

(Aus dem Pathologischen Institut der Friedrich Schiller-Universität Jena  
[Direktor: Prof. Dr. *Werner Gerlach*,  
Stellvertretender Leiter: Doz. Dr. *E. Schairer*].)

## Der Einfluß von Hypophysenvorderlappenextrakten und Colchicin auf die Langerhansschen Inseln des Pankreas.

Beitrag zur Frage des „pankreatropen Hormons“.

Von  
H. Güthert.

Mit 4 Abbildungen im Text und 12 Tabellen.

(Eingegangen am 19. September 1940.)

Nachdem der Einfluß des gonadotropen Hormons der Hypophyse auf die Keimdrüsen und des thyreotropen Hormons auf die Schilddrüse bekannt und auch in Einzelheiten der Wirkung genau erforscht war, lag es nahe, Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Pankreasinseln anzunehmen, zumal *Wilder*<sup>38</sup> mit dem Krankheitsbild der Spontanhypoglykämie auf derartige am Krankenbett erkannte Beziehungen bereits hingewiesen hatte. Hyperglykämien sind von *Houssay*<sup>25</sup> und Mitarbeitern und von *Lucke*<sup>27</sup> experimentell an Hunden durch Gaben von HVL-Extrakt erzeugt worden, wobei *Lucke* diesen spezifisch auf den Kohlehydratstoffwechsel gerichteten Stoff als Antagonist des Insulins auffaßt und deshalb als kontrainsuläres Hormon des Hypophysenvorderlappens bezeichnet hat. *Lucke* hat nachgewiesen, daß dieser Wirkstoff nicht identisch ist mit dem von *Anselmino* und *Hoffmann* gefundenen Fettstoffwechselhormon und daß er in seiner Wirkung nicht an die Schilddrüse gebunden ist. Dagegen glaubt *Lucke* an Beziehungen zwischen Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens und seinem kontrainsulären Wirkstoff. Schon vor diesen ersten Nachweisen innerer Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Pankreas hatten Amerikaner nach zum Teil langdauernder Behandlung mit Vorderlappenextrakten Hyperglykämien und Glykosurien experimentell erzeugt (*Evans, Meier, Simpson* und *Reicher*<sup>12</sup>, *Regan* und *Barnes*<sup>31</sup> u. a.). Nach *Hoffmann* und *Anselmino*<sup>19</sup> wurden dagegen von anderer Seite keine wesentlichen Änderungen des Blutzuckers unter der Wirkung von Vorderlappenextrakten beobachtet.

*Anselmino, Herold* und *Hoffmann*<sup>1</sup> haben experimentell im histologischen Test 1933 einen die Bauchspeicheldrüse stimulierenden Faktor im Hypophysenvorderlappen nachgewiesen, den sie „pankreatropes Hormon“ nannten. Die Versuche hierzu führten sie an jungen Ratten

aus, die 3—3½ Tage mit insgesamt 6—7 Injektionen Vorderlappenextrakten behandelt wurden. Die Präparate wurden durch wässrige Extraktion von frischem acetongetrocknetem HVL.-Pulver gewonnen. Die wichtigsten morphologischen Veränderungen am Pankreas bestehen nach *Anselmino* und Mitarbeitern in einer Vergrößerung der Inseln mit einer Verschmelzung einzelner Inselkomplexe und einem vermehrten Auftreten von jungen, neugebildeten Inseln. In weiteren Arbeiten konnten *Anselmino* und Mitarbeiter diese Befunde durch eindeutige morphologische Veränderungen am Inselapparat bei Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden erhärten. Sie<sup>2</sup> stellten dann das pankreatrope Hormon rein dar, indem sie HVL.-Extrakt bei einem pH von 5,2 durch Eisessigkollodiummembranen filtrierten. In diesem Extrakt waren weder thyreotrop noch gonadotrop wirksame Bestandteile vorhanden, dagegen konnten im histologischen Bild deutliche Inselveränderungen im Sinne einer Aktivierung festgestellt werden. Beim Vergleich mit nativen Vorderlappenextrakten war ein Verlust an wirksamer Substanz deutlich festzustellen. In Stoffwechselversuchen konnten *Anselmino*<sup>19</sup> und Mitarbeiter mit wässrigen Extrakten aus frischen acetongetrockneten Hypophysenvorderlappen keine eindeutigen Änderungen des Blutzuckers erzeugen, selbst wenn große Mengen injiziert wurden. Mit Ultrafiltraten gelang es hingegen, eine Reihe von insulinähnlichen Stoffwechselwirkungen hervorzurufen, die beim pankreaslosen Hund fehlten. Betrachtet man diese Ergebnisse kritisch, so bestehen offensichtlich Widersprüche zwischen Stoffwechselveränderungen und morphologischen Befunden an den *Langerhansschen* Inseln, denn es ist nicht erklärlich, warum wässrige HVL.-Extrakte eindeutige Inselveränderungen und keine wesentlichen Stoffwechselercheinungen hervorrufen, während mit Ultrafiltraten deutliche Stoffwechselveränderungen erzeugt, jedoch nur geringe Inselveränderungen hervorgerufen werden können. Noch größer werden die Widersprüche dadurch, daß im Gegensatz zu den Ergebnissen *Anselminos* und Mitarbeiter *Chrzanowski* und *Grzycki*<sup>8</sup> mit nicht ultrafiltrierten HVL.-Extrakten überhaupt keine Inselveränderungen fanden, während bei Behandlung mit Ultrafiltraten die morphologischen Stimulierungsbefunde am Inselapparat sehr deutlich waren. Diese beiden Untersucher wiesen darauf hin, daß in den wasserlöslichen Extrakten das kontrainsuläre Hormon *Lucques* vorhanden wäre und daß dieses die Wirkung des pankreatropen Hormons auf den Inselapparat unterdrücken würde. Auf diese Widersprüche in den Arbeiten *Anselminos* einerseits und den Ergebnissen *Chrzanowskis* und *Grzyckis* andererseits weist *Santo*<sup>33</sup> ebenfalls mit Deutlichkeit hin. *Step-puhn*<sup>36</sup> bezweifelt die Reindarstellung des „pankreatropen Hormons“ durch *Anselmino* und Mitarbeiter und glaubt, daß die von diesen z. B. gefundene Glykogenverarmung der Rattenleber auf das Stoffwechselhormon zurückzuführen sei. (*Loeser* hat bekanntlich eine Glykogen-

verarmung der Leber nach Injektion von thyreotropem Hormon festgestellt.) Aron<sup>5</sup> konnte bei Meerschweinchenfeten von weniger als 60—85 mm Länge, deren Muttertiere mit HVL.-Extrakt behandelt worden waren, feststellen, daß eine Vergrößerung und Umwandlung der Langerhansschen Inseln eintrat. Auch Bierring<sup>7</sup> bestätigte die Befunde Anselminos an Ratten. Neben einer Vergrößerung der Inseln wurden von ihm auch Übergänge von exkretorischen Anteilen zu Inseln bei den behandelten Tieren beobachtet. Zunz und La Barre<sup>41</sup> konnten nach Anastomosierung der Vena pancreatico-duodenalis mit der Vena jugularis nach Injektion von pankreatropem Hormon beim Hund eine vermehrte Insulinausschüttung aus dem Pankreas erzeugen.

Gegenüber diesen Untersuchern stellten Jones und Leyton<sup>22</sup> fest, daß bei Ratten und Hunden, die mit ultrafiltriertem HVL.-Extrakt behandelt worden waren, weder eine Hypertrophie der Pankreasinseln, noch eine Senkung des Blutzuckerspiegels festzustellen war. Elmer, Giedosz und Scheps<sup>11</sup> kamen zu gleichen Ergebnissen. Sowohl in kurz- wie auch in langdauernden Versuchen an Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen konnten weder morphologische Veränderungen am Inselapparat noch Senkungen des Blutzuckers festgestellt werden.

Bevor ich zu den Untersuchern übergehe, die exakte, objektiv verwertbare Forschungen am Inselapparat nach HVL.-Extrakten angestellt haben, möchte ich zunächst darauf hinweisen, daß auch die Veränderungen am Inselapparat hinsichtlich der Beeinflussung durch Insulin keineswegs einheitlich sind.

So berichten M. C. Junkin und Roberts<sup>23</sup>, daß Insulinbehandlung die normale proliferative Tätigkeit der Inseln junger, 2—5 Tage alter Ratten hemme. Die Tiere erhielten innerhalb von 3—16 Tagen zwischen 3 und 35 Insulineinheiten. Dabei zeigte sich, daß die bei jungen Tieren reichlich vorhandenen Mitosen der Inseln mit zunehmender Insulinmenge erheblich absanken. Andere Untersucher haben dagegen eine Hypertrophie der Inseln nach Insulinbehandlung gesehen (Scherschewsky und Morgulnitsky<sup>34</sup>, Collin, Dronet, Watrin und Florentin<sup>9</sup>, Aubertin und Mollaret<sup>8</sup>).

Nach Verfütterung großer Kohlehydratmengen sah Jarotzky<sup>21</sup> eine Hyperplasie der Inseln. Grinew<sup>16</sup> fand nach Glykoseverabreichung bei Ratten und Meerschweinchen Zahl und Größe der Inseln vermehrt, bei Hunden erzielte er dagegen dieses Ergebnis nicht. Diamare und Marrassini<sup>10</sup> sahen nach langdauernden Fütterungsversuchen mit Zucker Hypertrophie der Langerhansschen Inseln. Diese Veränderungen hat M. B. Schmidt<sup>25</sup> nach intraperitonealen Traubenzuckerinjektionen nicht feststellen können.

Aus älteren Arbeiten geht weiter hervor, daß nicht nur Kohlehydrate herangezogen wurden, um eine Hypertrophie der Inseln hervorzurufen, sondern daß auch nach Gaben von Adrenalin, Phloridzin (Lazarus<sup>26</sup>), Pilocarpin (Lewaschew<sup>26</sup>) und anderen chemischen Stoffen Inselvergrößerungen gesehen worden sind.

Vincent und Thompson<sup>37</sup> beobachteten bei Hunden, Katzen, Tauben und Fröschen nach einigen Hungertagen eine deutliche Vergrößerung und Vermehrung der Inseln auf Kosten der Tubuli.

Herzheimer<sup>18</sup> hat nach Gangunterbindungen Hypertrophie und Neubildung von Inseln gesehen. Fahr<sup>13</sup> beobachtete nach teilweiser Resektion des Pankreas

eine Hypertrophie der *Langerhansschen* Inseln im verbliebenen Rest der Bauchspeicheldrüse, während *M. B. Schmidt* keine Vergrößerung der zurückgebliebenen Inseln nach Exstirpation eines großen Pankreasanteils feststellen konnte.

Mit den bisher aufgezählten Extrakten innerer Drüsen, nach Kohlehydratverfütterungen und -injektionen, nach Einspritzen chemischer Stoffe sowie bei völligem Nahrungsentzug, nach Gangunterbindungen und Teilexstirpationen des Pankreas sind die Ursachen, die zu einer Hypertrophie der *Langerhansschen* Inseln führen sollen, noch nicht erschöpft.

*Florentin, Picard* und *Watrin*<sup>14, 15</sup> sahen sowohl nach Follikulin- als auch nach Thyroxingaben neugebildete aktive Inseln mit Riesenkernen und Mitosen. *Randazzo*<sup>30</sup> konnte schließlich sowohl mit Follikel- als auch mit Corpus luteum-Hormon eine Vergrößerung der Pankreasinseln hervorrufen.

