

Pathologie und geistigem Schaffen bewiesen, daß sich mit Hilfe der von mir gegebenen Begriffsbestimmungen spielend leicht und scharf die Ursache von den Bedingungen der Vorgänge scheiden läßt.

II.

Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln im Pankreas¹⁾.

(Aus dem Pathologisch-histologischen Institut der Universität Wien.)

Von

Dr. Wolfgang Löwenfeld und Dr. R. Hermann Jaffé.

(Hierzu Taf. I und 2 Textfiguren.)

I.

Die Anschauungen über die Bedeutung der Langerhansschen Inseln haben im Laufe der Jahre mancherlei Änderungen erfahren.

Langerhans selbst nahm eine Beziehung dieser Zellgruppen zum Nervensystem an, andere Autoren (Renaut, Mouret, Pognat) brachten sie in Zusammenhang mit dem Lymphsystem. Nach den Entdeckungen v. Merings und Minkowskys, die durch die Entfernung des Pankreas Diabetes mellitus erzeugten, wurde den Langerhansschen Inseln eine große Bedeutung für die Regelung des Kohlenhydratstoffwechsels zugeschrieben. Vielfach wurde in den Zellinseln der innersekretorische Anteil dieser Drüse vermutet und man brachte pathologische Veränderungen gerade der Inseln in pathogenetische Beziehung zum Diabetes mellitus. Von einzelnen Autoren wurden aber auch andere Ansichten vertreten: Sie wollten den Inseln keine selbständige Bedeutung zuschreiben und leugneten demgemäß, daß Inselerkrankungen ohne Schädigung des übrigen Pankreasgewebes zum Diabetes mellitus führen.

Wir können also heute die Meinungen über die Natur der Langerhansschen Inseln in drei Gruppen teilen. Die eine Gruppe, vertreten durch Sobolew, Sauerbeck, Diamare, Heiberg; insbesondere aber durch Weichselbaum¹⁷ und seine Schüler, hält daran fest, daß die Inseln selbständige Gebilde — organa sui generis — seien, während Karakascheff, Marchand, Benda, Guttmann, Herxheimer, Hertel und in neuerer Zeit auch v. Hansemann und Karl Koch die selbständige Natur der Langerhansschen Inseln leugnen und sie nur als eine besondere Erscheinungsform des sezernierenden Parenchyms auffassen.

Eine dritte Gruppe von Autoren, vertreten durch Laguesse und seine Schule, stellen zwar die Inseln als Träger der inneren Sekretion hin, behaupten aber, daß diese nur Stadien im Entwicklungskreislauf der Azini des Pankreas

¹⁾ Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden auszugsweise bereits in zwei Vorträgen, gehalten auf der 85. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien, September 1913, mitgeteilt.

seien („Balancement“-Theorie) und daß eine Umwandlung von Azini zu Inseln und Inseln zu Azini fortwährend nach Bedarf stattfindet.

Karakascheff¹ hält die Langerhansschen Inseln für unvollkommenes Reservematerial der sezernierenden Drüse. Nach seiner Meinung hat der Pankreasdiabetes eine Parenchymschädigung zur Grundlage. Kommt es beim Diabetes zu einem Schwinden der Inseln, so beruht dies darauf, daß sich die Inseln in sezernierendes Parenchym umwandeln.

Herxheimer⁷ leugnet zunächst das Bestehen einer echten, die Zellinseln ununterbrochen umgebenden Kapsel und folgert daraus, daß man diese unvollständige Hülle der Inseln nicht als Moment benutzen darf, um die Möglichkeit einer Verwandlung der beiden Zellarten ineinander zu verneinen. Auf Grund von Unterbindungsversuchen des Ductus Wirsungianus bei Hühnern kam er zu der Ansicht, die auch Dale schon ausgesprochen hat, daß die in späterer Zeit nach der Unterbindung noch vorhandenen Zellinseln ihr Dasein einer Umwandlung von Azinuszellen in Inseln verdanken: Teils vergrößern sich die bestehenden Inseln, teils kommt es auch zu einer Neubildung von Inseln, „man sieht ihr Entstehen aus dem Parenchym von dem Verschwinden an bis zu den typischen, aber stark vergrößerten Langerhansschen Inseln“.

v. Hansemann⁸ präzisiert seine Ansicht über die Langerhansschen Inseln dahin, „daß dieselben nichts anderes darstellen als Parenchym, das nicht sezerniert“ und nimmt mit Benda und Herxheimer Übergänge zwischen Inseln und Parenchym an.

Koch¹⁰ findet mitten in den Inseln Komplexe echter Azinuszellen, die völlig umschlossen sind von Inselparenchym. Am Rand der Inseln beobachtet er Übergänge zwischen den Balken der Inselzellen und den Tubuli. In der Umgebung der Inseln lassen die Tubuluszellen oft die Anordnung zu Drüsen vermissen und die Tubuluszellen nehmen allmählich den Charakter der Inselzellen an, so daß es zu fließenden Übergängen zwischen Parenchym und Inseln kommt. Ferner führt Koch als Beweis für die Umwandlung von Drüsenparenchym in Inselgewebe die Tatsache an, daß dort, wo Drüsenparenchym zugrunde geht, die Zahl der Inseln sich vergrößert, da aus den Parenchymzellen durch Schwinden der Pyroningranula Inselzellen entstehen. Koch hält die Langerhansschen Inseln für nicht sezernierendes, funktionsuntüchtiges Parenchym, sichere Übergänge zwischen Insel- und Tubuluszellen seien häufig, der entgegengesetzte Prozeß sei nicht auszuschließen, eine die Insel allseitig umschließende Kapsel existiere nicht.

Wenn wir uns nunmehr der kritischen Beurteilung all jener Momente zuwenden, die von den Gegnern der Inseltheorie als Argumente gegen die selbständige Natur der Inselzellen angeführt werden und aus denen sie folgern, daß die Zellinseln aus dem Parenchym entstehen oder umgekehrt die Inselzellen in Parenchym sich umwandeln, so glauben wir sagen zu dürfen, daß durch die Anwendung der Pappenheim-Unnaschen Färbung in einer allen anderen Färbungsverfahren überlegenen Weise ein genaueres Studium der Morphologie der Inseln ermöglicht ist; keine andere Färbung schien uns auch nur annähernd einen so scharfen Kontrast zwischen den beiden Anteilen der Bauchspeicheldrüsen zu liefern.

Bei unseren Untersuchungen verwendeten wir das Pankreas des Kaninchens. Die mit Methylgrün-Pyronin gefärbten Präparate wurden so vorbehandelt, wie wir es in einer früheren Arbeit¹¹ mitteilten und wir vermieden dadurch die starke Schrumpfung, die Koch durch die reine Alkoholfixierung erzielte. Gerade bei so leicht zu Trugschlüssen Anlaß gebenden Untersuchungen ist eine einwandfreie Technik wohl Hauptbedingung.

Gleich Koch fanden wir ziemlich oft in den Langerhansschen Inseln Gruppen von Azinuszellen rings von Inselzellen umschlossen. Aber stets gelang

es uns, an Serienschnitten den Zusammenhang dieser scheinbar versprengten Parenchymzellen mit dem übrigen Parenchym nachzuweisen (vgl. Fig. 1—4, Taf. I).

Wie v. H a n s e m a n n durch das Plattenmodellierverfahren nachwies, ist die Form der L a n g e r h a n s schen Inseln ganz unregelmäßig, häufig gelappt. Wenn nun ein in die Insel hineinragender Parenchymzapfen der Quere nach getroffen wird, so entstehen jene Bilder, die K o c h zu seinem Trugschluß verleiteten, den er leicht hätte vermeiden können, wenn er die „Parenchymzellinseln“ in den L a n g e r h a n s schen Inseln an der Hand von Serienschnitten verfolgt hätte.

