

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
(Leiter: Prof. Dr. R. Rössle).]

## Die Hypertrophie der Pankreasinseln bei Neugeborenen diabetischer Mütter in ihren Beziehungen zu den anderen Regulatoren des Zuckerstoffwechsels.

Von

Dr. J. Bayer,

ehemals Assistent am Institut.

Mit 2 Tabellen und 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 30. April 1941.)

Mutter und Kind stehen während der Schwangerschaft in einem innigen hormonellen Wechselverhältnis. Mütterliche Inkrete passieren die Placenta und teilen sich dem kindlichen Blute mit. So ist z. B. bekannt, daß eine Aplasie der Schilddrüse meist erst im extrauterinen Leben ihren schädlichen Einfluß ausübt. Nur ausnahmsweise werden myxödematöse Veränderungen schon beim Neugeborenen beobachtet, wahrscheinlich bei gleichzeitiger Insuffizienz der mütterlichen Schilddrüse. Umgekehrt vermögen auch kindliche Hormone ihre Wirkungen im Organismus der Mutter auszulösen und unter Umständen Hypofunktionszustände mütterlicher inkretorischer Organe zu bessern oder auszugleichen. Dieses Verhalten stand für das Insulin schon vor seiner Entdeckung fest und konnte kürzlich auch für die Inkrete der Nebennieren von *Billmann* und *Engel* durch Experimente am Hunde nachgewiesen werden. Den Einfluß kindlichen Insulins auf gesunde Schwangere zeigte *Helmuth*, der bei diesen in den letzten beiden Monaten der Schwangerschaft sehr oft eine Erniedrigung des Blutzuckerspiegels fand. Der Diabetes mellitus erfährt durch die Schwangerschaft in der Regel eine Verschlechterung. Doch gibt es einen kleinen Teil der Fälle, der in den letzten Schwangerschaftsmonaten eine erhebliche Besserung der Kohlehydrattoleranz aufweist, ja es kann unter Umständen sogar eine völlige Latenz der Diabetessymptome auftreten. *Holzbach* u. a. berichten über solche Fälle. Nach der Geburt pflegt dann gewöhnlich wieder ein plötzliches Ansteigen des Blutzuckerspiegels zu folgen. Die Erklärung für diese Beobachtungen sah man in dem vikariierenden Einsatz des fetalen Insulins. *Carlson* und *Ginsburg* erbrachten schon frühzeitig den experimentellen Beweis für diese Annahme. Nach Exstirpation des Pankreas bei Hunden in der 2. Hälfte der Schwangerschaft blieb der Diabetes aus, um sofort nach Ausstoßung der Frucht in Erscheinung zu treten. Ähnliche Versuche wurden von *Pitamada*, *Aron* und *F. M. Allen*, jedoch

nicht ohne Widerspruch, ausgeführt. Von pathologisch-anatomischer Seite wurde als gestaltlicher Ausdruck eines Hyperfunktionszustandes des kindlichen Inselapparates eine ausgesprochene Hypertrophie desselben gefunden. Damit war die Kette der Beweisführung des vikariierenden Einsatzes der fetalen Inseln geschlossen. *Dubreuil* und *Anderodias* waren die ersten, die 1920 einen solchen Fall bei einer Frühgeburt einer glykosurischen Mutter mitteilten. Das Kind, das zu Beginn des 9. Schwangerschaftsmonates entbunden wurde, wog 5050 g. Der kompensatorische Charakter der Inselhypertrophie blieb jedoch nicht unangefochten. So meinte *Thomas*, daß bei einem so schweren Kinde die Inseln an und für sich größer sein könnten, ähnlich wie sich bei der Akromegalie eine Splanchnomegalie finde. *Dubreuil* bestimmte später in den 3 von ihm untersuchten Fällen das Verhältnis des Inselgewichtes zum Totalgewicht des Pankreas, das er nach der Papierwägungsmethode errechnete. Als Normalzahl fand er für den Neugeborenen das Verhältnis 31,95/1000, die Zahlen für die Kinder diabetischer Mütter waren folgende: 185/1000, 207/1000 und 135/1000. Damit erscheint der kompensatorische Charakter der Inselhypertrophie auch bei besonders stark entwickelten Kindern bewiesen. Er ergibt sich ohne weiteres als solcher bei den Fällen, die normale Körper- und Eingeweidegewichte aufweisen. Auf die Veröffentlichung von *Dubreuil* und *Anderodias* erschien eine Reihe von Arbeiten, in denen zum Teil neben einer Hypertrophie auch eine Hyperplasie, d. h. eine Vermehrung der Inselzahl behauptet wurde. *Bauer* und *Royster* gaben 1937 einen Rückblick über 14 Fälle der gesamten Literatur. Dabei sind die beiden späteren von *Dubreuil* nicht berücksichtigt. *Poursines* und *Cerati* (1939) lieferten einen weiteren Fall.

Die Sektion eines Neugeborenen (Sekt.-Nr. 1453/39), bei dem klinisch ein vikariierender Einsatz des Inselapparates besonders eindrucksvoll war, gab uns Gelegenheit, einer Reihe von Fragen näherzutreten, die bisher noch nicht genügend geklärt schienen. So konnten wir interessante Beobachtungen über die Histogenese der Inselhypertrophie machen. Ferner wurden die möglicherweise bestehenden Einwirkungen auf die übrigen innersekretorischen Organe eingehend geprüft und nach anatomisch faßbaren Einflüssen auf die Kohlehydratstoffwechselorgane des Kindes gefahndet. Wir teilen den Fall im folgenden mit:

*Anamnese, Befund und Geburtsverlauf der Mutter*<sup>1</sup>. Aufnahme der 20jährigen Erstschwangeren E. B. in die Universitätsfrauenklinik der Charité am 3. 10. 39. F.A. ohne Belang. In der Kindheit hat die Schwangere Masern durchgemacht, sonst keine nennenswerten Krankheiten. Menarche mit 14 Jahren, die Menses waren unregelmäßig, manchmal haben sie ein halbes Jahr (1938) ausgesetzt. Meist betrug der Zyklus 18/6 Tage. Die letzten Menses am 19. 1. 39. Seit dem 15. Lebensjahr, also seit Beginn der Menses leidet Pat. an einem Diabetes mellitus, der sich durch Gewichtsabnahme und Durstgefühl bemerkbar machte. Mit 17 Jahren wurde

<sup>1</sup> Für die Überlassung der Krankengeschichte sei hier Herrn Prof. G. A. Wagner gedankt.

der Blutzucker mit 210 mg-% verzeichnet, der Urinzucker betrug 8% (eine Angabe über die täglichen Harn- und die täglich ausgeschiedenen Zuckermengen in Gramm fehlt leider in der Krankengeschichte). Täglich mußten 90 Einheiten Insulin injiziert werden. Durch einen vierwöchentlichen Klinikaufenthalt Einstellung auf 2mal 20 Einheiten Insulin. Im 4. Schwangerschaftsmonat wurde eine Abnahme des Harnzuckers von 2% auf 1% und das Fehlen von Aceton bemerkt. Im achten Schwangerschaftsmonat trat durch Diätfehler wieder Aceton im Urin auf. Es erfolgte erneute Einstellung auf 2mal 20 Einheiten Insulin. Auf Depotinsulin (Mitte September 39), täglich 20 Einheiten, folgender Befund: Blutzucker 93 mg-%, Harnzucker 0,3%, Aceton in Spuren. Seit Ende September 1939 bestehen Ödeme der Füße und Augenlider, sowie Kopfschmerzen. Befund am 29. 9. 39: Blutzucker 97 mg-%, Harnzucker 0,7%, Alb. positiv. Am Tag der Klinikaufnahme, am 3. 10. 39: Blutzucker: 64 mg-%, Urinbefund: Sacch. negativ, Aceton negativ, Alb. positiv, Esbach 6 pro Mill. Die tägliche Insulinzufluhr betrug 20 Einheiten Depotinsulin, vom 8. 10. 39 wurde diese auf 10 Einheiten reduziert. Dabei bleibt der Urin weiter zuckerfrei. Am Aufnahmetag in Kürze folgender Befund der Schwangeren: Guter E.Z., Gewicht 64 kg, Temp. 37,2, Puls 90, Größe 1,56 m. Ödeme der Augenlider und Unterschenkel, Herz: Spatenstoß etwas hebend, sonst o. B., Lungen o. B., R.R. 170/85, Wa.R. negativ. Kindeslage: l. H.H.L., Größe des Kindes dem 10. Schwangerschaftsmonat entsprechend.

