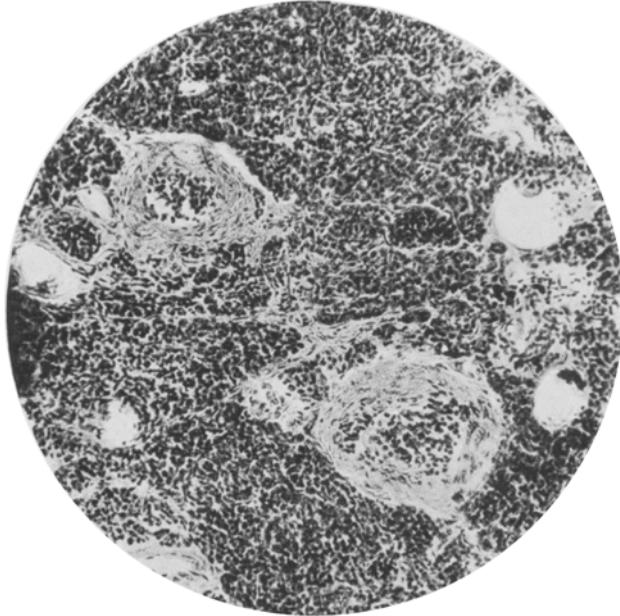


Abb. 1. Atrophie der Inseln unter Entwicklung von Bindegewebe um sie herum. Zeiss.
Obj. D, Ok. 4.

die Inseln selbst vordrang. Die Form der Inseln veränderte sich stark, es wurden in ihnen von acinösem Gewebe eingenommene buchtenartige Vertiefungen beobachtet. Manchmal konnte man zwischen den Zellen der Inseln einzelne Läppchen von Drüsengewebe erkennen. Die Zellen, welche die Inseln bilden, waren oft von ungleicher Größe: es kamen riesige Zellen mit großem, bald blassem, blasenförmigen, bald mit einem reichen Chromatinnetz ausgestatteten Kern vor. Der Durchmesser dieser Zellkerne erreichte $12\text{ }\mu$. In einem Falle enthielten diese Kerne kleine Tropfen von Glykogen (Mann von 25 Jahren). Zuweilen wurde eine zentrale Atrophie der Inseln beobachtet, welche einer schleimigen Entartung derselben ähnlich war; es ist uns aber nicht gelungen, mittels Thioninfärbung davon Gewißheit zu erlangen.

Messungen des Durchmessers der Inseln mit dem Mikrometer offenbarten eine bedeutende Verminderung ihrer Größe. Inseln mit einem

Durchmesser von über 150μ kamen äußerst selten vor, am häufigsten waren Inseln mit einem Durchmesser von etwa 50μ . Beim Zusammenzählen der Inseln auf einer Schnittfläche von 1 qcm fanden wir ihrer 24—72, durchschnittlich 54, anstatt 150, was als Norm gilt (*Laguesse*, angeführt nach *Poljakoff*²¹).

In unseren Vergleichsfällen (nicht Diabetiker) zählten wir auf gleichgroßen Schnittflächen von 82—152 Inseln (durchschnittlich also 112).

In den *Hoden* wurde in allen Fällen bei Erwachsenen eine Herabsetzung der Samenbildung und eine schwache Entwicklung der „interstitialen Drüse“ beobachtet.