Ich habe bewußt alle diese Arbeiten, die keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben, zusammengestellt, um einerseits aufzuzeigen, daß man sich schon seit Jahrzehnten mit dem Problem befaßt hat, ob man sowohl experimentell als auch bei Erkrankungen Vergrößerungen der *Langerhansschen* Inseln erzeugen bzw. finden kann. Hand in Hand mit diesen Fragen ging das Problem der Herkunft der *Langerhansschen* Inseln. Nach dem großen Schrifttum über diese beiden Dinge, sowohl alten wie auch Arbeiten jüngsten Datums, darf auch heute noch gesagt werden, daß beide Fragen bisher nicht sicher beantwortet sind. Andererseits muß die Existenz eines spezifischen, auf den Inselapparat gerichteten „pankreatropen Hormons“, insbesondere die Stimulierung des Inselapparates durch dieses, mit besonderer Vorsicht aufgenommen werden, wenn man mit den oben angeführten Untersuchern bedenkt, daß durch Follikulin, Corpus luteum-Hormon, Thyroxin und Insulin Veränderungen am Inselorgan hervorgerufen werden können, die denen völlig gleich sind, die *Anselmino* u. a. nach Injektion von nativen und ultrafiltrierten HVL-Extrakten feststellen konnten.

Wenn man alle bisher aufgeführten Arbeiten, in denen eine Hypertrophie der Inseln bejaht oder abgelehnt wird, kritisch würdigt, so muß man folgerichtig zu dem Schluß kommen, daß diese großen Widersprüche nur an den verschiedenen angewandten Methoden liegen können. Alle diese Untersuchungen zahlreicher Forscher, sowohl experimenteller als auch beschreibender Art, stützen sich auf Beobachtungen morphologischer Veränderungen am Inselapparat oder mit dem Mikroskop erkennbarer Unterschiede hinsichtlich Größe und Menge der Inseln. Daß bei dieser individuellen, rein subjektiven Betrachtungsweise derart unterschiedliche Ergebnisse erhalten werden, nimmt nicht wunder. Als Fazit aus allen diesen Untersuchungen dürfen wir ziehen, daß die erwähnten morphologischen Betrachtungsweisen bezüglich Veränderungen an Zahl und Größe der *Langerhansschen* Inseln nach Behandlung mit

den verschiedensten Substanzen zu ungenau sind, als daß wir Schlußfolgerungen daraus ziehen dürften.

So ist auch die von *Anselmino* und Mitarbeitern angewandte Methode zum morphologischen Nachweis eines in der Hypophyse vorhandenen pankreatropen Wirkstoffes am Inselapparat rein subjektiv und deshalb ungenau.

Es war deshalb begrüßenswert, daß Nachuntersucher sich objektiverer Untersuchungsmethoden bedienten, um die Frage zu klären, ob tatsächlich Veränderungen am Inselapparat auftreten, die uns dazu berechtigen, von einem pankreatropen Hormon der Hypophyse im Sinne *Anselminos*, vorsichtiger ausgedrückt von einem Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf den Inselapparat zu sprechen.

*Krichesky*<sup>24</sup> untersuchte die Gewichtsbeziehungen zwischen Körpergewicht weißer Ratten und Inselgewebe des Pankreas bei Kontrolltieren, hypophysektomierten Tieren und bei hypophysektomierten Tieren nach Gaben von HVL-Hormon. Das Verhältnis des Volumens des Inselgewebes zum Gewicht der Tiere ist nach Hypophysektomie 63% größer als das normaler Kontrollen. Bei hypophysektomierten Tieren mit anschließenden Gaben von HVL-Hormon ist das Verhältnis Inselgewebe: Gesamtgewicht der Tiere nur 34% größer als das der Gesamtiere. *Krichesky* schließt daraus, daß die nach Entfernung der Hypophyse auftretende Hypertrophie des Inselapparates durch Gaben von HVL-Hormon gehemmt wird. Eine Nachuntersuchung dieser Befunde wäre äußerst wünschenswert. Wenn diese Ergebnisse tatsächlich stimmen, dann würde der Hypophysenvorderlappen gerade das Gegenteil dessen bewirken, was *Anselmino*, *Hoffmann* und *Herold* gefunden haben.

*Santo*<sup>33</sup> hat 1937 Inselmessungen und -zählungen vorgenommen, um objektiv nachzuweisen, ob nach Gaben von HVL-Hormon Zahl und Größe der Pankreasinseln tatsächlich zunimmt. *Santo* führte diese Untersuchungen nach einer von *Heiberg*<sup>17</sup> angegebenen Methode aus, mit der dieser erstmals im Jahre 1906 Inselmessungen und -zählungen vorgenommen hat und an menschlichem Material die bereits von *Opie*<sup>29</sup> gemachten Beobachtungen objektiv sicherstellen konnte, daß der Schwanzteil des Pankreas die meisten Inseln enthält, während ein Unterschied hinsichtlich der Größe der Inseln im lienalen und duodenalen Teil der Bauchspeicheldrüse nicht festzustellen war. Die Untersuchungen *Santos* ergaben, daß nach der *Heibergs*chen Methode beim Ausmessen und Auszählen der Inseln zwischen Versuchs- und Kontrollratten kein Unterschied festzustellen war. *Santo* kommt auch nach ergänzenden histologischen Untersuchungen zu dem Schluß, daß eine „pankreatrope“ Wirkung des HVL-Extraktes morphologisch nicht nachzuweisen war.

*Richardson* und *Young*<sup>32</sup> prüften die Ergebnisse *Anselminos* und Mitarbeiter nach einer anderen Methode nach, die ebenfalls von *Heiberg* angegeben worden ist. Sie beruht auf der Errechnung des Verhältnisses des Drüsengewebes zum Inselgewebe. Bei dieser Methode werden die Inseln ausgemessen, auf Pappe aufgezeichnet und ausgeschnitten. Die ausgeschnittenen Inseln und die verbleibenden exkretorischen Anteile werden gewogen und nach einer von *Heiberg* angegebenen Formel das Verhältnis von Inseln zum Pankreas bestimmt. Nach *Heiberg* beträgt dieses Verhältnis 1:31.

*Richardson* und *Young* stellten fest, daß das Verhältnis der Pankreasinseln zum Drüsengewebe bei Ratten, die mit einem Extrakt aus frischem Hypophysenvorderlappen behandelt werden, doppelt so groß ist wie bei Kontrolltieren. Auch in späteren Arbeiten von *Young*<sup>36, 40</sup> wird die pankreatrope Wirkung von Vorder-

lappenextrakten bestätigt, wobei die Frage allerdings offen gelassen wird, ob es sich um ein spezifisches, neues Hormon handelt oder ob die Pankreasveränderungen nicht auch durch ein anderes der uns sicher bekannten Hormone hervorgerufen werden können.

Nach einer persönlichen Mitteilung Prof. *Anselminos* muß auch nach seiner Ansicht beim heutigen Stand der Dinge die Frage offen bleiben, ob die pankreatrope Substanz ein individuelles Hormon ist oder ob sie mit einem der bekannten Hormone identifiziert werden kann.

In einer früheren Arbeit habe ich über den Einfluß von HVL-Extrakten und Colchicin auf Kerngröße und Kernteilung in den Epithelien der Schilddrüse berichtet. Wir haben nach umfangreichen Messungen feststellen können, daß die Kerne der Schilddrüsenepithelien nach Behandlung mit HVL-Hormon deutlich größer, zum Teil fast doppelt so groß werden und haben diese Volumenzunahme der Kerne als Ausdruck eines erhöhten Funktionszustandes des ganzen Organs aufgefaßt. In der vorliegenden Arbeit berichten wir nun über unsere Befunde am Inselapparat der Bauchspeicheldrüse und geben damit zugleich einen Beitrag zur Frage des „pankreatropen Hormons“ überhaupt.

#### Methodik.

Zu unseren Untersuchungen verwandten wir die gleichen Tiere wie bei unserer früheren Arbeit. Die nähere Methodik ist dort genau angegeben. Um nicht zu wiederholen, sei auf diese Arbeit verwiesen\*.

Von der Ultrafiltration des Extraktes mußten wir absehen, da dadurch das thyreotrope Hormon, das wir für unsere Schilddrüsenuntersuchungen benötigten, verlorengegangen wäre. Andererseits haben, wie oben bereits erwähnt, gerade die Entdecker des „pankreatropen Hormons“ darauf hingewiesen, daß mit gewöhnlichen, wässerigen Extrakten die Stimulierung des Inselapparates wesentlich stärker wäre als mit Ultrafiltraten.

Neben Kernmessungen und Mitosenzählungen führten wir Inselmessungen durch, um auch hiermit die widersprechenden Angaben früherer Untersucher nachzuprüfen.

Zur Ausmessung der Kerne und Inseln bedienten wir uns wiederum des zum Ultraphot gehörigen Zeichengerätes. Die Inseln wurden teilweise unmittelbar auf dem Tisch ausgemessen, teilweise auch auf Papier aufgezeichnet und dann ausgemessen. Beim Aufsuchen der Inseln hat der neben dem Phototubus am Ultraphot angebrachte Schrägtubus gute Dienste geleistet. Es war dadurch möglich, bei kleinerer Vergrößerung die Inseln im Präparat durch den Schrägtubus aufzusuchen und sofort durch den Phototubus bei stärkerer Vergrößerung auf dem Gipstisch zur Darstellung zu bringen. Auch bei zweifelhaften Kernen hat sich diese Kontrollmöglichkeit außerordentlich bewährt und viel Zeit erspart.

\* *Güthert*: Virchows Arch. 307, 37 f.

Die Inselmessungen führten wir bei 350facher Vergrößerung derart durch, daß wir den größten Längsdurchmesser und den auf ihm senkrecht stehenden größten Durchmesser der Inseln maßen. Mit Hilfe des arithmetischen Mittels aus diesen beiden Durchmessern stellen wir unsere vergleichenden Größenmessungen auf eine einheitliche Grundlage. Wir bezeichnen diesen Wert analog zu den Kernmessungen mit  $D$ . Bei den meist runden Kernen der Inselzellen haben wir wie in unserer früheren Arbeit den Wert  $D$  als Durchmesser einer Kugel angesehen und das Volumen dieser Kugel als dem Zellvolumen entsprechend angenommen. Wir werden als Äquivalent des Kugelinhaltes  $D^3 = V$  mitunter bei den Kernmessungen und vergleichsweise auch bei den Mitosenzählungen angeben.

Bei der Vielgestaltigkeit der *Langerhansschen* Inseln müssen wir auf die Angabe des Volumens verzichten. Wir hätten die Ellipsoidformel anwenden und vor allem den dritten Durchmesser nach der Größe der beiden anderen abschätzen müssen. Wegen dieser Ungenauigkeiten haben wir bewußt auf die Inhaltsangabe der Inseln verzichtet und uns mit der Messung der beiden größten Durchmesser jeder Insel begnügt.

Die Inselmessungen führten wir insgesamt an 12 Tieren durch, 6 mit HVL.-Hormon behandelten und 6 unbehandelten. Durchschnittlich wurden bei jedem Tier 500 Inseln gemessen, und zwar an Schnitten, die mindestens  $100\mu$  auseinanderlagen. Auch zu den Kernmessungen zogen wir in jedem Fall 500 Kerne heran. Die Mitosen zählten wir in je 250 Inseln aus. Ich glaube, daß die angegebenen Zahlen groß genug sind, um einen Einblick in Kerngrößen, Inselgrößen und Mitosenzahlen bei unbehandelten und bei mit HVL.-Hormon behandelten Tieren zu bekommen.