Beginn der Geburt am 10. 10. 39. Am 11. 10. 39 mußte die Geburt wegen eines plötzlich auftretenden eklampischen Anfallen durch Zange beendet werden. Vom 10.—13. 10. 39 wurde kein Insulin gegeben. Trotzdem bleibt der Urin am 10., sowie am 11. 10. 39 vor der Entbindung zuckerfrei. Zuckergehalt des Retroplacentarblutes beträgt 115 mg-%. Ein Tag post partum ist der Blutzucker auf 334 mg-% angestiegen. Der Zuckergehalt des 24-Stunden-Urins, zunächst noch negativ, steigt vom 16. 10. 39 ab an, am 16. 10. 0,6%, am 17. 10. 2,6%, am 18. 10. 39 4,2%. Der Blutzucker bleibt trotz wieder einsetzender (14. 10. 39) steigender Insulingaben, die zunächst noch vorsichtig dosiert werden (von 20 auf 30 Einheiten Altinsulin) hoch. Blutzuckerwerte am 19. 10. 291 mg-%, am 23. 10. 39 276 mg-%. Die Zangen geburt, die aus Beckenmitte erfolgte, gestaltete sich schwierig. Der Kopf war groß und kräftig entwickelt und wies eine umfangreiche Kopfgeschwulst auf. Das Kind, das alle Zeichen der Reife aufwies, war bei der Geburt tot.

*Sektion des Kindes (9 Stunden post mortem).* *Sektionsdiagnose.* Beiderseitiger, besonders rechtseitiger Tentoriumriß, starke Blutung in den Schädelraum, ausgedehntes Hämatom der Kopfschwarte, Druckmarke im Bereich der Stirn, Leichte Fettsucht. Fetale Atelektase der Lungen. Echymosen der Pleura und des Epikards. Keine Zeichen für Syphilis, keine groben Mißbildungen.

*Organgewichte.*

Länge . . . . .	52 cm	Leber . . . . .	170 g
Gewicht . . . . .	4000 g	Nieren . . . . .	21 g
Herz . . . . .	26 g	Thymus . . . . .	11 g
Re. Lunge . . . . .	30 g	Pankreas . . . . .	2,8 g
Li. Lunge . . . . .	23 g	Schilddrüse . . . . .	1,0 g
Milz . . . . .	8 g	Nebennieren . . . . .	8,5 g

*Histologische Untersuchung.* Mikroskopisch wurden die innersekretorischen Organe mit Ausnahme der Parathyreoidea und der Epiphyse sowie Leber, Skelet- und Herzmuskulatur und die Nieren untersucht. Die Fixation der Gewebsstücke erfolgte in 10% Formalin und zur Glykogenuntersuchung die entsprechenden Stücke in abs. Alkohol. Zur Färbung der Schnitte wurde Hämalaun-Eosin, Hämatoxylin-Eosin, für das Pankreas außerdem Methylgrün-Pyronin verwandt. Ferner wurden Glykogenfärbungen und Bindegewebsfärbungen nach *Masson* und *van Gieson* hergestellt.

*Befunde der histologischen Untersuchung. Pankreas.* Bei Durchsicht der Präparate springen die Inseln durch ihren Umfang sofort ins Auge (Abb. 1). Sie sind von wechselnder Größe, im Durchschnitt jedoch gut doppelt so groß wie in der Norm. Sogenannte Rieseninseln können einen Durchmesser bis zu  $704 \mu$  erreichen. Zur besseren Beurteilung des hypertrofischen Charakters der Inseln haben wir in Tabelle 1 die Durchmessergrößen der Inseln normaler Feten und Neugeborenen und die entsprechenden Werte unseres Diabetikerkindes und ähnlicher Fälle der Literatur zusammengestellt<sup>1</sup>. Eine zweite Tabelle unterrichtet über die Größe der Längendurchmesser von 50 wahllos herausgegriffenen Inseln beim normalen Neugeborenen und Erwachsenen sowie über die entsprechenden Zahlen unseres Falles. Die zahlenmäßige Verteilung der Inselgrößen ist aus ihr ersichtlich. Eine Hyperplasie der Inseln, d. h. eine Vermehrung ihrer Zahl konnten wir nicht feststellen. Wir fanden im Durchschnitt 547 Inseln pro 50 qmm, eine Zahl die sich mit der beim Neugeborenen als Norm angesehenen von 550 pro 50 qmm (Nakamura, Seyfarth) deckt. Die Pankreasinseln finden sich meist innerhalb der Läppchen, aber auch in breiteren Bindegewebssepten in unmittelbarer Umgebung größerer Ausführungsgänge (Abb. 2). Histotopographisch ließe sich so eine intra- und extralobuläre Inselentstehung unterscheiden. Voll entwickelte Drüsenacini finden sich relativ spärlich, meist am Rande der Läppchen angeordnet. Neben den Inseln steht innerhalb der Läppchen das Gangsystem mit seiner Sproßbildung im Vordergrunde. Die Entwicklung der beiden spezifischen Parenchyme scheint dabei nach der Seite der Inselbildung verschoben. Die Entstehung der Inseln aus den Gängen wird in all ihren Phasen klar. Häufig erkennt man noch an fertig ausgebildeten Inseln einen stielartigen Zusammenhang mit zentroacinarischen Zellen, den letzten Ausläufern des Gangsystems (Abb. 3). Das auch normalerweise beim Neugeborenen reichlich vorhandene Bindegewebe grenzt innerhalb größerer Läppchen kleinere voneinander und fertig ausgebildete Inseln mehr oder weniger scharf vom übrigen Drüsengewebe ab. Die Inseln haben sich durch die Einbettung meist etwas retrahiert, so daß sie vielfach von einem schmalen Spalt umgeben sind, wodurch ihre Abgrenzung deutlicher in Erscheinung tritt. Die Rieseninseln besitzen häufig Gestalt und Größe von Läppchen und lassen am Rande nicht selten noch Reste von Drüsenacini erkennen (Abb. 1). Kann man aus diesem Verhalten schon eine Umwandlung von Drüsenacini in Inselgewebe vermuten, so wird dies zur Gewißheit durch den Nachweis eines direkten Überganges von exkretorischem Epithel in Inselepithel, den man an diesen Randbezirken feststellen kann. Jenes wächst zu Balken aus, die allmählich schmäler und meist auch heller werdend sich unmittelbar in echte Inselzubalken fortsetzen (Abb. 4). Die Bildung von Inselgewebe durch Umwandlung von Drüsenacini wird nur von einem kleinen Teil von Forschern, unter ihnen Lagnesse, Neubert und Bensley, angenommen, von anderen dagegen bestimmt abgelehnt. Wir schließen uns den genannten Untersuchern insoweit an, als daß wir die Mitbeteiligung der Drüsenacini an der Bildung von Inselgewebe unter besonderen Umständen, so bei der angeborenen kompensatorischen Inselhypertrophie, für gesichert halten. Manche Rieseninseln zeigen eine kürbisähnliche Form und dürften durch Verschmelzung zweier benachbarter Inseln entstanden sein. Auf kürbisähnliche Formen haben schon Poursines und Cerati aufmerksam gemacht. Eine den Inseln eigentümliche Kapsel konnten wir nicht feststellen. Es ist das interlobulär und intracinöse Bindegewebe, das in gleicher Weise Läppchen, Acini und Inseln begrenzt. Auch ist die Begrenzung der Inseln durch Bindegewebe nicht immer eine vollständige. Die Zellen der Inseln sind ungleich groß, meist unscharf begrenzt und hell gefärbt in typischer bandförmiger Anordnung. Daneben finden sich Inseln, die am Rande auch kleinere, dunkel

<sup>1</sup> Dabei hat die übliche Angabe des kleinsten Durchmessers natürlich einen beschränkten Wert.