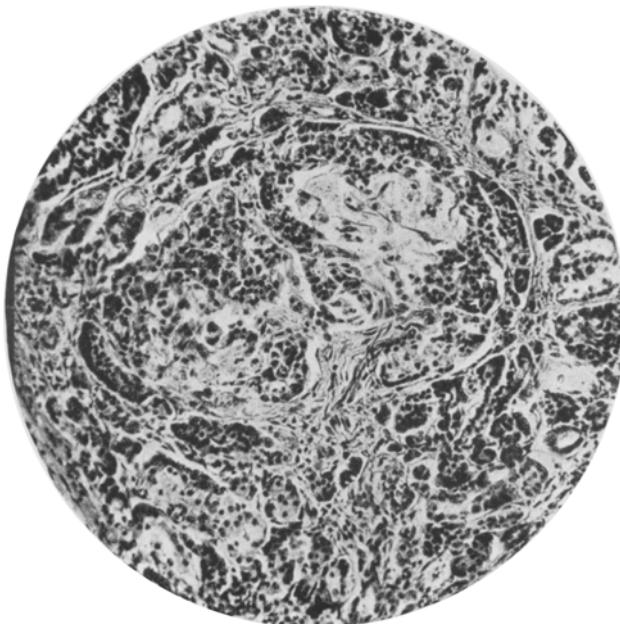


Abb. 2. An eine schleimige Degeneration erinnernde Atrophie der Insel. Zeiss. Obj. D, Ok. 4.

In der *Hypophyse* starke Entwicklung des Bindegewebes und Zerstörung der Drüsenzellen durch glykogene Infiltration (in 3 Fällen).

In der *Schilddrüse* wurden manchmal die Erscheinungen von kolloider Struma beobachtet. In den übrigen endokrinen Organen konnten keine bemerkbaren Veränderungen festgestellt werden.

In den parenchymatösen Organen wurde trübe Schwellung der Zellen beobachtet, außerdem in der Leber eine geringe Fettinfiltration.

Am bedeutendsten und beständigsten waren die Veränderungen des Inselapparates der Bauchspeicheldrüse. Was das Mengenverhältnis der Inseln anbetrifft, so müssen wir bemerken, daß wir, mit Durchschnittszahlen aus allen Berechnungen operierend und die Anzahl der Inseln in nichtdiabetischen Fällen für 100 annehmend, für die Diabetiker

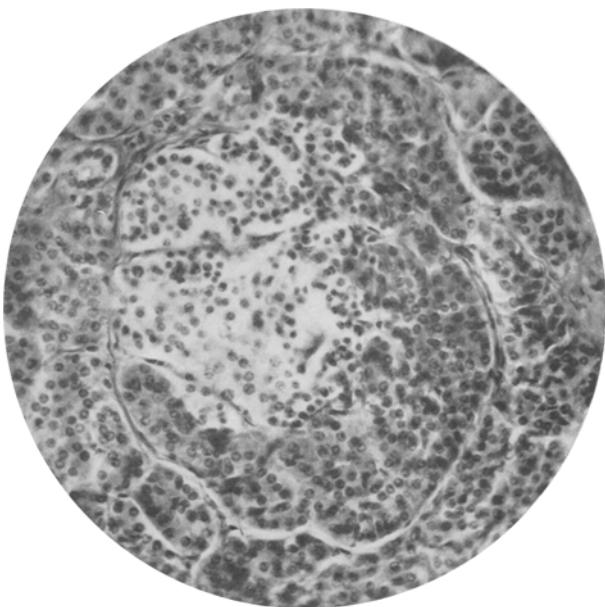


Abb. 3. Verringerung der Inselausmaße mit Ersatz der Insel durch acinöses Gewebe.
Zeiss. Obj. D, Ok. 4.

