

Blutgefäßveränderungen beim experimentellen Langzeitdiabetes des Hundes

U. FUCHS, V. MORITZ, G. TIMM und W. SCHARNWEBER

Pathologisches Institut (Direktor: Prof. Dr. G. HOLLE) und Augenklinik (Direktor: Prof. Dr. R. SACHSENWEGER) der Karl Marx-Universität Leipzig und Institut für Diabetes Karlsburg (früherer Direktor: Prof. Dr. G. MOHNIKE †)

Eingegangen am 28. September 1967

Vascular Changes in Experimental Chronic Diabetes mellitus in the Dog

Summary. Dogs with a diabetes mellitus (post-pancreatectomy) lasting at least 5—10 years become ill with a chronic, nonspecific glomerulonephrosis. Diabetic angiopathy is not evident. In the muscles and in the remaining pancreas there are cytosegresomes, and crystalline deposits are evident in the renal tubular basement membrane. Since in the long-term studies, as in the majority of the short-term studies, a nodular glomerulosclerosis did not develop, it is assumed that in these animal experiments the cause necessary for the development of the tissue changes described by KIMMELSTIEL and WILSON was inactive or absent.

Zusammenfassung. Hunde mit einem zumeist nach Pankreatektomie entstandenen Diabetes mellitus von 5—10 Jahren Dauer erkranken an einer chronischen unspezifischen Glomerulonephrose. Hinweise auf eine diabetische Angiopathie finden sich nicht. In der Muskulatur und im restlichen Pankreas werden Cytosegresome und in der tubulären Basalmembran der Niere kristalline Ablagerungen beobachtet. Da in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der kurzfristigeren Untersuchungen auch der Langzeit-Versuch nicht zu einer nodulären Glomerulosklerose führt, ist für die Entstehung des von KIMMELSTIEL und WILSON beschriebenen Gewebsbildes eine in diesen Tierexperimenten nicht wirksame oder fehlende Ursache anzunehmen.

Zur Aufklärung von Pathogenese und Therapie der diabetischen Angiopathie ist ein zuverlässiges Modell notwendig. Deshalb hat MOHNIKE vor 14 Jahren entsprechende Versuche mit Hunden begonnen, bei denen ein Langzeitdiabetes erzeugt wurde. Die Tiere wurden regelmäßig klinisch und abschließend hinsichtlich ihrer kleinen Blutgefäße licht- und elektronenoptisch untersucht. Dabei ergeben sich glomeruläre Nierenveränderungen, jedoch fehlen die typischen nodulären diabetischen Glomerulosklerosen, wie sie BLOODWORTH jr. (1965) während der Durchführung unserer Versuche bei Hunden beschrieben hat, deren durch Alloxan oder Wachstumshormon ausgelöster Diabetes mellitus (D.m.) $\sim 3/4$ bis $5^{1/2}$ Jahre bestand.

Material und Methode

1. Untersuchte Tiere. a) Sechs Bastarde mit einem experimentellen D.m. (Tabelle 1); ein Hund (Bendix) erkrankte erst im Anschluß an eine Behandlung mit Sulfonylharnstoff nach Teilpankreatektomie an einem stabilen D.m.; b) zwei 3 bzw. 8 Jahre alte unbehandelte Kontrolltiere; c) ein $9^{1/2}$ Jahre alter Bastard (Fips, Tabelle 1) mit einer Proteinurie von 0,1—2,5%, die ~ 4 Jahre vor dem Tode durch eine 6monatige Behandlung mit Desoxy-corticosteronacetat ausgelöst wurde; d) 25 verstorbene oder zur Euthanasie bestimmte 2—16, in der Hälfte der Fälle 7—12 Jahre alte Hunde verschiedener Rassen¹.

¹ Für die Überlassung des Untersuchungsmaterials, der klinischen bzw. der Obduktionsbefunde danken wir der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere (Direktor: Prof. Dr. J. CHRISTOPH) und dem Veterinär-Pathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. K. POTEL) der Karl-Marx-Universität Leipzig.

2. Klinische Befunde. a) Regelmäßige ophthalmologische Untersuchung; b) morphologische und biochemische Untersuchung von Blut und Harn, insbesondere Tagesprofil des Blutzuckers, Zucker- und Eiweißausscheidung, Eiweiße im Bluts serum quantitativ und qualitativ, flammenphotometrische Mineralienbestimmung, Rest-N.

3. Behandlung der diabetischen Hunde s. Tabelle 1. Die Nahrung wurde in 5 Portionen verabreicht. Die jeweiligen Brot-Einheiten wurden der Stoffwechselleage angepaßt.

4. Morphologische Abschlußuntersuchung. In Urethan-Chloralose-, Äther-, Halothan- oder Combelan-Methadon-Narkose wurde Gewebsmaterial der Nieren, der Leber, des Pankreas, der Skelettmuskulatur (Zwerchfell, M. triceps, M. obliquus abdominis externus, M. quadriceps femoris oder M. tibialis anterior oder M. gastrocnemius), des Herzens und — nach zusätzlicher retrobulbärer Installation von 2% Jenacain — der Retina entnommen, in Phosphat- (P) oder Veronalacetat gepufferter (B = Barbiturat) OsO₄ (O), z.T. nach vorangehender Glutaraldehydfixierung (G) eingelegt, während der Entwässerung zumeist der Stückkontrastierung mit Uranylacetat (U) und Phosphorwolframsäure (W) unterzogen und in Vestopal W (V) bzw. Araldit (A) eingebettet. Zum Teil nach Zielpräparation wurden Dünnschnitte mit dem Ultramikrotom nach v. ARDENNE-WESTMEYER hergestellt und vor und nach Kontrastierung mit komplexen Bleihydroxyden (MILLONIG, 1961) (Pb) im elektrostatischen 50 kV-Zeiss-Elektronenmikroskop D2 untersucht.