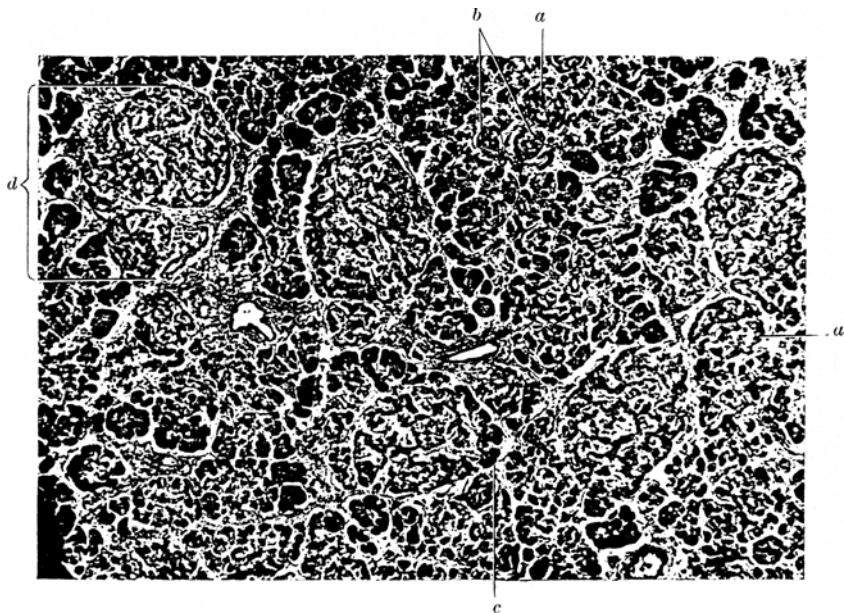


Abb. 1. Vergr. 60mal. Pankreas. Rieseninsel von der Gestalt und Größe ganzer Läppchen neben Inseln von etwa gewöhnlicher Größe (a) und kleinen Inseln (b). c Drüsencini am Rande einer Rieseninsel. d Verschmelzung mehrerer Inseln zu einem großen Komplex von Inselgewebe.

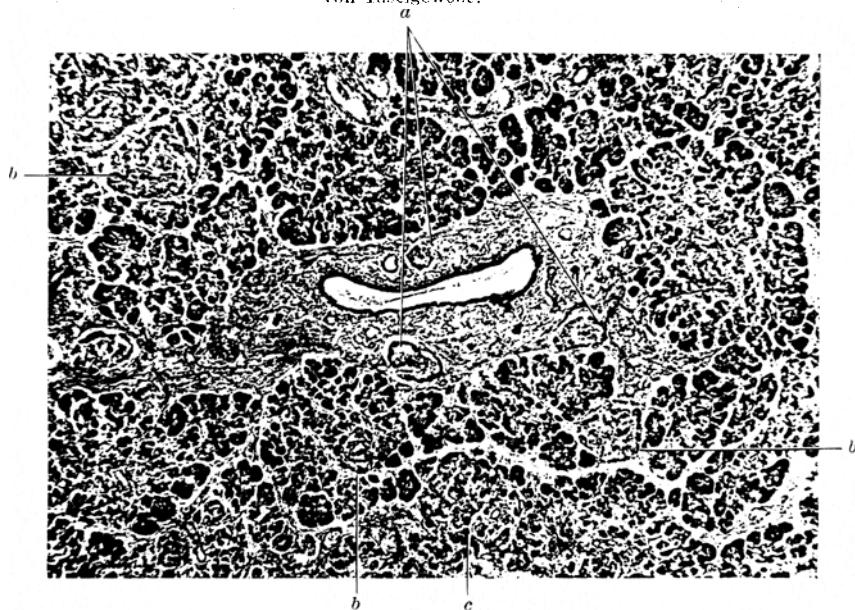


Abb. 2. Vergr. 60mal. Pankreas. Extra- (a) und intralobulär (b) gelegene Inseln. c in Umwandlung zu Inselgewebe begriffenes Läppchen.

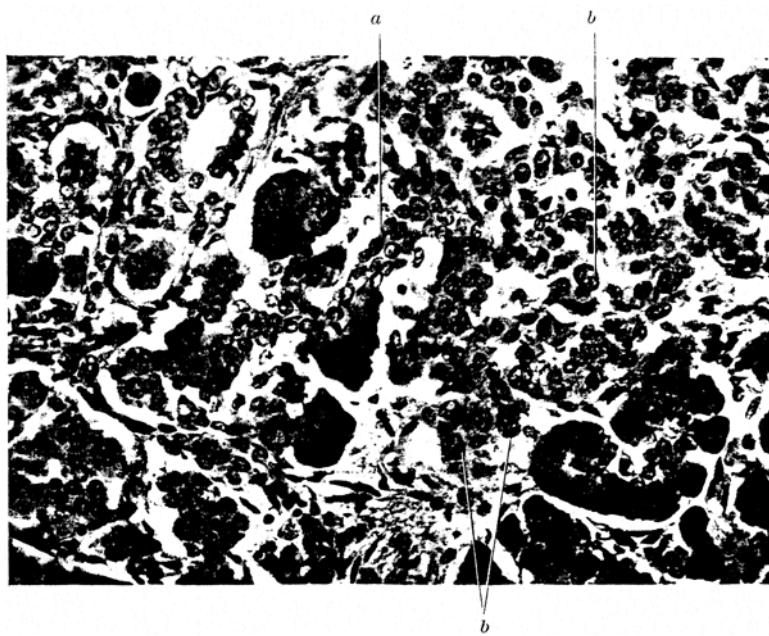


Abb. 3. Vergr. 370mal. *a* Pankreasinsel in stielartiger Verbindung mit zentroacinarischen Zellen. *b* Riesenkerne.

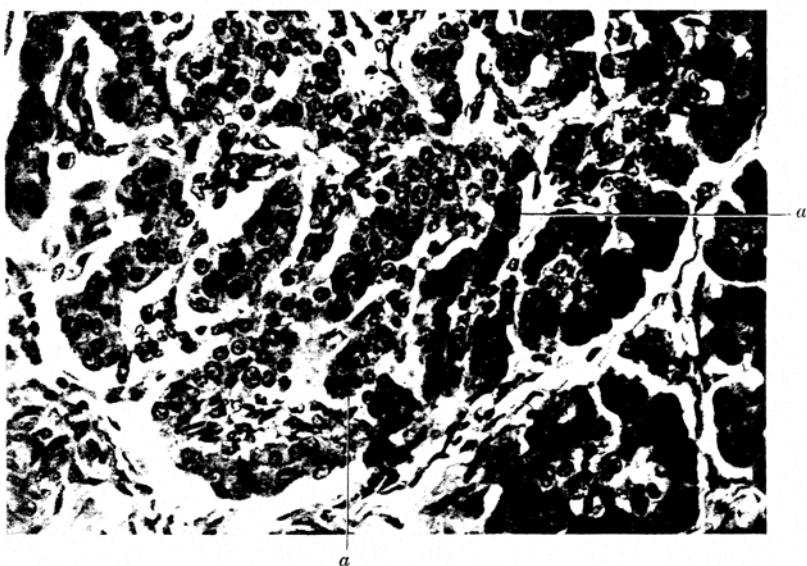


Abb. 4. Vergr. 370mal. Pankreasinsel. Dichtes Nebeneinander beider Parenchyme und Übergang von exkretorischem Epithel in Inselepithel (*a*).

gefärbte Zellen aufweisen. Diese zeigen zum Teil ebenfalls eine bandförmige Anordnung, zum Teil liegen sie jedoch ungeordnet in kleineren Haufen. Die Kerne der Inselzellen sind rund, rundlich- oder länglichoval, von wechselnder Größe. Unter ihnen Riesenkerne, die die durchschnittliche Kerngröße um das vier- bis mehrfache übertreffen. Ein Kernkörperchen ist häufig sichtbar. Mitosen konnten nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Vielfach liegen 2 oder mehrere Kerne so dicht beieinander, daß man an eine amitotische Teilung denken könnte. Zeichen entzündlicher Infiltration sind in keinem der zahlreich angefertigten Schnitte erkennbar. An mehreren Präparaten sieht man einen größeren Lymphknoten im Pankreasgewebe.