Bei sämtlichen Tieren, die durch Nackenschlag getötet wurden, wurde die Bauchspeicheldrüse herauspräpariert. Bekanntlich liegt das Organ locker im mesenterialen Fettgewebe aufgehängt. Seine Form ist sehr mannigfaltig. Nur nach einiger Erfahrung kann man es an seiner etwas blasseren Farbe vom umgebenden Fettgewebe unterscheiden. Dieses Fettgewebe wurde oft miteingebettet, da bei Vorversuchen manchmal ganz isolierte, versprengte Pankreasbezirke, allerdings meist ohne Inseln, auch hier noch zu finden waren. Zu den Insel- und Kernmessungen wurden Längsdurchschnitte durch das ganze Organ herangezogen. Die Schnitte wurden  $10\text{--}15\mu$  dick geschnitten, mit Eisenhämatoxylin-Eosin gefärbt. Jeder 10. Schnitt etwa wurde zu Messungen verwandt. Es wurde dadurch vermieden, daß Inseln mehr als einmal ausgemessen wurden.

#### Inselmessungen.

In der Tabelle 1 sehen wir die prozentuale Verteilung der Pankreasinseln nach ihrem Flächeninhalt bei 6 Tieren, die nicht mit HVL.-Hormon

Tabelle 1. Prozentuale Verteilung der Pankreasinseln nach ihrem Flächeninhalt bei 6 unbehandelten Tieren.

Tier	0—50	51—100	101—150	151—200	201—250	251—300	301—350	351—400	Ge- messene Inseln
L <sub>31</sub>	4,1	43,6	27,5	15,2	6,3	2,4	0,7	—	458
L <sub>33</sub>	3,7	31,1	32,5	19,7	7,4	3,6	1,1	1,1	523
L <sub>34</sub>	3,5	44,4	31,7	10,6	5,3	3,3	1,1	—	451
L <sub>40</sub>	4,3	38,4	34,7	10,6	6,9	2,3	0,7	1,9	484
L <sub>41</sub>	4,7	40,6	36,5	7,6	3,9	2,1	2,9	1,5	460
L <sub>42</sub>	4,5	35,7	34,7	10,7	7,8	5,0	0,4	0,9	512

Näheres siehe Text!

behandelt worden sind. In der oberen waagerechten Reihe sind angenommene Werte D in Größenabständen von je 50  $\mu$  aufgeführt. In der linken Längsspalte finden sich untereinander die einzelnen Tiere. Die in den Spalten unter den einzelnen Größen D angegebenen Zahlen sind die Hundertsätze der in der Tabelle ganz rechts aufgeführten Inseln bei jedem einzelnen Fall. Wir sehen daraus, daß die meisten Inseln in 5 Fällen mit 35,7—44,4% zwischen D=51—100  $\mu$  liegen. Auch zwischen 101—150  $\mu$  erreichen die Zahlen noch hohe Werte. Mit zunehmender Größe nimmt die Menge der Inseln allmählich ab. Wollen wir bei einem Durchmesser D von 301  $\mu$  ab von Rieseninseln sprechen, so sehen wir aus der Tabelle, daß die Zahl dieser Inseln außerordentlich gering und vollkommen unbedeutend ist.

Demgegenüber finden wir in der Tabelle 2 unter den gleichen Gesichtspunkten die Inselgrößen bei 6 Tieren angegeben, die 3 Tage hintereinander täglich 2mal je 25 mg acetongetrocknetes HVL-Pulver in Thyrodelösung extrahiert erhielten. Zusätzlich bekamen die Tiere mit der letzten Injektion noch 0,8 cem einer 0,03%igen Colchicinlösung intraperitoneal. Sämtliche Höchstwerte bei allen Tieren liegen auch hier bei D=51—100  $\mu$ . Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, schwanken die Werte zwischen 33,6% und 42,8%. Auch hier geht eine Größenabnahme

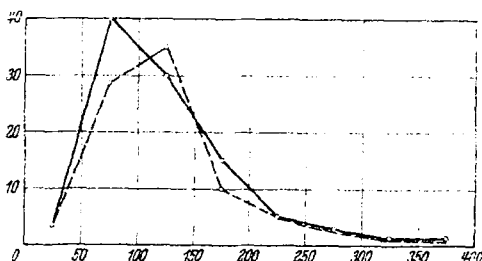
Tabelle 2. Prozentuale Verteilung der Pankreasinseln nach ihrem Flächeninhalt bei 6 mit HVL-Extrakt und Colchicin behandelten Tieren.

Tier	0—50	51—100	101—150	151—200	201—250	251—300	301—350	351—400	Ge- messene Inseln
L <sub>21</sub>	12,0	38,0	27,5	12,5	7,5	2,8	0,7	—	471
L <sub>22</sub>	7,4	42,8	21,8	20,4	10,6	5,6	2,0	—	512
L <sub>23</sub>	3,8	33,6	30,8	17,6	6,2	2,5	0,7	—	572
L <sub>24</sub>	3,3	40,8	24,4	18,5	8,4	2,8	1,1	0,7	487
L <sub>25</sub>	6,8	42,6	33,5	9,6	7,2	0,8	—	—	498
L <sub>26</sub>	4,3	40,0	30,2	16,5	7,5	2,0	—	—	436

Vgl. auch Tabelle 1 und 2 mit den Kurven 1 und 2. Näheres siehe Text!



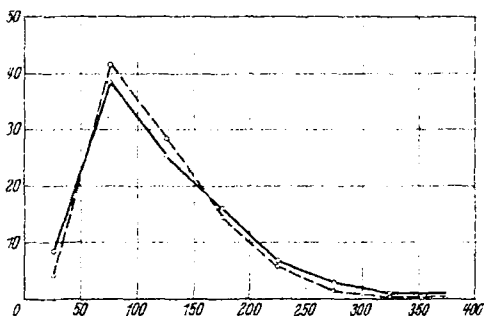
der Inseln mit einer mengenmäßigen Abnahme parallel. Rieseninseln im obigen Sinne sind hier noch spärlicher vorhanden als bei unbehandelten Tieren. Bei zwei behandelten konnten Rieseninseln überhaupt nicht ausgemessen werden ( $L_{25}$ ,  $L_{26}$ ). In den beigegebenen Kurven haben wir diese Ergebnisse derart dargestellt, daß wir von je drei behandelten und drei unbehandelten Tieren die Durchschnittswerte errechneten und graphisch darstellten. In der Abszisse der Kurven sind die Inseldurchmesser  $D$  in Abständen von je  $50 \mu$  ( $0-400$ ) aufgeführt. Die Ordinate zeigt die Hundertsätze der Inseldurchmesser an. Im 1. Kurvenbild (Kurve 1) sind diese Verhältnisse in zwei Kurven für die unbehandelten Tiere  $L_{31}$ ,  $L_{33}$ ,  $L_{34}$  und  $L_{40}-L_{42}$  graphisch dargestellt. In



Kurve 1. —  $L_{31}, L_{33}, L_{34}$ . - - -  $L_{40}-L_{42}$ .  
Erläuterung siehe Text.

Kurve 2 sind diese Ergebnisse für die mit HVL-Hormon behandelten Tiere in zwei Kurven für  $L_{21}-L_{23}$  und  $L_{24}-L_{26}$  festgehalten.

Wir sehen, daß keinerlei Verschiebungen hinsichtlich der Inselgröße bei behandelten gegenüber unbehandelten Tieren vorhanden sind. Größere Inselwerte finden sich sogar bei den unbehandelten Tieren  $L_{40}-L_{42}$ , wo die meisten Inseln Durchschnittsgrößen von  $100-150 \mu$  erreichen, während sie bei drei weiteren unbehandelten und bei den mit HVL-Hormon behandelten Tieren stets zwischen  $50$  und  $100 \mu$  zu finden sind.



Kurve 2. —  $L_{21}-L_{23}$ . - - -  $L_{24}-L_{26}$ .  
Erläuterung siehe Text.

Fassen wir diese Befunde zusammen, so kommen wir zu folgenden Feststellungen und Ergebnissen: Unterschiede hinsichtlich der Größe der Langerhansschen Inseln bei unbehandelten Ratten und bei Ratten, die entsprechend den Angaben *Anselminos* und Mitarbeiter mit HVL-Hormon behandelt worden sind, bestehen nicht. Rieseninseln sind sowohl bei unbehandelten als auch bei behandelten Tieren nachweisbar.

Mit diesen Befunden kann ich die an größerem Untersuchungsgut gewonnenen Ergebnisse Santos bestätigen und gleich ihm ablehnen, daß es objektiv feststellbare Größenunterschiede der Inseln vor und nach

Behandlung mit HVL-Hormon gibt. Einen Stoff in der Hypophyse anzunehmen, dessen stimulierende Wirkung auf das Pankreas in einer vermeintlichen Größenzunahme der *Langerhansschen* Inseln besteht, ist nach Santos und meinen objektiven Feststellungen nicht berechtigt.

Als weiteres Kriterium der Stimulierung des Inselapparates durch einen im Hypophysenvorderlappen vorhandenen Wirkstoff haben *Anselmino* und Mitarbeiter eine Neubildung von Inseln gesehen. Ohne auf die umstrittene Frage der Neubildung *Langerhansscher* Inseln eingehen zu können, die bis in die jüngste Zeit immer wieder Gegenstand ausführlicher Bearbeitung gewesen ist, muß man fordern, daß insbesondere kleine Inselformen bei den behandelten Tieren vermehrt vorhanden sind. Betrachten wir uns unter diesem Gesichtspunkt unsere Tabellen, so ist festzustellen, daß tatsächlich bei den meisten der mit HVL-Hormon behandelten Tieren die prozentualen Zahlen in der Spalte  $D = 0-50 \mu$  im ganzen höher liegen als bei unbehandelten Tieren. Insbesondere der bei  $L_{21}$  gefundene Wert von 12,0% ist auffallend. Errechnen wir den Durchschnittswert bei den 6 unbehandelten Tieren, so kommen wir auf 4,1%. Demgegenüber ist der Durchschnittswert bei den behandelten Tieren mit 7,1% kleinster Inseln deutlich höher. Ich betone, daß ich jede Insel, die im Gesichtsfeld zu erkennen war, ausgemessen habe. Darunter waren häufiger „Mikroinseln“, die aus nur 2—4 Zellen bestanden. Bei der histologischen Durchmusterung der Schnitte ist mir nicht aufgefallen, daß etwa bei den mit HVL-Hormon behandelten Tieren die Anzahl kleinster „neugebildeter“ Inseln besonders groß gewesen wäre. Ich möchte weiterhin bemerken, daß diese kleinsten Inseln am häufigsten in näherer Umgebung der Ausführungsgänge zu sehen waren.