Die Größe der photographierten Einzelstrukturen wurde mit konstantem Meßabstand ermittelt und außerdem an den Stellen mit der häufigsten bzw. der extremen minimalen oder maximalen Mächtigkeit mittels Schublehre bestimmt, wenn die begrenzenden Zellmembranen deutlich dargestellt waren. Insgesamt liegen 2024 Messungen vor. Statistische Sicherungen erfolgten nach dem χ^2 und dem t -Test. Die gleichen Gewebe und besondere andere pathologische Befunde wurden nach den üblichen Verfahren lichtoptisch untersucht. Die Augen wurden makroskopisch, unter dem Zeiss-Stereomikroskop Citoplast mit 100facher Vergrößerung, nach Anfertigung von Serienschnitten histologisch und nach Trypsinverdauung der Retina (KUWABARA u. COGAN, 1960) beurteilt. Zum Vergleich wurden die Retinae von 2 Patienten mit Retinopathia diabetica II.^o und III.^o aufgearbeitet. Bei den unter 1 d genannten Tieren wurden die Nieren und Augen in gleicher Weise untersucht.

Ergebnisse

1. Klinische Befunde. Unmittelbar im Anschluß an die Alloxangabe bzw. die Pankreatektomie entwickelte sich bei 5 Hunden ein insulinpflichtiger D.m. (Tabelle 1). Ein nephrotisches Syndrom oder eine Urämie traten nicht auf (Tabelle 1). Der ophthalmologische Befund² war in den ersten Jahren unauffällig. Später entwickelte sich eine Katarakt, die auch bei den alten Kontrolltieren häufig auftrat. Im Urinsediment fielen zeitweilig massenhaft Bakterien und mäßig bis stark vermehrte Entzündungszellen auf.

2. Nierenbefunde. Bei allen Versuchstieren ist die Mesangiumsubstanz fiederförmig oder knotig verdickt (Abb. 1, 2). Die Mesangiumzellen sind vermehrt (Abb. 1). In 4 Fällen ist die glomeruläre Basalmembran verdickt, d. h. die dünnsten Grundhautchenabschnitte von Versuchstier bzw. Kontrolle sind mit einem $P < 0,001$ voneinander verschieden (Tabelle 2). Die Basalmembran ist zum Epithel hin glatt, an ihrem inneren Rand jedoch unregelmäßig bogig begrenzt (Abb. 3). Unmittelbar subendothelial liegt dabei eine feinfädige bis feinvacuolare Substanz (Abb. 3), deren Elektronendichte dem übrigen Grundhautchen entweder entspricht oder geringer ist. In einigen Fällen ist das Grundhautchen gespalten (Abb. 2). Glomeruläre Fettablagerungen werden lichtoptisch bei 3 von 6 Versuchstieren beobachtet. Dementsprechend finden sich elektronenoptisch in der Mesangiumsubstanz (Abb. 2) und der glomerulären Basalmembran (Abb. 3) nach Entwässerung mit Aceton Vacuolen und kleinste Bläschen mit osmiophilem Rand, während kleine und kleinste osmiophile Ablagerungen seltener angetroffen werden. Sie liegen im subendothelialen und mittleren Basalmembranabschnitt

² Die ophthalmologischen Untersuchungen wurden von den Herren Doz. Dr. A. DOLÉNEK, Doz. Dr. H. JANERT und Prof. Dr. K. E. KRÜGER durchgeführt.

Tabelle 1 (Fortschreibung)

Name	Na ⁺ (m val/l) (Bluts serum)	K ⁺ (m val/l) (Bluts serum)	Ca ⁺⁺ (m val/l) (Bluts serum)	P anorganisch (mg-%) (Bluts serum)	Diat
				K.H.: Eiweiß (tierisch/pflanzlich) : Fett	Gesamtcalorien
Jonny	156	5,2	4,0	7,1	1,00:0,77/0,13:0,41
Mucki	120	2,6	3,6	2,5	1,00:0,54/0,13:0,27
Primel	120	2,6	4,0	2,5	1,00:0,86/0,13:0,32
Phylax	114	3,0	3,6	4,0	1,00:0,78/0,17:0,25
Isabella	146	6,2	4,2	4,9	1,00:1,20/0,05:0,35
Bendix	144	6,0	4,0	2,7	1,00:1,00/0,13:0,25
Fips	116	2,4	3,6	4,7	1,00:2,09/0,17:2,17
					1,00:2,09/0,17:2,17
					1097

Tabelle 2. *Meßwerte der Basalmembrandicke [$\bar{x} + s_{\bar{x}}(\text{nm})$] einiger Versuchstiere. Angegeben ist der kleinste Wert verschiedener Capillaren. Der häufigste Meßwert ist in Klammern beigefügt. 1: M. ob. abd. ext., 2: M. gastrocnemius*