*Diagnose.* Extreme Hypertrophie der Pankreasinseln.

*Hypophyse.* Vorderlappen sehr reich an meist stark blutgefüllten Capillaren, die zum Teil sinusartig erweitert sind. Das Gros der Zellen wird von Hauptzellen gebildet, deren Protoplasma zumeist schlecht fixiert und spärlich ist, ohne scharfe Begrenzung. Die Kerne wechseln sehr, was ihre Form und Größe betrifft. Meist ist der Kern rund oder rundlich- bis längsoval, hell bläschenförmig mit ziemlich diffuser Chromatinverteilung und häufig deutlich sichtbarem Kernkörperchen. Häufiger ist das Protoplasma der Hauptzellen auch besser fixiert und erscheint dann reichlicher. Auch erkennt man größere, unscharf begrenzte Protoplasmamassen mit zahlreichen, den Hauptzellen entsprechenden Kernen. An Häufigkeit an 2. Stelle stehen die Eosinophilen, die ziemlich zahlreich sind. Wenn auch überall auffindbar, so sind sie doch hauptsächlich in den hinteren Partien und den mehr peripheren Teilen des V.L. anzutreffen, während das Zentrum, der vorderste Teil und die äußerste Peripherie relativ frei von ihnen erscheinen. Ihr Aussehen ist das übliche, meist ziemlich groß, scharf begrenzt mit dicht und feingranuliertem Protoplasma. An manchen Stellen werden ganze Zellblaken und -nester von ihnen gebildet. Basophile Zellen sind ebenfalls, wenn auch spärlich und vereinzelt nachweisbar. Sie liegen im vordersten Teil und ganz vereinzelt auch nahe dem Zentrum des V.L. Einwandfreie Übergangszellen und fetale Zellen konnten nicht festgestellt werden. Nur ganz vereinzelt erinnern einzelne Zellen durch ihr besser fixiertes Protoplasma, ihre hochzylindrische Form und einer Andeutung von Zellgrenzen an fetale Zellen. Im übrigen, besonders tinteriell, verhalten sie sich wie Hauptzellen. Im V.L. findet sich Kolloid, bei Hämalaun-Eosinfärbung rot, bei Massonscher Bindegewebefärbung blau gefärbt oder blau mit rot untermischt. Dieses Kolloid ist zwischen den Zellbalken oder in der Mitte eines Zellnestes zu sehen, umgeben von Zellen, so daß man den Eindruck von kolloidgefüllten Follikeln erhält. Im ganzen ist das Kolloid jedoch nicht reichlich. Vereinzelt finden sich auch Zellen in kolloidaler Umwandlung, indem sie von homogenem Kolloid ausgefüllt sind. Zu erwähnen sind noch vereinzelt kleinere Kalkkonkremente im V.L.; V.L. und H.L., werden von der einheitlichen Hypophysenhöhle getrennt, deren Hinterwand von einer mehrfachen Lage von Zellen vom Typ der Hauptzellen dargestellt wird. Dazwischen eingestreut vereinzelte Basophile. In der Hypophysenhöhle an vereinzelten Stellen spärliches Kolloid, bei Hämalaun-Eosin-Färbung rot, bei Masson-Färbung zum größten Teil rot, zum kleineren Teil blau gefärbt. Zwischen der Hinterwand der Hypophysenhöhle und der Neurohypophyse an einer Stelle mehrere kleine, mit Kolloid gefüllte Follikel. Der Hinterlappen weist keine Besonderheiten auf, basophile Zellen sind in ihm nicht nachweisbar.

*Diagnose.* Ausgerichtete Hypophyse ohne erkennbaren pathologischen Befund.

*Schildrüse.* Mäßig starker Blutreichtum der Gefäße. Reichlich gut ausgebildete Follikel von wechselnder Größe. Größenunterschied nicht bedeutend. Der größte Teil des Parenchyms wird jedoch von Nestern locker gefügter und unregelmäßig angeordneter Zellen gebildet. Die Größe dieser Zellnester entspricht etwa der der Follikel. Offenbar handelt es sich um desquamierte Epithelien. Das Protoplasma

dieser Zellen ist nicht scharf begrenzt, häufig an der Peripherie zerbröckelt oder ausgefranzt. Die runden Kerne sind jedoch gut erhalten, meist chromatinreich und dunkel gefärbt und nur zum geringen Teil lichter und etwas größer. Zeichen von Kernpyknose nur ganz selten. In den wohl ausgebildeten Follikeln zeigen die Zellen kubische bis flachzyllindrische Gestalt. Auch hier keine scharfe Begrenzung nach innen. An vereinzelten Stellen unter der Kapsel erkennt man auch solide Zellnester und -stränge, deren Zellen dicht beieinander liegen und deren Kern wenig ausgereift, mehr indifferent erscheint. Kolloid ist nur spärlich in wenigen Follikeln der Peripherie und vereinzelt auch an solchen der Drüsenmitte nachweisbar. Das Lumen ausfüllend erscheint es dünnflüssig, nur schwach rot gefärbt. Verzweigte Drüsenschläuche, sog. Zentralkanäle finden sich nur wenig. Auch die von *de Coulon*, *Ekkes* u. a. beschriebenen Zusammenballungen von Kernen zwischen den Zellnestern bzw. im Interstitium konnten beobachtet werden.

*Diagnose.* Mikroskopisch ohne Besonderheiten.

*Nebennieren.* Zona glomerulosa kräftig entwickelt, ihre Zellen klein, besonders in den inneren zwei Dritteln wabig mit chromatinreichen Kern. Gelegentlich sind die Zellen in den äußersten Teilen noch um kleine Hohlräume angeordnet: In der Zona fasciculata und reticularis lassen sich zwei verschiedene Zellformen unterscheiden. Die einen, meist etwas größeren zeigen ein aufgelockertes, feinkörniges Protoplasma, das im H.E.-Schnitt eben blaß angefärbt, im *Masson*-Schnitt grau bis grauviolett gefärbt ist. Der Kern ist licht und größer als der der 2. Form. Diese zeigen im H.E.-Schnitt ein intensiv rot, im *Masson*-Schnitt ein dunkelviolett gefärbtes, dicht granuliertes und kompakt erscheinendes Protoplasma mit einem etwas kleineren und dunkleren Kern. Gelegentlich schließen sie eine Vakuole ein. Nicht immer ist die Farbe dieser Zellen im *Masson*-Schnitt gleichmäßig violett, sondern man sieht auch daneben braun- oder dunkelrot gefärbte Massen. Dies kann soweit gehen, daß einzelne Zellen im ganzen ein braun- oder dunkelrot gefärbtes Protoplasma zeigen. Offenbar handelt es sich bei den 2 Zellformen um verschiedene Funktionsstadien ein und derselben Zellart, da Übergänge erkennbar sind. Die Unterschiede beider Zellen konnten wir auch an Vergleichsschnitten normaler Neugeborener bei H.E.-Färbung feststellen. An manchen Schnitten ist Mark überhaupt nicht, an anderen stattlich entwickelt erkennbar. Hypertrophie von Markzellen- und kernen, wie sie *Gray* und *Feebles* mitteilten, konnte nicht beobachtet werden. Fett findet sich in Form kleiner Tropfen hauptsächlich in den inneren zwei Dritteln der Zona glomerulosa, während das äußere Drittel dieser Schicht fettarm bzw. fettfrei ist. Das übrige Nebennierenparenchym ist frei von Fett. Zu erwähnen sind noch mehrere „Adenome“ vom Bau der Zona glomerulosa im Kapselbindegewebe und ein zentrales Rindenadenom im Mark. Nerven zum Teil mit Ganglienzellen werden im perikapsulären Bindegewebe, ohne Ganglienzellen im Nebennierenmark gesehen. Die Zona reticularis und das Mark zeigen an manchen Schnitten eine starke Hyperämie zum Teil mit Blutungen. Zeichen von Druckatrophie und Untergang von Rindenparenchym ist erkennbar.

*Diagnose.* Nebennieren ohne sicher erkennbarem pathologischem Befund.