Die am Rande der Inseln sich findenden „Übergänge“ zwischen den Zellen der L a n g e r h a n s schen Inseln und den Zellen der Tubuli, die K o c h beschreibt, erklären sich, wie wir uns wiederholt überzeugen konnten, leicht aus folgendem Umstand: Die Schnitte sind auch unter den günstigsten Verhältnissen bezüglich der Schnittdicke fast an keiner Stelle so beschaffen, daß sie gerade nur eine einzige Zellage enthalten, also etwa derart, daß die beiden den Schnitt begrenzenden Schnittebenen in ein und dieselbe Zelle fallen oder diese von der nächst höheren und nächst tieferen abtrennen; es kommt daher immer wieder zu Überlagerungen. Die Übergänge am Rand werden dadurch vorgetäuscht, daß die tiefer oder höher gelegene dunkelrot granulierte Parenchymzelle durch die hellere Inselzelle durchscheint resp. diese deckt, wie man sich leicht durch Drehen der Mikrometerschraube überzeugen kann. Wenn nach K o c h s Meinung Azinuszellen in der Umgebung der Inseln oft die Anordnung zu Drüsen vermissen lassen, so beruht dies darauf, daß an diesen Stellen die Tubuli tangential angeschnitten wurden, und man sieht überall, auch fern von den Inseln, Parenchymzellen, die diese scheinbare Unregelmäßigkeit der Anordnung aufweisen.

Die scheinbare Vermehrung der Inseln an Stellen, wo Parenchym geschwunden ist, läßt sich nicht als zwingender Beweis der Neubildung von Inseln auffassen, ihre Zahl erscheint wohl in erster Linie dadurch vermehrt, daß sie durch Schwinden des Parenchyms näher aneinander rücken, ebenso wie in einer Schrumpfniere die verödeten Glomeruli dicht beieinander liegen; die vorhandenen Inseln sintern gewissermaßen auf ein kleineres Areal zusammen und dadurch erscheint ihre Anzahl vergrößert. Wir konnten stets eine scharfe, unzweideutige Abgrenzung der Inseln von dem sezernierenden Parenchym beobachten; wir sahen nirgends Übergänge zwischen Inselzellen und Azinuszellen. Übereinstimmend mit den Befunden M a r s h a l l - F l i n t s¹² und W e i c h s e l b a u m s (vgl. Diskussion zu 7) konnten wir fast immer eine bindegewebige resp. fibrilläre Umscheidung der Inseln nachweisen. Natürlich sind nicht überall Bindegewebszellen sichtbar, und die feinen Bindegewebsfasern können, namentlich an Stellen, wo die Strukturen durch Schrumpfung beeinflusst sind, leicht übersehen werden. Schließlich kann die früher erwähnte Erscheinung der Überlagerung bewirken, daß die stark rot granulierten Parenchymzellen der nächst höheren oder tieferen Zellage die zarten und blaßgefärbten Bindegewebsfasern verdecken.

v. H a n s e m a n n führt als Stütze seiner Behauptungen die Tatsache an, daß die Inseln verschieden groß sind. Die Inseln sind sicher bedeutenden individuellen Schwankungen und ebenso solchen untereinander im selben Tier unterworfen, es sind aber beispielsweise auch die Follikel ein und derselben Schilddrüse untereinander nicht alle gleich groß.

Keine andere Drüse zeigt ein derart verschiedenes Aussehen ruhender und sezernierender Anteile. Und warum lassen sich inselähnliche Gebilde nicht in den anderen Speicheldrüsen etwa als sekretorische Phasen nachweisen?

Warum soll ferner ein unvollkommenes „Reservematerial“ (K a r a k a s c h e f f), warum sollen „rückgebildete, funktionsuntüchtige Parenchymteile“ (K o c h) eine so reichliche Gefäßversorgung besitzen, wie sie bekanntlich den L a n g e r h a n s s c h e n Inseln zukommt? Warum besitzt jene „besondere, wechselnde Form des Parenchyms“, als die v. H a n s e m a n n die Inseln bezeichnet, keine Verbindung mit den Ausführungsgängen? Während L e w a s c h e w und M a n k o w s k i die Möglichkeit der Injektion von den Ausführungsgängen aus behaupten, sahen K ü h n e und L e a, ebenso R o s s i nie bei ihren Injektionsversuchen Massen von den Ausführungsgängen in die Zellhaufen eindringen.

Es ließe sich auch noch vielleicht folgende Überlegung anstellen: Wenn man das Pankreas eines Hundes mit dem eines Nagers, z. B. eines Kaninchens, vergleicht, so erscheint das Pankreas des Kaninchens auch relativ bedeutend kleiner. Nun ist das Pankreas des Nagers besonders reich an großen, wohlstrukturierten Inseln, während die Inseln im Pankreas des Hundes viel unbedeutender erscheinen. Vielleicht hat folgender Erklärungsversuch Anspruch auf Wahrscheinlichkeit: Beim Karnivoren treten die Inseln gegenüber dem für die Verdauung so wichtigen Drüsenanteil zurück, während sie umgekehrt beim Nager gegenüber dem hier nur wenig in Anspruch genommenen Drüsenanteil hervortreten, da sie als selbständige, dem Kohlenhydratstoffwechsel vorstehende Organe bei dieser Tiergattung besonders in Anspruch genommen werden.

II.

Vielfach wurde auch die embryologische Forschung herangezogen, um die Frage nach der Genese der Inseln und ihrer Stellung zum äußersekretorischen Anteil des Pankreas zu lösen.

K a r a k a s c h e f f¹ fand gleich P e a r c e und K ü s t e r beim Neugeborenen zahlreiche Übergänge zwischen Inseln und sezernierendem Drüsenanteil.

Weiterhin² konnte er bei der Untersuchung der Bauchspeicheldrüse syphilitischer Föten die Entwicklung der Inseln aus den Drüsengängen nachweisen und zeigen, daß die peripher gelegenen Zellschleifen der Inseln eine Umwandlung in Drüsenazini eingehen.

L a g u e s s e³, der zu seinen Untersuchungen Schafembryonen verwendete, und H e l l y⁴, der Meerschweinchenembryonen untersuchte, bezeichnen als erste Anlage der L a n g e r h a n s s c h e n Inseln protoplasmareiche Zellen, besondere „cellules troubles“. Diese Zellen treten bereits zu einer Zeit auf, in der die Aushöhlung der Pankreasgänge noch nicht begonnen hat. Im Gegensatz zu L a g u e s s e kommt aber H e l l y zu dem Ergebnis, daß Übergänge zwischen Insel-

zellen und Parenchymzellen in keinem Stadium der Entwicklung und ebensowenig im reifen Zustand zu beobachten sind.

Weichselbaum und Kyrle⁵ zeigten an menschlichen Föten die Entwicklung der Langerhansschen Inseln aus den Ausführungsgängen, stimmten also darin den Ausführungen Karakascheffs bei, konnten aber „eine weitere Beobachtung dieses Autors, nämlich daß sich die Inseln sehr häufig in Drüsenzini umwandeln“, nicht bestätigen. Sie konnten zeigen, „daß zur Zeit, in welcher die Hauptmasse des Drüsenparenchyms entsteht, nicht in den Inseln, sondern in den Tubuli die meisten Mitosen vorhanden sind, was gegen die Auffassung, daß das Drüsenparenchym aus den Inseln entstehe, spricht.“

Nach Kyrle⁶ können die Inseln sich teils aus sich selbst, teils aus den Ausführungsgängen regenerieren, doch ist dieser Vorgang der bei weitem häufigere.