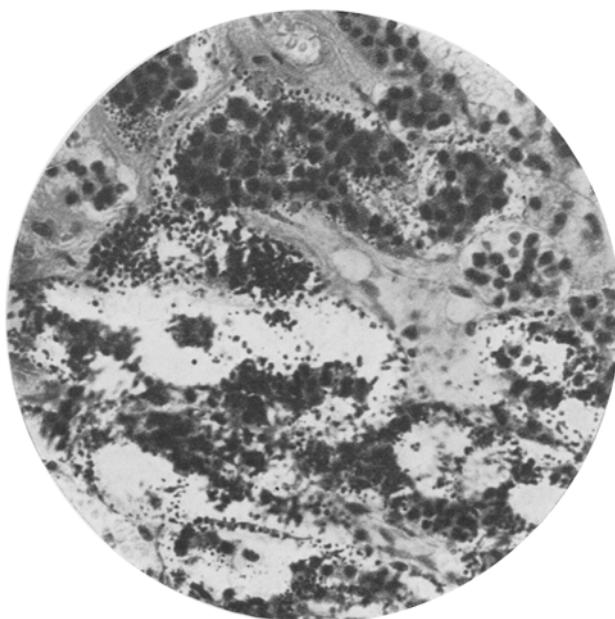


Abb. 4. Sclerosis et infiltratio glycogenica partis anterioris Hypophysis cerebri.
Zeiss. Obj. D, Ok. 4.

nach der gewöhnlichen arithmetischen Regeldetri die Zahl 48 erhielten. Es kamen somit auf je 100 Inseln in normalen Drüsen 48 Inseln in diabetischen. Beim Zusammenzählen der Inseln von gleichem Durchmesser erhielten wir die folgenden Ergebnisse:

Größe der Inseln	Bei Diabetikern	Bei Nicht-Diabetikern
Bis $50\text{ }\mu$	24	0
Von $50-100\text{ }\mu$	16	24
,, $100-150\text{ }\mu$	8	42
,, $150\text{ }\mu$ u. mehr	0	34
	48	100

Das folgende Diagramm gibt diese Ergebnisse graphisch wieder.

Aus dem angeführten Diagramm ist ersichtlich, daß die Anzahl der Inseln kleinster Größe in nichtdiabetischen Fällen entspricht der Anzahl der Inseln mittlerer Größe bei Diabetikern.

Entsprechende Ergebnisse bekam auch *Heiberg*¹⁰ beim Zählen und Messen der Inseln. Er hält diese Methode bei Aufstellung der pathologisch-anatomischen Diagnose der Zuckerkrankheit für die zuverlässigste.

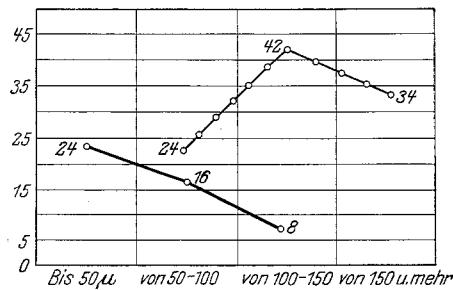


Abb. 5.

III. Morphologische Veränderungen der vegetativen Zentren.

Bei Herausnahme des sympathischen Halsganglions fanden *Brugsch*, *Dresel* und *Lewy* degenerative Veränderungen im Vegetativkerne des verlängerten Marks, wodurch sie dessen Zusammenhang mit dem Nervus splanchnicus feststellten. In dem Vegetativkerne selbst sind von ihnen zwei Zellgruppen mit antagonistischen Eigenschaften festgestellt worden. Wurde die caudale (sympathische) Gruppe verletzt, so führte das zur Hyperglykämie, was dem *Claude Bernard*schen Stich entspricht; bei Verletzung der kranialen (parasympathischen) Gruppe erhielten sie Hypoglykämie. In der letzten Gruppe fanden sie auch bei Exstirpation der Bauchspeicheldrüse Veränderungen vor. Nach Verletzung der caudalen Gruppe des Vegetativkernes des verlängerten Marks konnten sie Veränderungen in Zellanhäufungen in der Wand der III. Kammer, die von *Lewy* „Nucleus periventricularis“ genannt worden sind, feststellen. Dieser Kern umgibt die Columna fornici und erstreckt sich in dorsaler Richtung bis zur Gegend des Vicq d’Azyrschen Bündels. Bei Studium des Corpus striatum in Diabetesfällen fanden sie Veränderungen im Globus pallidus vor. Verletzungen dieser Gegend bei Versuchen an Kaninchen führten zu Veränderungen der Zuckermenge im Blute. Die

regelnde Tätigkeit des vegetativen Nervensystems auf den Kohlenwasserstoffwechsel besteht nach *Brugsch*, *Dresel* und *Lewy* darin, daß das Corpus striatum den Zuckergehalt des Blutes auf einem bestimmten Niveau erhält, der Nucleus periventricularis den Tonus des vegetativen Nervensystems regelt, und der Vegetativkern des verlängerten Marks die Funktionen der Bauchspeicheldrüse, der Leber und der Nebennieren verwaltet.

