Veränderungen an Pankreaskapillaren bei Diabetikern

Von

H. U. FUNK

Aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals Winterthur
(Leiter: Prof. Dr. CHR. HEDINGER)

Eingegangen am 3. Dezember 1965

Summary. The pancreatic capillaries of 25 diabetics with Kimmelstiel-Wilson glomerulosclerosis and 54 without, were examined for PAS-positive homogeneous thickening of the wall. 70 nondiabetic patients were used as controls. The average age of each of the 3 groups was close to 70 years. Homogeneous capillary lesions were found in approximately $\frac{1}{3}$ of the cases with glomerulosclerosis, in $\frac{1}{7}$ of those without glomerulosclerosis, and not at all in nondiabetics. The homogeneous lesion is mainly situated in the extrinsular capillaries. Histologically it differs from the similar PAS-positive nodular lesion in Kimmelstiel-Wilson glomerulosclerosis by a negative result in the periodic acid-auramin-Schiff-reaction and its resistance towards pectinase. In the homogeneous lesion of capillaries there is no deposition of fibrin as in hyalinosis of arteries and arterioles. The hyalinosis of the pancreatic islets, repeatedly found in diabetics, has staining properties completely different from the homogeneous capillary lesion. The pathogenesis of this homogeneous capillary lesion remains unclarified.

Résumé. Les capillaires pancréatiques de 25 diabétiques atteints de glomérulosclérose de Kimmelstiel-Wilson, et ceux de 54 diabétiques exempts de cette affection, ont été examinés quant à l'épaississement homogène, PAS-positif de leur paroi, 70 sujets non diabétiques servant de témoins. Pour chacun des 3 groupes, l'âge moyen approchait de 70 ans. Des lésions capillaires homogènes ont été décelées dans le tiers des cas de glomérulosclérose, dans le $\frac{1}{7}$ des cas exempts de glomérulosclérose; les non-diabétiques n'en présentaient pas. La lésion homogène était localisée, de préférence, dans les capillaires extrinsulaires. Au point de vue histochimique, cette lésion se différencie de la lésion nodulaire PAS-positif caractéristique de la glomérulosclérose de Kimmelstiel-Wilson, par sa réaction négative à l'acide périodique-auramine de Schiff, et par sa

résistance à la pectinase. Dans la lésion homogène des capillaires, il n'y a pas de dépôt de fibrine comme dans la dégénérescence hyaline des artères et des artérioles. L'épaississement capillaire homogène se distingue également très nettement de la dégénérescence hyaline des îlots pancréatiques, si fréquente chez les diabétiques, par ses caractéristiques de coloration. Sa pathogénèse reste inconnue.

Zusammenfassung. Die Pankreaskapillaren von 25 Diabetikern mit und 54 ohne Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson sowie von 70 Nichtdiabetikern werden auf das Vorkommen von PAS-positiven homogenen Wandverdickungen geprüft. Das Durchschnittsalter aller 3 Gruppen liegt bei annähernd 70 Jahren. Die als *homogene Läsion* der Kapillaren bezeichnete Veränderung wird in rund $\frac{1}{3}$ der Fälle mit Glomerulosklerose und in rund $\frac{1}{7}$ der Diabetiker ohne Glomerulosklerose gefunden. Bei den nichtdiabetischen Kontrollfällen fehlt die Veränderung vollständig. Die *homogene Läsion* ist in erster Linie an den extrinsulären Kapillaren lokalisiert und durch einen segmentären Befall der Kapillaren charakterisiert. Histochemisch unterscheidet sich die *homogene Läsion* von den ebenfalls PAS-positiven nodulären Veränderungen bei der Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson durch fehlende Fluorochromierbarkeit mit Auramin-Schiff-Reagens nach Vorbehandlung mit Perjodsäure und durch die Resistenz gegenüber Pektinase. Im Gegensatz zu der Hyalinose der Arterien und Arteriolen lassen sich in den homogenen Wandverdickungen der Kapillaren keine Fibrinablagerungen nachweisen. Die bei Diabetikern häufig anzutreffende Hyalinose der Pankreasinseln verhält sich färberisch grundsätzlich verschieden von der homogenen Läsion. Die Pathogenese der homogenen Läsion ist wie diejenige anderer Manifestationen der diabetischen Mikroangiopathie noch ungeklärt.