Diabetes-Dauer	Niere	Retina	Herz (linker Ventrikel)	Skelettmuskulatur
10 Jahre (Jonny)	385,8 ± 9,5 (524,4 ± 9,5)	56,3 ± 6,5 (106,5 ± 31,5)	42,7 ± 3,7 (55,7 ± 10,7)	1: 40,5 ± 5,2 (57,0 ± 9,3) 2: 60,7 ± 10,4 (94,0 ± 20,1)
8 Jahre (Phylax)	243,6 ± 22,5 (435,8 ± 9,8)	106,6 ± 7,3 (183,4 ± 24,7)	34,4 ± 4,2 (47,6 ± 0,6)	1: 78,8 ± 15,6 (159,4 ± 23,7) 2: 71,8 ± 10,4 (166,0 ± 31,2)
0 Jahre (Kontrolle)	193,5 ± 13,5 (275,4 ± 9,3)	73,0 ± 5,3 (103,0 ± 9,2)	37,8 ± 6,9 (60,2 ± 6,8)	1: 60,0 ± 13,0 (126,6 ± 52,5) 2: 56,5 ± 6,5 (81,5 ± 18,5)
0 Jahre (Kontrolle)	142,5 ± 31,7 (310,8 ± 13,7)	77,5 ± 16,5 (147,5 ± 40,5)	42,0 ± 5,7 (59,3 ± 7,6)	1: 38,8 ± 9,6 (67,0 ± 15,9) 2: 80,7 ± 17,4 (150,8 ± 21,0)

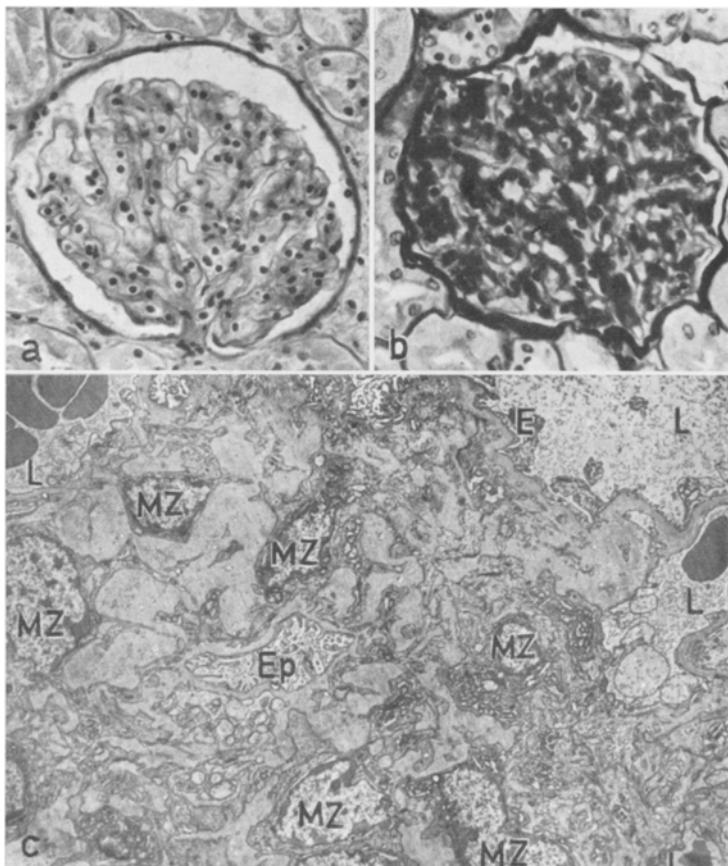


Abb. 1a—c. Vermehrte Mesangiumsubstanz. Versuchshund Primel (b). Vergleichspräparat (a) von einem 14jährigen stoffwechselgesunden Schäferhund. Das elektronenmikroskopische Übersichtsbild (c) zeigt inmitten der vermehrten Mesangiumsubstanz zahlreiche Mesangiumzellen (MZ). Versuchshund Isabella. E Endothel, Ep Epithel, L Lumen. a, b PAS, 330mal; c Aufn.-Nr. 1563/67. Technik: O_B/V . Vergr. 3800mal

und nur vereinzelt in unmittelbarer Nähe des Epithels (Abb. 3), dessen Fußfortsätze herdförmig verschmolzen sind (Abb. 2). Die Grundhäutchen der Bowmanschen Kapsel und der Tubuli sind ebenfalls verdickt. In letzterer findet sich bei einigen Fällen, und zwar auch bei Kontrollen osmiophiles granuläres Material (Abb. 4). Tubuläre Verfettungen werden häufig beobachtet.

Alle diese Veränderungen treten auch in den verschiedenen *Kontrollgruppen* auf. Hier sind sie jedoch seltener und graduell schwächer. Die Vermehrung der Mesangiumsubstanz und -zellen wird bei einer Kontrolle und 15 Tieren der Gruppe d festgestellt, doch ist sie nur bei 5 Tieren der Gruppe d nennenswert. Am stärksten ist der Befund bei einem 16jährigen weiblichen Spitz mit einem Leberzellcarcinom ausgebildet. Verdickte glomeruläre Basalmembranen werden bei 7 Tieren der Gruppe d beobachtet. Fettablagerungen im Nierenglomerulum finden sich bei einem Drittel der Hunde dieser Gruppe. Zwei Tiere der Gruppe d zeigen eine Arteriolosklerose, ein 12jähriger Schäferhund der gleichen Gruppe mit einem Leberzellcarcinom hat Noduli im Glomerulum.