Die Beobachtung *Anselminos* und seiner Mitarbeiter, daß bei den mit HVL-Hormon behandelten Tieren eine Neubildung von Inseln auftritt, kann ich nur insofern bestätigen, als tatsächlich bei behandelten Tieren kleinste Inseln ( $D = 0-50 \mu$ ) in größeren Mengen als bei unbehandelten vorkommen, womit nicht behauptet sein soll, daß hier mit Sicherheit neugebildete Inseln vorliegen. Will man, wie oben bereits angedeutet, die Angaben der Entdecker des „pankreatropen Hormons“ hinsichtlich der Neubildung von Inseln nachprüfen, dann ist es wohl richtig, auf kleine und kleinste Inselkomplexe sein Augenmerk besonders zu richten, weil man in ihnen am ehesten „neugebildete“ Inseln vermuten darf. Irgendwelche morphologischen Besonderheiten, mit denen man diese kleinen „neugebildeten“ Inseln von größeren „älteren“ Inseln hätte unterscheiden können, sind mir nicht aufgefallen. Das einzige Kriterium, das histologisch für ihre Neubildung spricht, ist das gehäufte Vorkommen in der Umgebung von Pankreasgängen, aus denen Inseln nach den Arbeiten von *Neubert*<sup>28</sup> entstehen sollen.

Nach Ablehnen der oben nachgeprüften Beobachtungen *Anselminos* hinsichtlich des Größerwerdens der Inseln kann ich mich jedoch nicht

entschließen, das stärkere Auftreten kleinster Inseln als ausreichendes morphologisches Kriterium der Stimulierung des Inselapparates durch den Hypophysenvorderlappen anzusehen, zumal es praktisch keine andere sichere Veränderung gibt, die uns zuverlässig die Neubildung dieser Inseln beweisen könnte. Die Zunahme kleinster Inseln ist andererseits nicht eindrucksvoll genug, zumal sie bei gewöhnlicher histologischer Betrachtung nicht auffällt.

### Kernmessungen.

Nachdem die Inselmessungen nicht zu dem gewünschten Erfolg geführt hatten und als Methode zur Wertbestimmung „pankreatropen“ Hormons abgelehnt werden müssen, lag es nahe, auch am Pankreas die Methode der Kernmessung anzuwenden. Wir haben an der Schilddrüse zum Nachweis thyreotropen Hormons die Zuverlässigkeit und Genauigkeit dieser Methode nachgewiesen. Wir dürfen demzufolge erwarten, daß auch am Inselapparat der Bauchspeicheldrüse größere Kernvolumina auftreten müssen, wenn es eine Beeinflussung des Inselapparates durch die Hypophyse tatsächlich gibt.

Bevor ich zu den Messungen übergehe, führe ich untereinander die 5 Tiergruppen und ihre Behandlung an, auf die sich meine Untersuchungen stützen.

*Gruppe I* ( $L_{31}$ — $L_{34}$ ): 2 männliche und 2 weibliche Ratten. Gewicht 170—190 g. Keine Behandlung: Kontrolltiere.

*Gruppe II* ( $L_{27}$ — $L_{30}$ ): 4 männliche Ratten. Gewicht 170—190 g. Erhalten täglich 50 mg acetongetrocknetes HVL.-Pulver in Thyrodelösung extrahiert. Täglich 2 Dosen zu je 25 mg, 3 Tage lang. Etwa 12 Stunden nach der letzten Injektion durch Nackenschlag getötet.

*Gruppe III* ( $L_{21}$ — $L_{26}$ ): 6 männliche Ratten. Gewicht 170—190 g. Täglich erhält jedes Tier 50 mg acetongetrocknetes HVL.-Pulver in Thyrodelösung extrahiert. Täglich 2 Dosen zu je 25 mg, 3 Tage hintereinander. Zusammen mit der letzten Injektion erhalten die Tiere je 0,8 ccm einer 0,03%igen Colchicininlösung. 9 Stunden später durch Nackenschlag getötet.

*Gruppe IV* ( $L_{35}$ — $L_{39}$ ): 2 weibliche und 3 männliche Tiere. Gewicht 180—200 g. Erhalten täglich 40 mg „Prägländol-Roche“ in 2 Tagesdosen. Zusammen mit der letzten Dosis erhalten die Tiere 0,8 ccm einer 0,03%igen Colchicininlösung. 9 Stunden später durch Nackenschlag getötet.

*Gruppe V* ( $L_{40}$ — $L_{42}$ ): 3 männliche Ratten. Gewicht 170—190 g. Erhalten eine einmalige Dosis von 0,8 ccm einer 0,03%igen Colchicininlösung. 9 Stunden später durch Nackenschlag getötet.

Insgesamt stützen sich unsere Untersuchungen also auf die Befunde bei 15 behandelten und 7 unbehandelten Tieren. Von den 15 mit HVL.-Hormon behandelten Tieren erhielten 10 selbst hergestellten Extrakt, während 5 mit „Prägländol“\* behandelt wurden. Von den 7 unbehandelten Tieren waren 3 „Colchicin-Kontrolltiere“.

\* *Hoffmann-La Roche* sei für das freundlichst zur Verfügung gestellte Präparat auch hier gedankt.

Tabelle 3. Prozentuale Verteilung der Kerngrößen der Pankreasinseln bei den Tieren der Gruppe I (unbehandelte Kontrolltiere).

Tier	3,75	4,0	4,25	4,5	4,75	5,0	5,25	5,5	5,75	6,0	6,25	6,5	Gemessene Kerne
$L_{31}$	—	0,5	1,0	3,3	16,8	<b>22,4</b>	19,4	19,6	8,9	3,5	1,7	—	392
$L_{32}$	0,2	2,1	7,7	25,0	<b>28,7</b>	20,0	8,5	5,3	0,9	0,2	0,2	—	411
$L_{33}$	—	1,0	3,0	6,9	12,9	<b>36,6</b>	21,1	11,3	5,1	2,8	—	—	388
$L_{34}$	0,2	0,2	3,4	7,4	11,0	<b>27,2</b>	26,8	15,5	7,3	1,2	—	—	460

Regelkernklassen bei D zwischen 4,75—5,0 ( $V = D^3 = 107$ —125).

In Tabelle 3 sehen wir die Kerngrößen bei den 4 unbehandelten Tieren der Gruppe I aufgeführt. In der oberen waagerechten Reihe sind die Durchmesser D der Kerne mit 3,75—4,0—4,25 usw. in  $\mu$  aufgeführt. In der linken Längsspalte sind die Versuchstiere  $L_{31}$ — $L_{34}$  untereinander angegeben. Die Zahlen unter den einzelnen D-Werten der oberen waagerechten Reihe sind die Hundertsätze der in jedem Falle insgesamt ausgemessenen Kerne, die in der rechten Längsspalte der Tabelle angegeben sind. Die folgenden Tabellen sind unter den gleichen Gesichtspunkten aufgestellt.

In unserer Arbeit über die Schilddrüsenepithelien haben wir den Begriff der Regelkerngröße und des Regelkernvolumens definiert. Die Regelkernklasse ist diejenige Kernklasse, die die meisten Kerne unter den insgesamt ausgemessenen aufweist. Wir sehen bei den Tieren der Gruppe I die Regelkernklassen bei  $D = 4,75$  bzw. 5,0 liegen. Das entspricht einem Regelkernvolumen ( $D^3 = V$ ) von 107—125.

Tabelle 4. Prozentuale Verteilung der Kerngrößen der Pankreasinseln bei den Tieren der Gruppe II (behandelt mit HVL.-Extrakt).

Tier	3,75	4,0	4,25	4,5	4,75	5,0	5,25	5,5	5,75	6,0	6,25	6,5	6,75	7,0	Gemessene Kerne
$L_{27}$	1,0	1,2	2,0	10,8	10,8	11,7	17,4	<b>20,8</b>	20,1	4,3	1,3	—	—	—	471
$L_{28}$	0,6	2,0	2,8	11,2	11,4	22,6	<b>23,9</b>	17,8	9,2	4,5	3,1	0,7	—	0,2	511
$L_{29}$	0,4	0,4	1,1	2,1	6,0	12,3	20,0	<b>24,1</b>	12,3	7,8	5,1	4,2	0,8	0,6	467
$L_{30}$	0,2	0,8	4,0	12,1	12,4	22,3	<b>27,0</b>	14,3	4,2	2,1	0,6	—	—	—	472

Regelkernklassen bei D zwischen 5,25—5,5 ( $V = D^3 = 144$ —166).

In Tabelle 4 sind die Kerngrößen von 4 Tieren angegeben ( $L_{27}$ — $L_{30}$ ), die in der oben angegebenen Weise mit HVL.-Extrakt behandelt worden waren. Die Regelkernklassen liegen bei zwei Tieren ( $L_{28}$ ,  $L_{30}$ ) bei 5,25  $\mu$ , während die anderen zwei Tiere eine Regelkernklasse von 5,5  $\mu$  ( $L_{27}$ ,  $L_{29}$ ) aufweisen. Verglichen mit den Kontrolltieren liegt also bei sämtlichen mit HVL.-Hormon behandelten Versuchstieren die Regelkerngröße höher, und zwar um 0,25—0,5  $\mu$ . Die hier gefundenen Werte entsprechen einem Regelkernvolumen von 144—166.

Tabelle 5. Prozentuale Verteilung der Kerngrößen der Pankreasinseln bei den Tieren der Gruppe III (behandelt mit HVL-Extrakt und Colchicin).

Tier	3,75	4,0	4,25	4,5	4,75	5,0	5,25	5,5	5,75	6,0	6,25	6,5	6,75	7,0	7,25	7,5	Gemessene Kerne
L <sub>21</sub>	—	0,9	0,7	5,6	14,0	22,1	20,9	17,0	7,3	6,0	2,3	1,3	0,5	0,3	0,3	—	515
L <sub>22</sub>	—	0,4	1,1	5,1	12,7	22,3	24,8	21,7	8,3	2,0	1,0	0,2	—	—	—	—	502
L <sub>23</sub>	—	—	—	0,4	1,3	5,7	12,8	21,5	18,7	20,6	12,1	3,6	2,2	0,4	0,2	—	437
L <sub>24</sub>	—	0,2	0,4	2,7	4,9	19,4	23,5	26,9	12,8	6,8	1,5	0,8	—	—	—	—	468
L <sub>25</sub>	—	—	—	—	1,1	3,1	6,5	17,0	27,6	21,1	10,3	7,6	3,3	1,5	0,2	—	445
L <sub>26</sub>	—	0,2	0,8	6,2	14,4	25,3	29,1	15,0	6,0	1,6	0,8	—	—	0,2	—	0,2	498

Regelkernklassen zwischen  $D=5,0-5,75$  ( $V=D^3=125-190$ ). Näheres siehe Text!

In Tabelle 5 sind 6 Tiere untereinander aufgeführt, die mit acetontrocknetem HVL-Extrakt und Colchicin in der oben näher beschriebenen Weise behandelt worden sind. Wie wir bereits oben ausführten, benötigten wir „Colchicintiere“ zu Kernteilungsstudien, über die wir im Anschluß an die Kernmessungen berichten werden. Wir sehen in Tabelle 5, daß die Regelkernklassen der so behandelten Tiere einmal (L<sub>21</sub>) bei  $D=5,0$  ( $V=125$ ), zweimal bei  $D=5,25$  ( $V=144$ ), zweimal bei  $D=5,5$  ( $V=166$ ) und einmal bei  $D=5,75$  ( $V=190$ ) liegen. Vergleichen wir diese Werte mit den Werten bei unbehandelten Kontrolltieren, so sehen wir auch hier eine Verschiebung der Regelkernklassen nach rechts. Wie wir bereits in Tabelle 1 gezeigt haben, lagen die Regelkernwerte für die Kontrolltiere einmal bei  $D=4,75$  ( $V=107$ ) und dreimal bei  $D=5,0$  ( $V=125$ ).