Wir unternahmen es nun, mit der Methylgrün-Pyroninfärbung die Verhältnisse bei menschlichen Embryonen an Serienschritten nachzuprüfen, da uns die sichere Unterscheidungsmöglichkeit zwischen Azinuszellen und Inselzellen eindeutige Resultate erhoffen ließ. Es standen uns zur Untersuchung sechs Embryonen, und zwar von 8 cm, zwei von 15 cm, 23 cm, 25 cm und 32 cm Länge zur Verfügung.

In dem Pankreas des 8 cm langen Fötus findet sich eine rote Granulierung eben erst andeutungsweise in den von Weichselbaum und Kyrle beschriebenen, knospenartig den Ausführungsgängen aufsitzenden Epithelverdickungen. Gebilde, die sich eindeutig als Inseln ansprechen ließen, konnten nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden.

Bei den Embryonen von 15 cm Länge ist der größere Anteil der Drüse zwar noch aus Tubuli gebildet, doch zeigen die kolbenartig den Enden der Gänge anliegenden Azinusgruppen bereits sehr deutliche rote Körnelung. Von ihnen heben sich scharf die noch nicht sehr zahlreichen blaßzelligen Inseln ab, die eindeutig ihre Entstehung und Abschnürung von den Epithelien der Ausführungsgänge erkennen lassen; sie zeigen bereits Gehalt an Kapillaren und Anordnung zu Schlingen, auch finden sich nicht selten Mitosen, die auf ein weiteres Wachstum der Inseln aus sich heraus deuten. Es lassen sich bereits die zwei von Weichselbaum und Kyrle beschriebenen Zellarten in den Inseln — ein zentraler, aus größeren blaßkernigen und ein peripher gelegener aus kleineren dunkelkernigen Zellen bestehender Anteil — unterscheiden.

Der Fötus von 23 cm zeigt vorgeschrittene Differenzierung des Parenchyms zu rot granulierten Azinusgruppen, während die Zahl der Tubuli mehr zurücktritt. Die ungranulierten Inseln liegen meist schon abgeschnürt, doch läßt sich an einzelnen noch deutlich der Zusammenhang mit den Ausführungsgängen nachweisen. Viele Inseln zeigen auch ausgeprägt Bindegewebskapseln. Analoge Verhältnisse bietet der Fötus von 25 cm. Beim Pankreas des 32 cm langen Embryo besteht die Hauptmasse der Drüse aus rotgefärbten Azini, von denen sich die meist isolierten Inseln scharf absetzen; diese sind jedoch noch regelmäßig in der Nähe der Ausführungsgänge gelegen und zeigen vereinzelt noch den Zusammenhang mit ihnen.

Fassen wir das Ergebnis dieser Untersuchung zusammen, so decken sich unsere Befunde vollkommen mit den von Weichselbaum und Kyrle erhobenen. Besonders sei aber darauf hingewiesen, daß wir nirgends Bilder von Umbildung rotgranulierter Azinuszellen sehen konnten und somit eine Entstehung der Inseln aus Parenchym ausschließen können (vgl. Fig. 5, Taf. I).

III.

Versuche, die innersekretorische Tätigkeit des Pankreas durch pharmakologische Agentien resp. durch die Ernährungsweise zu beeinflussen, wurden von zahlreichen Autoren an verschiedenen Versuchstieren vorgenommen und führten zu widersprechenden Deutungen.

Lewaschew¹³ wies nach, daß nach Pilokarpininjektion eine Vermehrung der Inseln auftrate. Jarotsky¹⁴ erzielte durch Kohlenhydratverfütterung Hyperplasie der Inseln. Ssobolew¹⁴ auf demselben Wege und durch Dextroseinjektion Verkleinerung der Inseln. Diamare¹⁴ wiederum fand bei Teleostiern auf Dextroseinjektionen keine Inselveränderungen. Marassini¹⁴ injizierte und verfütterte Dextrose bei Kaninchen und wies bei normalen Tieren Hypertrophie der Inseln nach, während er an Tieren, denen vorher der Ductus Wirsungianus unterbunden worden war, deren Größe herabgesetzt fand.

Herter und Wakeman¹⁵ konnten nach Adrenalinzufuhr Nekroseherde im Pankreas und Veränderungen in den Inseln zeigen. Lazarus¹⁵ beschreibt nach Phloridzin- und Adrenalininjektionen Hyperplasie der Inseln, während Tiberti¹⁵ bei dem gleichen Verfahren an Meer-schweinchen und Kaninchen normale histologische Bilder findet.

Falta, Newburgh und Nobel¹⁶ fanden, daß bei atropinbehandelten Tieren auf Adrenalininjektionen viel eher Glykosurie eintritt, als an normalen, während durch Pilokarpin der Eintritt einer Adrenalinglykosurie verzögert wird.

v. Hansemann⁸, der, wie früher erwähnt, die Inseln als Ruhestadien des sezernierenden Parenchyms auffaßt, gibt an, daß im nüchternen Zustand die Inseln groß und reichlich, dagegen während der Verdauung klein und an Zahl geringer seien. Auf einmalige Pilokarpininjektion würden die Inseln kleiner und spärlicher, auf Atropin größer und zahlreicher.

Else⁹ konnte die Ergebnisse v. Hansemanns nicht bestätigen. Nirgends beobachtete er einen Übergang von Parenchym- in Inselzellen, er fand „keinen Unterschied in Durchschnittswerten der Inseln bei den hungernden und bei den verdauenden Tieren und ebensowenig bei den mit Atropin gegenüber den mit Pilokarpin vorbehandelten“.

Wir unternahmen es Kaninchen chronisch mit Pilokarpin- und Atropininjektionen zu vergiften und untersuchten dann das Verhalten der Inseln.

Ein 2650 g schweres Kaninchen erhielt an aufeinanderfolgenden Tagen 25 Injektionen von je 0,001 g Piloc. hydrochlor., zwei andere kleinere Tiere (von 690 und von 720 g) wurden mit 25 Injektionen von je 0,002 g Pilocarp. hydrochlor. behandelt. Alle Tiere wurden in voller Verdauung getötet. In gleicher Versuchsanordnung erhielt ein 2650 g schweres Kaninchen 23 Injektionen von 0,0002 g Atrop. sulf. und zwei Tiere im Gewichte von 655 und 660 g 25 Injektionen von 0,0003 g Atrop. sulf. Die Untersuchung des Harnes auf Zucker mit Fehlings Reagens fiel durchwegs negativ aus.

Was zunächst die mit Pilokarpin behandelten Tiere anbelangt, so lehrte bereits ein kurzer Überblick an Serienschnitten, daß von einer Verminderung der Zahl der Inseln, wie v. Hansemann angibt, keine Rede sein kann. Wir verzichteten darauf, eine Zählung der Inseln im Vergleich zum normalen Pankreas vorzunehmen, da die normalerweise großen individuellen Schwankungen sowie die Unmöglichkeit, an identischen Partien des Pankreas zu zählen, derartige Berechnungen unverläßlich erscheinen lassen; doch können wir behaupten, daß sicher keine Verminderung in der Zahl der Inseln nachzuweisen war, die ja in höheren Graden auch ohne Zählung aufgefallen wäre. Um die Größe der Inseln zu bestimmen, nahmen wir bei den größeren mit Pilokarpin und Atropin behandelten Tieren sowie bei entsprechenden normalen Kontrolltieren an einer größeren Reihe von Serienschnitten Messungen nach demselben Prinzip vor, wie es Else⁹ in seiner Arbeit getan hat: Wir bestimmten, ohne die wirklichen Maße zu berücksichtigen, mit dem Zeisschen Okularmikrometer bei der Vergrößerung von Ob-

ektiv D und Okular 4 die größten Durchmesser der größten Inselquerschnitte und die darauf vertikal stehenden Durchmesser und multiplizierten diese gefundenen Werte miteinander, um in dem erhaltenen Produkte einen beiläufigen Vergleichsmaßstab für die Beurteilung der größten Inselquerschnitte zu erhalten. Wir lassen einen Teil der diesbezüglichen Tabellen folgen.