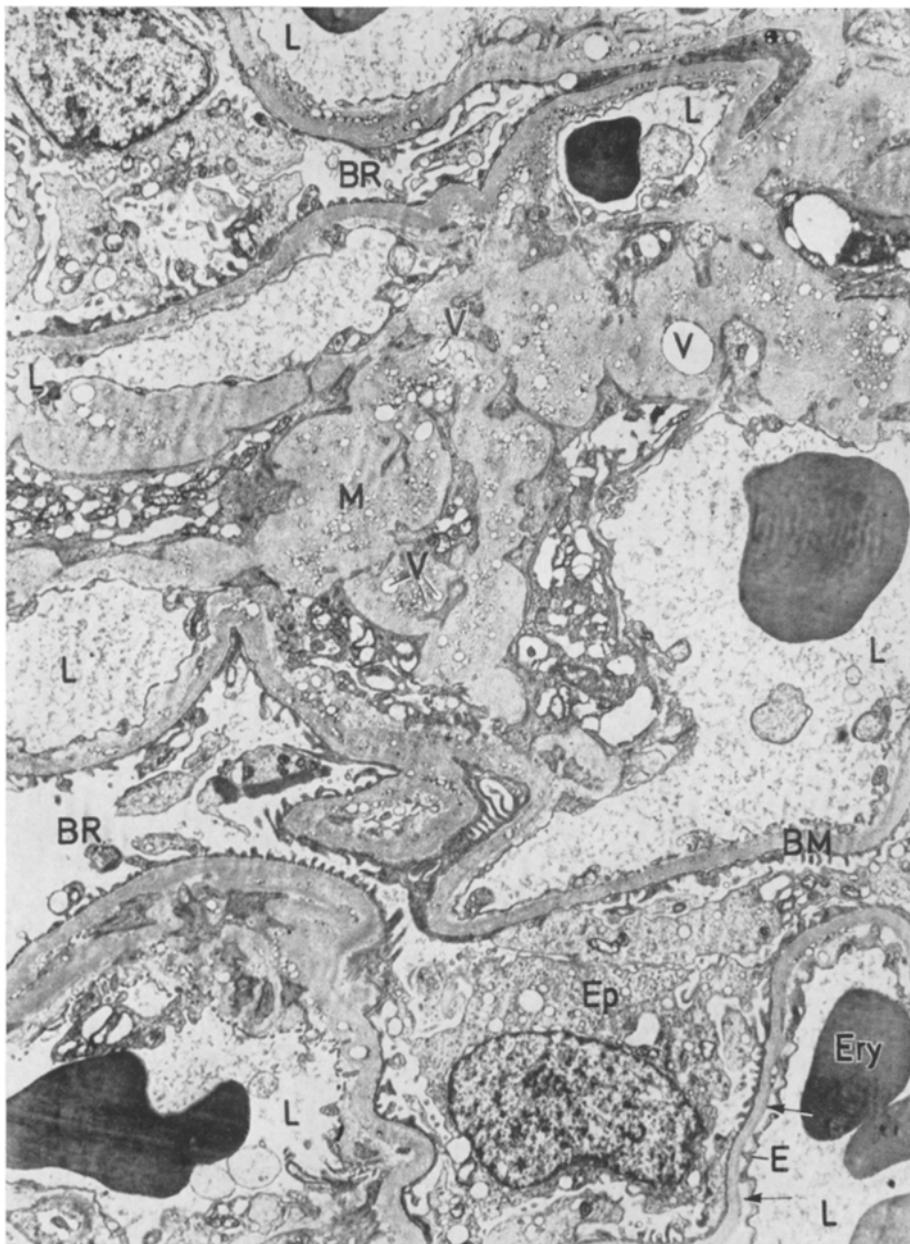


Abb. 2. Vermehrte Mesangiumsubstanz (*M*) mit Vacuolen (*V*). *BM* Basalmembran mit Spaltung in zwei Schichten (Pfeil). *BR* Bowmanscher Raum, *E* Endothel, *Ep* Epithel, *Ery* Erythrocyt, *L* Lumen. Versuchshund Jonny. Aufn.-Nr. 3996/65. Technik $O_B/[U+W]/V/[Pb]$. Vergr. 6300mal

Bei Hunden treten häufig chronische interstitielle Nierenentzündungen auf. Sie sind bei unseren, unter günstigen Verhältnissen gehaltenen Versuchshunden nur gering ausgebildet (KRONBERGER, SEFFNER). Eine Pyelonephritis wird bei vier Langzeitdiabetikern beobachtet. Es finden sich selten entzündliche Infiltrate