Zusätzlich zu diesen Kontrollen, die in der Gruppe I (Tabelle 3) aufgeführt sind, war es auch erforderlich, nachzuweisen, ob das Colchicin einen Einfluß auf die Kerngröße der Pankreasinseln hat. In der Tabelle 7 sind die Regelkernwerte von 3 Tieren (L<sub>40</sub>—L<sub>42</sub>) aufgeführt, die nur mit einer einmaligen Dosis von 0,8 ccm einer 0,03%igen Colchicininlösung, wie wir sie meist auch bei Ratten verwenden, behandelt worden sind. Wir sehen in 2 Fällen (L<sub>40</sub>, L<sub>42</sub>) die Regelkernklassen bei  $D=5,0$ , während die größte Regelklasse bei L<sub>41</sub> den Wert von  $D=5,25$  erreicht. Auf die Besprechung dieser Befunde kommen wir noch zurück.

In der Tabelle 6 sind 5 Tiere untereinander aufgezählt, die mit „Prä-glandol-Roche“ und Colchicin behandelt worden sind. Bei diesem Präparat handelt es sich um ein vorwiegend thyreotrop wirkendes Präparat, wie wir es in unserer früheren Arbeit auch nachweisen konnten. Wie uns von Hoffmann-La Roche mitgeteilt wurde, ist eine pankreatrope Wirkung dieses Präparates nicht bekannt. Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, liegen die Regelkernwerte für die Tiere L<sub>35</sub>—L<sub>39</sub> dreimal bei  $D=5,0$  und zweimal bei  $D=5,25$ , einem Regelkernvolumen von  $V=125$  bzw. 144 entsprechend.

Tabelle 6. Prozentuale Verteilung der Kerngrößen der Pankreasinseln bei den Tieren der Gruppe IV (behandelt mit „Prägländol-Roche“ und Colchicin).

Tier	3,75	4,0	4,25	4,5	4,75	5,0	5,25	5,5	5,75	6,0	6,25	6,5	6,75	7,0	7,25	Ge- messene Kerne
L <sub>35</sub>	—	0,2	4,2	6,6	14,2	28,5	21,5	13,0	8,5	2,5	0,4	—	—	—	0,2	470
L <sub>36</sub>	—	0,9	0,9	7,0	12,6	15,9	24,6	19,6	11,4	2,9	0,5	—	0,1	0,1	—	552
L <sub>37</sub>	1,0	2,1	9,3	13,3	22,2	25,8	11,4	8,6	4,3	1,1	—	—	—	—	—	481
L <sub>38</sub>	0,4	0,4	3,2	6,2	19,0	27,9	20,2	17,0	3,4	1,6	—	—	—	—	—	430
L <sub>39</sub>	—	0,7	2,1	11,1	20,4	23,9	25,3	10,7	3,9	1,3	0,2	—	—	—	—	513

Regelkernklassen zwischen D=5,0 und 5,25 ( $V=D^3=125-144$ ). Näheres siehe Text!

Tabelle 7. Prozentuale Verteilung der Kerngrößen der Pankreasinseln bei den Tieren der Gruppe V (behandelt mit Colchicin).

Tier	3,75	4,0	4,25	4,5	4,75	5,0	5,25	5,5	5,75	6,0	6,25	6,5	6,75	7,0	7,25	Ge- messene Kerne
L <sub>40</sub>	2,1	6,2	10,5	15,1	22,7	23,7	12,1	4,6	2,4	—	—	—	—	—	—	370
L <sub>41</sub>	—	0,2	4,2	6,6	15,7	24,0	25,5	16,2	5,3	1,5	—	0,2	—	—	—	450
L <sub>42</sub>	1,1	3,3	11,5	15,5	18,8	20,9	14,0	11,4	3,3	0,5	—	0,1	—	—	0,1	535

Regelkernklassen bei D=5,0—5,25 ( $V=D^3=125-144$ ). Näheres siehe Text!

### Ergebnis der Kernmessungen.

In einer früheren Arbeit haben wir an den Epithelien der Schilddrüsenfollikel die Zuverlässigkeit der Kernmessung für die Wertbestimmung thyreotropen Hormons nachgewiesen. Wir sahen uns deshalb veranlaßt, mit dieser Methode an der Veränderung der Regelkerngrößen der Zellen der *Langerhansschen* Inseln die Existenz eines auf den Inselapparat wirkenden Stoffes des Hypophysenvorderlappens nachzuprüfen.

Betrachten wir das Ergebnis der Kernmessungen bei 4 Kontrolltieren (Tabelle 3), so sehen wir, daß die Regelkernklasse bei D=4,75 bzw. D=5,0 liegt.

Bei 10 mit HVL.-Extrakt behandelten Ratten (L<sub>21</sub>—L<sub>30</sub>), Tabelle 4 und 5) sehen wir die Regelkernklassen einmal bei D=5,0, viermal bei D=5,25, viermal bei D=5,5 und einmal bei D=5,75. Wir sehen also, verglichen mit Kontrolltieren, daß eine *Kernvergrößerung tatsächlich vorhanden* ist.

Diese einwandfreie Vergrößerung wird jedoch durch die aus den Tabellen 6 und 7 gewonnenen Ergebnisse etwas abgeschwächt. In unserer früheren Arbeit haben wir nachgewiesen, daß Colchicin keinen Einfluß auf die Kerngrößen der Schilddrüsenepithelien hat. Wir müssen dies folgerichtig auch für die Zellen der Pankreasinseln annehmen. Die in der Tabelle 6 gefundenen Werte der Regelkerne für Colchicintiere liegen zweimal bei D=5,0, einmal bei D=5,25. Für unsere Kontrolltiere

haben wir in Tabelle 3 Regelkernwerte gefunden, die einmal bei  $D=4,75$  und dreimal bei  $D=5,0$  lagen. Den bei den Colchicintieren einmal gefundenen Wert von  $D=5,25$  müssen wir, insbesondere nach unseren Untersuchungen an der Schilddrüse, als einen Wert ansehen, der noch bei unbehandelten Kontrolltieren vorkommen kann. Ganz in dem gleichen Sinne sprechen die in Tabelle 6 aufgezeigten Regelkerngrößen. Nach Mitteilung von *Hoffmann-La Roche* ist ein pankreatrop wirksamer Stoff in dem uns zur Verfügung gestellten „Prägländol“ nicht bekannt. Die Regelkernwerte der Pankreasinselzellen liegen für die mit „Prägländol“ behandelten Tiere dreimal bei  $D=5,0$  und zweimal bei  $D=5,25$ . Wir dürfen nach dem voraus Gesagten also feststellen, daß die mit „Prägländol-Roche“ behandelten Ratten, was die Einwirkung auf den Inselapparat des Pankreas angeht, ebenfalls als Kontrolltiere angesehen werden müssen. Die Regelkerngrößen der Kontrolltiere (Tabelle 3, 6, 7) haben also folgende Werte:

$$D = 5,0-4,75-5,0-5,0-5,0-5,25-5,0-5,0-5,25-5,0-5,25-5,0.$$

Wir dürfen bei insgesamt 12 Tieren also einen mittleren Wert von  $D=5,0$  ( $D^3=V=125$ ) für die Regelkernklasse unbehandelter oder mit unwirksamen Substanzen behandelter Kontrolltiere annehmen.

Vergleichen wir mit diesen Werten die Regelkerne bei den Tieren, die mit acetongetrocknetem HVL-Pulver, entsprechend den Angaben *Anselminos* und Mitarbeiter behandelt worden waren, so ergeben sich, aus den Tabellen 4 und 5 zusammengestellt, folgende Regelwerte:

$$D = 5,5-5,25-5,5-5,25-5,0-5,25-5,5-5,5-5,75-5,25.$$

Aus diesen Zahlen errechnet sich ein Mittelwert von  $D=5,4$  ( $D^3=V=158$ ).

Bevor wir aus diesen gegenübergestellten Regelkernwerten Rückschlüsse ziehen, sei darauf hingewiesen, daß die Anzahl der ausgemessenen Kerne sehr groß ist. Mit gleich großen Zahlen haben wir an der Schilddrüse dort, wo die histologisch feststellbare Aktivierung uns Richtlinien bot, den Wert der Kernmessung der Follikelepithelien für den Aktivierungsgrad der Schilddrüse eindeutig feststellen können. Es ist nicht einzusehen, warum das für die *Langerhansschen* Inseln nicht auch zutreffen sollte. Freilich haben wir hier bislang noch keine Möglichkeit der einzelnen Insel anzusehen, ob sie einen niedrigen oder einen hohen Aktivierungsgrad aufweist.

Wir sind nach dem Ergebnis der Kernmessungen und nach den eben gemachten Ausführungen der Ansicht, daß die höheren Regelkernwerte bei den mit acetongetrocknetem HVL-Hormon behandelten Tieren der Ausdruck eines erhöhten Funktionszustandes sind. Wir sind uns zwar darüber klar, daß die Änderungen der Regelkerngrößen hinter denen der Schilddrüse, wo wir neben deutlichen Rechtsverschiebungen zum Teil auch Kernverdoppelungen fanden, zurückstehen. Immerhin ist

die Vergrößerung der Durchschnittskernvolumina von  $V=125$  auf  $V=158$  nicht unbedeutend. Wir wollen uns daran erinnern, daß auch bis zur Auswertung des thyreotropen Hormons eine geeignete Darstellung des Hormons und eine ausgesuchte Methode erforderlich war. Das „pankreatrope Hormon“ *Anselminos* und Mitarbeiter ist in dieser Hinsicht vernachlässigt worden. Zum Teil wurde es ohne eingehende Nachuntersuchung oder nach Anwendung ungeeigneter Methoden abgelehnt. Andererseits wurden Änderungen im Kohlehydratstoffwechsel auf andere HVL.-Hormone zurückgeführt. Ich glaube, daß es möglich sein wird, bei einer Reindarstellung des auf den Inselapparat des Pankreas wirkenden Stoffes und bei genügend großen Gaben mit der oben angegebenen Kernmessungsmethode eindeutiger Ergebnisse zu erzielen, die denen an der Schilddrüse gleichkommen. Jedenfalls glauben wir nicht, daß es gerechtfertigt ist, ein „pankreatropes Hormon“ bzw. eine Einwirkung des Hypophysenvorderlappens auf den Inselapparat des Pankreas vollkommen abzulehnen, wie dies vielfach geschieht. Die Methode der Inselmessung erscheint uns ungeeignet, und zwar möchten wir glauben, daß der anatomische Bau der *Langerhansschen* Inseln eine derartige Auswertung nicht zuläßt. Bekanntlich sind die häufig zu Strängen angeordneten Zellen der *Langerhansschen* Inseln von auffallend zahlreichen und zum Teil sehr weiten Capillaren durchzogen, mit denen die Inselzellen in sehr enger Beziehung stehen. Wenn also ein erhöhter Funktionszustand (Aktivierung) des Inselapparates einhergeht mit einer Vergrößerung der Kerne der Inselzellen und damit der Zellen selbst, dann wird sich das Raumverhältnis zwischen Inselzellen und Capillarnetz zugunsten der Zellmasse verschieben, d. h. die dünnwandigen, jedem Druck nachgebenden Capillaren werden durch die Inselzellen mehr oder weniger stark eingeengt bzw. verdrängt, ohne daß dadurch die Insel selbst an Größe zunimmt. Ich glaube dies dadurch nachgewiesen zu haben, daß ich wie *Sunto* eine Größenzunahme der Inseln nicht feststellen konnte, während eine Kernvergrößerung nach Behandlung mit HVL.-Hormon nachzuweisen war, woraus wir schließen dürfen, daß auch jede einzelne Inselzelle als Ausdruck eines erhöhten Funktionszustandes an Größe zugenommen hat.