I. Normales Pankreas			
Schnitt Nr.	Gezählte Inseln	D × d	Produkt
1	6	1. 60 × 35	2100
		2. 35 × 20	700
		3. 50 × 30	1500
		4. 35 × 25	875
		5. 28 × 18	504
		6. 20 × 10	200
2	5	1. 30 × 25	750
		2. 40 × 25	1000
		3. 30 × 30	900
		4. 30 × 25	750
		5. 50 × 52	2600
3	7	1. 45 × 25	1125
		2. 50 × 30	1500
		3. 18 × 25	450
		4. 30 × 24	720
		5. 50 × 35	1750
		6. 40 × 20	800
		7. 20 × 20	400
4	5	1. 20 × 45	900
		2. 65 × 34	2100
		3. 40 × 50	2000
		4. 35 × 30	1050
		5. 30 × 30	900
5	3	1. 60 × 30	1800
		2. 20 × 30	600
		3. 50 × 40	2000
6	3	1. 50 × 30	1500
		2. 60 × 34	2040
		3. 45 × 30	1350
7	4	1. 50 × 22	1100
		2. 55 × 25	1475
		3. 30 × 40	1200
		4. 30 × 22	660
8	6	1. 50 × 20	1000
		2. 27 × 20	540
		3. 30 × 17	510
		4. 45 × 30	1350
		5. 45 × 25	1125
		6. 20 × 20	400
9	5	1. 37 × 45	1665
		2. 35 × 37	1295
		3. 55 × 30	1650
		4. 25 × 40	1000
		5. 25 × 30	750
10	4	1. 35 × 30	1050
		2. 40 × 55	2200
		3. 35 × 20	700
		4. 23 × 20	460

II. Pankreas nach Pilokarpinvergiftung			
Schnitt Nr.	Gezählte Inseln	D × d	Produkt
1	6	1. 35 × 40	1100
		2. 50 × 45	2250
		3. 70 × 30	2100
		4. 40 × 50	2000
		5. 45 × 35	1575
		6. 30 × 45	1350
2	6	1. 45 × 30	1350
		2. 30 × 40	1200
		3. 60 × 50	3000
		4. 50 × 40	2000
		5. 30 × 35	1050
		6. 40 × 20	800
3	7	1. 45 × 40	1800
		2. 45 × 40	1800
		3. 35 × 30	1050
		4. 60 × 50	3000
		5. 30 × 30	900
		6. 40 × 25	1000
		7. 40 × 30	1200
4	9	1. 50 × 50	2500
		2. 40 × 50	2000
		3. 35 × 40	1400
		4. 45 × 40	1800
		5. 50 × 35	1750
		6. 50 × 50	2500
		7. 30 × 45	1350
		8. 35 × 20	700
		9. 35 × 25	875
5	6	1. 30 × 35	1050
		2. 30 × 35	1050
		3. 25 × 50	1250
		4. 40 × 30	1200
		5. 20 × 35	700
		6. 35 × 40	1400
6	7	1. 38 × 55	2900
		2. 45 × 45	2025
		3. 30 × 35	1050
		4. 45 × 20	900
		5. 45 × 30	1350
		6. 30 × 25	750
		7. 40 × 40	1600
7	7	1. 40 × 50	2000
		2. 90 × 45	4050
		3. 50 × 50	2500
		4. 55 × 50	2750
		5. 35 × 50	1750
		6. 50 × 50	2500
		7. 40 × 50	2000
8	7	1. 40 × 15	700
		2. 45 × 50	2250
		3. 50 × 90	4500
		4. 55 × 50	2750
		5. 55 × 50	2750
		6. 35 × 40	1400
		7. 35 × 35	1225

Schnitt Nr.	Gezählte Inseln	D × d	Produkt
9	5	1. 50 × 50	2500
		2. 40 × 45	1800
		3. 40 × 30	1200
		4. 30 × 45	1350
		5. 20 × 20	400
10	7	1. 50 × 30	1500
		2. 30 × 52	1560
		3. 35 × 30	1050
		4. 40 × 50	2000
		5. 60 × 40	2400
		6. 40 × 65	2600
		7. 40 × 40	1600

Man ersieht daraus, daß bei den mit Pilokarpin behandelten Tieren anscheinend öfter höhere Werte der Inselquerschnitte auftreten (nach Atropinvergiftung finden sich dem normalen Pankreas annähernd gleiche Werte). Doch kann man den so gefundenen Zahlen keine allzu große Bedeutung beilegen, da ja einerseits die individuellen Schwankungen in der Größe der Inseln normalerweise bedeutende sind, andererseits die Gestalt der Inseln, die ja nicht kugelig, sondern oft gelappt ist, die angewandte Methode zu einer recht ungenauen machen.

Morphologisch ergab die Betrachtung der Bauchspeicheldrüsen bei den mit Pilokarpin behandelten Tieren folgendes:

Die Inseln erscheinen gegenüber denen im normalen Pankreas nicht wesentlich vergrößert, dagegen meist von rundlicher Gestalt, selten sieht man die Bilder des Hineinragens von Parenchymzapfen. Im Gegensatz zum Normalen fanden wir die Inseln der mit Pilokarpin behandelten Pankreasdrüsen äußerst zellreich, die Zellen selbst klein, dicht aneinander gedrängt, überwiegend von dunkelkernigem Typus, darunter vereinzelt Zellen mit sehr großen Kernen. Häufig waren die Zellen radiär um die stets stark gefüllten Kapillaren angeordnet. Es gelang uns nicht, Mitosen aufzufinden. Überall war die Abgrenzung vom Parenchym eine deutliche, nirgends konnten wir Übergänge zwischen Azinuszellen und Inselzellen nachweisen. Die Azinuszellen selbst erscheinen auffallend stark rot granuliert und zeigen nur spärliche Vakuolisierung, die Koch als Umbildung zu Zymogenkörnern auffaßt.

Im Gegensatz zu v. Hansmann können wir also eher das Bild einer Hyperfunktion der Langerhansschen Inseln feststellen, die ihren Ausdruck zwar nicht in einer Vermehrung oder Neubildung von Inseln, möglicherweise aber in einer lokalen Vermehrung der Inselemente findet. Von einem Schwinden der Inseln resp. deren Umwandlung zu Drüsenparenchym kann jedenfalls keine Rede sein (vgl. Fig. 6 u. 7, Taf. I).

Die Pankreasdrüsen der mit Atropin behandelten Tiere lassen Abweichungen von der Norm nicht mit Sicherheit erkennen.

IV.

Die Versuche der experimentellen Forschung, durch Unterbindung des Ductus Wirsungianus Aufschluß über Bau und Funktion der Langerhansschen Inseln zu erlangen, gehen auf Jahre zurück. Die Tatsache der oft-

maligen Wiederholung dieser Operationsmethode an den verschiedensten Tiergattungen beweist schon zu Genüge, daß die dabei gewonnenen Resultate keineswegs eindeutig und gleichlautend waren.