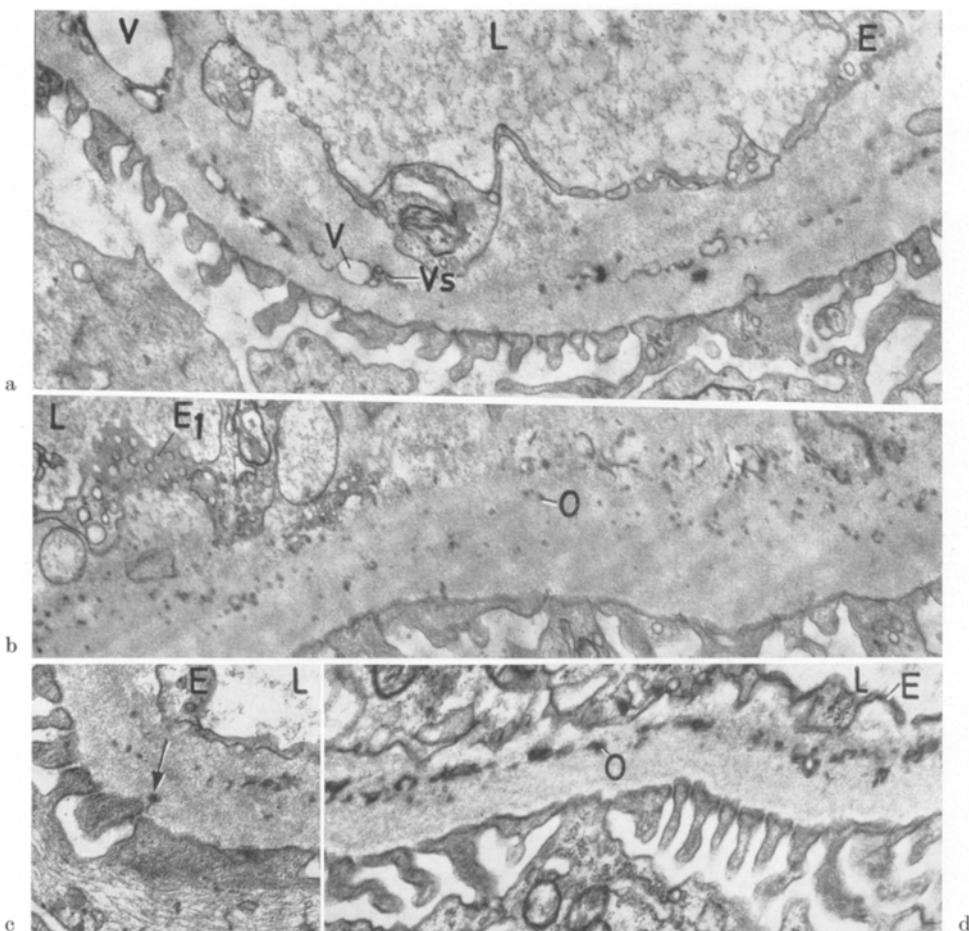


Abb. 3a—d. Vacuolen (*V*), Bläschen (*Vs*) und osmiophile Granula (*O*) in der Basalmembran, zum Teil in unmittelbarer Nähe des Epithels (Pfeil). *E* Endothel, bei *E*₁ flach geschnitten mit zentralen Knöpfen in der Pore. *L* Lumen. Versuchshund Phylax (a, b) bzw. Primel (c, d). Aufn.-Nr. 1025, 1432, 1438/66. Technik $O_P/[U+W]/V/[Pb]$. Vergr. 24900, 20600, 23400mal

im Nierenparenchym, häufiger in der Nierenbeckenschleimhaut, ferner straßenartige Narben, strumaähnliche cystisch ausgeweitete Tubulusabschnitte, Fibrosen der Bowmanschen Kapsel und einzelne Synechien zwischen glomerulären Schlingen und Bowmanscher Kapsel. Auch verödete Glomerula und — in seltenen Fällen — invasive Glomerulitis werden beobachtet. Eine Pyelonephritis haben wir außerdem bei der Doca-Kontrolle, einem unbehandelten Tier und 15 Hunden der Gruppe d festgestellt. Eine pyelogene Schrumpfniere liegt in keinem Fall vor.

3. Augenbefunde. Es werden einzelne oder dichtstehende, bis glasstecknadelkopfgroße Blessigsche Cysten und selten Netzhautatrophien gefunden, wie sie bei alten Hunden beschrieben werden (JUBB u. KENNEDY, 1963). Weder makroskopisch noch lichtmikroskopisch liegt eine diabetische Retinopathie vor. Zellreiche und zellarme Capillaren werden bei Diabetikern und Kontrollen in gleicher Weise gefunden. Auch die Zahl der Ganglionzellen ist bei den gleichaltrigen Tier-

gruppen nicht unterschiedlich. Ebenso verhalten sich die Durchmesser der Venen. Ein diabetischer Hund hat vereinzelte cytoid bodies. Elektronenmikroskopisch ist die capilläre Basalmembran (Abb. 5) in einem Fall statistisch gesichert verdickt.

4. Muskelbefunde. Die capilläre Basalmembran zeigt bei den Versuchstieren keine signifikante Verdickung (Tabelle 2; Abb. 5). In einigen Muskelzellen finden sich hinsichtlich der Osmophilie und Anordnung pathologische Membranen (Abb. 6), die z. T. Zellorganellen umgeben. Es liegen also — allerdings selten — bereits beim unbehandelten stoffwechselgesunden Tier Cytosegresome vor, wie sie bisher bei einer Reihe pathologischer Zellschäden beschrieben wurden.