#### Mitosenzählungen.

Bei unseren Untersuchungen an der Schilddrüse war uns der mitosenhemmende Einfluß des Colchicins bei den mit thyreotropem Hormon behandelten Schilddrüsen besonders aufgefallen. Bekanntlich ist das in den Schilddrüsenepithelen vermehrte Auftreten von Mitosen nach Behandlung mit thyreotropem Hormon von *Aron*<sup>5a</sup> als Test vorgeschlagen worden. Wir konnten zwar die Beobachtungen *Arons* bestätigen, konnten dieser Testmethode eine Bedeutung jedoch deshalb nicht zuerkennen, weil die Anzahl der Kernteilungsfiguren viel zu gering war. Wie *Bastienie*,



Zylberszac<sup>2a</sup> und ich nachweisen konnten, steigt die Zahl der Mitosen in mit thyreotropem Hormon und zusätzlich mit Colchicin behandelten Schilddrüsen ganz beträchtlich. Als zuverlässiger Test kann dieser Methode jedoch ebenfalls kein Wert beigemessen werden, weil es vorkommen kann, daß das Colchicin aus Gründen, die ich in meiner früheren Arbeit aufgezeigt habe, seine Wirksamkeit nicht entfalten kann.

Nachdem wir bisher mit verschiedenen Methoden — der Inselmessung, der Zählung gemessener Inseln nach ihrer Größe und der Kernmessung — festzustellen versucht haben, ob es eine Beeinflussung des Inselapparates durch den Hypophysenvorderlappen gibt, lag es nahe, auch die Mitosenzählung zur Ergänzung der bisher erhaltenen Untersuchungsergebnisse heranzuziehen.

Über vermehrtes Auftreten von Mitosen in den Langerhansschen Inseln nach Thyroxin- und Follikulingaben, auch nach Gangunterbindungen, ist zwar schon berichtet worden (Florentin, Picard, Watrin u. a.), eine exakte objektive Auswertung derartiger Beobachtungen ist meines Wissens bisher am Inselapparat noch nicht gemacht worden. Wir haben an der Schilddrüse als Ausdruck einer Aktivierung nach Colchicinbehandlung und Gaben von HVL-Hormon ein deutliches Ansteigen der Mitosenzahlen mit Ausnahme weniger Tiere feststellen können. Die Vermutung liegt doch nahe, daß an den Pankreasinseln ähnliche Veränderungen auftreten müssen, wenn es eine Beeinflussung des Inselapparates durch den Hypophysenvorderlappen gibt.

Zu den Zählungen der Mitosen wurden die Tiere der Gruppen I—V herangezogen. Es wurde dabei so vorgegangen, daß in wahllos anfallenden 250 Inseln jedes Falles die Mitosen gezählt wurden. Eine Beschreibung des histologischen Baues der Inseln erübrigt sich. Ich darf ihn als bekannt voraussetzen und kann Neues nicht hinzufügen. Einen sicheren Übergang von Tubuli zu Inseln, wie das so oft behauptet wird, habe ich nie gesehen. In Zweifelsfällen, die mitunter vorkamen, brachten Serienschnitte stets Klärung und das obige Ergebnis. Mitunter war festzustellen, daß die Inseln nicht durch eine Membran von dem übrigen Gewebe abgetrennt waren, daß also exkretorische und inkretorische Anteile dicht nebeneinander lagen. Diese Befunde konnten aber sowohl an unbehandelten Tieren als auch an Tieren, die mit HVL-Hormon behandelt worden waren, erhoben werden. Ich darf also auch hier nochmals betonen, daß es histologische Merkmale, die auf eine Aktivierung schließen lassen, am Inselapparat bisher nicht gibt.

In Tabelle 8 sind die Mitosen in 250 Inseln bei den unbehandelten Kontrolltieren der Gruppe I angegeben. In den beiden rechten Längsspalten sind entsprechend den Tabellen in unserer Schilddrüsenarbeit die Regelkerngrößen (D) und die Kernvolumina ( $D^3 = V$ ) bei den einzelnen Tieren nach dem Ergebnis unserer Kernmessungen ergänzend angegeben.

Tabelle 8. Anzahl der Mitosen in 250 Pankreasinseln bei den Tieren der Gruppe I (unbehandelte Kontrolltiere).

Tier	Zahl der Inseln	Darin Mitosen	Regelkerngröße = D	V = D <sup>3</sup>
L <sub>31</sub>	250	—	5,0	125
L <sub>32</sub>	250	—	4,75	107
L <sub>33</sub>	250	1?	5,0	125
L <sub>34</sub>	250	1	5,0	125

Tabelle 9. Anzahl der Mitosen in 250 Pankreasinseln bei den Tieren der Gruppe II (behandelt mit HVL.-Extrakt).

Tier	Zahl der Inseln	Darin Mitosen	Regelkerngröße = D	V = D <sup>3</sup>
L <sub>27</sub>	250	1	5,5	166
L <sub>28</sub>	250	2	5,25	144
L <sub>29</sub>	250	2	5,5	166
L <sub>30</sub>	250	2	5,25	144

Wir sehen, daß bei 4 Tieren (L<sub>31</sub>—L<sub>34</sub>) in insgesamt 1000 Inseln nur eine sichere Mitose nachweisbar ist. Wir dürfen daraus entnehmen, daß Kernteilungsfiguren in *Langerhansschen* Inseln außerordentlich selten sind. Dies entspricht ja auch allgemeinen Erfahrungen bei anderen Tieren und beim Menschen.

In Tabelle 9 sind die Mitosen bei 4 Tieren aufgeführt, die in der oben angegebenen Weise mit acetongetrocknetem HVL.-Pulver behandelt worden sind. Wir sehen, daß bei einem Tier in 250 Inseln eine Kernteilungsfigur vorhanden ist und daß bei den drei anderen Tieren (L<sub>28</sub> bis L<sub>30</sub>) je 2 Mitosen festzustellen sind. Vergleichen wir die Tabellen 8 und 9 miteinander, so kommen wir zu dem Ergebnis, daß nach Behandlung mit HVL.-Extrakt keine nennenswerte Zunahme der Mitosen vorhanden ist. Andererseits sehen wir in den beiden rechten Längsspalten, daß die Regelkerngröße und das Kernvolumen bei den behandelten Tieren wenig, aber einwandfrei erhöht ist. Nehmen wir an, daß diese Regelkern- und Volumenvergrößerung wie bei der Schilddrüse Ausdruck eines erhöhten Funktionszustandes ist, dann müssen wir analog zu den Ergebnissen an diesem Organ auch hier in erhöhtem Maße Mitosen erwarten; denn bekanntlich geht nach meinen Untersuchungen an der Schilddrüse die Vergrößerung des Regelkernvolumens mit einer Zunahme der Mitosen parallel. Diese Veränderung ist an der Schilddrüse jedoch nur nach zusätzlicher Colchicinbehandlung sicher zu erreichen. Das mangelhafte Auftreten von Mitosen im Inselapparat bei Tieren, die mit acetongetrocknetem HVL.-Hormon behandelt worden sind, ist nur dadurch zu erklären, daß die auftretenden Kernteilungsfiguren sämtlich ablaufen und daß wir danach wieder ruhende Zellkerne zu Gesicht bekommen. Die in Tabelle 10 gefundenen Werte bestätigen diese Annahme. Hier sind die mit acetongetrocknetem HVL.-Extrakt und Colchicin behandelten Tiere der Gruppe III aufgeführt. Wir sehen Mitosenzahlen von 29—46 auf 250 Inseln. Die Kernvolumina sind durchweg, verglichen mit denen unserer Kontrolltiere (s. Tabelle 8!), größer. Es ist also hier mit Colchicin gelungen, den normalen Ablauf der Mitosen zu hemmen und die Kernteilungsfiguren der Zählung und Untersuchung

zugänglich zu machen. Betrachten wir die Höchstzahl von 46 Mitosen in 250 Inseln, so müssen wir feststellen, daß diese Zahl außerordentlich gering ist, insbesondere wenn wir bedenken, daß wir in der Schilddrüse zum Teil jeden 5. Kern in Teilung fanden. Vergleichen wir diese Ergebnisse jedoch mit den Befunden an unbehandelten Kontrolltieren, wo wir praktisch überhaupt keine Kernteilungsfiguren fanden, so kann diese Zunahme der Mitosen nicht unbeachtet gelassen werden.

In den Abb. 1 und 2 sehen wir Kernteilungsfiguren in den *Langerhansschen* Inselzellen bei Tieren ( $L_{22}$ ,  $L_{25}$ ), die mit acetontrocknetem HVL-Hormon und Colchicin behandelt worden sind. Schon in unserer Schilddrüsenarbeit haben wir auf die eigentümliche Form dieser Kernteilungsfiguren hingewiesen, die an anderen Organen erstmalig von *Dustin* und seiner Schule beschrieben worden sind. Man erkennt, wie die Zellen, in denen die Mitosen sich abspielen, groß, fast homogen und blasig werden. Gegen

die Umgebung sind sie jedoch, wie auch aus den Abbildungen ersichtlich, überall scharf abgegrenzt. Die Kernteilungsfiguren sind nicht in einer der bekannten Formen nachweisbar, sondern bestehen aus aufgesplitterten Chromosomenkomplexen, die spritzerartig über die Zelle verbreitet oder am Rande der Zelle angeordnet sind (s. Abb. 1 und 2). Bekanntlich hat *Dustin* diese Phase Statmokinese genannt.

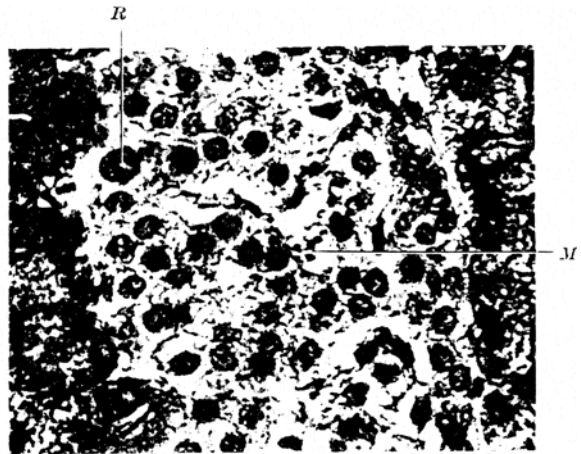


Abb. 1.

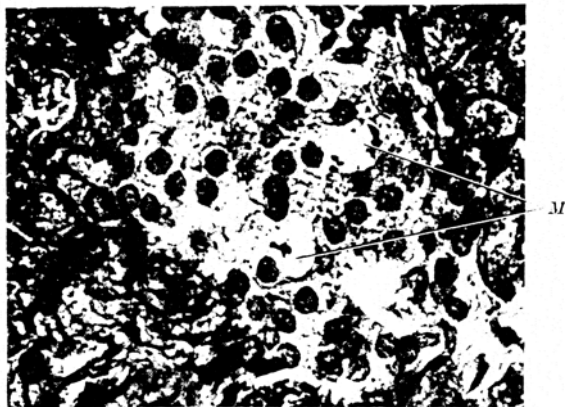


Abb. 2.