Wir haben die Vegetativzentren in 8 Fällen untersucht (der neunte konnte aus von uns unabhängigen Gründen nicht studiert werden).

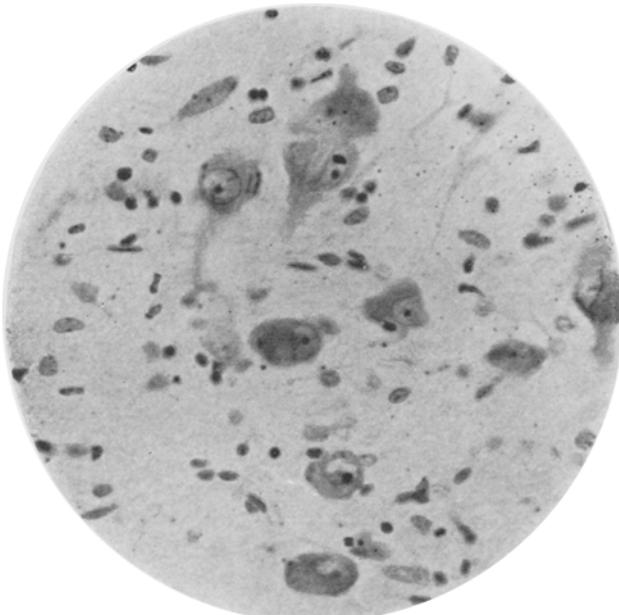


Abb. 6. Globus pallidus. Schrumpfung der Ganglionzellen und Dezentralisation der Zellkerne.
Zeiss. Obj. d. Ok. 4.

Makroskopisch fanden wir in keinem unserer Fälle irgendwelche Veränderungen vor. Mikroskopisch untersuchten wir den Globus pallidus, Nucleus caudatus, Nucleus periventricularis, Hypothalamus und den Vegetativkern des verlängerten Marks.

Globus pallidus. Die Ganglionzellen sind geschrumpft, verunstaltet, ihre Anzahl vermindert. Das Protoplasma der Ganglionzellen unterliegt häufig einem Zerfall in Klumpen; die Zellkerne sind randständig und fehlen manchmal vollständig. Oft kommt Neuronophagie und braunes Pigment in den Ganglionzellen vor. Bei Färbung von Gefrierschnitten mit Sudan III wird eine fettige Degeneration sowohl der Ganglionzellen als auch der Gefäßendothelien offenbart. In den Ganglionzellen kommt das Fett bald in der Form eines die ganze Zelle gleichmäßig ausfüllenden Staubes, bald in der Form größerer Tropfen vor.

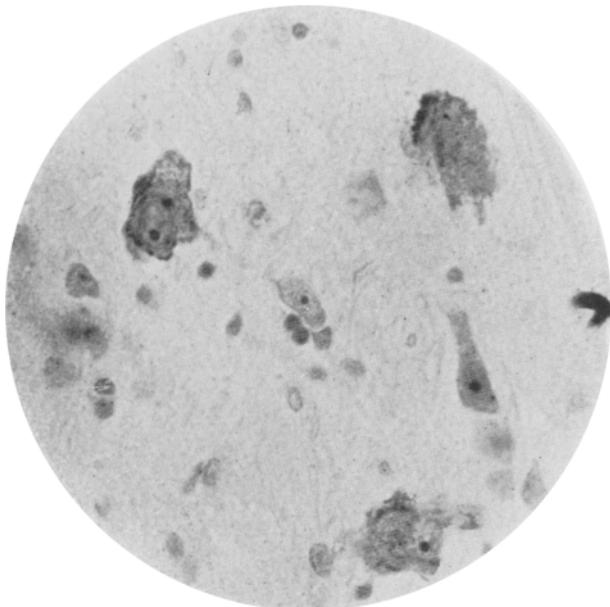


Abb. 7. Hypothalamus. Schrumpfung und Verunstaltung der Ganglionzellen.
Zeiss. Obj. d. Ok. 4.

