

Das Inselgewebe bei einem neugeborenen Kinde einer zuckerkranken Mutter.

Von

K. A. Heiberg, Kopenhagen.

(*Ein gegangen am 12. August 1932.*)

Die Bauchspeicheldrüse entstammt einem Kinde einer seit 1927 diabetischen Mutter, die Februar 1928 ein totgeborenes Kind gehabt hatte, das besonders kräftig entwickelt gewesen sein und $4\frac{1}{2}$ kg gewogen haben soll. Es handelt sich bei der Mutter um eine schwere Zuckerkrankheit, die dauernd täglich 40—60 Insulineinheiten erfordert. Seit November 1930 war die Mutter schwanger. Wegen der evtl. erforderlichen Unterbrechung der Schwangerschaft war sie in die innere Klinik der Universität *Breslau* zur Beobachtung gekommen; ihrem dringenden Wunsche das Kind auszutragen, wurde in Übereinstimmung mit der Universitäts-Frauenklinik in *Breslau* nachgegeben.

Am 5. 6. 1931 war Patientin erneut aufgenommen worden. Trotz eingehaltener Diät hatte sich die Krankheit verschlimmert und war, wie die klinische Beobachtung feststellen ließ, noch schwerer geworden.

Am 20. 6. wurde sie, *etwa gegen Ende des 8. Schwangerschaftsmonats*, von einem 3,65 kg schweren Kinde entbunden. Die Geburt verlief glatt; es war besonders viel Fruchtwasser vorhanden gewesen.

Bei Beobachtung des Kohlehydratstoffwechsels von Mutter und Kind wurden beim Kind sehr niedrige Blutzuckerwerte festgestellt. Bei der Geburt betrug der Blutzucker 88 mg-%, sank dann auf 70 mg-%, ging dann nach Traubenzuckereinspritzungen vorübergehend in die Höhe und dann wieder auf Werte hinunter, die zwischen 60 und 70 mg-% lagen. Am 2. Tage nach der Geburt starb das Kind.

Der Diabetes der Mutter besserte sich bald nach der Geburt sehr deutlich unter starker Toleranzsteigerung.

Das Material wurde mir gütigst von den Professoren *Stepp* und *Nothmann* zur Verfügung gestellt.

Fragt man, ob histologische Anzeichen für eine Hyperfunktion der Pankreasinseln vorlagen, so muß man bedenken, daß die *Anzahl* der Inseln schon in den letzten Fetalmonaten sehr groß ist. So fand *Nakamura* (1924) im 7., 8., 9. Schwangerschaftsmonat — in je einem Fall — 452, 456, 372 (pro 50 qmm), während die durchschnittliche Inselzahl

während der drei ersten Lebensmonate 457 war (letztere Zahl fußt auf 72 Zählungen von 24 Fällen; die Mittelzahl von der Cauda war 571). *Seyfarth* (1920) hat vom Ende der Schwangerschaft noch mehr und noch höhere Zahlen als *Nakamura* (von dem Schwanz der Bauchspeicheldrüse liegen sie zwischen 493 und 596), während 5 Zählungen von dem Schwanz Neugeborener zwischen 490 und 581 liegen.

Die Zahlen gingen bei unserem Falle nicht über die Norm (nach *Seyfarth* und nach *Nakamura*) hinaus, erreichten aber auch deren höchste Werte nicht (5 Zählungen). Andererseits ist nicht zu leugnen, daß sich mir bei früheren und neuen Vergleichsfällen von Neugeborenen etwas niedrigere Zahlen als die angeführten ergaben. Die Art, wie man die Interstitien bewertet, in welcher Ausdehnung sie mitgerechnet wurden, kann bei den Zählungen jedoch eine große Rolle spielen, was die Sache vielleicht erklärt; doch habe ich übrigens selbst bei Kindern in den ersten Lebensjahren ganz ähnliche Werte wie die genannten Forscher gefunden¹.