Abb. 1 und 2. Bei *M* große blasig aufgetriebene Zellen in *Langerhansschen* Inseln mit Mitosen, die aus aufgesplitterten Chromosomenkomplexen bestehen, die z. T. am Rand der Zellen angeordnet sind. Bei *R* ein Riesenkern.

Tabelle 10. Anzahl der Mitosen in 250 Pankreasinseln bei den Tieren der Gruppe III (behandelt mit HVL-Extrakt und Colchicin).

Tier	Zahl der Inseln	Darin Mitosen	Regelkerngröße = D	V = D <sup>2</sup>
L <sub>21</sub>	250	46	5,0	125
L <sub>22</sub>	250	45	5,25	144
L <sub>23</sub>	250	36	5,5	166
L <sub>24</sub>	250	38	5,5	166
L <sub>25</sub>	250	35	5,75	190
L <sub>26</sub>	250	29	5,25	144

Tabelle 11. Anzahl der Mitosen in 250 Pankreasinseln bei den Tieren der Gruppe IV (behandelt mit „Prägländol-Roche“ und Colchicin).

Tier	Zahl der Inseln	Darin Mitosen	Regelkerngröße = D	V = D <sup>2</sup>
L <sub>35</sub>	250	11	5,0	125
L <sub>36</sub>	250	8	5,25	144
L <sub>37</sub>	250	6	5,0	125
L <sub>38</sub>	250	10	5,0	125
L <sub>39</sub>	250	6	5,25	144

Neben einer Zunahme der Mitosen bei den mit HVL-Hormon behandelten Tieren stellen wir also wie an der Schilddrüse fest, daß Form und Gestalt der Mitosen, von denen, die wir gewöhnlich zu sehen bekommen, abweichen. Daß das gehäufte Auftreten von Kernteilungen auf die Injektion des HVL-Hormons zurückgeführt werden muß und daß das Colchicin uns diese Mitosen nur zur Darstellung bringt, geht aus Tabelle 12 hervor. Wir sehen hier bei drei Tieren, die nur mit Colchicin behandelt worden sind, die

Tabelle 12. Anzahl der Mitosen in 250 Pankreasinseln bei den Tieren der Gruppe V (behandelt mit Colchicin).

Tier	Zahl der Inseln	Darin Mitosen	Regelkerngröße = D	V = D <sup>2</sup>
L <sub>40</sub>	250	3	5,0	125
L <sub>41</sub>	250	5	5,25	144
L <sub>42</sub>	250	2	5,0	125

Menge der Mitosen mit 2 und 5 bei Werten, die ungleich viel niedriger sind als die, die wir bei den Tieren erhalten, die mit HVL-Hormon und Colchicin behandelt worden sind.

In Tabelle 11 sind die Tiere der Gruppe IV aufgezählt, die mit „Prägländol-Roche“ und Colchicin behandelt wurden. Bei den Kern-

messungen haben wir in dieser Gruppe Werte gefunden, die insgesamt nur unwesentlich über denen der Kontrolltiere der Gruppe I (s. Tabelle 8) liegen. Wir haben dazu bereits vorne festgestellt, daß bei der geringen Änderung der Regelkernklassen gegenüber den Kontrolltieren die Tiere dieser Gruppe IV auch noch als Kontrollen betrachtet werden müssen. Wie aus Tabelle 11 hervorgeht, entsprechen auch die geringen Mitosenzahlen den unwesentlich erhöhten Regelkernklassen. In 250 Inseln fanden sich durchschnittlich 6—11 Kernteilungsfiguren. Zur Form und Gestalt der Mitosen bei den Tieren der Gruppen IV („Prägländol-Roche“ und Colchicin) und V (Colchicin) ist zu sagen, daß die überwiegende Zahl aus ganz verklumpten Kernteilungsfiguren bestand und daß aufgesplitterte Chromosomen, bzw. Chromosomenstücke nur ganz einzeln vorhanden waren.

### Ergebnis der Mitosenzählungen.

Betrachten wir die Ergebnisse der Mitosenzählungen in sämtlichen Gruppen nebeneinander, so kann festgestellt werden, daß die Zahl der Mitosen bei den Tieren, die mit acetongetrocknetem HVL.-Hormon und zusätzlich mit Colchicin behandelt worden sind (Gruppe III,  $L_{21}$  bis  $L_{26}$ ), ungleich größer ist als bei allen anderen Gruppen. Die gleichen Zahlen hätten wir nach zusätzlicher Behandlung mit Colchicin auch bei den Tieren der Gruppe II ( $L_{27}$ — $L_{30}$ ) erhalten müssen, da diese Tiere mit den gleichen Mengen acetongetrockneten HVL.-Extraktes behandelt worden sind, wie die Tiere der Gruppe III. Wir sehen daraus also, daß HVL.-Extrakt und Colchicin, in der oben angegebenen Weise zusammen gegeben, Mitosen in größeren Mengen hervorbringen. Durch die Untersuchung reiner Colchicin-Kontrolltiere (Gruppe V,  $L_{40}$ — $L_{42}$ ) konnte nachgewiesen werden, daß mit Colchicin allein nur ganz wenige Mitosen in 250 Inseln zu erhalten sind. Damit ist sicher bewiesen, daß das Auftreten gehäufter Mitosen bei den Tieren der Gruppe III ( $L_{21}$ — $L_{26}$ ) nicht durch Colchicin, sondern durch acetongetrockneten HVL.-Extrakt hervorgerufen ist. Andererseits ist durch die Untersuchung nur mit HVL.-Extrakt behandelter Tiere festgestellt, daß ohne zusätzliche Colchicinbehandlung eine Darstellung der Mitosen nicht gewährleistet ist. Die Befunde bei unbehandelten Kontrolltieren ( $L_{31}$ — $L_{34}$ ) zeigen, daß Mitosen hier in derart geringen Mengen vorkommen, daß sie praktisch unberücksichtigt gelassen werden können.

Die in Tabelle II aufgeführten Befunde bei den mit „Prägländol-Roche“ behandelten Tieren ( $L_{35}$ — $L_{39}$ ) sind unwesentlich. Bei den Kernmessungen haben wir nachgewiesen, daß bei diesen Tieren die Kerngrößen nicht höher liegen als bei Kontrolltieren. Auch die Mitosen erreichen lange nicht die Werte, wie wir sie bei den von uns mit acetongetrocknetem HVL.-Hormon behandelten Tieren ausgezählt haben. Auch das spricht dafür, daß irgendeine pankreatrop wirksame Substanz im „Prägländol“ höchstens in beschränktem Maße vorhanden ist.

Nach diesen Ergebnissen glauben wir, daß auch hier im Inselapparat das gehäufte Auftreten von Mitosen als Ausdruck eines erhöhten Funktionszustandes aufgefaßt werden muß. Die Zahl der Mitosen ist zwar mit 29—46 auf 250 Inseln sehr gering. Verglichen mit der Menge der Kernteilungsfiguren bei unbehandelten Kontrolltieren, wo praktisch überhaupt keine Mitosen vorhanden sind, reichen diese Werte jedoch aus, um aus ihnen Schlüsse ziehen zu dürfen. Auch in diesem Zusammenhang müssen wir erneut auf unsere Schilddrüsenuntersuchungen hinweisen, wo unsere Messungs- und Zählungsbefunde deshalb als ganz sicher bezeichnet werden dürfen, weil wir die Möglichkeit hatten, stets den morphologischen Schilddrüsenbefund vergleichend heranzuziehen.

Wie bereits betont, ist das am Inselapparat nicht möglich. Hier können wir dem Organ nicht ansehen, in welchem Funktionszustand es

sich befindet. Gerade deshalb müssen wir immer wieder unsere Schilddrüsenbefunde vergleichend heranziehen. Nach dem Ergebnis der Kernmessung und der Mitosenzählung ist die Erhöhung des Funktionszustandes des Inselorgans zwar nicht sehr groß, nach unserer Ansicht jedoch einwandfrei. Im gleichen Sinne sprechen auch Form und Gestalt der Mitosen. In unserer Schilddrüsenarbeit haben wir darauf hingewiesen, daß bei den Tieren, die mit HVL.-Hormon und Colchicin behandelt worden waren, die meisten der außerordentlich zahlreichen Mitosen aus spritzerartig über die ganze blasig aufgetriebene Zelle verteilten Chromosomen- bzw. Chromosomenkomplexen bestand. Demgegenüber hatten wir bei den nur mit Colchicin behandelten Tieren gesehen, daß hier in der Mehrzahl verklumpte Mitosen vorhanden waren. Ganz das gleiche Bild war in den *Langerhansschen* Inseln festzustellen. Bei den Tieren, in deren Inseln wir Mitosen sahen, waren die Kernteilungsfiguren in Form von aufgesplitterten Chromosomenkomplexen über die ganze Zelle versprengt oder in der Peripherie der Zelle angeordnet, wie es in Abb. 2 deutlich zu sehen ist.

#### Gesamtergebnisse.

In drei verschiedenen Abschnitten haben wir nachgeprüft, ob es tatsächlich eine Beeinflussung der Bauchspeicheldrüse durch den Extrakt des Hypophysenvorderlappens gibt. Wir haben festgestellt, daß sich die Größe der Inseln nach Gaben von HVL.-Hormon nicht ändert. Demgegenüber waren kleine Inseln, die wir als neugebildet ansehen dürfen, vermehrt. Ein sicheres Kriterium für die Neubildung von Inseln gibt es histologisch bei Betrachtung von Stufenschnitten nicht. *Anselmino*, *Herold* und *Hoffmann* haben auf die Zunahme neugebildeter Inseln bei mit HVL.-Hormon behandelten Tieren hingewiesen, ohne eine genaue Beschreibung dieser Inseln gegeben zu haben. Sollten sie damit aber kleine Inseln angenommen haben, dann können wir diese Beobachtung insofern bestätigen, als kleine „neugebildete“ Inseln bei behandelten Tieren in größerer Zahl vorhanden waren als bei unbehandelten, wie unsere Messungen ergeben haben. Wir haben für dieses vermehrte Auftreten kleinster *Langerhansscher* Inseln keine andere Ursache als die der Einwirkung des Vorderlappenextraktes auf den Inselapparat. Ich habe oben bereits darauf hingewiesen, daß diese „Mikroinseln“ sehr oft in unmittelbarer Umgebung von Ausführungsgängen anzutreffen waren. Bekanntlich kann nach *Neubert*<sup>28</sup> Inselgewebe sowohl aus dem Gangepithel als auch aus dem Epithel der sezernierenden Enden hervorgehen, wobei man sich vorstellen muß, daß von den verschiedensten benachbarten Stellen eines Drüsenabschnittes Zapfen ausgehen, aufeinander zuwachsen und miteinander verschmelzen, wobei die im Zwischengewebe gelegenen Blutcapillaren von den Zellbalken eingeschlossen werden. Ob diese Annahme stimmt, muß dahingestellt bleiben. Ich

konnte jedenfalls nicht beobachten, daß die von uns als neugebildet angesehenen „Mikroinseln“, die oft nur aus 3—5 Zellen bestanden, zu mehreren zusammen verschmelzen, um eine fertige Insel mit Capillarnetz zu bilden.