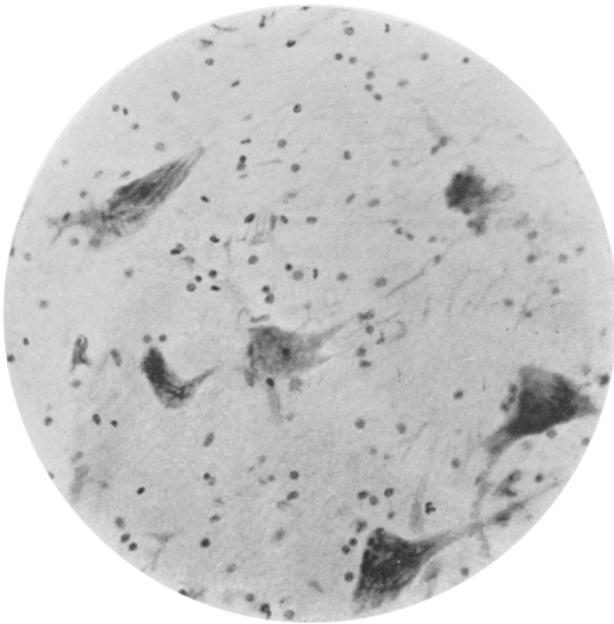


Abb. 8. Der Vegetativkern des verlängerten Marks. Tigrolyse. Neuronophagie.
Zeiss. Obj. d. Ok. 4.

Nucleus caudatus: Die pericellulären und perivasculären Räume sind bedeutend und ungleichmäßig erweitert: die Ganglienzellen sind bald im Zentrum eines breiten Raumes gelegen, bald liegen sie exzentrisch, d. h., daß an einer Seite der Zelle der Zwischenraum groß, an der anderen dagegen überhaupt nicht feststellbar ist. Neben Zellen mit stark erweiterten Pericellularräumen kamen Zellen mit vollkommen unmerklichen Pericellularräumen vor. Die Ganglienzellen waren oft geschrumpft, häufig kam Neuronophagie vor.

Nucleus periventricularis: Zusammenschrumpfen und Verunstaltung der Ganglienzellen, Dezentralisation, Pyknose und Auflösung der Zellkerne.

Hypothalamus: Die Ganglienzellen sind geschrumpft, verunstaltet, die pericellulären Räume erweitert, die Umrisse der Zellen oft undeutlich; manchmal fehlen die Zellkerne.

Der Vegetativkern des verlängerten Markes weist Neuronophagie auf; die Grenzen der Ganglienzellen sind unklar, in den Zellen ist Tigrolyse zu beobachten; die Zellkerne sind an die Ränder gerückt.

Die beschriebenen Veränderungen kamen mit geringen Unterschieden in allen untersuchten Fällen vor.

Wir wollen hier auf die Frage über das Entstehen der Zuckerkrankheit bei primärer Affektion der Vegetativzentren nicht näher eingehen, glauben aber, daß der Inselapparat der Bauchspeicheldrüse und die Vegetativzentren für die Hauptorgane des Zuckerstoffwechsels anzusehen sind.