Diskussion

Der wichtigste Befund unserer Versuche mit dem längsten, bisher mitgeteilten tierexperimentellen Langzeitdiabetes ist die Erzeugung einer chronischen unspezifischen *Glomerulonephrose* mit Verdickung der Basalmembran und Vermehrung der Mesangiumsubstanz. Sie ist ursächlich mit großer Wahrscheinlichkeit auf die diabetische Stoffwechsellage zu beziehen, auf deren Lipämie wir die bislang elektronenoptisch nicht in gleicher Weise beobachtete starke glomeruläre Verfettung zurückführen. Lichtoptisch werden färbbare Fettablagerungen im Glomerulum bereits beim spontanen D.m. des Hundes beschrieben (KAST, 1962). Diese diffuse Glomerulosklerose wird auch bei Eiweiß- und Nucleinsäurestoffwechselstörungen gefunden (ZOLLINGER, 1966) und beim D.m. als obligates Vorstadium der Noduli gewertet. Diese formalgenetische Verknüpfung wird von KIMMELSTIEL, OSAWA und BERES (1966) bestritten. Darüber hinausgehende noduläre Glomerulosklerosen sind nicht entstanden. Auch weitere diabetische Angiopathien werden nicht beobachtet. Die kleinen Blutgefäße des Muskels sind unauffällig. Es fehlt eine diabetische Retinopathie. Wir haben unsere Versuche über 5—10 Jahre ausgedehnt und erst kurz vor dem biologischen Lebensende abgebrochen. Trotzdem haben sich die typischen, von KIMMELSTIEL und WILSON (1936) beschriebenen Veränderungen nicht ausgebildet. Das gleiche gilt für fünf weitere Hunde aus den Versuchen von MOHNKE, über die MEHL (1964) berichtet hat, bei denen der D.m. 2—4 Jahre vor der histologischen Untersuchung nach Pankreatektomie (4 Tiere) bzw. Alloxangabe (1 Hund) entstanden war.

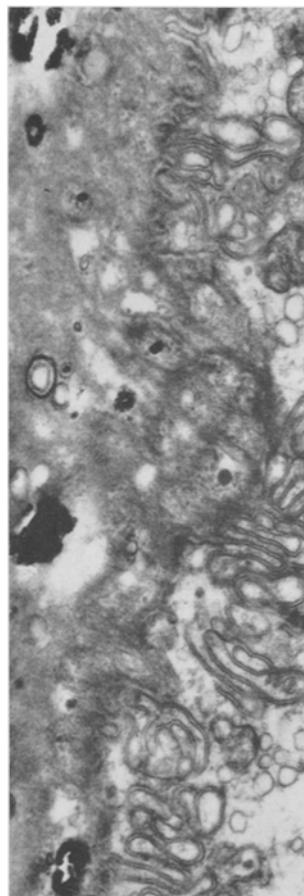


Abb. 4. Homogene osmophile und granuläre Ablagerungen in der tubulären Basalmembran. Drei Jahre alter stoffwechselgesunder Kontrollhund. Aufn.-Nr. 2096/66. Technik: $O_p/[U + W]/A$. Vergr. 17000mal