Vassale¹⁴ berichtet, daß nach Unterbindung des Ductus Wirsungianus das Parenchym schwinde, die Inseln dagegen bestehen bleiben. Walter Schulze¹⁹ verwendete zu seinen Untersuchungen eine größere Serie von Meerschweinchen, die er 3 Stunden bis 80 Tage post operationem tötete. Auch er beschreibt Schwund des azinösen Gewebes, bei vollkommenem Erhaltenbleiben der Inseln. v. Hanseman¹⁴ dagegen, der bei Hunden den Pankreaskörper teilweise abband, findet in den der Abbindungsstelle nächstgelegenen Teilen der Drüse Untergang des Parenchyms und der Inseln. In einer späteren Arbeit⁸ fand derselbe Autor nach Duktusunterbindung zwar auch Persistenz der Inseln bei Parenchymschwund, erklärt diese Tatsache aber aus der Umwandlung der Azini zu Inselgewebe. Zu ähnlichen Befunden kam auch Mankowsky²⁰ bei Meerschweinchen. Er band einen Teil des Pankreas zwischen zwei Ligaturen ab, eine Operation, die zu gleichmäßiger Atrophie von Parenchym und Inselgewebe führte. An einem großen Material von Kaninchen, Katzen und Hunden nahm Sobolew²¹ Unterbindungen des Ductus pancreaticus vor. Beim Kaninchen treten nach diesem Autor bereits vom dritten Tage an Zeichen der Atrophie der Azini auf, die trotz Regenerationsversuchen zum allmählichen Schwund dieser Gebilde führen; dagegen fand er nach vorübergehender, nur teilweiser Inseln schädigung noch nach 400 Tagen die Inseln erhalten. Neuerdings²² konnte er zeigen, daß auch bloße Durchschneidung des Ductus Wirsungianus zur Pankreasatrophie führt, und schließt daraus, daß noch andere Momente außer der Sekretstauung dafür maßgebend sein müssen. Wiederholte Unterbindungen des Ductus, wobei dieser immer wieder durchgängig wurde, erwiesen, daß Regeneration der Azini und Inseln teils von den restierenden entsprechenden Gewebeelementen, teils von den Ausführungsgängen aus einsetzte. Diese von den Ausführungsgängen gebildeten Inseln seien minderwertig und funktionieren mangelhaft, weshalb dann auch Diabetes aufträte. Laguesse¹⁴ unterband den Ductus bei Meerschweinchen und Kaninchen. Als Ergebnisse seiner Untersuchungen resultieren: Verödung der Azini, nur vorübergehende Inselnäsion. Gemeinsam mit Gontier de la Roche beschrieb er ferner Wucherung der kleinen Ausführungsgänge zu Pseudoazini. Glykosurie trat nicht auf. Nach Tiberti¹⁴, der an Kaninchen experimentierte, tritt erst Atrophie, dann unvollständige Regeneration der Azini auf. Die Inseln bleiben zwar erhalten, zeigen aber andere Merkmale, als normale Inseln. Bei zwei Kaninchen kam es nach mehr als 5 Monaten zur Glykosurie. Nach den Befunden einer späteren Arbeit¹⁴ — er unterband diesmal bei Hunden Teile des Pankreas — blieben Inseln und zymogenes Gewebe erhalten. E. Sauerbecks²³ Unterbindungen an Kaninchen ergaben allmähliches Zugrundegehen der Azini, Erhaltenbleiben der Inseln; doch kommt es dann auch zur Inseln schädigung, der entsprechend Glykosurie auftritt. Nach Pende¹⁴ atrophieren beim Kaninchen zuerst die Azini, später auch die Inseln. Zu ähnlichen Befunden kommt auch Tschassownikoff¹⁴. Die Größenabnahme und Gestaltsveränderung der Inseln beruht nach seiner Anschauung auf mechanischer Läsion durch wucherndes Bindegewebe. Marassini¹⁴ beschreibt nach 60 tägiger Unterbindung bei Kaninchen Spärlicher- und Kleinerwerden der Inseln. Visentini¹⁴, der an Hunden operierte, berichtet über Atrophie der Azini bei Persistenz der Inseln; nur einmal Auftreten leichter Glykosurie. Di Mare¹⁴ isolierte bei Fröschen das Pankreas vollständig. Es kam zum Schwund des Parenchyms, die Inseln blieben bestehen, Glykosurie kam nicht vor. Nach Kyrle⁶, der Hunde und Tauben zu seinen Studien verwendete, schwindet vornehmlich das Azinusgewebe, Regeneration der Inseln findet aus sich selbst und aus Ausführungsgängen statt. MacCallum²⁴ isolierte beim Hunde etwa ein Drittel des Pankreas und exstirpierte die normalen zwei Drittel nach 7 Monaten, wobei nur eine leichte, vorübergehende Glykosurie der Operation folgte. Die 20 Tage später vorgenommene Entfernung des abgebundenen Teiles war von schwerer Glykosurie gefolgt. Im abgebundenen atrophischen Drittel fanden sich Zellreste, deren Identität mit Langerhansschen Inseln als wahrscheinlich hingestellt wird.

Herxheimer⁷ berichtet über Unterbindungsversuche an Hühnern. Auch nach 2 Monaten kommt es zu keinem vollständigen Verschwinden des Parenchyms. Je mehr Zeit nach der Operation vergangen ist, desto größer und zahlreicher werden die Inseln, der diese umgebende Mantel wohl erhaltenen Parenchyms verschmälert sich hierbei, woraus der Schluß auf Umbildung von Azinus- zu Inselgewebe gezogen wird; dementsprechend werden fließende Übergänge zwischen beiden Gewebsarten beschrieben. Im Innern der Inseln, und zwar besonders der neugebildeten, kommt es auch zu Degenerationserscheinungen; Neubildung von Inseln aus indifferenten Ausführungsgängen konnte niemals festgestellt werden.

Nach U. Lombroso²⁵ kann beim Hunde nach Unterbindung des Ductus Wirsungianus Sklerose und Nekrose des Drüsenparenchyms und der Inseln ausbleiben oder nur teilweise eintreten. Es kommt dabei nicht zur Glykosurie. Bei Tauben, wo das Pankreas aus zwei ventralen und einem dorsalen Lappen besteht, ist die Unterbindung der beiden ventralen Anteile von Azinusatrophie gefolgt, während die Inseln erhalten bleiben, nur in einigen Fällen kam es zur allgemeinen Atrophie. In Gemeinschaft mit Sacerdoti an Kaninchen vorgenommene Versuche ergaben: Es atrophiert der größte Anteil der Azini, doch bleiben auch später noch schwer veränderte Azinusgruppen bestehen. Der Inselapparat wird in Zahl und Form geschädigt. Das gleiche Resultat hat auch die bloße Durchschneidung des Ductus pancreaticus.

Milne und Peters²⁶ unterbanden an Hunden, Katzen, Meerschweinchen und Kaninchen. Die histologische Untersuchung ergibt Schwund der Azini und der Inseln, es können aber einige Inseln bestehen bleiben, doch ist es oft schwierig, die Zugehörigkeit solcher Zellreste zu einer bestimmten Gewebsart zu bestimmen. Der größte Teil des erhaltenen Gewebes besteht aus atrophisch-azinösem Gewebe, das aber funktionell ausreicht, um Diabetes hintanzuhalten. M. B. Kirkbride²⁷ endlich, die nach 3 wöchentlicher Unterbindung die Bauchspeicheldrüsen von Meerschweinchen untersuchte, kam auf Grund der Laneschen Färbung zur Anschauung, daß die Inseln ungeschädigt bestehen bleiben, wenn das Parenchym bereits geschwunden ist.