Wenn auch noch andere endokrine Organe an den Prozessen des Kohlehydratstoffwechsels teilnehmen, so ist doch ihre Rolle bei der Entstehung der Zuckerkrankheit eine sehr geringe. Als Beispiel der endokrinen Organen beim Kohlehydratstoffwechsel zukommenden Bedeutung können die Erkrankungen der Schilddrüse angeführt werden: bei der Basedowschen Krankheit wird sehr oft Glykosurie beobachtet, bei Myxoedema dagegen liegt eine bedeutende Toleranz gegenüber Zucker vor. Ein Vorkommen von Diabetes bei Basedowkranken scheint uns ohne Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse und den Vegetativzentren unmöglich zu sein. Dasselbe darf auch bezüglich anderer endokriner Organe gesagt werden. Die Störung ihrer Funktionen kann eine Störung im Kohlehydratstoffwechsel bewirken, die aber die Grenze der Glykosurie nicht überschreitet und Diabetes tritt nun solange nicht in Erscheinung, als der Inselapparat und die Vegetativzentren den Zuckerstoffwechsel in genügendem Maße regeln.

Aus unseren Befunden dürfen folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Die glykogene Infiltration der Organe, ein beständiger Begleiter der Zuckerkrankheit war in allen Fällen scharf ausgesprochen.

2. Als spezifische pathologisch-anatomische Veränderungen müssen gewisse, Art und Menge betreffende Veränderungen des Inselapparates angesehen werden.

3. Andere endokrine Organe zeigen keine beständigen und deutlich ausgesprochenen Veränderungen.

4. Veränderungen in den Vegetativzentren kommen bei an diabetischem Koma Gestorbenen beständig vor und bestehen: in Schrumpfung der Ganglienzellen, Verunstaltung, Fettdegeneration, Neuronophagie, Verschiebung der Zellkerne und Erweiterung der Pericellularräume.

Schrifttum.

- ¹ *Abderhalden*, Handbuch der physiologischen Chemie. — ² *Banting* und *Best*, J. Labor. a. clin. Med. **7**, 251 (1922). — ³ *Blumenau*, Mosg tscheloweka (russ.) 1925. — ⁴ *Braunstein*, Vrac. Obozr. (russ.) **1923**, Nr 5. — ⁵ *Camus*, Paris méd. **1922**, Nr 40. — ⁶ *Charin*, Klin. Med. (russ.) **1924**, Nr 9. — ⁷ *Dresel*, Erkrankungen des vegetativen Nervensystems. Berlin-Wien 1924. — ⁸ *Feeemster*, Arch. Path. a. Labor. Med. **1**, Nr 3 (1926). — ⁹ *Grinstein*, Acta Med. (russ.) Charkow **1924**, H. 3. — ¹⁰ *Heiberg*, Virchows Arch. **204**, (1911). — ¹¹ *Herxheimer*, Z. pathol. Anat. **1922**, Nr 32. — ¹² *Jaffe*, Virchows Arch. **36** (1866). — ¹³ *Kraus*, Virchows Arch. **247**. — ¹⁴ *Kusnetzoff*, Vrac. Delo (russ.) **1924**, Nr 20—23. — ¹⁵ *Kühne*, Virchows Arch. **32** (1865). — ¹⁶ *Lewy*, Münch. med. Wschr. **1922**. — ¹⁷ *Magat*, Vrac. Obozr. (russ.) **1924**, Nr 4. — ¹⁸ *Micheeff* und *Pawlutschenko*, Sovrem. Psichonevr. (russ.) **3**, H. 6 (1926). — ¹⁹ *Mogilnitzkiy*, Med.-biol. Z. (russ.) **1925**, H. 1/2. — ²⁰ *Nicolesco* et *Ratleanu*, Revue neur. **1**, Nr 1 (1927). — ²¹ *Poljakoff*, Osnovi histologiji (russ.). Charkow 1914. — ²² *Schultze*, Arch. mikrosk. Anat. **56** (1900). — ²³ *Seyfarth*, Klin. Wschr. **1924**, Nr 24. — ²⁴ *Slotwer*, Med. Misl. Rostow-Don **4**, H. 2 (1928). — ²⁵ *Soboleff*, Virchows Arch. **168** (1902). — ²⁶ *Staub*, Insulin. 1925. — ²⁷ *Ternowskij* und *Mogilnitzkiy*, Vegetatiwnaja nervnaja sistema i eje pathologija (russ.) 1925.
-