Bei Diabetikern lassen sich auch außerhalb von Retina und Niere Veränderungen nachweisen, welche an jene bei der spezifischen Mikroangiopathie, der Retinopathie und der Nephropathie, erinnern. So fanden BURSTEIN und Mitarb. (1957) an den Plazentargefäßen diabetischer Mütter proliferative Intimaveränderungen. Diese wurden später auch an Extremitätengefäßen (GOLDENBERG und Mitarb., 1959), Kranzarterienästen (BLUMENTHAL und Mitarb., 1960) und Hirnarterien (ALEX und Mitarb., 1962) nachgewiesen. Kapillaren verschiedener Lokalisationen zeigen eine *homogene* PAS-positiv Verdickung der Basalmembran, welche sich färberisch ähnlich verhält wie die nodulären Veränderungen am Glomerulum bei der Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson (AAGENAES und MOE, 1961). Bei der Untersuchung von kleinen Extre-

mitätengefäßen von 50 Diabetikern fanden wir, daß besonders die letzterwähnte Kapillarveränderung, die sog. *homogene Läsion* bei ca. $\frac{2}{3}$ der Fälle gefunden werden kann. Bei 11 Patienten mit einer Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson ließen sich die Veränderungen durchwegs nachweisen (FUNK, 1965). Ziel der vorliegenden Untersuchungen war die Bestimmung der Häufigkeit der *homogenen Läsion* im Pankreas von Diabetikern mit und ohne Glomerulosklerose und die Häufigkeit der Kombination mit übrigen Pankreasveränderungen.

Untersuchungsgut und Methode

Das Untersuchungsgut umfaßt insgesamt 79 Sektionsfälle mit Diabetes mellitus, wovon 25 eine Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson aufweisen. Geschlecht, Alter

und durchschnittliche Diabetesdauer sind in Tabelle 1 zusammengestellt. 70 Nichtdiabetiker gleichen Alters werden als Kontrollen verwendet. Die Auswahl der Fälle richtete sich nach dem Erhaltungszustand der Pankreata. Fälle mit Pankreatitis oder ausgeprägter Atrophie bzw. Vernarbung des Pankreas wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen. Wie aus der Tabelle 1 hervorgeht, handelt es sich vorwiegend um Altersdiabetiker. Nur 9 Patienten erreichten das 60. Altersjahr nicht.

Zur Beurteilung der *homogenen Läsion*, der *Inselhyalinose*, der *Arteriosklerose* und der *Fibrose* wurden von jedem Pankreas mindestens je ein Paraffinschnitt mit Hämalun-Eosin und nach van Gieson sowie mit Resorzin-fuchsin, PAS und Alcianblau gefärbt. Die Alcianblaufärbung verwendeten wir zum Nachweis saurer Mukopolysaccharide und des Inselhyalins anstelle der Kolloideisenreaktion. Eine zytologische Beurteilung der Pankreasinseln wurde nicht vorgenommen.

Zur färberischen Differenzierung der hyalinen Veränderungen (Intimahyalinose bei der Arteriosklerose, Inselhyalinose, noduläre Veränderungen bei Glomerulosklerose und homogene Verdickung der Kapillarwände) wurden geeignete Präparate mit der Methode von Masson 44/41 zur Unterscheidung von verschiedenen altem Fibrin (LENDRUM 1962) gefärbt. Zudem wurden Schnitte nach Fluorochromierung mit der Perjodsäure-Auramin-Schiff Methode (siehe bei KASTEN 1959) im Fluoreszenzmikroskop untersucht (Tab. 3).

Tabelle 1

	Diabetes mit Glomeruloskle- rose K.-W.	Diabetes ohne Glomeruloskle- rose K.-W.	Kontrollen
Anzahl Fälle	25	54	70
Geschlecht	6 M 19 W	17 M 37 W	41 M 29 W
Durchschnitts- alter	70 J	69 J	69 J
Diabetesdauer	13 J	9 J	—

Resultate (Tabelle 2 und 3)