Wenn man nun die zahlreichen Untersuchungen überblickt, so ist die Divergenz der Befunde ganz auffallend. Teils wird vom alleinigen Schwund der Azini und Bestehenbleiben der Inseln, teils vom Schwunde beider Elemente berichtet, wobei dann die Atrophie bald der einen, bald der anderen Gewebsart im Vordergrund steht. Es finden sich Angaben über fehlende, über rudimentäre, über ausreichende Regeneration des Parenchyms und der Inseln, ebenso Widersprüche in der Annahme des Ausgangspunktes der Regeneration des Inselgewebes sowie der Angaben über Auftreten von Glykosurie. Eine Erklärung dieser Divergenzen könnte man in verschiedenen Erwägungen finden: Erstens ist wohl die Tierspezies nicht gleichgültig, die zu den Unterbindungsversuchen verwendet wird. Je nachdem, ob die betreffende Tierart an Fleischnahrung oder an Kohlenhydratnahrung oder an beides gebunden ist, wird der eventuelle Ausfall der äußeren sowohl als auch der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse verschieden schwer empfunden werden und histologisch zu verschiedenen Bildern der Pankreasläsion führen. Für das Auftreten von Diabetes insbesondere ist bei Tiergattungen mit gemischter Nahrung ihre Zusammensetzung nicht ohne Bedeutung. Ferner scheint uns von größter Wichtigkeit jene Tatsache zu sein, auf die schon Milne und Peters hingewiesen haben: Die ungemein große Schwierigkeit, in einem atrophischen Pankreas von Zellresten auszusagen, um welche Gewebsart es sich eigentlich handelt. Je nachdem, ob der betreffende Autor Anhänger der Inseltheorie ist, oder nicht, wird es wohl oft zu einer rein individuellen Deutung von Gewebsresten als Paren-

chym-, Inselzellen oder Ausführungsgängen kommen; dafür scheinen auch die vielen Arbeiten beigegebenen Bilder zu sprechen. Und entsprechend dieser Deutung erklären sich dann auch die verschiedenen Angaben über Ausgangspunkt von Regeneration oder Umwandlung der L a n g e r h a n s sehen Inseln zu Azinusgewebe.

Da wir hoffen konnten, auf Grund der P a p p e n h e i m - U n n a s chen Färbung vielleicht zu leichter deutbaren Bildern zu gelangen, so nahmen wir an fünf Kaninchen Unterbindungen des Ductus Wirsungianus vor und untersuchten die Bauchspeicheldrüsen. Die Tiere wurden nach doppelter Ligatur und Durchschneidung des Ductus 5, 10, 17, 25 und 30 Tage post operationem getötet. Der Harn wurde regelmäßig auf Gehalt an Zucker mit F e h l i n g s Lösung untersucht.

Nach 5 tägiger Unterbindung zeigte sich makroskopisch nur eine bereits deutliche Stauung im Hauptausführungsgang, das übrige Pankreasgewebe schien in seiner Ausbreitung nicht verringert zu sein. Histologisch fand sich sehr starke Erweiterung des Hauptganges infolge von Sekretretention, weniger stark, aber immerhin deutlich war die Dilatation in den mittleren Ausführungsgängen erkennbar und auch die kleinsten Ausführungsgänge zeigten bereits Vergrößerung des Lumens. Hier sowie in den mittleren Ausführungsgängen war es zu oft pseudopapillären Wucherungen resp. Fältelungen des Gangepithels gekommen. Mitosen ließen sich, wenn auch nicht allzu reichlich, nachweisen. Das Azinusgewebe, dessen Läppchenstruktur noch dem normalen Bilde entsprach, zeigte nur an wenigen Stellen vollkommen intaktes Drüsengewebe. Meist war es bereits zu ausgeprägter Schädigung gekommen. Wir sahen Schwund der zentroazinären Zellen, Vakuolenbildung im Protoplasma der Azinuszellen, Verklumpung der roten Sekretgranula, die oft nur mehr in einer Hälfte der Zelle zu sehen waren, oft auch ringförmig gegen die Zellperipherie sich drängten. In anderen Zellen war die Rotgranulierung fast überhaupt geschwunden. Die Kerne zeigten häufig degenerative Veränderungen, Pyknose, Karyorrhexis. Nicht selten konnte man innerhalb des ganz blaß gefärbten Konturs des einstigen Kernes drei bis vier dunkel tingierte Chromatinkörper wahrnehmen. Die Dilatation der Ausführungsgänge setzte sich stellenweise auch bis in die Azini fort, wo es dann zur Abflachung der Zellen kommt. Regeneration des Parenchymgewebes konnten wir nicht nachweisen. Die L a n g e r h a n s sehen Inseln waren vollkommen ungeschädigt, scharf abgegrenzt, ließen nirgends Übergänge zu Azinusgewebe erkennen. Das interstitielle Bindegewebe war kaum vermehrt und wies nur geringgradige Rundzelleninfiltration auf. Der Harn des Tieres blieb konstant zuckerfrei.

An den versuchsälteren Tieren fanden sich makroskopisch nebst leichten Adhäsionen der Darmschlingen untereinander und mit der vorderen Bauchwand in zunehmendem Grade folgende Veränderungen: Schrumpfung des Parenchyms, zuletzt an Stelle des Pankreas eine Bindegewebsmasse, die immer mehr von Fett durchwachsen, in ihrer Mitte als derben runden Strang den durch Sekretstauung erweiterten Ductus pancreaticus einschließt.

Mikroskopisch sind 10 Tage nach der Unterbindung die Läppchen des Azinusgewebes durch mäßige Bindegewebsvermehrung einigermaßen auseinandergedrängt. Das Azinusgewebe zeigt deutliche Zeichen der Atrophie im Sinne der bereits früher beschriebenen Veränderungen. Die hier viel ausgeprägtere Stauungsdilatation der Ausführungsgänge hat überall auch die Azini entfaltet und führt zur Verschmächtigung und Verkleinerung der Drüsenzellen. Neben der Epithelwucherung der Ausführungsgänge findet man auch Mitosen in den degenerierenden Azini, die derart eine frustrierte Regenerationstendenz aufweisen. Das deutlich abgesetzte Inselgewebe ist durchwegs erhalten, die einzelnen Inseln sind aber teilweise bereits durch Bindegewebszüge zerteilt, ihre Zellen häufig gequollen und blaßkernig; oft auch sind die Inseln anscheinend klein und

atrophisch, liegen jedoch immer noch von reichlichem Parenchym umgeben, ohne Mitosen zu zeigen. Im Bindegewebe mäßige Rundzelleninfiltration. Auch hier trat kein Diabetes auf.

Am 17. Tage nach der Unterbindung ist die Zerteilung der Läppchen durch neugebildetes Bindegewebe sowie entzündliche Infiltration ausgeprägter, die Atrophie der Azinuszellen weiter vorgeschritten; diese nähern sich in ihrem Aussehen oft, wie schon S s o b o l e w anführt, mehr und mehr den Epithelien der Ausführungsgänge; sie sind fast überall klein, abgeflacht, ohne deutliche Rotgranulierung, oder mit wie eingedicktem, dunkelgefärbten Protoplasma. Die Lumina der Azini, deren zentroazinäre Zellen durchwegs geschwunden sind, sind häufig durch die fortgepflanzte Stauung in den Ausführungsgängen wie zystisch erweitert. Der Befund zahlreicher