*Hoden* (Abb. 5). Massenhaft entwickeltes Zwischengewebe. Häufig sind die Kanälchen durch breite Stränge von Zwischengewebe weit auseinander gedrängt. Meist allseitig von Zwischengewebe umgeben findet sich nur eine geringere Zahl von Kanälchen, die sich mit einer Seitenfläche einander berühren. Das Zwischengewebe besteht fast ausschließlich aus differenzierten sog. *Leydigischen* Zwischenzellen, von denen sich zwei verschiedene Arten unterscheiden lassen. Die eine zeigt große, scharf begrenzte, polyedrische Zellen, die von der Fläche getroffenen Plattenepithelien ähneln. Der breite Protoplasmaleib ist blaßrosa (H.E.-Schnitt) gefärbt, feinkörnig, der Kern rund, scharf konturiert, licht, mit vielfach deutlichem Kernkörperchen. Die 2. Zellart läßt ebenfalls epithelähnlichen Charakter erkennen, die

Zellen sind jedoch kleiner, vielfach mehr länglich, intensiv rot (H.E.-Schnitt) bzw. dunkelviolett (*Masson*-Schnitt) gefärbt, feingranuliert. Ihre Begrenzung ist meist etwas unscharf. Gelegentlich sieht man auch größere Protoplasmamassen mit mehreren Kernen. Der Kern ist kleiner als der der ersten Art, dunkel gefärbt, von etwas variablem, meist jedoch rundlichem Aussehen. Die Tubuli contorti der Hodenkanälchen sind solide, meist erscheint jedoch das Zentrum aufgelockert, so daß vielfach ein Lumen vorgetäuscht wird. Die reichlich vorhandenen Zellen zeigen besonders in ihren äußeren Lagen eine pallisadenförmige Anordnung. Die weitaus größte Zahl derselben wird von *Sertoli*-Zellen mit schlecht fixiertem Protoplasma

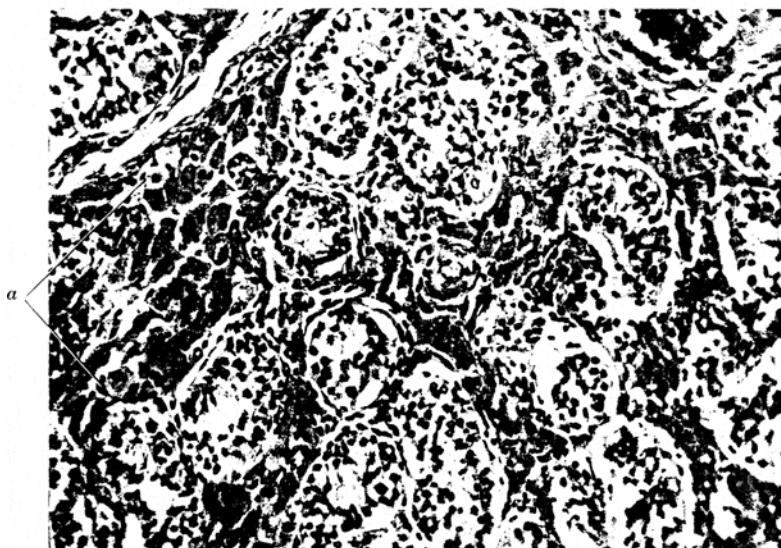


Abb. 5. Vergr. 200mal. Hoden. Massenhaft Zwischenzellen enthaltende Interstitien. Die meisten der hier getroffenen Zellen gehören der 2. Zellart (s. Text) an. a 1. Zellart.

und ovalen, chromatinreichem, dunkel gefärbtem Kern gebildet. Zwischen denselben, vornehmlich in den äußeren Zelllagen vereinzelt Genitalzellen (Spermionen). Diese sind groß, rund. Das besser fixierte und ziemlich scharf begrenzte Protoplasma umgibt einen großen, runden Kern. Die Spermionen sind sehr in der Minderzahl. In manchen Kanälchen fehlend sind sie jedoch in den meisten in vereinzelten Exemplaren nachweisbar. Ganz vereinzelt konnten kleine Blutbildungsherde im Zwischengewebe aufgefunden werden. Diese sind von *Mita* beschrieben, wurden von *K. Peter* u. a. nicht gesehen. Während der eine Hoden fast ganz frei von Blutungen war, wurden im Zwischengewebe des anderen Hodens ausgedehnte Blutungen beobachtet. Die Kanälchen des Nebenhodens fielen durch sehr helle, breite, die benachbarten, dunkler gefärbten Zylinderzellen zum Teil erdrückende Zellen auf.

*Diagnose.* Vermehrung der Zwischenzellen des Hodens.

*Thymus.* Ohne krankhaften Befund.

*Leber.* Reichlich Blutbildungsherde. Bei H.E.-Färbung sind die Leberzellen wasserhell, das Protoplasma ist teils überhaupt nicht, teils nur in Spuren und in Form vereinzelter netziger Fäden angefärbt. Bei Sudanfärbung findet man eine diffuse feintropfige Verfettung. Die *Bestsche* Carminfärbung läßt eine dichteste Speicherung der Zellen mit Glykogen erkennen. Leber sonst o. B.

*Diagnose.* Starke Glykogenspeicherung und diffuse feintropfige Verfettung der Leberzellen.

*Herz- und Skelettmuskulatur.* Zeigt ebenfalls bei Färbung mit *Bestschem Carmin* eine starke Speicherung von Glykogen in den Muskelfasern, sonst o. B.

*Nieren.* Bei H.E.-Färbung ohne krankhaften Befund. Bei Färbung mit *Bestschem Carmin* findet sich eine spärliche Speicherung von Glykogen in den Epithelien der Sammelröhren sowie in den Epithelien der Nierenbecken.

*Diagnose.* Geringfügige Glykogenspeicherung in den Epithelien der Sammelröhren und der Nierenbecken.

#### Ergebnisse früherer und der eigenen Untersuchungen.

Als gestaltlichen Ausdruck des vikariierenden Einsatzes der Pankreasinseln unseres Diabetikerkindes fanden wir eine starke Hypertrophie derselben. Berechnet man aus den Längen- und Breitendurchmessern der Inseln den mittleren Radius ( $= 127 \mu$ ), so verhält sich dieser zur Norm ( $= 54 \mu$ , die Zahlen von *Dubreuil* und *Anderodias* für normale Neugeborene als Grundlage genommen) wie 1:2,4. Dementsprechend betragen die Flächenverhältnisse 1:5,8, die Volumverhältnisse 1:14. Das Pankreas unseres Falles enthält also das 14fache an Inselmasse wie eine Bauchspeicheldrüse eines normalen Neugeborenen. Einige Beobachter, die über ähnliche Fälle berichten, glaubten neben einer Hypertrophie auch eine Hyperplasie der Pankreasinseln, d. h. eine zahlenmäßige Vermehrung derselben festgestellt zu haben, so *Gray* und *Feemster*, *Ehrlich*, *W. H. Gordon*, *Bauer* und *Royster* u. a. Diese Feststellungen beruhen zumeist nur auf Schätzungen mit dem Augenmaß, was zu Irrtümern Veranlassung geben dürfte. Die vergrößerten Inseln erscheinen, da in die Augen fallend, zugleich vermehrt. *Gray* und *Feemster* machen Zahlenangaben. In ihrem Fall zählten sie 184 Inseln auf 50 qmm im Gegensatz zu 64 Inseln auf die gleiche Fläche beim normalen Neugeborenen. Daraus schlossen sie eine Hyperplasie der Inseln. In Anbetracht der von *Seyfahrt* und *Nakamura* für die normale Bauchspeicheldrüse Neugeborener errechneten und meist als Norm angesehenen Zahl (550 Inseln pro 50 qmm) erscheinen die Werte von *Gray* und *Feemster* doch etwas zweifelhaft. Andere wie *Heiberg*, *Angyal*, *Dubreuil* und *Anderodias*, *Jakobson*, *Bown* und *Heilburn* finden keine Vermehrung der Inseln bzw. geringere Zahlenwerte. In unserem Fall entsprach die Inselzahl etwa der von *Seyfahrt* und *Nakamura* angegebenen Norm. In keinem der in der Literatur mitgeteilten Fälle wurde sie, soweit Zahlenangaben vorliegen, übertroffen. Wir lehnen daher eine Hyperplasie der Pankreasinseln beim vikariierenden Einsatz ab. Über die Histogenese der kompensatorischen Inselhypertrophie finden wir in den früheren Arbeiten nichts. Nur *Poursines* und *Cerati* weisen auf weniger klare und mehr intermediäre Zellkomplexe, die zwischen acinösen und Inselzellen stehen, hin. Eine periphere Bindegewebskapsel soll diese Gebilde individualisieren. Diese sei nicht immer vollständig und könne an einem Teil des Umfanges fehlen. Das endokrine Gewebe setze sich so direkt in exokrines Gewebe