Homogene Läsion. Eine PAS-positive, homogene Verbreiterung der Kapillarwände kann bei 9 (= 36%) der Diabetiker *mit* und nur bei 7 (= 13%) der Diabetiker *ohne* Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson gefunden werden. Die Veränderung ist in erster Linie an den Kapillaren des exokrinen Anteiles des Pankreas lokalisiert (Abb. 1). In charakteristischer Weise kommen neben befallenen Kapillaren vollständig normale vor. Eine segmentäre Anordnung der Veränderungen kann auch an andern Stellen des Organismus beobachtet werden (PEDERSEN und Mitarb. 1962). Patienten, die eine hyaline Läsion der Pankreaskapillaren aufweisen, sind durchschnittlich etwas jünger als die übrigen, die mittlere Diabetesdauer beträgt 9 Jahre. Eine Häufung bei Hypertonikern (Blutdruckwerte über 150/100 mm Hg) ist nicht feststellbar. Bei keinem einzigen der untersuchten Nichtdiabeti-

ker lassen sich derartige Kapillarveränderungen nachweisen.

Tabelle 2. Pathologische Befunde am Pankreas

	Diabetes mit Glomerulo- sklerose	Diabetes ohne Glomerulo- sklerose	Kontrollen
Homogene Läsion	9 (36%)	7 (13%)	0
Inselhyalinose	10 (40%)	28 (52%)	2 (3%)
Arteriosklerose	12 (49%)	18 (33%)	17 (24%)
Fibrose	17 (68%)	30 (55%)	28 (40%)
Total der Fälle	25	54	70

Das färberische Verhalten der homogenen Läsion der Kapillaren und der übrigen hyalinen Veränderungen beim Diabetiker ist aus Tabelle 3 ersichtlich. Die homogene Verdickung der Kapillarwände läßt sich im Gegensatz zu den Veränderungen am Glomerulum bei der Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson mit der Fluoreszenzmethode von KASTEN (Fluorochromierung mit Auramin-SO₂ nach vorgängiger Behandlung des Schnittes mit Perjodsäure) *nicht* darstellen. Fibrin ist mit der Methode von Masson 44/41 (bei LENDRUM, 1962), welche zugleich eine Differenzierung in Fibrin verschiedenen Alters erlaubt, in den verdickten Kapillarwänden nicht nachweisbar. Dagegen findet man in den Fibrinoidkappen (SPÜHLER und ZOLLINGER, 1942) der sklerotischen Glomerula bei der Nephropathie Kimmelstiel-Wilson und im Gefäßhyalin bei der Arterio- und Arteriosklerose vom hyalinotischen Typ schollige Einlagerungen von altem Fibrin (tiefblaue Farbreaktion). Die Alcianblaureaktion zur Darstellung von sauren Mukopolysacchariden fällt nur beim Inselhyalin positiv aus. Die hier diskutierten färberischen Eigenschaften der homogenen Läsion gelten sowohl für Pankreaskapillaren wie auch für Kapillaren an den untern Extremitäten. Anders lokalisierte Kapillaren wurden diesbezüglich nicht untersucht.

Inselhyalinose. Mit einer Häufigkeit von 40%, bzw. 52% bei Diabetikern ist diese Veränderung in unserem Patientengut recht häufig. Die Werte stimmen mit

Abb. 1. Homogen verdickte Kapillarwände aus dem Pankreas. a und b aus dem exokrinen Anteil, c aus einer Insel. (Bouin, Paraffin, PAS-Färbung a. 600×, b und c 1500×)

Abb. 2. Intakte Pankreaskapillaren. a aus einer Insel, b aus dem exokrinen Anteil. (Bouin, Paraffin, PAS-Färbung a 600 $\times$, b 1500 $\times$)

Tabelle 3. Färberisches Verhalten hyaliner Veränderungen beim Diabetes mellitus

	van Gieson	PAS	PAuS*	Fibrin- färbung Masson 44/41	Alcian- blau
Hyaline Kugeln bei Glomerulo- sklerose Kimmelstiel — Wilson	orange rot	+	+	blaßblau	—
Fibrinoidkappen bei Glomerulo- sklerose Kimmel- stiel — Wilson	gelb	+	+	tiefblau	—
Homogene Läsion (Kapillaren)	gelb	+	—	blaßblau	—
Intimahyalinose bei Arteriolo- sklerose	gelb	+	+	tiefblau	—
Inselhyalinose	gelb bräunlich	—	—	blaßblau	+

jenen von WARREN und LE COMPTE (1952) für Diabetiker mit über 10-jähriger Krankheitsdauer überein. Auch mit zunehmendem Alter ist eine Vermehrung der Inselhyalinose zu erwarten. In den meisten Fällen ($9/10$) sind weniger als $2/3$ der untersuchten Inseln befallen. Nur 2 Nichtdiabetiker, ein 60-jähriger Mann und eine 90-jährige Frau, weisen eine Inselhyalinose auf.