Ich möchte jedoch behaupten, daß das Kind vielleicht *trotzdem*, im Verhältnis zur Altersstufe seiner Entwicklung, hohe Zahlen zeigte, und daß also nicht nur die vermehrte Größe des ganzen Organs und die der einzelnen Inseln mit in Betracht gezogen werden sollte.

Daß das *Inselvolumen* vermehrt ist, ergibt sich jedoch unumstößlich auf folgenden beiden Wegen:

1. Der *Größe des Organs*: 5 g (6 cm lang, 3 cm breit und 1 cm hoch), während sich ein ähnliches Gewicht in *Nakamuras* Material erst nach $1\frac{1}{2}$ Monat findet, und in den ersten Lebenstagen ist bei Ausgetragenen das Gewicht nur 1,4—1,5 g! Natürlich muß man zu einem Schluß auf das Inselvolumen gleichzeitig das mikroskopische Bild berücksichtigen.

Da die Drüse aber dreimal so schwer war als das Pankreas des Neugeborenen einer gesunden Mutter, so muß man annehmen, daß auch die Zahl der Zellinseln bei ihr um etwa das Dreifache vermehrt war.

2. *Messungen*: *Seyfarth* gibt den durchschnittlichen Inseldurchmesser bei älteren Feten und Neugeborenen mit (70—)80 μ an. Verfasser selbst hat 1911² gezeigt, daß die Größenverhältnisse der einzelnen Inseln bei normalen Kindern denen der Erwachsenen ähneln, und berechnet, daß nach den Kriterien des Fehlgesetzes kein Grund zu der Annahme besteht, daß die durchschnittliche Größe von den Maßen bei diesen abweicht. Bei Erwachsenen ergaben 26 Reihen (von je 50 Maßen) zusammen eine Mittelzahl von 121 μ mit einem mittleren Fehler von 23. Dagegen sieht man bei dem neugeborenen Kind unserer Diabetikerin *Langerhans*-sche Inseln von beträchtlichem Ausmaße; bei einem Vergleich mit Nr. 2 in der Tabelle wird sich das ergeben.

¹ Die Zählungen wurden mit Leitz 0 + 4 ausgeführt; einige zum Vergleich bei Ok. 0 + Obj. 3 (also kleinere Gesichtsfeldzahlen); bei diesen letzten Zählungen war es nicht ohne Interesse, wieder festzustellen, wieviel weniger Pankreasinseln man dabei zu zählen bekommt.

² *Heiberg, K. A.*: Z. exper. Path. u. Ther. 8 (1911).

Von der Bedeutung dieser Größenverschiebungen überzeugt man sich vielleicht am leichtesten mittels des Zeichenapparates, wenn man die Umrisse der Pankreasinseln von normalen und von einem Fall wie dem mitgeteilten abzeichnet. Nimmt man nun von jedem Fall den längsten und kürzesten Durchmesser einiger Inseln und berechnet den mittleren Radius, so bekommt man in unserem Fall z. B. 12, 11 und 10 mm, bei gleichaltrigen normalen Vergleichsfällen dagegen z. B. 7, 6, 5 und 4 mm. Nimmt man nur die 10 und 5 mm zum Ausgangspunkt, bekommt man ein Volumen, das 8mal größer ist; und diese fallen ungefähr mit einigen Durchschnittsmaßen in der Tabelle — wie $210\text{ }\mu$ und $118\text{ }\mu$ — zusammen.

Mitteilungen über hypertrophische Inseln und hyperplastisches Inselgewebe unter etwas ähnlichen Verhältnissen, wie hier sind bereits von *Dubreuil* und *Anderodiás* (bei denen die Zahl der Inseln als nicht vermehrt angegeben wird) und von *Gray* und *Feebley* gemacht worden. *Messungen* liegen jedoch nur wenig vor. Die letztgenannten Forscher finden bei *Zählungen* 184 Inseln (pro 50 qmm), und 64 bei Normalen. Also eine Vermehrung.

Der Längendurchmesser war bei 50 wahllos herausgegriffenen Inseldurchschnitten des Pankreas folgender:

Tabelle über Längendurchmesser von 50 Inseln.