Im zweiten Teil der Arbeit konnten wir nachweisen, daß bei den Ratten, die wir entsprechend den Angaben *Anselminos*, *Herolds* und *Hoffmanns* mit Extrakt aus acetongetrocknetem HVL.-Pulver behandelt hatten, die Kerne der Inselzellen an Größe zunahmen. Betrug die Durchschnittskernvolumina bei unbehandelten Tieren  $V=125$ , so waren sie bei behandelten Tieren  $V=158$ . Diese Größenzunahme ist zwar gering, aber sicher vorhanden und nachweisbar. Da die *Langerhansschen* Inseln neben den Inselzellen sehr reichlich Capillaren enthalten, muß sich entsprechend den Ergebnissen aus den beiden ersten Abschnitten vorliegender Arbeit das Verhältnis der Inselzellen zu den Capillaren zugunsten der Inselzellen verschieben. Infolge der sehr großen Elastizität des Capillarnetzes bleibt deshalb eine Volumenzunahme auf die einzelnen Inselzellen beschränkt, ohne daß sich die Insel selbst vergrößert. Diese Inselvergrößerung ist theoretisch nur dann denkbar, wenn der Capillarraum in der Insel selbst durch die Inselzellen derartig eingeengt ist, daß die Insel sich nun nach außen, nach den Tubuli zu ausbreiten muß. Es wird deshalb zunächst gar nicht zur Vergrößerung der Inseln kommen, wie das von *Santo* auch nachgewiesen wurde. Daraus jedoch eine Beeinflussung des Inselapparates durch den Hypophysenvorderlappen abzulehnen, ist nach unseren Untersuchungen nicht richtig.

Bei der Deutung und kritischen Würdigung unserer bisherigen Befunde erinnern wir uns daran, daß wir in der Schilddrüse nach Gaben von HVL.-Hormon ganz bedeutende Größen- und Volumenunterschiede der Kerne gesehen haben. Bei der Schilddrüse haben wir an Hand des histologischen Gesamtbildes mit Sicherheit sagen dürfen, daß die Volumenzunahme der Kerne der Ausdruck eines erhöhten Funktionszustandes, einer Aktivierung, ist. Am Pankreas fehlt uns die Möglichkeit, den Inseln histologisch eine Aktivierung auf den ersten Blick anzusehen. Auf Grund unserer Befunde an der Schilddrüse dürfen wir sagen, daß die Volumenzunahme der Kerne der Inselzellen in gleichem Sinne gedeutet werden muß, d. h., daß sie auch hier der Ausdruck eines erhöhten Funktionszustandes, einer Aktivierung, ist.

Im dritten Abschnitt vorliegender Arbeit haben wir es unternommen, ähnlich wie bei der Schilddrüse festzustellen, ob mit Hilfe der Mitosenzählung in den Inseln mit und ohne Colchicinbehandlung eine Funktionserhöhung des Inselorgans nachzuweisen ist. Wir haben festgestellt, daß die Kernteilungsfiguren in den Inseln der Tiere, die mit acetongetrocknetem HVL.-Extrakt und Colchicin behandelt worden sind, Zahlen erreichen, die unter Kontrolltieren nicht vorkommen. Allerdings erreichten die Kernteilungsfiguren mengenmäßig bei weitem nicht die

Höhe, die wir in den Follikeln der Schilddrüse gesehen und dort nur bei den Tieren festgestellt haben, die histologisch alle bekannten Aktivierungsmerkmale aufzeigten. Auch die vermehrten Mitosen im Pankreas der Tiere, die mit acetongetrocknetem HVL.-Hormon und Colchicin behandelt worden sind, fassen wir als Ausdruck eines erhöhten Funktionszustandes auf. Auch Form und Gestalt der Mitosen geben dieser Auffassung recht. Sowohl in der Schilddrüse wie auch jetzt im Pankreas haben wir in aktivierten Organen stets ganz bestimmte Mitosenformen gesehen. Es waren Kernteilungsfiguren, deren Chromosomen vollkommen isoliert, zum Teil sogar zertrümmert spritzerartig über das Protoplasma der Zelle verteilt bzw. an der Peripherie angeordnet waren.

Fassen wir hier zusammen, so haben wir bei unseren Untersuchungen an Albinoratten, die mit acetongetrocknetem HVL.-Hormon behandelt worden sind, eine Zunahme kleiner, wahrscheinlich neugebildeter Inseln festgestellt. Weiterhin konnten wir eine Vergrößerung der Kernvolumina und ein vermehrtes Auftreten von Mitosen bei behandelten Tieren einwandfrei nachweisen.

Wenn auch die gewonnenen Ergebnisse nicht so eindeutig und klar wie die an der Schilddrüse erhaltenen sind, wo man auf den ersten Blick Schlußfolgerungen ziehen kann, so glaube ich doch, daß es *die ersten objektiv gewonnenen positiven Befunde sind, die es berechtigt erscheinen lassen, eine Aktivierung des Inselapparates durch den Hypophysenvorderlappen anzunehmen*. Möglicherweise gelingt es, mit geeigneten HVL.-Extrakten und höheren Dosen ganz eindeutige Veränderungen zu erzielen.

Wie aus meinen Untersuchungen hervorgeht, kann ich die Beweisführung *Anselminos* und Mitarbeiter für einen pankreatrop wirksamen Stoff nicht vollständig anerkennen, da eine Vergrößerung der Inseln objektiv überhaupt nicht vorhanden ist. *Santo* ist gleichfalls nicht beizupflichten, wenn er in seinen Schlußfolgerungen sagt, daß eine „pankreatrope“ Wirkung des HVL.-Extraktes nicht nachgewiesen werden konnte. Er hat diese Schlußfolgerungen lediglich aus Inselmessungen und histologischen Untersuchungen gezogen, die auch mich zu einem negativen Ergebnis führten. Erst Kernmessung und die nach weiterer Behandlung mit Colchicin vorgenommenen Mitosenzählungen führten zu den oben geschilderten Ergebnissen, daß eine Beeinflussung des Inselapparates durch den Hypophysenvorderlappen hochwahrscheinlich ist.

Mit dieser auf Grund eingehender Untersuchungen gewonnenen Ansicht stehe ich auf dem Standpunkt *Youngs*, der eine pankreatrope Wirkung von Vorderlappenextrakten im Sinne *Anselminos* gleichfalls für hochwahrscheinlich hält, nachdem er ausreichende, oben bereits erwähnte objektive Untersuchungen angestellt hat. Mit *Anselmino* und *Young* aber teile ich die Meinung, daß es keineswegs erwiesen ist,



ob es sich bei der pankreatrop wirksamen Vorderlappensubstanz um ein individuelles Hormon handelt oder ob diese Wirkung nicht ebenso durch einen anderen, vielleicht intermediär entstehenden Wirkstoff hervorgerufen wird. Glauben wir uns nach unseren Untersuchungen demnach berechtigt, eine pankreatrop wirksame, den Inselapparat aktivierende Substanz anzunehmen, so halten wir es andererseits für ganz unbewiesen, daß dieser Einwirkung ein spezifisches, nur auf das Inselorgan einwirkendes Hormon zugrunde liegen muß.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Anselmino, Herold u. Hoffmann*: Klin. Wschr. 1933 II, 1245. — <sup>2</sup> *Anselmino u. Hoffmann*: Klin. Wschr. 1933 II, 1435. — <sup>3</sup> *Anselmino, Herold u. Hoffmann*: Z. exper. Med. 97, 328 (1935). — <sup>4</sup> *Anselmino*: Persönliche Mitteilungen. — <sup>5</sup> *Aron*: C. r. Soc. Biol. Paris 113, 1071 (1933). — <sup>5a</sup> *Aron*: C. r. Soc. Biol. Paris 123, 250 (1936). — <sup>6</sup> *Aubertin et Mollaret*: C. r. Soc. Biol. Paris 110, 383 (1932). — <sup>6a</sup> *Bastenie, P. et S. Zylberszac*: Arch. internat. Méd. expér. (belg.) 13, 183 (1938). — <sup>7</sup> *Bierring*: Bull. Diss. Appl. 11, 297 (1934). — <sup>8</sup> *Chrzanowski u. Grzycki*: Klin. Wschr. 1937 I, 489. — <sup>9</sup> *Collin, Dronet, Watrin, Florentin*: C. r. Soc. Biol. Paris 108, 64 (1934). — <sup>10</sup> *Diamare u. Murassini*: Zit. nach *Seyfarth*: Neue Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln usw. Jena 1920. — <sup>11</sup> *Elmer, Giedosz et Scheps*: C. r. Soc. Biol. Paris 124, 823 (1937). — <sup>12</sup> *Evans, Simpson and Reicher*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 857 (1932). — <sup>13</sup> *Fahr*: Virchows Arch. 215, 217 (1914). — <sup>14</sup> *Florentin et Picard*: C. r. Soc. Biol. Paris 121, 90 (1936). — <sup>15</sup> *Florentin et Watrin*: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 372 (1931). — <sup>16</sup> *Grinew*: Arch. Sci. biol. 17, 13 (1912). — <sup>17</sup> *Heiberg*: Anat. Anz. 29, 49 (1906). — <sup>18</sup> *Hersheimer*: Verh. dtsch. path. Ges. 1909. — <sup>19</sup> *Hoffmann u. Anselmino*: Klin. Wschr. 1933 II, 1436. — <sup>20</sup> *Houssay*: Klin. Wschr. 1933 I, 773. — <sup>21</sup> *Jarotzky*: Zit. nach *Seyfarth*. — <sup>22</sup> *Jones and Leyton*: Proc. roy. Soc. Med. 29, 736 (1936). — <sup>23</sup> *Junkin and Roberts*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 893 (1932). — <sup>24</sup> *Krichesky*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 34, 126 (1936). — <sup>25</sup> *Lazarus*: Zit. nach *Seyfarth*. — <sup>26</sup> *Lewaschew*: Zit. nach *Pischinger*: Diss. München 1895. — <sup>27</sup> *Lucke*: Arch. f. exper. Path. 170, 166 (1933). — <sup>28</sup> *Neubert*: Klin. Wschr. 1928 I, 332. — <sup>29</sup> *Opie*: Zit. nach *Heiberg*. — <sup>30</sup> *Randazzo*: Monit. ostetr. ginec. 11, 413 (1939). — <sup>31</sup> *Regan u. Barnes*: Zit. nach *Hoffmann u. Anselmino*: Klin. Wschr. 1933 II, 1436. — <sup>32</sup> *Richardson and Young*: J. of Physiol. 91, 352 (1937/38). — <sup>33</sup> *Santo*: Z. exper. Med. 102, 390 (1937). — <sup>34</sup> *Schereschewsky et Morguilmnitzky*: Rev. franc. Endocrin. 6, 456 (1928). — <sup>35</sup> *Schmidt, M. B.*: Münch. med. Wschr. 1902 I, 51. — <sup>36</sup> *Steppuhn*: Zit. nach *Santo*. — <sup>37</sup> *Vincent u. Thompson*: Zit. nach *Heiberg*. — <sup>38</sup> *Wilder*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 112, 192 (1932). — <sup>39</sup> *Young*: Lancet 2, 297 (1936). — <sup>40</sup> *Young*: Proc. roy. Soc. Med. 31, 1305 (1938). — <sup>41</sup> *Zunz u. La Barre*: Zit. nach *Bomskov*: Methodik der Hormonforschung II. Leipzig 1939.