Arteriosklerose. Bei einem Drittel bis zur Hälfte unserer Diabetespatienten und bei einem Fünftel der Nichtdiabetiker ist eine Sklerose der inter- und intralobulären Arterien und Arteriolen vorhanden. Am häufigsten liegt eine Intimahyalinose vor, wie sie von MORITZ und OLDT (1937) als degenerative altersbedingte Veränderung beschrieben wurde. Das Intimahyalin ist ebenfalls PAS-positiv, färbt sich jedoch im Gegensatz zur homogenen Läsion der Kapillaren intensiv

* Fluorochromierung nach der Perjodsäure-Auramin-Schiff-Methode von KASTEN.

blau mit der Färbemethode nach Masson 44/41 (Tab. 3). Das Hyalin verhält sich somit wie altes Fibrin. Größere Arterien zeigen gelegentlich das Bild einer zellulären und fibroelastischen Intimahyperplasie. Eine „PAS-positive, kolloideisenegative Endarteriitis“ nach GOLDENBERG, welche für Diabetes mellitus charakteristisch ist, kann nur vereinzelt nachgewiesen werden.

Fibrose. Fälle mit ausgeprägter Pankreasfibrose sind im vorliegenden Untersuchungsgut nicht vorhanden. Dagegen finden wir in 40–68% aller Fälle, Nichtdiabetiker mit einbezogen, eine leichte bis mittelstarke perilobuläre oder interazinäre Fibrose. Gelegentlich enthalten die fibrösen Stromaabschnitte lymphozytäre Infiltrate.

Bei rund der Hälfte der Diabetiker und bei ca. $1/3$ der Nichtdiabetiker zeigen auch die Inseln Anzeichen einer Fibrose. Vollständig bindegewebig umgewandelte Inseln sind nirgends anzutreffen. Die Häufigkeit der Fibrose bei unsern Fällen stimmt mit Angaben in der Literatur überein (SAUERBECK, CECIL, beide zit. in LAZARUS und VOLK, 1962).

Diskussion

Im Pankreas läßt sich eine PAS-positive, homogene Verdickung der Kapillärwände (homogene Läsion) bei 36% unserer Diabetiker mit einer Glomerulosklerose und bei 13% unserer Diabetesfälle ohne Nephropathie nachweisen. An den Extremitäten sind derartige Veränderungen wesentlich häufiger, konnten doch bei rund $2/3$ von 37 entsprechend untersuchten Diabetikern, welche teilweise im vorliegenden Untersuchungsgut vertreten sind, homogene Kapillarläsionen an den Haut- und Muskelkapillaren festgestellt werden (FUNK, 1965). Ähnliche Ergebnisse ergaben auch die Untersuchungen der St. Louis-Gruppe (GOLDENBERG und Mitarb., 1959, BLUMENTHAL und Mitarb., 1960 sowie ALEX und Mitarb., 1962). An über 90 von 100 amputierten Extremitäten konnten diese Autoren diabetesspezifische Veränderungen an kleinen Gefäßen finden, während solche an Hirn- und intramuralen Kranzarterienästen in höchstens 70% nachweisbar waren. Die organgebundene unterschiedliche Frequenz von Gefäßveränderungen unterstreicht die Bedeutung lokaler Besonderheiten, wie Kapillarbeschaffenheit (BENNET und Mitarb.), Strömungsverhältnisse und umliegende Strukturen, für das Zustandekommen der homogenen Kapillarläsion. Das weitgehende Verschontbleiben der Inselkapillaren spricht ebenfalls in diesem Sinne. Analoge Veränderungen fanden ROSTLAPIL und ZRUSTOVA (1965) an Kapillaren und Präkapillaren der Leber in 28% eines Diabetikerkollektives.