Normale		75 μ und dar- unter	76 bis 125 μ	126 bis 175 μ	176 bis 225 μ	226 bis 275 μ	276 bis 325 μ	326 bis 375 μ	über 375 μ	Durch- schnitt μ
Nr. 1. Neugeborenes	Lienaler Teil	6	13	15	9	6	—	1	—	137
Nr. 2. 6—8 Wochen zu früh geborenes Kind	Lienaler Teil	12	26	4	4	2	2	—	—	118
	Duodenaler Teil	10	22	17	1	—	—	—	—	115
Nr. 3. 6. Monat	Lienaler Teil	11	20	17	2	—	—	—	—	119
Nr. 4. 7. Monat	Lienaler Teil	10	26	13	1	—	—	—	—	110
Kind einer diabetischen Mutter. (Alter: Ende des 8. Monats)	Lienaler Teil	2	13	9	10	12	3	1	—	180
	Mitte	1	10	16	8	6	5	2	2	195
	Duodenaler Teil	3	20	16	4	5	1	1	—	150
Von Erwachsenen auf Grundlage von 1300 Messungen		4	14	11	5	3	4	4	5	210
		12	18	12	5	2	1	—	—	121

In diesem Zusammenhang dürften jetzt auch, ein Vierteljahrhundert nach meiner ersten Pankreasarbeit im Anatomischen Anzeiger 1906, einige kurze Bemerkungen zur Diabetesfrage angebracht sein: Besonders für die gefährlichste und insofern wichtigste Form dieser Krankheit war nach 1889 ein ganzes Menschenalter lang klar, daß man sich nicht

an die Fachphysiologen halten dürfte, wenn man hier zu neuen Fortschritten im Verständnis gelangen wolle, wo doch die pathologisch-anatomische Forschung (ohne daß die Physiologen das vorläufig merkten) nach und nach eine Seite der Frage klärte.

Bei der Gruppe von Fällen, wo man früher trotz des Ernstes der Krankheit die mikroskopische Untersuchung der Bauchspeicheldrüse als völlig ergebnislos ansah, kann weiter noch behauptet werden, daß in einzelnen Fällen die Pankreasinseln auch wirklich normal waren.

Demgegenüber muß jedoch betont werden, daß die Zählungen entweder unterlassen worden waren, oder daß die ¹ erneut betonten verschiedenen Verhältnisse keine genügende Berücksichtigung gefunden hatten: So bedingt die teilweise Unkenntlichkeit der Protoplasmadegeneration bei der zu den Zählungen benutzten Vergrößerung eine nicht unbeträchtliche Fehlerquelle. Der Defekt ist mit anderen Worten noch größer als die Zählung glauben läßt, da man annehmen darf, daß zahlreiche Inseln in Wirklichkeit funktionsuntüchtig sind.

Ferner: Ist die Bauchspeicheldrüse an sich schon verkleinert oder sehr klein, und ist in diesem Rest auch noch die Zahl der Inseln deutlich herabgesetzt, so muß man diese beiden Komponenten berücksichtigen, um die Gesamtzahl der vorhandenen *Langerhansschen* Inseln zu der Gesamtzahl in Vergleich setzen zu können, die eine normale Bauchspeicheldrüse enthält.

Man *braucht* indessen nach diesen beiden Umständen gar nicht zu suchen. Die Entscheidung ist auch so möglich. Ich habe auf diese Verhältnisse (vgl. die Pankreaskrankheiten 1914, S. 254—255) ausführlich aufmerksam gemacht, wie überhaupt dieser ganze Gegenstand ganz anders durchgearbeitet und aufgehellt ist, wie man nach einigen Verfassern annehmen sollte.

Kraus' an sich nicht allzu große Zurückhaltung ist gleichwohl nicht genügend begründet, da er sich besonders auf Fälle stützt, die Bindegewebe in der Drüse enthielten, und solche Fälle lassen sich nicht ohne weiteres mit den anderen vergleichen. Die Abhandlung ² ist in Wirklichkeit nur eine Bestätigung meiner Anschauungen, nur muß man sich die normalen Zahlen vor Augen halten. Dasselbe gilt von *Nakamura* ³, der auch keine Vorbehalte macht.