fort, was zugunsten der Meinung von der möglichen Entstehung der Inseln aus den Acini spräche. Das enge nachbarliche Nebeneinander beider Pankreasparenchyme scheint uns dies jedoch noch nicht zu beweisen. Wie der Befund unserer histologischen Untersuchung ergibt, konnten wir den Nachweis eines direkten Überganges von exkretorischem Epithel in Inselepithel erbringen. Bezuglich der Histogenese der hypertrophenischen Inseln haben wir uns folgende Meinung gebildet: die Inseln entstehen aus den Gängen und hypertrophieren aus sich heraus. Durch die Reizwirkung des gesteigerten Insulinbedarfs beteiligen sich jedoch die Drüsenacini in hervorragendem Maße an der Hypertrophie, indem exkretorisches Epithel in inkretorisches Epithel umgewandelt wird. Ein Vorgang, der von *Laguesse* und später von *Neubert* schon für die normale Entwicklung der Pankreasinseln angenommen wurde, findet seine Bestätigung und ist hier unter pathologischen Umständen excessiv gesteigert. Ganze Drüsenläppchen können in Inselgewebe umgewandelt werden, wobei kleinere Inseln offenbar als Krystallisationspunkte dienen. Die Größe und Gestalt vieler Rieseninseln und die häufig noch zu findenden Reste von Drüsenacini an den Randbezirken mit direkten Übergangsbildern spricht für diese Annahme. Auch durch Zusammenfluß zweier oder mehrerer Inseln entstehen größere Komplexe von Inselgewebe. Meist verrät sich die Entstehung durch ihre Form (Kürbisform).

Über die Ursache der Hypertrophie der Inseln ist man sich allgemein im klaren. Es ist das diaplacentar hyperglykämisch gewordene Blut des Fetus, das als adäquater Reiz den Inselapparat zu vermehrter Produktion und damit zur Hypertrophie treibt. Hier erhebt sich nun eine wichtige Frage. Warum sind die Fälle von kompensatorischer Hypertrophie und vikariierendem Einsatz der fetalen Inseln und damit eine Besserung des Diabetes mellitus in der Schwangerschaft so selten, während eine Verschlechterung der Kohlehydratstoffwechsellage die Regel zu bilden pflegt. Müßten nicht unter den gleichen Verhältnissen der Hyperglykämie des kindlichen Blutes die fetalen Inseln in jedem Falle hypertrophisch werden? Systematische Untersuchungen über das Verhalten des Inselapparates bei Neugeborenen diabetischer Mütter gibt es meines Wissens nicht. Nur die Fälle mit vikariierendem Einsatz und kompensatorischer Hypertrophie wurden mitgeteilt. Könnte es nicht so sein, daß bei jeder Schwangerschaft einer Diabetikerin eine Hypertrophie der Inseln ausgelöst wird? Die in jedem Falle eintretende Verschlechterung der Kohlehydratstoffwechsellage wird zum kleinen Teil der Fälle von dem im Übermaß arbeitenden Inselgewebe gebessert, so daß die Verschlechterung des Diabetes latent bleibt oder eine Besserung eintritt. In dem anderen größeren Teil der Fälle wird Inselgewebe entweder nicht in genügendem Maße oder nicht in funktionstüchtigem Zustande gebildet, so daß die Verschlechterung manifest wird. Diese Frage bedarf noch näherer Untersuchung.

In der Krankengeschichte unseres Falles ist eine Besserung des Diabetes im 4. Monat der Schwangerschaft ausdrücklich und als auffallend vermerkt. Im 8. Monat trat durch Diätfehler eine Verschlechterung auf. Patientin wird erneut eingestellt. Vom 9. Monat bis zum Anfang des 10. Monates sinkt der Blutzucker bei gleichbleibender Insulinmedikation um 30 mg-%. Kurz vor der Geburt ist der Diabetes völlig latent. Bei sinkenden oder selbst bei fehlenden Insulingaben ist der Urin aceton- und zuckerfrei, das Retroplacentarblut weist einen Zuckerspiegel von 115 mg-% auf. Ein Tag post partum ist der Blutzucker wieder auf 330 mg-% hinaufgeschnellt. Diese Daten illustrieren in eindrucksvoller Weise das kompensatorische Eintreten der hypertrofischen und funktionstüchtigen fetalen Inseln. Im allgemeinen wird eine Besserung des Diabetes mellitus erst in der 2. Hälfte oder in den letzten beiden Monaten der Schwangerschaft angenommen. Diese Auffassung bedarf der Korrektur. Die Pankreasinseln können offenbar in gewissen Fällen schon sehr frühzeitig, bereits im 4. oder sogar schon im 3. Monat den mütterlichen Hormonmangel merkbar beeinflussen. So finden wir im Schrifttum einen von *Angyal* verzeichneten Fall, bei dem der vikariierende Einsatz im 3. Schwangerschaftsmonat in Erscheinung trat. Da im 3 Monate alten Fetus die in Entwicklung begriffenen Inseln bereits gut erkannt wurden (*Weichselbaum* und *Kytle, E. J. Kraus, Seyfarth, Nakamura u.a.*) erscheint ein Infunktions treten derselben durchaus möglich. *Angyal* glaubt, daß die Insulineinspritzung der Mutter bzw. das insulinhaltige mütterliche Blut ebenfalls fördernd auf die Inselentwicklung einwirkt, so daß durch eine Kumulation beider Wirkungen, Hyperglykämie und Insulinmedikation ein noch größerer Reiz auf die fetale Inselsubstanz ausgeübt wird. Auch in unserem Falle handelte es sich um eine mit Insulin behandelte, jedoch nicht völlig kompensierte Kranke. Bei normaler Einstellung der Mutter fällt dagegen das Eingreifen der kindlichen Inseln weg (*Duncan und Fetter*). Die Hyperglykämie als Anreiz ist notwendig.

Welches sind nun die gestaltlich faßbaren Auswirkungen des fetalen Hyperinsulinismus auf die Kohlehydratstoffwechselorgane des Kindes selbst? Merkwürdigerweise sind in den früheren Arbeiten keine Untersuchungen über diese Frage verzeichnet. Erwartungsgemäß fand sich in der Leber unseres Falles eine enorme Ablagerung von Glykogen. Die chemische Untersuchung (Chem. Abt. d. Patholog. Institutes) ergab einen Glykogengehalt von 7,32%, ein Wert, der infolge des postmortalen Glykogenschwundes noch zu niedrig ist. Neben der Glykogenspeicherung der Leber, die ihre Gewichtszunahme erklären dürfte<sup>1</sup>, ist außerdem eine diffuse feintropfige Verfettung derselben feststellbar. Offenbar wurde ein Teil des Glykogens in Fett umgewandelt. Aber auch Skelet- und Herzmuskulatur weisen einen starken Gehalt an Glykogen auf. Dieser

<sup>1</sup> Nach *Rössle* und *Roulet* beträgt das durchschnittliche Gewicht der Neugeborenenleber 134 g bei einem Körpergewicht von 3—3,4 kg.