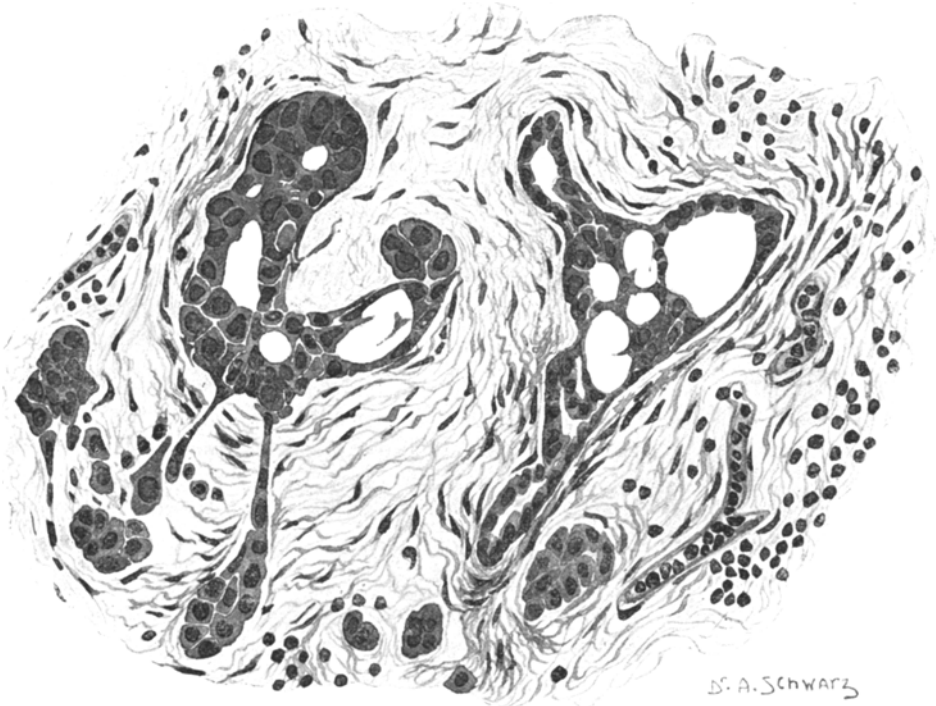


Fig. 8. Pankreas vom Kaninchen, 25 Tage nach Unterbindung des Ductus Wirsungianus. Hämalaun-Eosin. Zeiss D. Okul. 4. Neugebildete Inselfprossung aus Ausführungsgang, daneben zugrunde gehendes Azinuszgewebe.

Mitosen in den Azinusresten und kleinsten Ausführungsgängen weist auf beginnende Regeneration hin. Die Inseln sind zwar noch deutlich erkennbar, ihre Zahl ist aber stark vermindert, sie liegen stets inmitten des Azinuszgewebes und zeigen Verkleinerung und Atrophie der Zellen, hingegen konnten wir noch keine Regenerationserscheinungen in diesem Stadium nachweisen. Zu einem Diabetes kam es auch hier nicht.

Nach 25 tägiger Unterbindung zeigt sich in noch höherem Grade Atrophie des Azinuszgewebes, lebhaftere Wucherung in den Epithelien der kleinsten und mittleren Ausführungsgänge, ohne daß es dabei zur Bildung charakteristischen Azinuszgewebes käme. Vielmehr bleibt die Regeneration stets rudimentär und führt nur zur Sprossung unausgeprägter, kleiner, lumenhaltiger Schläuche. Dagegen fanden wir in diesem Stadium reichliche Neubildung von Inselgewebe, und zwar ging diese Regeneration, wie Mitosen beweisen, teils von den restierenden Inseln aus, teils aber handelte es sich um solide Aussprossung von Ausführungsgängen aus, ebenfalls mit zahlreichen

Kernteilungsfiguren: beides Formen der Regeneration, die schon von Kyrle beschrieben worden sind. Im reichlich gewucherten Bindegewebe sieht man an vielen Stellen, wo bereits das Parenchym zugrunde gegangen ist, isolierte Inseln oder solche durch einen Stiel mit den Ausführungsgängen im Zusammenhang stehend. Oft ist es schwierig, von einzelnen Zellgruppen auszusagen, ob es sich um atrophiertes Azinusgewebe oder Inselzellreste handelt, denn einerseits nehmen die Ausführungsgänge die Rotfärbung der Epithelien an und dementsprechend sind auch die aus ihnen hervorgehenden neugebildeten Inseln teilweise rotgefärbt, oft nur an der Zellperipherie, niemals in der

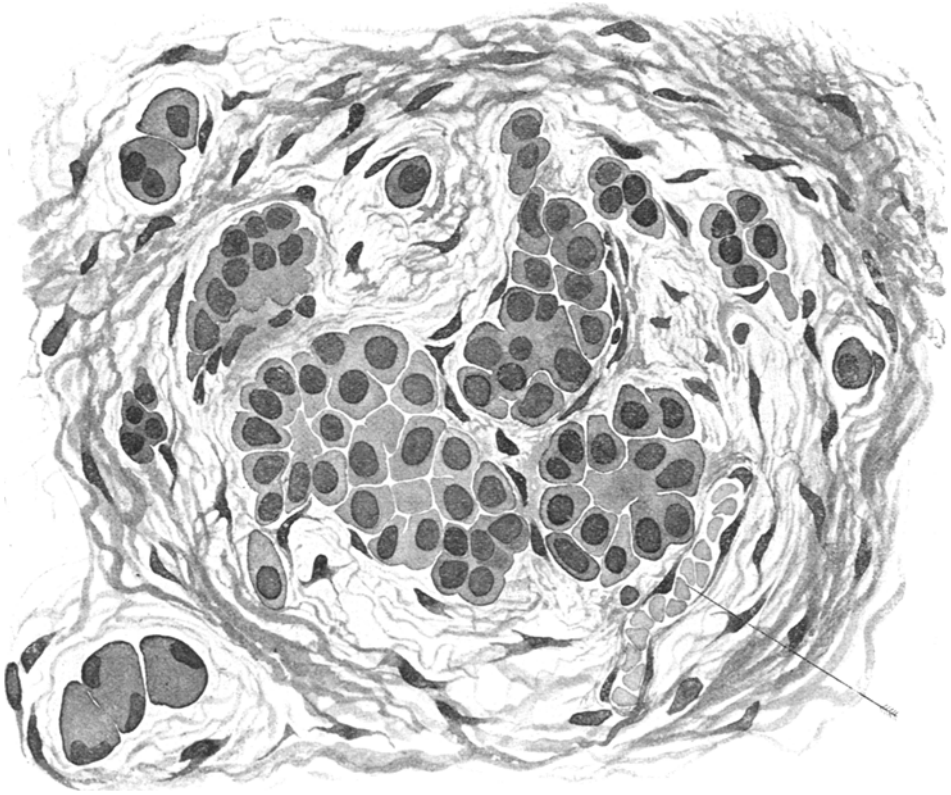


Fig. 10. Pankreas vom Kaninchen 30 Tage nach Unterbindung des Ductus Wirsungianus. Hämalaun-Eosin. Zeiss Imm. $\frac{1}{12}$, Okul. 4. Neugebildete Insel im Zugrundegehen, zerstreut durch Bindegewebszüge.

charakteristischen Weise normaler Azinuszellen; andererseits verlieren die degenerierenden Azinuszellen zum Teile ihre Rotfärbung und lassen dann eine sichere Unterscheidung von Inselresten kaum zu. Das neugebildete Inselgewebe scheint aber funktionell normalen Inseln nachzustehen, denn es kommt teilweise zu einem Untergang dieser regenerierten Inseln.

Besonders deutlich zeigt sich dies nach 30 tägiger Unterbindung, wo man in einem Grundgewebe von mit Fett durchsetztem Bindegewebe, reichlich Neubildung von Inseln und daneben zugrunde gehende, vom Bindegewebe zerschnürte Inselgruppen sehen kann. Die Azini sind in diesem Stadium größtenteils geschwunden, Reste von ihnen präsentieren sich als meist ganz uncharakteristische Zellgruppen. Die Wucherung der Ausführungsgangsepithelien erreicht ihr höchstes Ausmaß und zeigt bis in den Hauptgang zahlreiche Mitosen und oft pseudopapilläre Exkreszenzen

und Faltungen des Gangepithels, sowie zystische Erweiterungen. Auch die Rundzelleninfiltration ist hier in höherem Grade ausgeprägt, als bei den früher beschriebenen Präparaten. Während der Harn auch nach 25 tägiger Unterbindung zuckerfrei blieb, bekam das fünfte Tier in den letzten Lebenstagen einen starken Diabetes.