Gegen *Kraus'* Darstellung ⁴ ist einzuwenden, daß es unverständlich ist, daß es sich um eine Überschätzung der diagnostischen Bedeutung des Inseldefekts sollte handeln können, daß *zuviel* aus dieser Frage gemacht sein sollte, wenn das Verständnis dieses Defekts unumgänglich *sowohl* für die Auffassung dessen ist, was vorgegangen ist, als auch dessen,

¹ Münch. med. Wschr. 1922, Nr 20, 731.

² *Kraus*: Virchows Arch. 247 (1923).

³ *Nakamura*: Virchows Arch. 254 (1924).

⁴ *Kraus* in Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 5, 2. T. 1929.

was *jetzt* vorliegt. Und es handelt sich ja hier außerdem um etwas, was bisher noch nicht allgemein erkannt ist. — Daß man auf diese Verhältnisse daher immer von neuem wieder hinweist, scheint erklärlich.

Ein allgemeines Verständnis dieser Fragen hätte sich unleugbar schon vor vielen Jahren durchgesetzt, wenn vorliegende Zahlen besser gelesen und mehr berücksichtigt worden wären. Als ein nicht gerade tiefgehendes Eindringen in den Gegenstand und Verständnis für ihn kann erwähnt werden, daß ein Autor z. B. noch 1931 schreibt: Enumeration, however, is generally agreed to be difficult and of little value¹.

Ein meßbares Defizit, dessen Vorhandensein trotzdem noch nicht allgemein verstanden, und dessen Ursache und ganzes Entstehungszeitmaß noch unerforscht ist, und das in seiner Ausdehnung, der Heftigkeit, des Grads einer gefürchteten Krankheit genau entspricht, ist ja wohl noch immer der Mühe wert, nach Menge und Art in Betracht gezogen zu werden²! Würde das nicht geschehen, würde alle Forschung auf nichts anderes hinauslaufen als auf den theoretisch so gefürchteten, aber praktisch nicht ganz unbekannten „Austausch der Steine beim Brettspiel“ — und auf nichts anderes!

Schrifttum.

Dubreuil u. Anderodiás: C. r. Soc. Biol. Paris 83, 1490 (1920). — *Gray-Feemster*: Arch. of Path. 1926 I. — *Heiberg, K. A.*: Bugspytirketlen. København. 1911, S. 26 u. 46; Erg. Anat. 19 II, 991 u. 995 (1911); Z. exper. Path. u. Ther. 8 (1911); Arch. Kinderheilk. 56, 403 (1911); 65, 388. — Die Krankheiten des Pankreas. Wiesbaden 1914, S. 280—282. — Münch. med. Wschr. 1922, Nr 20, 731—733. — Diabetes mellitus. München 1927, S. 8—9. — Diabetes. Kopenhagen 1930. (Deutsch, 15 Seiten. Im Abschnitt über die Ursachen der Degeneration wird auf die Analogie mit Avitaminose-krankheiten hingewiesen.) — *Kraus*: Virchows Arch. 1923, 247. — Handbuch der pathologischen Anatomie (*Henke-Lubarsch*), Bd. 5, 2. Teil. 1929. — *Lawrence*: Foetal insulin. Quart. J. Med. 22, 191 (1929). — *Lawrence u. McCance*: Infantil Diabetes. Arch. Dis. Childh. 6, 343 (1931). — *Nakamura*: Virchows Arch. 1924, 253. — *Nothmann u. Hermstein*: Diabetes und Gravidität. Arch. Gynäk. 130 (1932). — *Seyfarth*: Die Langerhanschen Inseln. Jena 1920. — *Weichselbaum u. Kyrie*: Arch. mikrosk. Anat. 77 (1909).

¹ Angeführt bei *Lawrence* und *McCance*.

² Sein äußerstes Gegenstück ist das Pankreasbild bei den Exzessivfetten — in deren klinischen Endstadien ist der Diabetes ein wohlbekannter und häufiger Bestandteil.