Befund beweist die glykogenfixierende Wirkung des Insulins auch in der Muskulatur, zumal eine Hyperglykämie in den letzten beiden Monaten der Schwangerschaft nicht mehr vorhanden war. In den Nieren ist Glykogen in den Epithelien der Sammelröhren und des Nierenbeckens in Spuren histiochemisch nachweisbar. Wir erklären diesen Befund als Reste einer passageren alimentären Glykosurie, wahrscheinlich zur Zeit der Verschlechterung des mütterlichen Diabetes im 8. Monat. Die leichte, jedoch deutlich vorhandene Fettsucht des Kindes ist auf den veränderten Stoffwechsel zurückzuführen, der durch die Hyperglykämie bei gleichzeitigem Übermaß an Insulin gegeben ist.

Sollte ein solches Übermaß an fetalem Insulin, das imstande ist, den mütterlichen Diabetes vollständig zu kompensieren, nicht anatomisch erkennbare Veränderungen des übrigen inkretorischen Systems, etwa der kontrainsulären Gruppe machen? Die Untersuchungen hierüber sind in früheren Arbeiten meist spärlich und dürftig. Eingehendere Studien verdanken wir *Bauer* und *Royster* sowie *Poursines* und *Cerati*. Vielfach war auch eine Untersuchung der Organe wegen Maceration oder postmortaler Veränderungen nicht möglich. Einzig dastehend ist der Nebennierenbefund von *Gray* und *Feemster*. Sie fanden eine Vergrößerung der Markzellen mit Kernhypertrophie und Chromatinvermehrung. Einige Kerne waren bläschenförmig mit ringförmiger Anordnung des Chromatins. Außerdem waren in den Nebennieren verschiedene Nekrosen und Hämorrhagien vorhanden. *Jakobson* erwähnt, daß in seinem Falle die Nebennieren groß waren. Die zentralen Partien zeigten Autolyse mit Hämorrhagien. Das Mark soll spärlich gewesen sein, Erythropoese noch nachweisbar. *Ehrlich* konnte an den Nebennieren und an der Schilddrüse histologisch keinen krankhaften Befund erheben. Etwas atrophische Nebennieren findet *W. H. Gordon* in seinem 2. Fall, der Thymus soll etwa größer als normal gewesen sein. In seinem 3. Fall waren die Nebennieren postmortal verändert, Hypophyse und Schilddrüse waren normal, der Thymus  $1\frac{1}{2}$  mal so groß wie normal. *Bauer* und *Royster* untersuchten sämtliche innersekretorischen Organe mit Ausnahme von der Epiphyse und den Geschlechtsdrüsen. Auch sie konnten keine von der Norm abweichende Veränderungen feststellen. Von der Hypophyse wird vermerkt, daß sie zum größten Teil aus chromophoben Zellen bestand. Die Zahl der Eosinophilen sei vermehrt. Basophile Zellen fanden sich nicht. Der Fall von *Bauer* und *Royster* war als einziger mit einer Tetanie verbunden. Diese wurde auf einen Mangel an Nebenschilddrüsensubstanz zurückgeführt, histologisch konnte sie nicht geklärt werden. *Poursines* und *Cerati* bringen als einzige der früheren Autoren Gewichtsangaben, die uns für die Beurteilung der Organe, ob Hypo- oder Hyperplasie unerlässlich erscheinen. Es handelte sich bei ihrem Fall um eine 8 Monate alte Frühgeburt von 4900 g Gewicht. Der Blutzucker der Mutter war während der Schwangerschaft durchschnittlich hoch, stieg jedoch nach

der Geburt noch wesentlich, fast auf das Doppelte an. Die Hypophyse wog 0,15 g. In zahlreichen Zellzügen überwogen die eosinophilen Zellen, die Basophilen waren weniger zahlreich. Die Ungleichheit der Kerngröße — die Kerne häufig von nierenförmiger Gestalt — wird als Zeichen der Progression aufgefaßt. Die Nebennieren, 11 g wiegend, zeigten eine besonders ansehnliche Zona glomerulosa. Das Aussehen der Glomeruli war regelmäßig, das Zellprotoplasma basophil. Keine besondere Veränderung des Markes. Aus den Gewichtsverhältnissen diagnostizierten *Poursines* und *Cerati* eine Hyperplasie von Hypophyse und Nebennieren. Sie glaubten damit eine wichtige, morphologisch faßbare Wechselbeziehung zwischen Inselapparat einerseits und Hypophyse und Nebennieren andererseits festgestellt zu haben. Ihr Fall stelle das Gegenstück zum Diabetes mellitus des Erwachsenen dar. Bei diesem findet sich nach *E. J. Kraus* meist, wenn auch nicht als beständiger Befund, eine Atrophie der Hypophyse und Nebennieren. In der Hypophyse nimmt die Zahl und Größe der Eosinophilen ab. Die Eosinophilen zeigen regressive Veränderungen. *Poursines* und *Cerati* fassen die Hyperplasie von Hypophyse und Nebennieren als direkte Folge des Hyperinsulinismus auf. Demgegenüber stellen wir fest: die Hypophyse ist nicht hypertrophisch, im Verhältnis zum Gesamtkörpergewicht erreicht sie nicht ganz das normale Gewicht. Ähnliches gilt für die Nebennieren. Die angegebenen Zahlen für das Gewicht der Nebennieren, wie überhaupt der endokrinen Organe Neugeborener und Feten gehen stark auseinander. Als Vergleichszahl für die Nebennieren zitieren *Poursines* und *Cerati* die sehr niedrige Zahl von *Ganfini* (4 g für Neugeborene, *Mühlens* gibt 10 g an, *Rössle* und *Roulet* 6,22 g, sämtliche Zahlen für Neugeborene). *Gundobin* errechnete das Nebennierengewicht für einen Fetus vom 8. Monat auf 7 g, vom 9. Monat auf 9,8 g. Die Nebennieren sollen beim Neugeborenen 0,2—0,3% des Gesamtgewichtes betragen. Daraus ergibt sich für den Fall von *Poursines* und *Cerati* für die Nebennieren ein Sollgewicht von 9,8—14,7 g. Der hypertrophische Charakter der Nebennieren erscheint daher zumindest als zweifelhaft. Absolut genommen erscheinen Hypophyse und Nebennieren für einen 8 Monate alten Fetus stark entwickelt. Dies ist jedoch keine unmittelbare Insulinwirkung, wie *Poursines* und *Cerati* wollen, sondern die Folgen des veränderten Stoffwechsels, der in gleicher Weise zu einer stärkeren Entwicklung des Gesamtkörpers wie der endokrinen Drüsen führt.

Die übrigen innersekretorischen Organe unseres eigenen Falles histologisch und gewichtsmäßig betrachtet, zeigen nur bezüglich der Schilddrüse und des Hodens Besonderheiten. Die mikroskopisch normale Schilddrüse des 4000 g schweren Neugeborenen wiegt 1,0 g. Wenn die Werte für die Durchschnittsgewichte der Schilddrüse Neugeborener auch sehr schwanken (1,5—2,0—3,0 g), so erscheint die Schilddrüse unseres Falles doch eher eine geringe Hypoplasie aufzuweisen. Der Hoden mit

Tabelle 1.

Normal	Durchmessergrößen der Pankreasinseln		
	durchschnittl. Durchmesser in $\mu$	größerer Durchmesser in $\mu$	kleinerer Durchmesser in $\mu$
<i>Normale ältere Feten und Neugeborene:</i>			
Nach <i>Seyfarth</i> . . . . .	70—80		
Kinder und Erwachsene nach Angaben <i>Heibergs</i> . . . . .	121		
Normale Neugeborene nach <i>Dubreuil</i> und <i>Anderodias</i> . . . . .	116 $\times$ 110	147 $\times$ 126	66 $\times$ 55
Normale Neugeborene auf Grund von 6 Fällen nach <i>Gray</i> und <i>Feeemster</i> . . . . .	116 $\times$ 102	206 $\times$ 198	55 $\times$ 50
Normale Frühgeborenen, mens 8., auf Grund von 8 Fällen nach <i>Angyal</i> . . . . .	94 $\times$ 71	189 $\times$ 140	40 $\times$ 35
<i>Diabetikerfeten und Neugeborene:</i>			
Eigener Fall . . . . .	286 $\times$ 221	704 $\times$ 458	71 $\times$ 53
<i>Dubreuil</i> und <i>Anderodias</i> . . . . .	290 $\times$ 212	394 $\times$ 335	206 $\times$ 169
<i>Gray</i> und <i>Feeemster</i> . . . . .	213 $\times$ 182	726 $\times$ 324	104 $\times$ 104
<i>Angyal</i> . . . . .	172 $\times$ 154	562 $\times$ 265	62 $\times$ 47
<i>Heiberg</i> . . . . .	150 $\times$ 210		

seinen massenhaft Zwischenzellen enthaltenden, breiten Interstitien verrät sonst deutliche fetale Form. Die Hypophyse, deren Gewicht uns leider fehlt, zeigte mit dem Augenmaß gemessen keine Größenunterschiede gegenüber der Norm. An ihr konnten wir in Übereinstimmung mit *Bauer* und *Royster* sowie *Poursines* und *Cerati* reichlich eosinophile Zellen feststellen. Diesem Umstand legten wir keine besondere Bedeutung bei, da zahlreiche Eosinophile in der Hypophyse Neugeborener ein normaler Befund sind. Nach *Stämmler* betragen sie mit den Übergangszellen  $\frac{1}{4}$  der Gesamtzahl, während basophile Zellen normalerweise fehlen oder sehr spärlich sind. Als Ergebnis unserer Untersuchung finden wir also