* * *

Wenn wir die Ergebnisse unserer Unterbindungsversuche zusammenfassen, so scheint der Ablauf der Veränderungen im Pankreas sich folgendermaßen zu gestalten (vgl. hierzu Fig. 8—10, Taf. I): Die Azini gehen bereits frühzeitig zugrunde, Regenerationsversuche, die teils aus sich selbst heraus, teils aus Ausführungsgängen erfolgen, führen niemals zur Bildung eines vollwertigen, normal gestalteten Parenchyms und es schwindet das azinöse Gewebe allmählich bis auf uncharakteristische Reste. Später erst tritt auch teilweise Atrophie der Inseln ein, diese regenerieren lebhaft, teils aus Inselresten, teils aus Ausführungsgängen, niemals aus Azinusgewebe; im ganzen erfolgt die Neubildung analog der embryonalen Genese dieser Gebilde. Diese neu entstandenen Inseln sind aber offenbar größtenteils minderwertig und gehen abermals teilweise zugrunde und dann tritt auch Diabetes auf; im ganzen also Befunde, die in ähnlicher Weise schon *Sauerbeck* und *Ssobolew* erhoben haben. Da sich die Sekretstauung in den dilatierten und wuchernden Ausführungsgängen nicht bis in die Inseln fortsetzen kann, ist die Ursache der relativ spät einsetzenden Inselatrophie eigentlich schwer zu ermitteln. Man müßte entweder der Ansicht *Ssobolews* beipflichten, der nachweisen konnte, daß auch bloße Durchschneidung des Ductus Wirsungianus bei freiem Abfluß in die Bauchhöhle zur Pankreasatrophie führt und daraus folgert, daß außer der Sekretstauung noch andere Einflüsse dafür von Bedeutung sein müßten. Oder es läge schließlich auch der Gedanke nahe, daß bei längerer Dauer einer Unterbindung Anteile des zurückgehaltenen Sekretes auch in das umgebende Gewebe eindringen und dort zu einer sekundären Schädigung der Inseln führen könnten. In diesem Sinne ließe sich auch die Tatsache der immer mehr zunehmenden Rundzelleninfiltration als Ausdruck einer toxisch-entzündlichen Reaktion bewerten. Wenn auch die Methylgrün-Pyroninfärbung in diesen Versuchen bei späten Stadien nicht ganz den gehegten Erwartungen in bezug auf sichere Differenzierung zwischen atrophischen Zellarten entsprach, so war es doch möglich, auch hier mit Sicherheit nachzuweisen, daß eine Umbildung von Azinus- zu Inselgewebe nicht stattfindet, und wir gelangen auch diesmal zu dem Schluß, an der Autonomie der Inseln festhalten zu müssen.

Literatur.

1. Karakascheff, Verh. d. D. Path. Ges. 1904. — 2. Derselbe, D. Arch. f. klin. Med. Bd. 87, 1906. — 3. Laguesse, Journ. de l'anat. et de la physiol., tome 30, 31, 32. — 4. Derselbe, Verh. d. anat. Ges. XI (1897). — 4a. Helly, Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 67, 1905. — 5. Weichselbaum und Kyrle, Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 74, 1909. — 6. Kyrle, Ibidem Bd. 72, 1908. — 7. Herxheimer, Verh. d. D. Path. Ges. 1909. — 8. v. Hansemann, Berl. klin. Wschr. 1902, S. 927. — 9. Else, Wien. klin. Wschr. Bd. 26, Nr. 28. — 10. Koch, Virch. Arch. 1913, Bd. 211,

S. 321. — 11. Verfasser, Ibidem 1912, Bd. 210, S. 419. — 12. Marshall-Flint, Arch. f. Anat. H. 2—4, 1903. — 13. Lewaschew, Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 86, 1886. — 14. Jarotsky, 1899; Ssobolew, 1902; Diamare, 1905; Marassini, 1906—7; Vasalle; v. Hansemann, 1905; Laguesse, 1902; Laguesse und Gontier de la Roche; Tiberti, 1902, 1908; Pende, 1905; Tschassownikoff, 1906; Marassini, 1907; Visentini, 1907; Diamare, 1908, zitiert nach Lombroso, Ergebnisse der Physiologie 9. Jahrg. 1910. — 15. Herter und Wakeman, Lazarus, Tiberti, zitiert nach Biedl, Innere Sekretion 1913. — 16. Falta, Newburgh und Nobel, Ztschr. f. klin. Med. Bd. 72, 1911. — 17. Weichselbaum, Sitzungsbericht der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften 1910. — 18. Biedl, Innere Sekretion 1913. — 19. Walter Schulze, Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 56, 1900, S. 491. — 20. A. Mankowsky, Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 59, 1902, S. 286. — 21. Ssobolew, Virch. Arch. Bd. 168, 1902, S. 91. — 22. Derselbe, Ztbl. f. path. Anat. 1912, S. 907. — 23. E. Sauerbeck, Verh. d. D. Path. Ges. 1904, S. 217. — 23 a. Derselbe, Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. 1902, II. Abt. — 24. Mac Callum, Bull Johns Hopkins Hospital 1909, vol. XX, p. 265. — 25. Lombroso, Ergebn. d. Physiol. Bd. 9, 1910. — 26. Milne und Peters, Journ. of med. research. vol. 26, no. 3, 1912. — 27. M. B. Kirkbride, Journ. of Experimental Medicine vol. XV, no. 1, 1912. — 28. F. Albrecht, Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. 1911, II. Abt.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

- Fig. 1—4. Methylgrün-Pyronin. Zeiss Imm. $\frac{1}{12}$, Okul. 2. Normales Pankreas des Kaninchens. Es läßt sich in der Serie der Zusammenhang scheinbar in die Inselmitte versprengter Azinuskomplexe mit dem umgebenden Parenchym konstatieren.
- Fig. 5. Methylgrün-Pyronin. Zeiss Imm. $\frac{1}{12}$, Okul. 4. Pankreas von 25 cm langem menschlichen Embryo. Insel, dem Ausführungsgang aufsitzend.
- Fig. 6. Langerhanssche Insel im normalen Kaninchenpankreas. Zeiß Imm. $\frac{1}{12}$, Okul. 4. Methylgrün - Pyronin.
- Fig. 7. Langerhanssche Insel bei chronischer Pilocarpinvergiftung. Zeiß Imm. $\frac{1}{12}$, Okul. 4. Beschreibung im Text. Methylgrün-Pyronin.
- Fig. 9. Aus demselben Präparat wie Fig. 8. Methylgrün-Pyronin. Zeiss Imm. $\frac{1}{12}$, Okul. 4. Bildung einer Insel aus Ausführungsgang mit Mitose.

III.

Ein Adenom aus Inselzellen im Pankreas eines Nicht-diabetikers (nebst Entgegnung auf die Ausführungen der Herren Loewenfeld und Jaffé auf der 85. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Wien)¹⁾.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. Karl Koch,

Assistenten am Institut.

(Hierzu 3 Textfiguren.)

Tumorartige Vergrößerungen der Langerhansschen Inseln sind in neuerer Zeit mehrfach beschrieben worden. Sie sind sowohl in Bauchspeicheldrüsen

¹⁾ Siehe vorstehende Abhandlung.



A. Schwartz gen