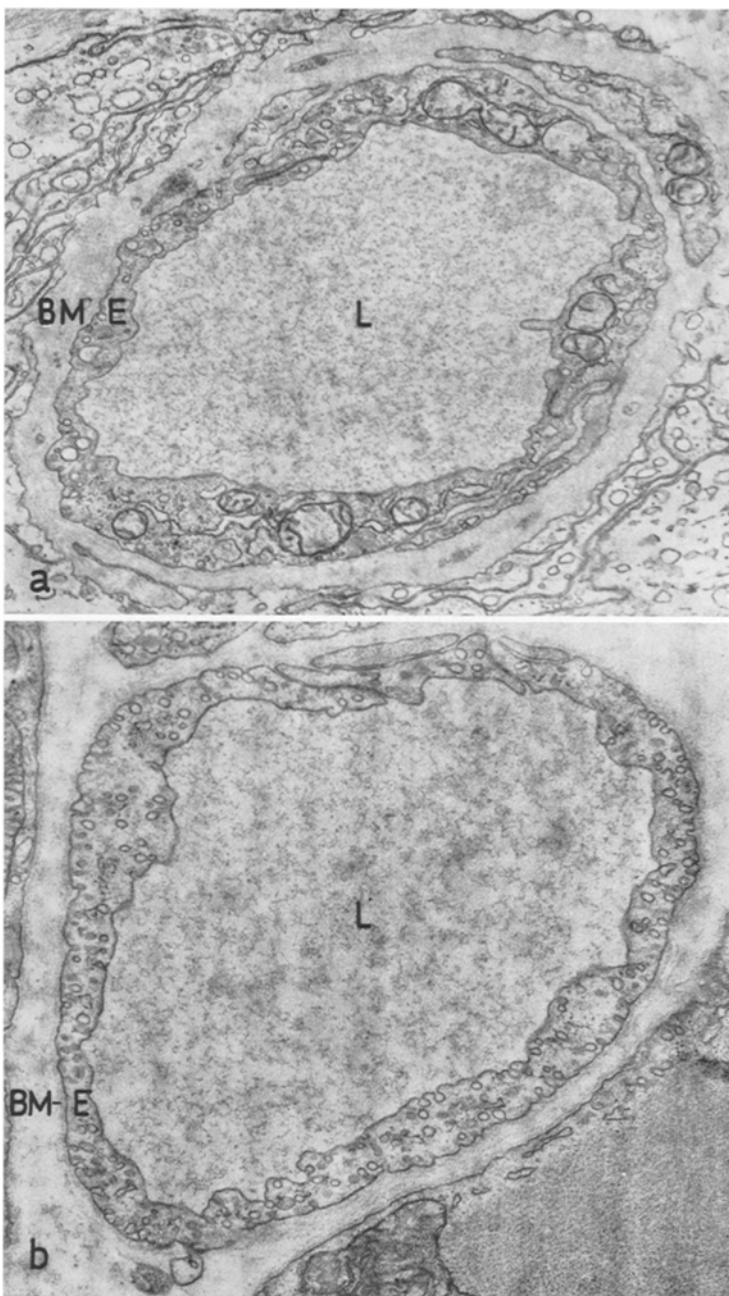


Abb. 5a u. b. Blutcapillare aus Retina (a, Versuchshund Phylax) bzw. Herzmuskel (b, Versuchshund Primel). BM Basalmembran, E Endothel, L Lumen. Aufn. Nr. 1699, 1688/66.
Technik: $O_P/[U+W]/V/[Pb]$. Vergr. 16300 bzw. 23400mal

Im Gegensatz zu unseren Befunden beschreibt BLOODWORTH jr. (1965) bei 7 von 10 Versuchshunden und bei einem Kontrollhund, der möglicherweise an einem spontanen D.m. erkrankt war, eine noduläre Glomerulosklerose. Sie wurde bei einem Hund bereits 278 Tage nach Alloxangabe beobachtet. Infolgedessen müßte unsere Tierzahl für die Erhebung positiver

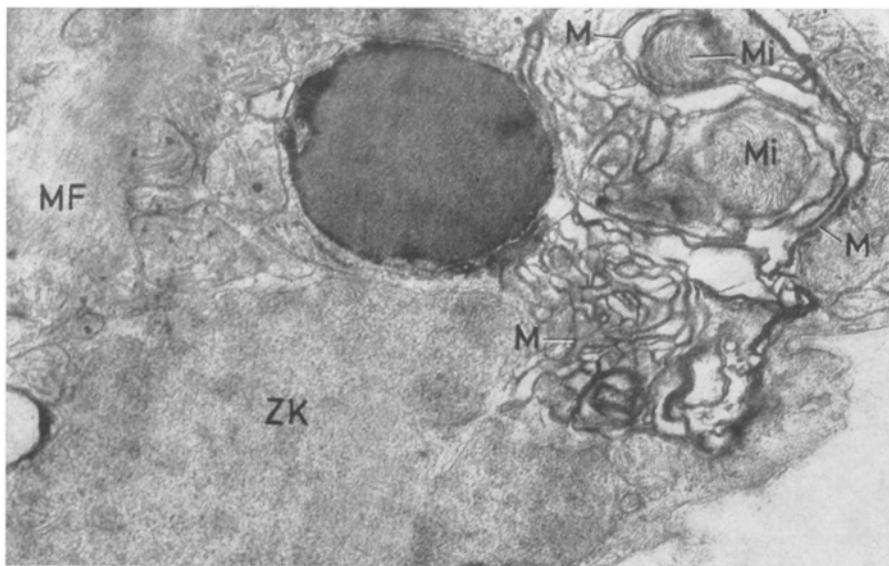


Abb. 6. Pathologische Membranen (*M*) im *M. triceps* links eines 8jährigen stoffwechselgesunden Hundes mit einem Mammacarcinom. *Mi* Mitochondrien, *MF* Myofilamente, *ZK* Zellkern. Keine Glutaraldehydvorfixierung. Aufn.-Nr. 1854/67. Technik: $O_P/[U+W]/V$. Vergr. 28400mal

Befunde ausreichen. Beim Menschen finden sich Arteriolo- und Glomerulosklerosen nach 3—5jähriger Erkrankung in jedem ~7., nach 10 Jahren in jedem ~3. Fall (SCHLICK, BARTOS u. DITSCHERLEIN, 1964). MUNZ (1960) beschreibt 10 Jahre nach Feststellung des D.m. bei ~20% der Patienten eine Glomerulosklerose. Noduli wurden ferner bei Hunden mit Pyometra von OBEL, NICANDER u. ÅSHEIM (1964) beschrieben, aber als Teilerscheinung einer membranösen und proliferativen Glomerulonephritis gewertet. Einer dieser Hunde wies keine reduzierenden Substanzen im Harn auf, ein weiterer zeigte Polydipsie und Polyurie. Weitere klinische Untersuchungsergebnisse hinsichtlich eines D.m. wurden nicht angegeben. Einige gegen Fremdinsulin immunisierte Kaninchen zeigten eine noduläre Glomerulosklerose und Aneurysmen in der Retina (BLUMENTHAL, HIRATA, OWENS u. BURNS, 1964).

Aus den hier vorgelegten und in der Literatur mitgeteilten Untersuchungen ist zu schließen, daß die diabetische Stoffwechselsituation oder die diabetogene Noxe zu einer diffusen Glomerulosklerose führen können. Für die Entstehung einer nodulären Glomerulosklerose müssen besondere Faktoren wirksam sein, die beim Menschen — und möglicherweise in den zitierten Modellen — das morphologische Bild gestalten, in der überwiegenden Mehrzahl der Versuche jedoch nicht erkennbar werden. Es ist notwendig, diese vorläufige Schlußfolgerung durch weitere Langzeit-Experimente zu erhärten.