Tabelle 2. Zahlenmäßige Verteilung der Durchmessergrößen von 50 wahllos herausgegriffenen Pankreasinseln beim normalen Neugeborenen, beim Erwachsenen und beim Diabeterkind.

	unter 125	126	126	176	226	276	326	376	426	476	526	576	626	über 675	Durch- schnitt $\mu$
Normaler Neugeborener nach <i>Heiberg</i> (längerer Teil)	6	13	15	9	6	—	1	—	—	—	—	—	—	—	137
Erwachsene nach <i>Heiberg</i>	12	18	12	5	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—	121
Diabeterkind (Korpus- und Schwanzteil), eigener Fall	3	5	8	6	2	8	3	6	5	—	1	1	1	1	286

eine eher hypoplastische Schilddrüse und einen an Zwischenzellen ungewöhnlich reichen Hoden. Stehen diese Befunde in einem Zusammenhang mit dem fetalen Hyperinsulinismus? Diese Frage läßt sich nicht ohne weiteres beantworten. Die Hypoplasie der Schilddrüse ist so gering, wenigstens für Berliner Verhältnisse, daß sie als an der Grenze der Norm anzusehen ist, und der Hoden bietet insofern das Bild der Unterentwicklung, als beim reifen Neugeborenen die vorher reichlicheren Zwischenzellen spärlich zu sein pflegen. Gewichtsbestimmungen der Schilddrüse sowie histologische Untersuchungen der Hoden bei fetalem Hyperinsulinismus, die wir zum Vergleich heranziehen könnten, fehlen in der Literatur vollständig. Nur systematische, die Organgewichte genau berücksichtigende Untersuchungen können diese Frage einer Wechselbeziehung klären. Thymus, Nebennieren und Hypophyse zeigen keine oder zumindest keine konstanten Veränderungen, wie aus früheren und der eigenen Untersuchung hervorgeht. Daraus darf man unseres Erachtens schließen, daß der Hyperinsulinismus im wesentlichen ohne anatomisch erkenntbare Beeinflussung dieser und wahrscheinlich auch der anderen innersekretorischen Drüsen wirksam ist. Da die Fälle kompensatorischer Inselhypertrophie selten und meist ungenügend bearbeitet sind, erscheint jede weitere die genannten Faktoren berücksichtigende Mitteilung wünschenswert.

#### Zusammenfassung.

An Hand eines Falles von kompensatorischer Inselhypertrophie bei einem Neugeborenen einer diabetischen Mutter wird die Histogenese derselben, die Beziehungen des fetalen Hyperinsulinismus zu den Zuckertstoffwechselorganen und den inkretorischen Drüsen untersucht. An der Inselhypertrophie sind die Drüsenacini beteiligt, indem diese sich direkt in Inselgewebe umwandeln können. Eine zahlenmäßige Vermehrung der Inseln beim vikariierenden Einsatz wird abgelehnt. Leber, Skelet- und Herzmuskulatur zeigen eine starke Glykogenablagerung. Das spurenweise auch in Epithelien der Nierensammelröhren und der Nierenbecken nachgewiesene Glykogen wird als Rest einer passageren Glykosurie des Kindes zur Zeit der vorübergehenden Verschlechterung des mütterlichen Diabetes während des 8. Monates aufgefaßt. Als Ergebnis der Untersuchung etwaiger anatomisch erkennbarer Wechselbeziehungen zwischen Inselapparat und übrigem inkretorischem System wird eine schwach hypoplastische Schilddrüse und ein unterentwickelter fetaler Hoden gefunden. Die anderen inkretorischen Organe zeigen weder histologisch noch gewichtsmäßig eine Abweichung von der Norm. Aus den früheren und der eigenen Untersuchung wird angenommen, daß der fetale Hyperinsulinismus wahrscheinlich ohne anatomisch faßbare Veränderungen der übrigen innersekretorischen Drüsen wirksam ist.

### Literatur.

*Angyal, F.:* Zbl. Path. **66**, 209 (1936). — *Bauer, J. T. and H. A. Royster:* Bull. Amer. Clin. Labor., Pennsylvania **3**, Nr 6, 109 a, Nr 14, 109 (1937). — *Bensley:* Zit. nach *Poursines* und *Cerati*. — *Billmann u. R. Engel:* Klin. Wschr. **1939 I**, 599. — *Bowen u. Heilburn:* Zit. nach *Bauer* und *Royster*. — *Carlson and A. Ginsburg:* Amer. J. Phys. **36**, 217 (1915). — *Coulon:* Zit. nach *Wetzel*: Im Handbuch der Anatomie des Kindes, 1938. — *Dubreuil:* Zit. nach *Poursines* und *Cerati*. — *Dubreuil et Anderdias:* C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 1490 (1920). — *Duncan and Fetter:* Amer. J. med. Sci. **187**, 347 (1934). — *Ehrlich, W.:* Klin. Wschr. **1934 I**, 584. — *Ekkes:* Zit. nach *Wetzel*: Im Handbuch der Anatomie des Kindes, 1938. — *Gray and Feemster:* Arch. of Path. **1** (1926). — *Gordon:* Zit. nach *Bauer* und *Royster*. — *Gundobin:* Zit. nach *Wetzel*: Im Handbuch der Anatomie des Kindes, 1938. — *Helbmuth:* Arch. Gynäk. **128**, 11 (1926). — *Heiberg:* Virchows Arch. **287**, 629 (1933). — *Holzbach:* Zbl. Gynäk. **1926**, 11. — *Jakobson:* Zit. nach *Bauer* und *Royster*. — *Kraus, E. J.:* In *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2, 1929. — *Lagunesse:* Zit. nach *E. J. Kraus*. — *Lucien und George:* Zit. nach *Wetzel*: Im Handbuch der Anatomie des Kindes, 1938. — *Mita:* Zit. nach *K. Peter*. Im Handbuch der Anatomie des Kindes, 1938. — *Mühlens:* Zit. nach *Wetzel*: Im Handbuch der Anatomie des Kindes, 1938. — *Nakamura:* Zit. nach *E. J. Kraus*: In *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2, 1929. — *Neubert:* Zit. nach *E. J. Kraus*: In *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2, 1929. — *Peter, K.:* Handbuch der Anatomie des Kindes, 1938. — *Pitamada, Aron u. F. M. Allen:* Zit. nach *E. J. Kraus*: In *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2, 1929. — *Poursines et Cerati:* Ann. Anat. et Path. **16**, 673 (1939). — *Rössle u. Roulet:* Zit. nach *Wetzel*: Im Handbuch der Anatomie des Kindes, 1938. — *Seyfahrt:* Zit. nach *E. J. Kraus*: In *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2, 1929. — *Stimmle:* Zit. nach *K. Peter*: Im Handbuch der Anatomie des Kindes, 1938. — *Thomas:* Im Handbuch der inneren Sekretion von *Hirsch*, Bd. II/2, 1933. — *Weichselbaum u. Kyrie:* Zit. nach *E. J. Kraus*: In *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. V/2, 1929.