Die Annahme einer *Spezifität* der homogenen Läsion wird gestützt durch das Fehlen der Veränderung bei

Nichtdiabetikern und durch die Häufung bei Patienten mit Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson. An Haut- und Muskelkapillaren der untern Extremitäten sind die Veränderungen allerdings auch bei rund einem Fünftel der von uns untersuchten Nichtdiabetiker vorhanden. In ihrem histochemischen Verhalten unterscheidet sich die PAS-positive homogene Läsion der extrarenalen Kapillaren von den ebenfalls PAS-positiven nodulären Veränderungen bei der Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson durch fehlende Fluorochromierung mit der Perjodsäure-Auramin-Schiff-Methode nach KASTEN (1959). Diese Diskrepanz ist schwierig zu deuten. Beide Methoden basieren auf der Reaktion eines Reagens vom Typ der Schiff'schen Base, wie Leukofuchsin bei der PAS-Reaktion bzw. SO_2 -gesättigtes Auramin bei der Fluoreszenzmethode mit Aldehydgruppen des Substrates. Möglicherweise sind für die negative Fluorochromierung quantitative Kriterien maßgebend, indem bei der homogenen Läsion weniger reagierende Gruppen vorhanden sind. Ein weiterer Unterschied liegt im Verhalten gegenüber Pektinase: Während die Kugeln bei der Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson im acetontfixierten oder unfixierten Präparat durch Pektinase angedaut werden, bleiben die verdickten extrarenalen Kapillaren verschont (HANDELSMAN und Mitarb., 1962). In eigenen Untersuchungen konnte dieses unterschiedliche Verhalten bestätigt werden. Gegenüber Diastase und Hyaluronidase sind beide Veränderungen resistent. Von der ebenfalls PAS-positiven Hyalinose der Arterien und Arteriolen, wie sie bei Diabetikern und Nichtdiabetikern häufig zu beobachten ist, unterscheidet sich die homogene Läsion durch das Fehlen von Fibrin (vgl. Tab. 3).

Ultrastrukturell entspricht der PAS-positiven homogenen Verdickung der Kapillarwand nach Untersuchungen von HOLLE (1960) und FUCHS (1964) eine Auflockerung und Vakuolisierung der Basalmembran ferner eine herdförmige Endothelverdickung. Zwischen den Veränderungen an den Glomerulumkapillaren und an Muskelkapillaren fanden die erwähnten Autoren keine prinzipiellen Unterschiede.

Die *Pathogenese* der homogenen Läsion ist wie diejenige der übrigen Manifestationen der diabetischen Mikroangiopathie (Retinopathie, Nephropathie) noch weitgehend ungeklärt. Die Annahme einer weitverbreiteten Basalmembranveränderung ist gerechtfertigt. In Frage kommen u. a. eine gestörte Bildung von Basalmembransubstanz oder die Anlagerung einer Substanz mit ähnlichen histochemischen und ultrastrukturellen Eigenschaften wie die Basalmembran selbst. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Übersichtsdarstellung von REES und Mitarb. (1964) hingewiesen. Die Hypertonie dürfte kaum eine wesentliche Rolle spielen, sie hinterläßt ihre Spuren vielmehr an Arteriolen und Arterien (MOSCHOWITZ, 1951, LIEBEGOTT, 1962) des Pankreas.

Die *pathogene Bedeutung* der homogenen Läsion der Pankreaskapillaren geht aus den vorliegenden Untersuchungen nicht hervor. Es ergibt sich keine eindeuti-

ge Korrelation mit andern krankhaften Veränderungen des Pankreas. So kann keine eindeutige Häufung mit Inselhyalinose, Arteriosklerose oder Pankreasfibrose gefunden werden. Da die Inselkapillaren weitgehend verschont bleiben und eigene arterielle Zuflüsse erhalten (FERNER) sind bei primärem Befall der extrainsulären Kapillaren keine Sekundärveränderungen an den Inseln zu erwarten. Mögliche funktionelle und anatomische Veränderungen als Folgen der Kapillarveränderungen sind höchstens am exokrinen Pankreas zu vermuten. Die Inselhyalinose ist sicher von der hyalinen Kapillarläsion verschieden. So verhält sich das Inselhyalin färberisch grundsätzlich anders als die homogene Läsion und die Glomerulosklerose (vgl. auch PROPST, 1959). Es dürfte sich beim Inselhyalin um ein saures Mukopolysaccharid oder um eine amyloidähnliche Substanz handeln (LAZARUS und VOLK).