Literatur

- BLOODWORTH jr., J. M. B.: Experimental diabetic glomerulosclerosis. II. The dog. Arch. Path. **79**, 113—125 (1965).
- BLUMENTHAL, H. T., Y. HIRATA, C. T. OWENS, and A.W. BURNS: A histo- and immunologic analysis of the small vessel lesion of diabetes in the human and in the rabbit. In: Small blood vessel involvement in diabetes mellitus, ed. by M. D. SIFERSTEIN, A. R. COLWELL sr., and K. MEYER, p. 279—287. Washington: Amer. Institute Biological Sciences 1964.
- DAYSOG jr., A., H. L. DOBSON, and J. C. BREEMAN: Renal glomerular and vascular lesions in prediabetes and in diabetes mellitus. A study based on renal biopsies. Ann. intern. Med. **54**, 672—684 (1961).

- ELLENBERG, M.: Diabetic nephropathy without manifest diabetes. *Diabetes* **11**, 197—201 (1962).
- ENGERMAN, R. L., and J. M. B. BLOODWORTH jr.: Experimental diabetic retinopathy in dogs. *Arch. Ophthalm.* **73**, 205—210 (1965).
- GEPTS, W., and D. TOUSSAINT: Spontaneous diabetes in dogs and cats. A pathological study. *Diabetologia* **3**, 249—265 (1967).
- GIBBS, G. E., R. B. WILSON, and H. GIFFORD: Glomerulosclerosis in the longterm alloxan diabetic monkey. *Diabetes* **15**, 258—261 (1966).
- JUBB, K. V. F., and P. C. KENNEDY: Pathology of domestic animals, vol. 2. New York and London: Academic Press 1963.
- KAST, A.: Pathologisch-anatomische Grundlagen des spontanen Diabetes mellitus bei den Haustieren. *Berl. Münch. tierärztl. Wschr.* **75**, 252—255 (1962).
- KIMMELSTIEL, P., G. OSAWA, and J. BERES: Glomerular basement membrane in diabetics. *Amer. J. clin. Path.* **45**, 21—31 (1966).
- , and C. WILSON: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Amer. J. Path.* **12**, 83—98 (1936).
- KRONBERGER, H.: Persönliche Mitteilung.
- KUWABARA, T., and D. G. COGAN: Studies of retinal vascular patterns. I. Normal architecture. *Arch. Ophthalm.* **64**, 904—911 (1960).
- MEHL, J.: Lichtoptische Befunde bei experimentellem Langzeitdiabetes. In: *Diabetische Angiopathie. Internat. Symposium Karlsruhe 1962*, hrsg. v. G. MOHNIKE, S. 41—43. Berlin: Akademie-Verlag 1964.
- MOHOS, S. C., G. R. HENNIGAR, and J. A. FOGLMAN: Insulin-induced glomerulosclerosis in the rabbit. *J. exp. Med.* **118**, 667—680 (1963).
- MUNZ, W.: Häufigkeit und zeitliches Auftreten der Organmanifestationen beim Diabetes mellitus. *Schweiz. med. Wschr.* **90**, 241—245 (1960). Zit. nach ZOLLINGER.
- OBEL, A. L., L. NICANDER, and Å. ÅSHEIM: Light and electron microscopical studies of the renal lesion in dogs with pyometra. *Acta vet. scand.* **5**, 146—178 (1964).
- PATZ, A., J. W. BERKOW, A. E. MAUMENE, and J. COX: Studies on diabetic retinopathy. II. Retinopathy and nephropathy in spontaneous canine diabetes. *Diabetes* **14**, 700—708 (1965).
- , and A. E. MAUMENE: Studies on diabetic retinopathy. I. Retinopathy in a dog with spontaneous diabetes mellitus. *Amer. J. Ophthalm.* **54**, 532—541 (1962).
- SCHLIACK, V., V. BARTOS, u. G. DITSCHERLEIN: Zur Frage klinischer Befunde bei Nierengefäßveränderungen des Sektionsgutes der Berliner Diabetes-Population. In: *Diabetische Angiopathie. Internat. Symposium Karlsruhe 1962*, hrsg. v. G. MOHNIKE, S. 63—66. Berlin: Akademie-Verlag 1964.
- SEFFNER, W.: Persönliche Mitteilung.
- SIBAY, T. M., and H. R. HAUSLER: Eye findings in two spontaneously diabetic related dogs. *Amer. J. Ophthalm.* **63**, 283—294 (1967).
- SKELTON, F. R.: Hormones in peripheral vascular disease. In: *The peripheral blood vessels*, ed. by J. L. ORBISON and D. E. SMITH, p. 134—156. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1963.
- ZOLLINGER, H.: Niere und ableitende Harnwege. In: *Spezielle pathologische Anatomie* Bd. 3, hrsg. v. W. DOERR u. E. UEHLINGER. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.

Doz. Dr. U. FUCHS
cand. med. W. SCHARNWEBER
Pathologisches Institut
der Karl Marx-Universität
X 701 Leipzig, Liebigstr. 26

Oberassistentin Dr. VERA MORITZ
Institut für Diabetes
X 2201 Karlsruhe
Oberärztin Dr. GISELA TIMM
Augenklinik der Karl Marx-Universität
X 701 Leipzig, Liebigstr. 14