Literatur

- AAGENAES, O., und H. MOE: Light- and electronmicroscopic study of skin capillaries of diabetics. *Diabetes* **10**, 253—259 (1961).
- ALEX, M., K. BARON, S. GOLDENBERG und H. T. BLUMENTHAL: An autopsy study of cerebrovascular accident in diabetes mellitus. *Circulation* **25**, 663—672 (1962).
- BENNET, H. S., J. H. LUFT und J. C. HAMPTON: Morphological classification of vertebrate blood capillaries. *Amer. J. Physiol.* **196**, 381—390 (1959).
- BLUMENTHAL, H. T., M. ALEX und S. GOLDENBERG: A study of the intramural coronary artery branches in diabetes mellitus. *Arch. Path.* **70**, 13—28 (1960).
- BURSTEIN, R., H. T. BLUMENTHAL und S. SOULE: Histogenesis of pathological processes in placentas of metabolic disease in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **74**, 85—92 (1957).
- FERNER, H.: Das Inselsystem des Pankreas. Stuttgart: Georg Thieme 1952.
- FUCHS, U.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen menschlicher Muskelkapillaren bei Diabetes mellitus. *Frankf. Z. Path.* **73**, 318 (1964).
- FUNK, H. U.: Veränderungen an kleinen Extremitätengefäßen von Diabetikern. *Schweiz. med. Wschr.* **95**, 487—492 (1965).
- GOLDENBERG, S., M. ALEX, R. A. JOSHI und H. T. BLUMENTHAL: Nonatheromatous peripheral vascular disease of the lower extremity in diabetes mellitus. *Diabetes* **8**, 261—272 (1959).
- HANDELSMAN, M. B., T. G. MORRIANE und B. GHITMAN: Skin vascular alteration in diabetes mellitus. *Arch. intern. Med.* **110**, 70—77 (1962).
- HOLLE, G.: Über elektronenmikroskopische Befunde bei diabetischer Angiopathie Langenbecks *Arch. klin. Chir.* **295**, 253—258 (1960).
- KASTEN, F. H.: Schiff-type reagents in cytochemistry. *Histochemie* **1**, 466—509 (1959).
- LAZARUS, S. S., und B. W. VOLK: The pancreas in human and experimental diabetes. New York: Grune & Stratton 1962.
- LENDRUM, A. C., D. S. FRASER, W. SLIDDERS und R. HENDERSON: Studies on the character and staining of fibrin. *J. clin. Path.* **15**, 401—413 (1962).
- LIEBEGOTT, G.: Über Gefäß- und Parenchymveränderungen des Pankreas bei Hypertonie. In: Oberdisse, K. und Jahnke, K.: *Fortschr. Diabetesforsch.* Düsseldorf, Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- MORITZ, A. R., und M. R. OLDT: Arteriolar sclerosis in hypertensive and non-hypertensive individuals. *Amer. J. Path.* **13**, 679—728 (1937).

- MOSHCOWITZ, E.: The relation of hyperplastic arteriosclerosis to diabetes mellitus. *Ann. intern. Med.* **34**, 1137—1162 (1951).
- PEDERSEN, J., and S. OLSEN: Small-vessel disease of the lower extremity in diabetes mellitus. *Acta med. scand.* **171**, 551—559 (1962).
- PROPST, A.: Über Inselhyalinose und Glomerulosklerose beim Diabetes mellitus. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **42**, 148—153 (1959).
- REES, S.B., R.A. CAMERINI-DAVALOS, J.B. CAULFIELD, O. LOZANO-CASTANEDA, A. CERVANTES-AMEZCUS, J. TATON, D. POMETTA, J.P. KRAUTHAMMER and A. MARBLE: Pathophysiology of microangiopathy in diabetes mellitus. *Ciba foundation colloquia on endocrinology* **15**, 315—344 (1964) London. J. & A. Churchill.
- ROSTLAPIL, J., und M. ZRUSTOVA: Jaterni biopsie u diabetiku. *Cs. gastroenterologie.* **19**, 25—26 (1965).
- SPÜHLER, O., und H.U. ZOLLINGER: Die diabetische Glomerulosklerose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **190**, 321—379 (1942).
- WARREN, S., and PH.M. LE COMPE: The pathology of diabetes mellitus. 2. Aufl. Philadelphia: Lea & Febiger 1952.

Dr. H.U. FUNK
z. Zt. Medizinische
Universitätsklinik Inselspital
Bern/Schweiz